

Биологические аспекты действия ионизирующих излучений на организмы.

Нужно изучать биологические эффекты ионизирующего излучения для защиты самих себя и других биологических видов от его вредного воздействия, получая в то же время максимальную пользу от применения рентгеновского излучения и явления радиоактивности.

Биологические эффекты ионизирующих излучений наблюдаются после поглощения исключительно малого количества энергии.

Облучение **летальной** для млекопитающих **дозой ~10 Гр** эквивалентно повышению их температуры **на ~0,01°C** (Для человека — тепловой эффект менее, чем от чашки теплого чая). **Самый незначительный ожог сопровождается передачей большего количества энергии.** Количество тепла, поглощенного в теле человека массой 70 кг, составляет при этом **167 кал.**

Н.В. Тимофеев-Рессовский — **основной радиобиологический парадокс** — **несоответствие между малостью поглощенной энергии и крайней степенью выраженности реакций биологического объекта вплоть до летального эффекта.**

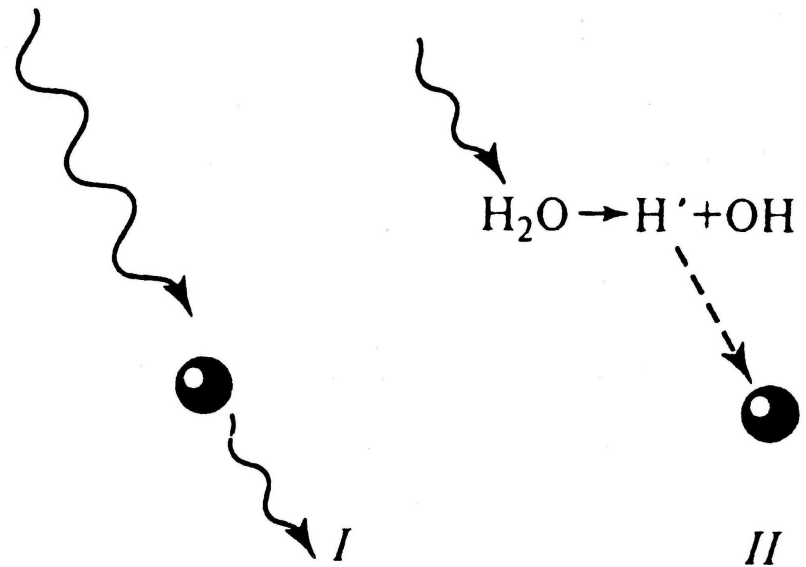
В экологическом плане нет других поллютантов, «равно эффективно» воздействующих на макромолекулы, фаги, вирусы, простейшие, клеточные, тканевые и органные культуры, многоклеточные растительные и животные организмы, на человека, популяции и биоценозы.

Проблема — непосредственно наблюдаемые на молекулярном уровне или уровне структур клетки результаты часто приходится экстраполировать на высшие уровни.

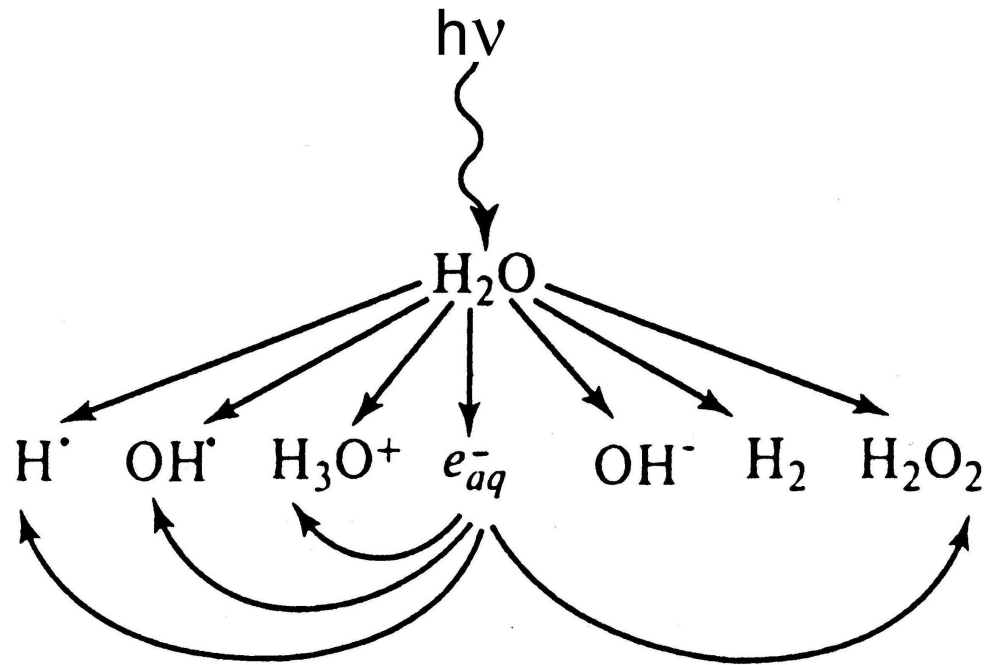
Ионизацию молекул («мишеней») принято называть **прямым действием радиации**. Даже при летальной дозе ~ 10 Гр только ничтожная доля $\sim 5 \cdot 10^{-8}$ от общего числа атомов и молекул, образующих клетку организма человека, оказывается затронутой процессом ионизации.

(Так как до 90 % вещества клеток человека составляет вода, то для ориентировочных оценок положим, что вся клетка состоит из молекул H_2O . Следовательно, в 1 см^3 (1 г таких клеток) находится $3,3 \cdot 10^{22}$ молекул, а в клетке размером ~ 10 мкм $3,3 \cdot 10^{13}$ молекул. При дозе 10 Гр в одной клетке поглощается энергия $\sim 10^{-11}$ Дж ($6,24 \cdot 10^7$ эВ). При средней потере энергии на ионизацию 40 эВ в 1 клетке произойдет $\sim 1,6 \cdot 10^6$ актов ионизации. Таким образом, за полное время облучения только $\sim 5 \cdot 10^{-8}$ от общего количества молекул будет ионизировано).

