

# Радиационная ИММУНОЛОГИЯ

# Лекция 1

- Радиобиологические и физические основы радиационной иммунологии

изучающая действие ионизирующих Радиобиология

— это самостоятельная комплексная,

фундаментальная наука, состоящая из многих

научных направлений, изучающая действие

ионизирующих и неионизирующих

излучений Радиобиология — это самостоятельная

комплексная, фундаментальная наука, состоящая из

многих научных направлений, изучающая действие

ионизирующих и неионизирующих излучений на  
РВ в настоящее время подразделяется на  
различные направления. биологические объекты.

# Структура комплекса радиобиологических дисциплин



# Основные стадии в действии ионизирующих излучений на биологические системы

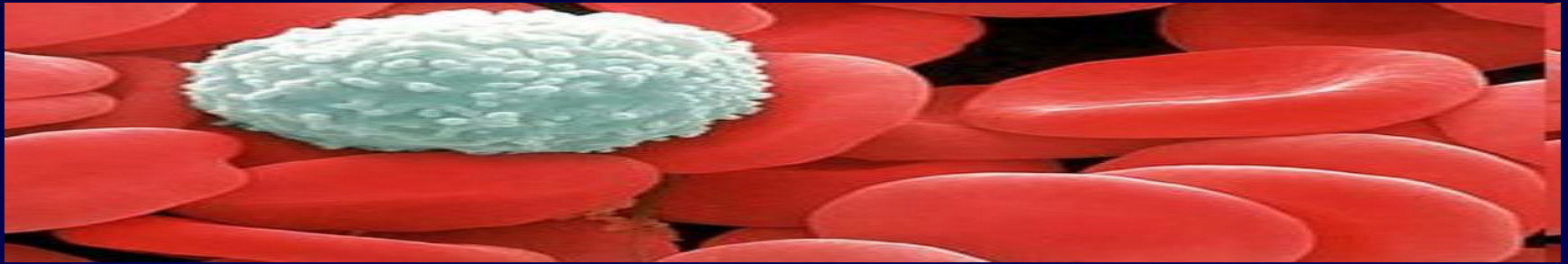
Стадия	Процессы	Продолжительность
Физическая	Поглощение энергии излучения; образование ионизированных и возбужденных атомов и молекул	$10^{-16}$ - $10^{-15}$ с
Физико-химическая	Перераспределение поглощенной энергии внутри молекул и между ними, образование свободных радикалов	$10^{-14}$ - $10^{-11}$ с
Химическая	Реакции между свободными радикалами и интактными молекулами. Образование широкого спектра молекул с измененными структурами и функциональными свойствами	$10^{-6}$ - $10^{-3}$ с
Биологическая	Последовательное развитие поражения на всех уровнях биологической организации: от субклеточного до организменного; развитие процессов биологического усиления и репарационных процессов	Секунды – годы

# Радиационная иммунология — одно из направлений радиобиологии.

- РИ - наука о влиянии излучений на защитные свойства организма.
- РИ изучат влияние ИИ на иммунную систему и иммунитет.

# Задачи

1. вскрытие **количественных закономерностей** изменений иммунитета в ответ на воздействие ионизирующих излучений («доза-эффект»),
2. изучение **механизмов** изменений в иммунитете при радиационном воздействии,
3. овладение искусством **управления** реакциями иммунитета на радиационное воздействие.



- Основные изменения
- Иммунодепрессия
- Иммунодефицит
- Повышение чувствительности к возбудителям инфекционных заболеваний
- Изменение нормальной микрофлоры организма
  
- Причины нарушений:
- гибель клеток
- повреждение функции и миграционных свойств лимфоцитов
- нарушение количественного соотношения субпопуляций
  
- лимфоцитов и их функциональных взаимодействий.



**Иммунология** - наука об иммунитете - изучает генетические молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на чужеродные субстанции, именуемые антигенами.