Продукты радиолиза (Радиолизом называются любые химические превращения, протекающие при поглощении веществом энергии ионизирующего излучения. Вещества, образующиеся в результате радиолиза, называются продуктами радиолиза) **воды реагируют как между собой, так и с макромолекулами клетки, приводя к разрушению последних**. Этот путь лучевого поражения жизненно важных структур клетки носит в радиобиологии название **косвенного механизма действия излучения**. Основное повреждение макромолекулам клетки наносят теперь **свободные радикалы** — продукты радиолиза.



- Черный шарик — мишень в клетке. I — прямое, а II — косвенное действие ионизирующего излучения на клетку. Волнистой стрелкой обозначены падающее и рассеянное излучения; - - - — диффузия свободных радикалов к молекулам-мишеням.



- Радиоллиз воды под действием излучения с энергией $h\nu$ и его продукты. Стрелки внизу указывают возможные реакции с участием гидратированного электрона.

Выделение энергии ионизирующих излучений в ключевых структурах, в первую очередь в ДНК, т. е. **«прямое действие» излучений, ответственно только за 10—20% лучевого поражения.**

«Косвенное действие» радиации, при котором поражение критических структур осуществляется продуктами радиолиза окружающей их воды, ответственно за **80—90% лучевого поражения.**

То, что косвенное действие радиации ответственно за большую часть повреждений биомолекул, открывает возможность усиливать или ослаблять действие радиации с помощью химических модификаторов.

Существование клетки было бы невозможным, если бы она не обладала системами репарации ДНК.

Тяжесть поражения клетки с увеличением доли двойных разрывов возрастает. При дозе ~2 Гр в клетке происходит около полумиллиона актов ионизации, что вместе с последствиями радиолиза приводит к гибели от 10 до 90% клеток разных тканей человека.

Поражение ДНК соматических клеток лежит в основе радиационной гибели самой облученной клетки, а также длительного нарушения деления ее потомков и их злокачественного перерождения, а при поражении ДНК зародышевых клеток — и генетических последствий в потомстве.

Классическим проявлением лучевого поражения клеток являются хромосомные aberrации (перестройки). Они были обнаружены в самом начале радиобиологических исследований и отражают образование разрывов молекулы ДНК и дефекты ее репарации. Разрывы приводят к фрагментации хромосомы.

Хромосомные aberrации используют для оценки поглощенных доз при облучении человека.

В настоящее время основным количественным критерием лучевого поражения клеток является степень утери клетками клоногенной активности, способности к образованию видимых глазом макроколоний.

Радиочувствительность является кардинальным понятием всегда, когда мы анализируем последствия действия ионизирующих излучений на био- и экосистемы. Уже в конце 19 — начале 20 столетия стало ясным, что любой живой объект может быть убит этими излучениями. Разные клетки, ткани, органы или организмы характеризуются своей восприимчивостью к воздействию — своей **видовой радиочувствительностью**.

В пределах одного вида радиочувствительность разных популяций может сильно различаться.

Проблема радиочувствительности занимает центральное место в радиобиологии и радиозэкологии.

В качестве меры радиочувствительности удобно использовать величину, обратную отношению доз ионизирующего излучения, вызывающих количественно равные специфические эффекты (одного типа) в сравниваемых системах. Пусть N — число выживших клеток из общего их начального количества — N_0 . Снижение выживаемости с возрастанием дозы описывается выражением вида

$$N = N_0 \exp(-D/D_{37}),$$

где D_{37} — доза, при которой доля живых клеток уменьшается в сравнении с исходной в **е раз**. (При этой дозе радиации 37% от исходного количества биообъектов оказываются непораженными (сохранившими свои исходные свойства), а 63% клеток погибает)

Значения D_{37} применяют в радиобиологии для определения

радиочувствительности (S) биосистем: $S = 1/D_{37}$, т. е. под радиочувствительностью биообъектов понимают меру чувствительности их к действию ионизирующего излучения.

Для большинства радиозэкологических задач в качестве интегрального критерия радиочувствительности обычно используют либо непосредственно изменение выживаемости изучаемых объектов в результате облучения в определенных дозах, либо такие количественные показатели поражения, которые в данном диапазоне доз однозначно связаны определенным соотношением с выживаемостью.

В экологии наиболее часто с этой целью используют величину $ЛД_{50/30}$ — так называемую летальную дозу, вызывающую гибель 50% животных за 30 дней.

Наиболее низкой радиочувствительностью (или иначе — высокой радиорезистентностью) обладают бактерии *Micrococcus radiodurens* (**микрококк радиорезистентный**), обнаруженные в канале ядерного реактора, где поглощенная доза за сутки составляла $\sim 10^6$ Гр. В этих условиях бактерии не только не погибали, но и продолжали размножаться.

Значения ЛД₅₀ для разных биологических видов.

Биологический вид	Доза, Гр	Биологический вид	Доза, Гр
Овца	1,5 – 3	Птицы	8 – 20
Осел	2,0 – 4	Рыбы	8 – 20
Собака	2,5 – 3,0	Кролик	9 – 10
Человек	2,5 – 4	Хомяк	9 – 10
Обезьяны (разных видов)	2 – 6	Змеи	80 – 200
		Насекомые	10 – 100
Мыши разных линий	6 – 15	Растения	10 – 1500
Крысы разных линий	7 – 9	Простейшие	1000 – 3000

Т. о. мерой количественной оценки радиочувствительности является доза облучения, при которой возникает регистрируемый эффект.

При сравнении радиочувствительности различных биологических систем (например клеток, тканей или животных) должны использоваться адекватные критерии — в одинаковой мере легко регистрируемые в сравниваемых системах.

К проблеме изменения радиочувствительности в нужном для человека направлении было всегда приковано внимание ученых. Наиболее активно проблема модификации радиочувствительности начала развиваться после 1945 г. в связи с интенсивными испытаниями ядерного оружия, когда возникла реальная угроза возникновения массовых лучевых поражений человека. Внимание ученых в тот период времени было привлечено к поиску средств противолучевой защиты.

Затем **общим направлением исследований стало ослабление или усиление радиочувствительности в зависимости от поставленной задачи.** Были развиты такие методы, как изменение выхода первичных радиационно-химических реакций, дезактивация свободных радикалов и других активных продуктов радиолиза, активация или ингибирование репарационных процессов...

Модификацию радиобиологических эффектов стали осуществлять на разных уровнях организации клетки, **вторгаясь в разные этапы формирования лучевого поражения.**

В 1909 г. было обнаружено явление усиления лучевого поражения организмов в присутствии кислорода (при повышении его концентрации) по сравнению с поражением при облучении в условиях гипоксии или аноксии. Сейчас **кислородным эффектом** принято называть **явление зависимости тяжести лучевого поражения от содержания кислорода в окружающей клетки среде**.

Кислород влияет на радиочувствительность вследствие его высокого сродства к электрону. Он легко присоединяется к макромолекулам ДНК в местах разрывов межатомных связей, вызванных ионизацией. **Присоединение кислорода снижает эффективность работы систем репарации ДНК**.

Кислород является не единственным модификатором. Имеются различные модификаторы лучевого поражения (**радиомодификаторы**), различающиеся по своей физической и химической природе.

Для оценки радиомодифицирующего эффекта используют разные критерии. Наиболее употребительным является **фактор изменения дозы (ФИД)** — **отношение равноэффективных доз в опыте и контроле**; при этом как при усилении, так и при ослаблении лучевого эффекта берется **отношение большей дозы к меньшей**. Если радиомодифицирующий эффект обусловлен кислородом, то говорят о **коэффициенте кислородного усиления (ККУ)**. Значение ФИД (ККУ) может достигать нескольких единиц.

Радиомодифицирующий эффект кислорода зависит от ЛПЭ излучений. Эффект максимален при действии редкоионизирующих излучений (ЛПЭ в диапазоне 1—2 кэВ/мкм) и исчезает при ЛПЭ ~150 кэВ/мкм.

Т. о. и в области противорадиационной защиты, ЛПЭ оказывается удобной физической характеристикой качества излучения и радиомодифицирующий эффект зависит от ЛПЭ.

В радиобиологии для количественной оценки качества излучения было введено понятие **относительной биологической эффективности** (ОБЭ). **ОБЭ** — это отношение поглощенной дозы образцового излучения — D_0 , вызывающего определенный биологический эффект, к поглощенной дозе данного излучения — D_x , вызывающего тот же биологический эффект:

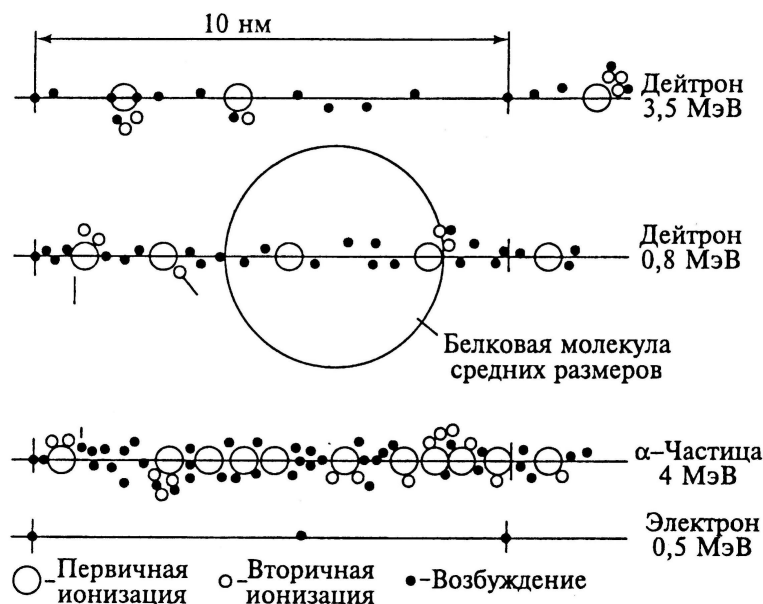
$$\text{ОБЭ} = D_0 / D_x ().$$

(В качестве образцового излучения принимают рентгеновское излучение с граничной энергией фотонов 200 кэВ.)

ОБЭ зависит от многих факторов и определяется в конкретных условиях радиобиологического эксперимента. **Если ЛПЭ характеризует существенные физические аспекты излучений, то ОБЭ призвана сделать это же в биологическом плане.** Естественно, что они должны быть связаны между собой.

В первом приближении можно считать, что при тщательном соблюдении экспериментальных условий для сравниваемого эффекта ОБЭ зависит только от ЛПЭ. Т. к. ЛПЭ связана с проникающей способностью ионизирующих излучений, то точная оценка ОБЭ может быть сделана лишь с учетом особенностей распределения дозы в облучаемом биообъекте.

Корректные оценки ОБЭ и ее зависимость от ЛПЭ получены лишь в тех случаях, когда в качестве системы изучения используют клетки или другие мелкие объекты, в которых **энергия излучения распределяется равномерно по всему объему**. На рис. схематически представлено распределение актов ионизации вдоль треков заряженных частиц различной природы и энергии в **микрообъеме** (от поражения которого зависит проявление регистрируемой реакции). Видно, что эффективный объем может совсем не поражаться, если речь идет о редкоионизирующем излучении.

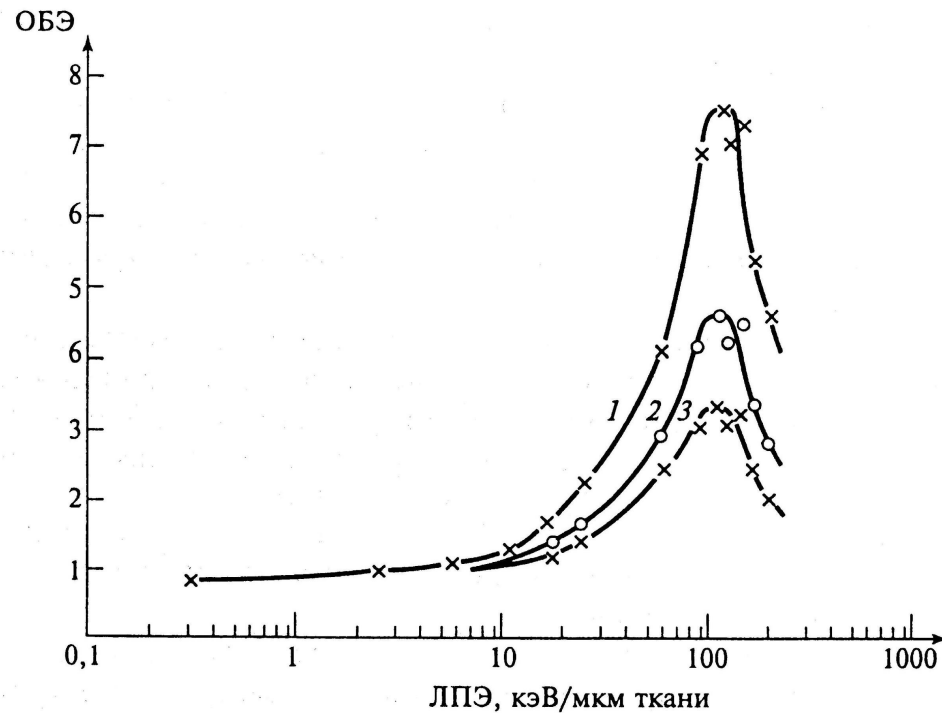


- Отрезки траекторий различных заряженных частиц, дающие представление о распределении актов ионизации и возбуждения.