- **Иммунитет** - способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетической чужеродности. Это могут быть микроорганизмы, чужеродные клетки и ткани, продукты жизнедеятельности чужеродных клеток - белки, полисахариды и др.
- **Иммунитет** — это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава (генетический гомеостаз) путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами» понимают прежде всего продукты чужеродной генетической информации (по Р.В. Петрову), отличимые от продуктов собственных генов организма-хозяина. Развитие иммунных реакций против собственных макромолекул возможно, но только при патологии.
- Система органов и клеток, осуществляющих реагирование против чужеродных субстанций, носит название **иммунной системы** организма, именно она обеспечивает защиту от бактерий, вирусов, паразитов, выделение и разрушение клеток организма, противоопухолевую защиту.

# Облучение организма приводит к изменениям во всех отделах иммунитета:

- все формы неспецифического иммунитета, фагоцитоз, гуморальный, клеточный.
- Соответственно страдает противоинфекционная, противоопухолевая защита, нарушается трансплантационный иммунитет, наблюдаются аутоиммунные реакции и т.п.
- Интерес к радиационной иммунологии обусловлен двумя основными причинами:
  1. с одной стороны, нарушения иммунитета играют большую роль в патологии и терапии лучевой болезни и профилактике отдаленных, прежде всего канцерогенных, эффектов;
  2. с другой – они вооружают науку замечательным инструментом при изучении механизмов иммунитета и иммунологических процессов (трансплантация органов – подавление иммунитета, механизмы межклеточных взаимодействий и др.).

# Радиация – мутагенный фактор.

- При облучении в дозе 1 Гр в каждой клетке человека возникает около 1000 одиночных и 100 - 200 двойных разрывов.

Изучение биологических эффектов ИИ началось практически сразу же после открытия ИИ, т. е. в конце 19-го века.

- Первые книги по РИ появились во второй половине 20-го столетия. Однако исследования влияния ИИ на иммунокомпетентные клетки проводились и ранее. Первые исследователи в основном работали с острым облучением и с высокими дозами. Выраженные эффекты. Наблюдая гибель облученных животных, исследователи отмечали развитие инфекционных заболеваний. Ранние исследования в области радиационной медицины были посвящены в основном влиянию облучения на противомикробный иммунитет.
- Последствия цитотоксического действия радиации по преимуществу и рассматривали иммунологи.

На ранних этапах развития р/и ИИ рассматривались как грубая сила, вызывающая гибель клеток, и в первую очередь

лимфоцитов – главных клеток иммунной системы.

- Принципиальная смена акцентов наметилась в конце 70-х годов, когда была высказана гипотеза о сходстве интерфазной гибели лимфоцитов и программированной гибели тимоцитов в процессе их нормального развития, впоследствии нашедшая подтверждение и положившая начало одному из основных направлений современной радиобиологии – изучению молекулярных основ интерфазной гибели клеток, индуцированной облучением. Радиационно-индуцированный апоптоз.
- Разрабатывались вопросы, касающиеся связи радиационных эффектов (прежде всего в отношении лимфоцитов) и нормальных процессов активации и дифференцировки клеток.
- Изучались важные процессы, связанные с формированием и проявлением функций клеток иммунной системы, прежде всего лимфоцитов. ИИ могут играть роль фактора, способного индуцировать или модифицировать на молекулярном уровне ключевые события иммунного процесса.
- Изучались проблемы неинфекционной иммунологии, иммунопатологии, влиянию облучения на трансплантационный иммунитет, межклеточные взаимодействия, использование радиационных химер в качестве культуры клеток для решения общих иммунологических закономерностей на клеточном уровне.

# Факторы, влияющие на реакцию иммунитета

- Реакции организма в целом и иммунитета в частности определяются **1. биологическими факторами**: вид, пол, возраст, гормональный уровень, состояние здоровья индивида, генетические особенности; **2. параметрами облучения**. Важнейшими из них являются вид излучения (альфа- бета- гамма- излучение, нейтронное...), доза, мощность дозы, продолжительность облучения.