Величина ОБЭ зависит не только от вида излучения и его ЛПЭ, но и от исследуемого эффекта, а также от величины и мощности дозы, до- и пострадиационные условия, от режим фракционирования, от наличия, дефицита или отсутствия кислорода.

С ростом ЛПЭ повышается поражаемость клеток и снижается их способность к восстановлению. Соотношение ЛПЭ и ОБЭ имеет максимум. Заметный рост ОБЭ начинается с ЛПЭ, равной 10 кэВ/мкм, достигает максимального значения при ЛПЭ ~100 кэВ/мкм, а с последующим увеличением ЛПЭ резко падает. Это демонстрируют экспериментальные зависимости выживаемости клеток человека, см. рис. Видно, что величина ОБЭ зависит от степени поражения, снижаясь с увеличением степени поражения. При 80-90%-ных уровнях выживаемости клеток почки человека ОБЭ составляет ~8, а при 1-10%-ной выживаемости всего ~3.

Это обусловлено тем, что гибель клетки происходит после поглощения достаточного количества энергии в ее критическом объеме. С ростом ЛПЭ вероятность поражения увеличивается, но после некоторого значения ЛПЭ наступает насыщение, и каждая последующая частица теряет энергию уже в пораженной клетке.



- Зависимости выживаемости клеток почки человека — (ОБЭ) от ЛПЭ. Кривые 1, 2 и 3 отражают соответственно 80, 10 и 1 % выживаемости этих клеток.
- Определения коэффициентов ОБЭ в экспериментах на относительно крупных животных, в большинстве случаев теряют смысл, так как при этом не может быть обеспечена адекватность условий опытов** и прежде всего равномерность распределения поглощенных доз в тканях для разных видов излучений.

В настоящее время концепция ОБЭ используется в тех случаях, когда могут быть строго учтены все условия эксперимента, а различия в биологическом действии сравниваемых видов излучения определяются лишь свойствами последних. Во всех остальных случаях (**сюда же входят все практически важные случаи**) знание величины поглощенной дозы недостаточно для точного предсказания ни степени тяжести, ни вероятности возникновения эффектов поражения.

Для целей радиационной защиты вместо отношения доз, индуцирующих одинаковый биологический эффект, т. е. **ОБЭ**, **ввели отношения доз, индуцирующих равные эффекты** (независимо от механизма их возникновения). Эти отношения получили наименование — **взвешивающие коэффициенты** для отдельных видов излучения (**W_R**).

W_R являются регламентированными величинами, устанавливаемыми специальными научными комиссиями на основании медицинских и радиобиологических данных и предназначенными для контроля радиационной опасности. По мере накопления и уточнения данных значения W_R для различных видов излучений могут быть пересмотрены. Являясь основой при установлении норм, обеспечивающих радиационную безопасность, **значения W_R в России узакониваются ГОСТом и нормами радиационной безопасности.**

Взвешивающие коэффициенты **W_R** для отдельных видов излучения, необходимые для расчета эквивалентной дозы приведены в таблице.

Вид излучения	W_R
Фотоны любых энергий	1
Электроны и мюоны любых энергий	1
Нейтроны: с энергией менее 10 кэВ	2
от 10 кэВ до 100 кэВ	4
от 100 кэВ до 2 МэВ	12
от 2 МэВ до 20 МэВ	8
более 20 МэВ	5
Протоны с энергией более 2 МэВ, кроме протонов отдачи	5
Альфа-частицы, осколки деления, тяжелые ядра	20

В конечном итоге для целей радиационной защиты была введена так называемая **эквивалентная доза**, которая лучше, чем поглощенная доза, коррелирует с возможными неблагоприятными последствиями профессионального облучения. Эквивалентная доза ($H_{T,R}$) это поглощенная доза в T -ом органе или ткани, умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент для данного вида излучения, W_R :

$$H_{T,R} = W_R \times D_{T,R} \quad (1),$$

где $D_{T,R}$ — средняя поглощенная доза в органе или ткани T , а W_R — взвешивающий коэффициент для излучения R . При воздействии различных видов излучения с различными взвешивающими коэффициентами эквивалентная доза определяется как сумма эквивалентных доз для этих видов излучения. Единица эквивалентной дозы названа по имени шведского ученого Р. Зиверта — зивертом (**Зв**). Внесистемной единицей эквивалентной дозы является **бэр**. Он равен сотой части 1 Зв. При дозе 1 Зв и взвешивающем коэффициенте W_R поглощенная энергия равна $1/W_R$ Дж/кг.

Дадим окончательное определение W_R . Коэффициент качества есть зависящий от ЛПЭ коэффициент, на который надо умножить поглощенную дозу, чтобы для целей противорадиационной защиты биологический эффект облучения людей выражался в одной и той же мере независимо от вида излучения.

Разные органы одного организма облучаются, как правило, по-разному. Для точного предсказания степени тяжести или вероятности возникновения эффектов радиационного поражения помимо понятия эквивалентная доза потребовалось ввести и понятие эффективная доза. Эффективная доза при неравномерном по органам и тканям облучении организма равна такой эквивалентной дозе при равномерном облучении, при которой риск неблагоприятных последствий для человека в целом оказывается тем же самым, что и при данном неравномерном облучении.

Эффективная доза — величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов с учетом их радиочувствительности. Она представляет сумму произведений эквивалентной дозы в органах H_T , на соответствующие взвешивающие коэффициенты для данных органов или тканей:

$$E = \sum W_T \times H_T \quad (1),$$

где H_T — эквивалентная доза в ткани T , а W_T — взвешивающий коэффициент для ткани T .

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов — это множители эквивалентной дозы в органах и тканях, используемые в радиационной защите для учета различной чувствительности разных органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации.

Единица эффективной дозы — зиверт (Зв). Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы представлены в табл.

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов согласно НРБ-99.

Орган или ткань человека	Взвешивающие коэффициенты, W_T
Гонады	0,20
Костный мозг (красный)	0,12
Толстый кишечник	0,12
Легкие	0,12
Желудок	0,12
Мочевой пузырь	0,05
Грудная железа	0,05
Печень	0,05
Пищевод	0,05
Щитовидная железа	0,05
Кожа	0,01
Клетки костных поверхностей	0,01
Остальное	0,05

"Остальное" включает в себя надпочечники, головной мозг, экстрагенокальный отдел органов дыхания, тонкий кишечник, почки, мышечную ткань, поджелудочную железу, селезенку, вилочковую железу и матку. Если один из этих органов или тканей получает эквивалентную дозу, превышающую самую большую дозу, полученную любым из двенадцати органов или тканей, для которых определены взвешивающие коэффициенты, следует приписать этому органу или ткани взвешивающий коэффициент равный 0,025, а оставшимся органам или тканям из рубрики "Остальное" приписать суммарный коэффициент, равный 0,025.

Числовые значения взвешивающих коэффициентов устанавливаются на основе коэффициентов риска, которые, в свою очередь, выводятся из данных радиобиологических и медицинских исследований. **Концепция эффективной дозы в аспекте радиационной безопасности исходит из признания линейной беспороговой модели радиационного действия.**

Понятия эквивалентной и эффективной доз и взвешивающие коэффициенты применяют только для целей радиационной защиты при достаточно низких дозах излучения. То есть тогда, когда различия в эффективности редко- и плотноионизирующих излучений проявляются особенно ярко. **При больших дозах** (свыше 10 предельно допустимых доз) **используют поглощенную дозу**, выраженную в Грехах, и **соответствующие рассматриваемым видам излучения коэффициенты ОБЭ**, которые меньше взвешивающих коэффициентов.

Полезной величиной для многих оценок оказывается **коллективная эффективная доза**, которая представляет собой произведение средней эффективной дозы по группе людей на число индивидуумов в этой группе. Она является **мерой радиационного воздействия на население или группу лиц**.

Ее определение не включает четкого указания времени, за которое получена доза. Тем не менее, ее часто рассматривают как меру коллективного риска возникновения стохастических эффектов облучения, а единицей измерения является человеко-зиверт (**чел-Зв**).

Имея некоторые представления о процессах, происходящих в результате облучения систем клеток, и с радиомодификацией этих процессов, мы перейдем к рассмотрению последствий воздействия излучений на организмы млекопитающих (высшие организмы).

В дозиметрии сразу возникла **проблема** — **трудность** (невозможность) **прямой экстраполяции данных полученных на клетках на весь организм** в связи с особенностями лучевых реакций целостного организма.

Клетки, находясь в составе ткани, в значительной степени **зависимы и друг от друга, и от окружающей среды**.

При решении этой проблемы используются следующие положения:

- 1.** Критической мишенью радиационного поражения клетки является ДНК.
- 2.** Благодаря ферментативной репарации ДНК в определенном диапазоне доз радиационные поражения клетки могут быть обратимыми.
- 3.** Радиационное повреждение клетки может быть как ослаблено, так и усилено с помощью различных модифицирующих агентов.
- 4.** Доза излучения определяет интенсивность проявления радиобиологических эффектов. Обычно с ростом дозы поражение усиливается.
- 5.** Тяжесть последствий облучения при фиксированной дозе уменьшается при пролонгировании радиационного воздействия во времени благодаря более полной реализации восстановительных процессов.

Два обстоятельства оказываются теперь особенно важными.

1. ткани или органы нельзя рассматривать как простую совокупность клеток. Ситуация как и в экологии, где экосистема не является просто суммой множества отдельных биотических и абиотических компонент.

2. если мы имеем дело с общим облучением организма, то все его участки оказываются подверженными радиационному воздействию. Это определяет и своеобразие, и многообразие форм последствий облучения. Таким образом проявляется особенность ионизирующих излучений, не присущая ни одному другому агенту внешней среды — их проникающая способность.

Митотическая активность, степень дифференциации, уровень и особенности метаболизма, а также другие физиологические параметры отдельных клеток не безразличны для их непосредственных соседей, а следовательно и для всей популяции в целом.

На судьбу клеток оказывают теперь большое влияние регулирующие системы, поддерживающие состояние гомеостаза в организме. Те же процессы играют важную роль в реализации тканевых и системных реакций на облучение. На тканевую радиочувствительность оказывают большое влияние и другие факторы, например, степень кровоснабжения и величина облучаемого объема.

Наибольшее влияние на поражение организма:

1. радиочувствительность отдельных тканей, органов и систем (в первую очередь критических — ответственных за выживание организма);

{Критические органы — жизненно важные органы или системы, первыми выходящие из строя в исследуемом диапазоне доз излучения, что обуславливает гибель организма в определенные сроки после облучения}

2. величина поглощенной дозы излучения и ее распределение в облучаемом объеме и во времени.

Классическим примером радиационного поражения организма животных и человека является **острая лучевая болезнь**.

Для понимания основных проявлений последствий облучения организма нужно сопоставить их с поглощенной дозой в критических органах.

Между величиной поглощенной дозы в организме и средней продолжительностью жизни обнаруживается зависимость, определяемая различиями в радиочувствительности критических органов или систем.

В середине XIX столетия был обнаружен ступенчатый характер зависимости средней продолжительности жизни мышей от дозы излучения. Такая зависимость свидетельствует о **существовании трех основных радиационных синдромов** —

{**Синдром** — закономерное сочетание симптомов, обусловленное единым патогенезом; рассматривается как самостоятельное заболевание или как стадия (форма) каких-либо заболеваний. Симптом — признак какой-либо болезни. Патогенез — механизм развития заболевания и патологических процессов}

КОСТНОМОЗГОВОГО (кроветворного) {Если в экспериментах по облучению экранировать небольшой сегмент активного костного мозга или пересадить смертельно облученным животным костный мозг интактных доноров, то можно полностью предотвратить или снизить процент гибели при дозах до 10 Гр. Таким образом, гибель животных в этом диапазоне доз излучения преимущественно вызвана поражением систем кроветворения}

**желудочно-кишечного и
церебрального,**

развивающихся вследствие поражения и выхода из строя соответствующих критических систем организма — кроветворной, кишечника и ЦНС.