# Параметры облучения

- Доза – количество переданной энергии биологическому объекту.
- Мощность дозы – распределение дозы во времени, или интенсивность облучения.
- Продолжительность – время за которое накоплена поглощенная доза.
- Кроме того, необходимо указывать условия облучения – общее, локальное, равномерное, неравномерное, внешнее, внутреннее так, как перечисленные параметры и условия облучения определяют, наряду с другими факторами, биологические эффекты облучения.

- Начиная с 50-х гг. прошлого века интерес исследователей все более смещается в сторону изучения эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения (ИИ). Это обусловлено тем, что малыми являются уровни облучения подавляющего большинства людей на земном шаре – как за счет естественного фона, так и всех техногенных источников, включая земную поверхность, загрязненную радионуклидами.
- «Большие» дозы в настоящее время получают лишь больные при лучевой терапии и отдельные лица при авариях на производствах атомной промышленности. Вопрос о биологических эффектах действия «малых» доз ИИ, а также проблема их количественной оценки (как, впрочем, и любых иных антропогенных факторов малой интенсивности) продолжают оставаться предметом многочисленных дискуссий и полярных мнений по поводу их опасности для человека и среды его обитания.



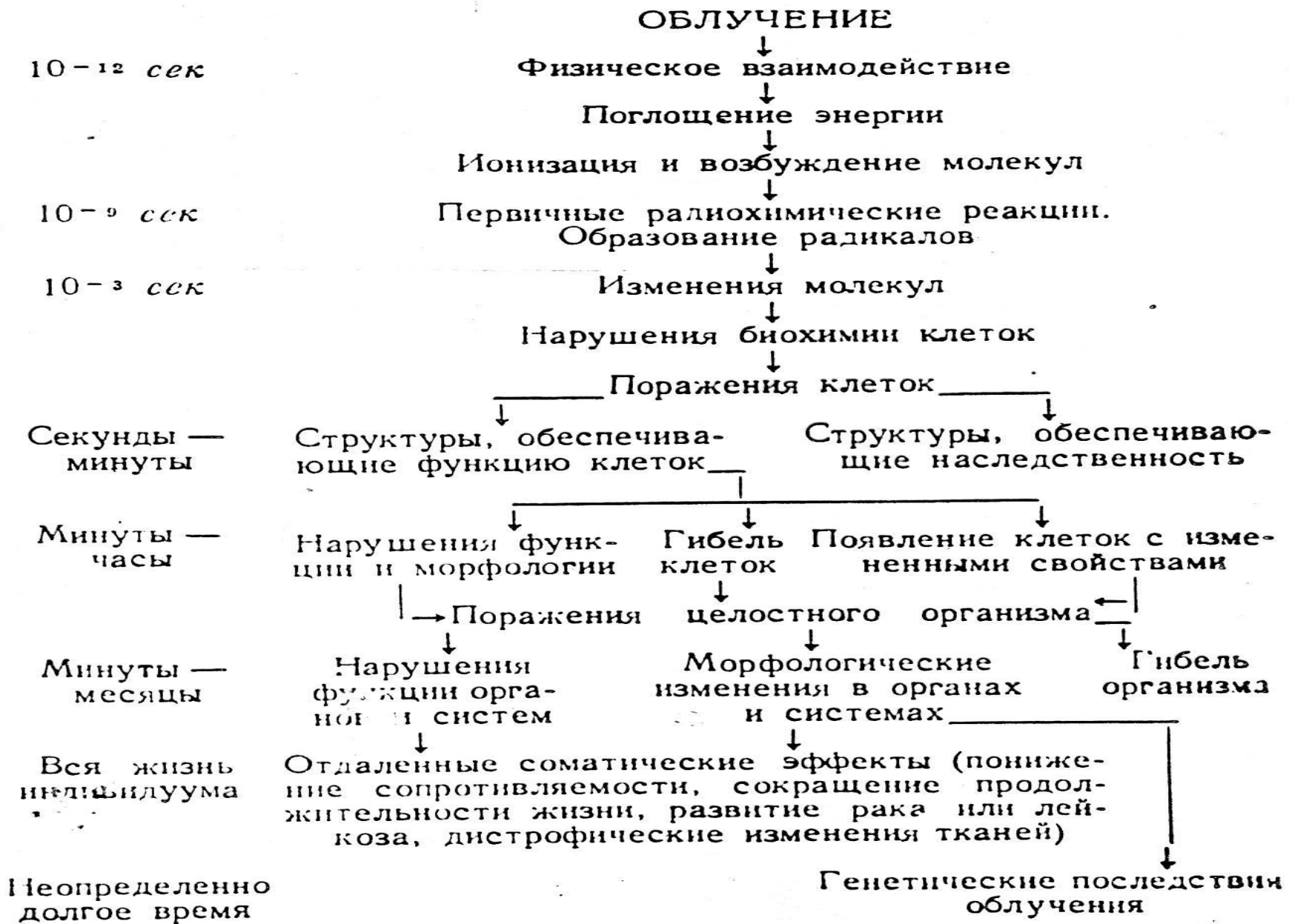


Рис. 1. Основные этапы лучевого поражения во времени.

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ

1) **Соматические (телесные)** – возникающие в организме человека, который подвергнулся облучению.

2) **Генетические** – связанные с повреждением генетического аппарата и проявляющиеся в следующем или последующих поколениях: это дети, внуки и более отдаленные потомки человека, подвергшегося облучению.

# Детерминированные эффекты облучения

- *(детерминированный – определенный, причинно обусловленный предшествующими событиями; от лат. *determino* – определяю) – вызванные ионизирующим излучением биологические эффекты, имеющие 1) порог возникновения (0,5 ÷ 1 Гр), т.е. пороговую дозу, ниже которой эти эффекты отсутствуют, 2) выше порога вероятность появления возрастает с увеличением дозы 3) тяжесть проявления возрастает с увеличением дозы.*