Ступенчатый характер отмирания, связанный с выходом из строя критических систем, был обнаружен затем **и для других млекопитающих**.

Регистрируемое **несовместимое с жизнью повреждение** той или иной системы наступает по достижении определенного уровня поражения, т. е. **имеет пороговый характер**.

Радиочувствительность организма обычно определяется поражением костного мозга, т. к. **критической системой, ответственной за выживание при дозах до 10 Гр, является кроветворение**.

Такая зависимость времени наступления гибели самых разных организмов от дозы, отражающая многообразность реакций на облучение, — **общебиологическая закономерность**.

Различие между дозами, начинающими вызывать определенные формы гибели, указывает на **разницу в радиочувствительности отдельных систем** по критерию поражения, несовместимого с жизнью.

Экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что **регистрируемое несовместимое с жизнью повреждение той или иной системы наступает по достижении определенного уровня** поражения, т. е. **имеет пороговый характер**. Аналогичная зависимость средней продолжительности жизни от дозы излучения обнаружена и для человека.

Основываясь на клинической картине поражения, в случае человека говорят о **трех патогенетических механизмах**, приводящих организм к гибели. При дозах излучения, когда средняя продолжительность жизни ~**40 сут**, на первый план выступает **нарушение гемопоэза**; при больших дозах (продолжительность жизни 10 – 20 сут) ведущими становятся проявления поражения кишечника, а при еще больших (>20 Гр; продолжительность жизни 1 – 5 сут) развиваются церебральные симптомы.

Состояние устойчивого динамического равновесия любой клеточной популяции в живом организме поддерживается **системами клеточного обновления**; **любая потеря клеток вследствие их гибели или миграции в таких системах количественно восполняется возникновением новых клеток, что обеспечивает сохранность функционирования системы.** Клетки каждого типа имеют свойственную им продолжительность жизненного цикла и соответственно **различаются темпом их обновления.** Взрослый организм постоянно находится в состоянии сбалансированного клеточного самообновления, происходящего непрерывно **в ряде его жизненно важных систем. Ежеминутно** в каждой из них **отмирают** десятки и **сотни тысяч** «отслуживших» **клеток**, заменяясь новыми, заведомо готовыми «пожертвовать» собой через строго определенный срок — и так до конца жизни организма. Устойчивое равновесие в системах клеточного самообновления, являющееся необходимым условием надежности поддержания жизнеспособности организма, получило название **клеточного гомеостаза.** Применительно к основным радиационным синдромам две из таких самообновляющихся систем (в основном определяющие выживание или гибель облучаемого организма) — **кроветворная и желудочно-кишечная — характеризуются большой скоростью клеточного обновления.** **Клеточными детерминантами**, определяющими степень радиационного поражения обеих критических самообновляющихся систем, являются **стволовые клетки костного мозга и кишечника**, идентифицируемые с колониеобразующими единицами.

В третьей — ЦНС — у половозрелых животных и взрослого человека **клеточного обновления практически не происходит.**

Костный мозг и кишечник — типичные примеры активно пролиферирующих (быстро размножающихся) радиочувствительных систем клеточного обновления

ЦНС — пример наименее делящихся (стационарных) радиорезистентных органов.

В познавательном отношении уделять основное внимание летальным эффектам совершенно верно. Именно в этих случаях четко выражена связь непосредственных лучевых реакций с выходом из строя тех или иных критических систем вследствие их клеточного истощения.

Но такой подход таит в себе и опасность. Дело в том, что на практике **воздействия, приводящие к таким последствиям, возможны только при авариях и в местах такого сильного техногенного воздействия, где говорить об экологических проблемах просто не приходится.**

Детерминированные и стохастические эффекты облучения

Непосредственные лучевые реакции, связанные с клеточными утратами, получили название **детерминированных эффектов**.

Это клинически выявляемые вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, в отношении которых предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует, а выше — тяжесть эффекта зависит от дозы.

Примером таких эффектов являются: лучевая болезнь, лучевой дерматит, лучевая катаракта, лучевое бесплодие, аномалии в развитии плода и др. Таким образом, если значительное число клеток органа или ткани погибло или неспособно к воспроизведению и нормальному функционированию, то может быть потеряна функция органа и мы будем наблюдать детерминированный эффект.

Вероятность нанесения такого ущерба равна нулю при малых дозах, но выше некоторого значения дозы (порога) будет резко возрастать до (100%). Хотя первоначальные изменения клеток носят случайный характер, большое число функциональных клеток ткани, а при больших дозах — и стенок сосудов, и опорной ткани, участвующих в появлении наблюдаемого клинически эффекта, придает эффекту детерминированный характер.

Функция ткани нарушается не только вследствие прямого поражения функциональных клеток, но и из-за подавления способности ткани к самовоспроизведению.

Человек. Если некоторые лица в облучаемой группе уже находятся в состоянии, близком к патологическому, то они достигнут этого состояния в результате меньшего облучения. Для здоровых же людей вероятность вреда иногда будет исчезающее малой даже при дозах до 1 – 2 Зв, в зависимости от конкретной ткани, и будет резко возрастет до единицы выше соответствующего порога, называемого порогом клинического эффекта. **Степень тяжести вреда возрастает с дозой, отражая увеличение числа поврежденных клеток.**

Уменьшение мощности дозы при той же интегральной ее величине, будет уменьшать степень тяжести вреда, позволяя более эффективно восстанавливаться и клеткам, и их численности.

В случае редкоионизирующих излучений наблюдается широкий диапазон чувствительности различных тканей. Для облучения, растянутого на годы, в большинстве тканей маловероятно появление тяжелых эффектов при мощностях дозы менее $\sim 0,5 \text{ Гр} \cdot \text{год}^{-1}$. Наибольшей радиочувствительностью характеризуются половые железы, хрусталики глаз и красный костный мозг. Порог временной стерильности мужчин при однократном облучении семенников находится при дозах $\sim 0,15 \text{ Гр}$.

Порог для постоянной стерильности женщины при остром облучении — 2,5–6 Гр.

Порог для помутнения хрусталика, достаточного для ослабления зрения, лежит в диапазоне 2 – 10 Гр при остром воздействии излучения с малой ЛПЭ. Для излучения с большой ЛПЭ пороги поглощенной дозы в 2 – 3 раза ниже. Клинически значимое подавление кроветворения при остром облучении наблюдается с порогом 0,15 Гр во всем красном костном мозге.

Очень часто детерминированный эффект рассматривается как ранний эффект облучения, однако как частота, так и тяжесть детерминированного эффекта могут возрасть спустя многие годы после воздействия.

{Ткани, типичным примером которых служит костный мозг, имеют быстро делящиеся клетки-предшественники (стволовые), и вред проявляется у них как ранний эффект, в то время как ткани, типичным примером которых служит печень, отличаются малой скоростью обновления клеток и вред у них выражается как поздний эффект, когда клетки делятся}

Особым случаем является облучение беременных. Так на стадии формирования органов, с 3-й недели беременности, по-видимому, достаточно поразить небольшое число клеток зачатка органа, чтобы вызвать последующие уродства. Этот эффект принято рассматривать как детерминированный с порогом около 0,1 Гр. Порог в этом случае должен быть менее резким, чем для других детерминированных эффектов, т. к. он обусловлен гибелью малого числа клеток.

Если измененные в результате облучения соматические клетки сохранили способность к воспроизведению, то они могут положить начало росту клона измененных клеток, приводящих в некоторых случаях к злокачественным новообразованиям.

Клон (от греч . Klon — ветвь, отпрыск), популяция клеток или организмов, происшедших от общего предка путем бесполого размножения. Клон — основная единица учета в генетике микроорганизмов. Если речь идет о половых клетках, предназначенных для передачи генетической информации потомкам облученного индивидуума, то передаваемая после радиационного воздействия информация может причинить тяжелый вред потомкам.

Соматические и наследуемые эффекты, возникающие даже из одной измененной клетки, называются **стохастическими эффектами.**

С увеличением дозы облучения растет вероятность проявления стохастических эффектов. Тяжесть их проявления не зависит от дозы.

Начальное развитие клона измененных клеток может быть подавлено до тех пор, пока ему не поспособствует какой-либо дополнительный стимул, а любой выживший клон будет с большой вероятностью уничтожен или изолирован защитными механизмами организма.

После задержки различной длительности, называемой **латентным периодом, может быть обнаружено злокачественное новообразование, при котором размножение измененных клеток становится неконтролируемым.**

Клетки в таком состоянии обычно группируются и называются **раком. Виды раков, вызванных излучением с участием других агентов или без них, неотличимы от видов раков, возникающих от других причин.**

В настоящее время считается, что **защитные механизмы не абсолютно эффективны даже при малых дозах**. Как следствие, **в зависимости доза-эффект отсутствует порог**.

На вероятность злокачественного перерождения влияет доза, в то время как на степень тяжести определенного рака — лишь его вид и локализация.

Основными источниками сведений о стохастических эффектах являются эпидемиологические исследования людей, переживших применение ядерного оружия в Хиросиме и Нагасаки (хибакусей); пациентов, подвергшихся воздействию излучения при лечении или диагностике ...

Для любых практических целей, в том числе и для радиационной экологии, необходимо знать, как количественно изменяются с дозой вероятность стохастических эффектов и степень тяжести (и вероятность проявления) детерминированных эффектов.

Подойти к решению возникающих здесь задач позволяет **количественная радиобиология**, основывающаяся на двух положениях:

- 1 — **классической теории мишени и принципе попадания**;
- 2 — **стохастической теории**, являющейся логической ступенью в развитии классической теории.

В основе **классической теории мишени**, возникшей много десятилетий назад, лежат два принципа:

принцип попаданий, отражающий дискретность процесса поглощения энергии и вероятностный его характер; и

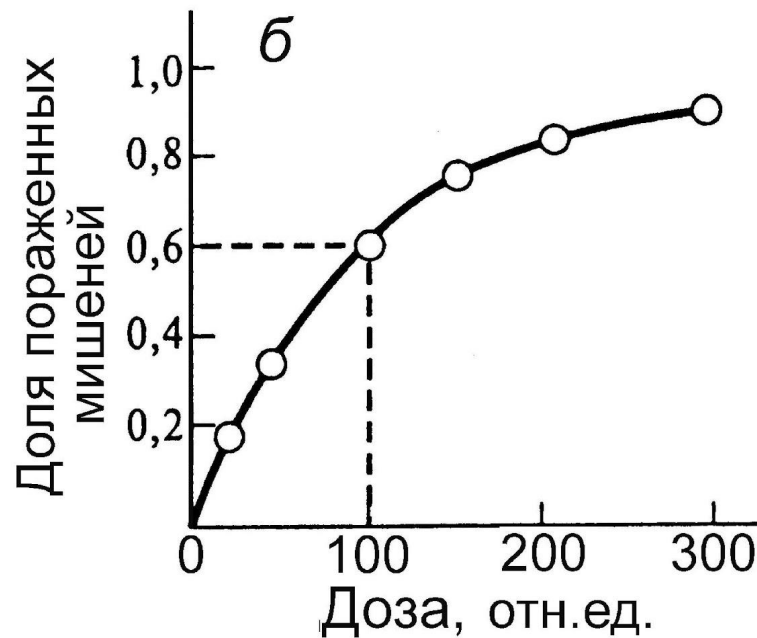
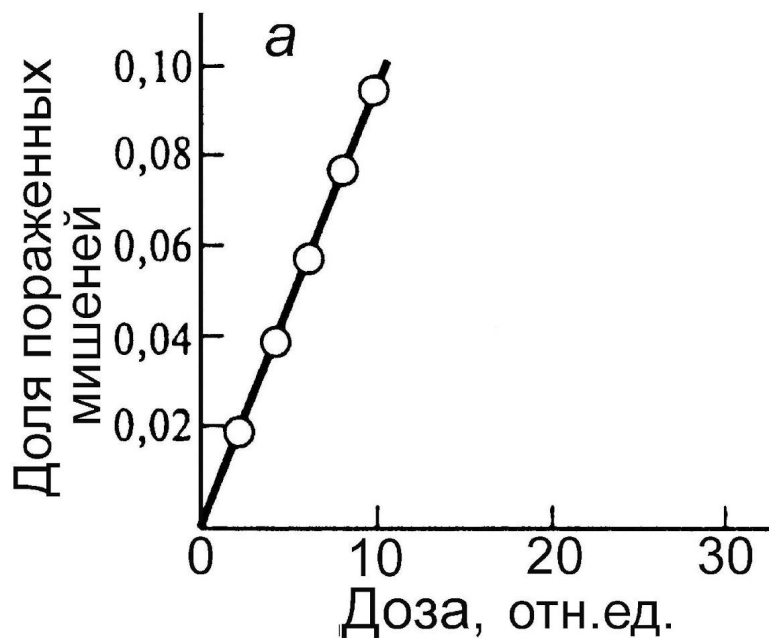
принцип мишени, отражающий структурированность клетки и ее гетерогенность в морфологическом и функциональном отношении.