- **1. Острая лучевая болезнь (ОЛБ)** – проявляется как при внешнем, так и при внутреннем облучении. В случае однократного равномерного внешнего фотонного облучения ОЛБ возникает при поглощенной дозе  $D \geq 1$  Гр и подразделяется на четыре степени тяжести.
- **2. Хроническая лучевая болезнь** формируется постепенно при длительном облучении дозами, значения которых ниже доз, вызывающих ОЛБ, но выше предельно-допустимых. Последствия – лейкоз, опухоли – через 10 – 25 лет возможен летальный исход.
- **3. Локальные лучевые повреждения** характеризуются длительным течением заболевания и могут приводить к лучевому ожогу (некроз) кожи, помутнению хрусталика глаза (лучевая катаракта).

# Стохастические эффекты облучения

- (стохастический – случайный, вероятностный; от греч. *stochastikós* – умеющий угадывать) – вызванные ионизирующим излучением биологические эффекты, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность появления которых повышается с увеличением дозы, а тяжесть проявления не зависит от дозы. Возникают в результате мутагенного действия ионизирующего излучения, т.е. когда клетка под действием излучения не погибает, но в ней происходит повреждение генома (появление генных мутаций).

# Основные стохастические эффекты

- 1. *Канцерогенные* – злокачественные опухоли, лейкозы – злокачественные изменения кровеобразующих клеток.
- 2. *Генетические* – наследственные болезни, обусловленные генными мутациями.
- *Стохастические эффекты оцениваются значениями эффективной (эквивалентной) дозы. Имеют длительный латентный (скрытый) период, измеряемый десятками лет после облучения, трудно обнаруживаемы.*

- **Соматические эффекты могут быть детерминированными и стохастическими.**
- **Детерминированные эффекты всегда являются соматическими.**
- **Генетические эффекты всегда являются стохастическими.**

# Диапазоны доз (2012)

- а) Очень малые дозы — до 10 мГр;
- б) Малые дозы — 10–100 мГр;
- в) Средние дозы — 0,1–1 Гр (НКДАР — 0,2–1 Гр);
- г) Большие дозы — от 1 до 10 Гр включительно;
- д) Очень большие дозы — свыше 10 Гр.