При рассмотрении радиобиологических эффектов на молекулярном или клеточном уровнях **термин «мишень» был использован для формального обозначения того микрообъема, в котором должны произойти одна, две или много ионизаций, приводящих к изучаемому эффекту.**

Классическая теории мишени. Пусть количество попаданий прямо пропорционально дозе излучения и даже одно попадание поражает мишень. Тогда при малых дозах число пораженных мишеней пропорционально числу попаданий и зависимость доли пораженных мишеней от дозы оказывается линейной (рис. #, а).

С повышением дозы вероятность попадания в одну и ту же мишень увеличивается. **Хотя общее число попаданий остается пропорциональным дозе, их эффективность (на единицу дозы) уменьшается, т. к. мы решили, что для поражения мишени достаточно одного попадания.** Количество пораженных мишеней возрастает все медленнее, асимптотически приближаясь к 100%.

Рис. #. Зависимости изменения эффекта от дозы в тех случаях, когда для поражения мишени достаточно одного попадания. а и б — соответственно при малых и больших дозах (по Д. Ли, 1963)

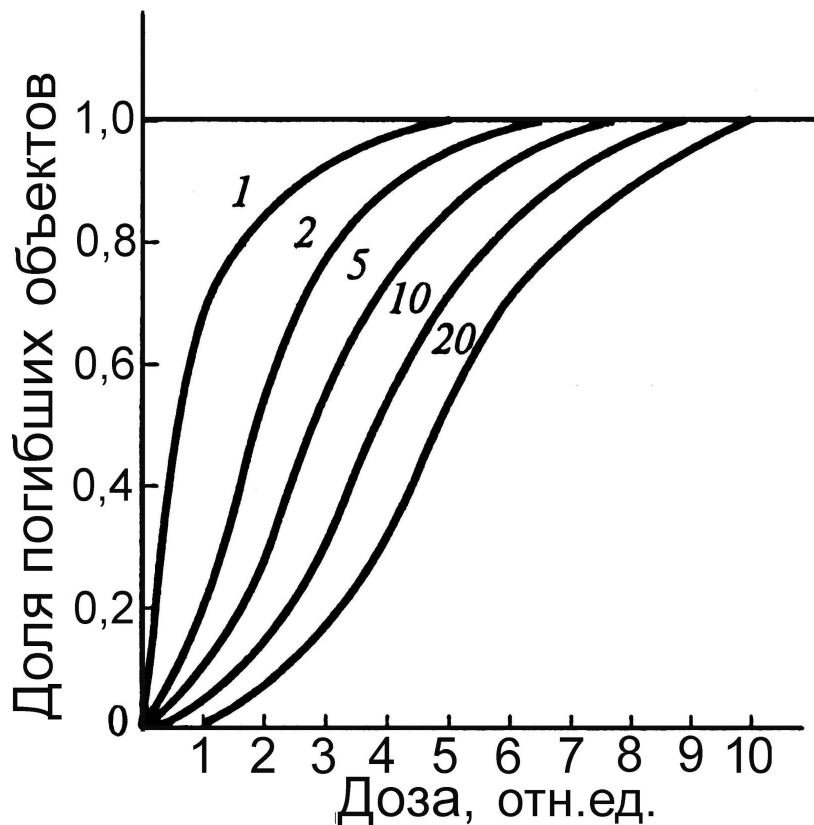


Для большинства клеток животного происхождения одно попадание не поражает объект и наблюдаются зависимости, имеющие S-образную форму (см. рис. ##). В этих случаях говорят о многоударном процессе, имея в виду то, что для поражения объекта необходимо два и более попаданий в единственную мишень или поражение двух мишеней одновременно.

В рамках теории мишени находит естественное объяснение радиобиологический парадокс — гибель клетки происходит в результате поглощения ничтожной по величине энергии, а именно, в результате дискретного ее выделения в крошечном, но жизненно важном микрообъеме (мишени), например, в молекуле ДНК.

Рис. ##. Дозовые кривые выживания для объектов с различной ударностью (n) мишени. n — число ударов (актов ионизации), которое надо передать мишени для ее поражения. Все зависимости, кроме случая

$n = 1$, это S-образные, или сигмоидные, кривые.



Накопление новых данных, например, о роли радиолиза, требовало модернизации классической теории и в 1960-х гг. была разработана «**теория попаданий на основе стохастического принципа**».

Развивая дальше то положение, что зависимость доза-эффект является отражением квантованного характера взаимодействия излучения с веществом и наличия в клетках высокочувствительных объемов — мишеней, стохастическая теория позволила **учесть** и то, что **при формировании радиобиологического эффекта всегда существует суперпозиция множества случайных событий**.

Любой биологический объект, в том числе и клетка, выступает в качестве динамической системы, которая постоянно переходит из одного состояния в другое. Эти переходы связаны с множеством сопряженных реакций отдельных клеточных органелл и макромолекул. Поэтому любое критическое событие, например митоз или гибель клетки, можно предсказать лишь с известной вероятностью. Теперь мишенями оказываются все компоненты живой системы, а регистрируемая реакция обусловлена суперпозицией самых разных событий.

Стохастическая теория учитывает как физиологические, так и индуцированные излучением процессы в их динамике, в то время как классическая теория мишени рассматривает эффекты, вызванные облучением, как строго детерминированные первичными актами поглощения энергии. **Выводы теории мишени могут быть получены как частный случай стохастического подхода.**