В настоящее время в оценке эффектов облучения в «малых» дозах существуют три точки зрения:

- 1. отсутствие каких-либо особенностей их эффектов,
- 2. повышенная опасность «малых» доз,
- 3. позитивное действие «малых» доз — радиационный гормезис

Дозовый диапазон	Радиобиологические эффекты	Стохастические эффекты*	Детерминированные эффекты
Очень малые дозы (до 10 мГр)	Повреждения ДНК (ОР и ДР), апоптоз, стимулирующие и гормезисные эффекты. Слабая индукция репарации ДНК и отсутствие регистрируемых цитогенетических повреждений	Раки у детей после облучения <i>in utero</i> в дозах начиная с 10 мГр	Не выявляются
Малые дозы (10–100 мГр)	Простые и комплексные повреждения ДНК, апоптоз, индукция репарации ДНК, стимулирующие и гормезисные эффекты. Увеличение частоты нестабильных различных когорт аббераций хромосом	Проблематичность возможности зарегистрировать учащение раков и лейкозов для любых реальных когорт вследствие недостаточной статистической мощности. Принятые НКДАР отдельные публикации о достоверном учащении раков и лейкозов для	Не выявляются
Средние дозы (0,1–1 Гр)	Отчетливые повреждающие радиобиологические эффекты; окончание диапазона стимулирующие и гормезисных феноменов	Воспроизводимые эффекты по выходу раков и лейкозов при остром и хроническом облучении	Порог нарушений в хрусталике (0,1–0,3 Гр или даже ниже). Порог угнетения сперматогенеза у людей (0,15 Гр) и животных (от 0,05–0,1 Гр). Супрессия в системе кроветворения. Отсутствие лучевых ожогов, эритем и дерматитов. Умственная отсталость при облучении <i>in utero</i> . Слабые эффекты противолучевых средств
Большие дозы (1–10 Гр)	Наилучший диапазон для регистрации повреждающих радиобиологических эффектов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> .	То же	Ярко выраженные клинические и тканевые последствия; острая и хроническая лучевая болезнь. Выраженные защитные эффекты противолучевых средств. Локальное облучение не приводит к лучевым ожогам.
Очень большие («сверхбольшие») дозы (свыше 10 Гр)	Из-за гибели значительной части клеток — нерепрезентативный диапазон для большинства радиобиологических экспериментов. Вследствие удаления клеток со слабым геномом или потенциально злокачественных — парадоксальное снижение частоты выхода раков по сравнению с большими дозами (хроническое воздействие)	То же	Кишечный и церебральный синдромы. Как правило, отсутствие эффекта противолучевых средств по выживаемости. Отчетливые лучевые ожоги

# Мощность дозы

По биологической эффективности (как для выживаемости клеток и тканей, так и всего организма) выделены три диапазона мощности дозы облучения:

- Диапазон острого облучения, когда время облучения значительно короче по сравнению с периодом репарации сублетальных повреждений, в этом случае снижение мощности дозы не приводит к снижению эффективности воздействия (выше 1 Гр/мин).
- Диапазон пролонгированного облучения, где радиационные эффекты снижаются с ускорением снижения мощности дозы, и снижение мощности влечет за собой закономерное увеличение эффективных доз (0,1 – 100сГр/мин).
- Диапазон низкоинтенсивного хронического облучения, при котором эффект мощности не выражен из-за возможности полной репарации радиационных повреждений (ниже 0,1 сГр/мин).

# Фактор времени

- Время за которое формируется доза оказывается существенным фактором в развитии радиобиологического эффекта (на примере мощности дозы).
- При длительном хроническом воздействии включаются восстановительно-компенсаторные механизмы.

