МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ, БІОХІМІЇ ТА ГЕНЕТИКИ



РАДІОБІОЛОГІЯ

Електронні методичні рекомендації до семінарських занять
та самостійної роботи
для здобувачів вищої освіти першого рівня навчання
спеціальностей: 091 Біологія
014 Середня освіта

ОНУ
2023

УДК 57.043:63:37

Укладачи:
Н. Л. Федорко, кандидат біологічних наук, доцент кафедри молекулярної біології, біохімії та генетики Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;
О.В. Запорожченко, кандидат біологічних наук, доцент кафедри молекулярної біології, біохімії та генетики Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Рецензенти:
К. Й. Черничко, кандидат біологічних наук, доцент кафедри зоології, гідробіології та загальної екології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;
І. Л. Рижко, кандидат біологічних наук, доцент кафедри зоології, гідробіології та загальної екології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Рекомендовано вченою радою біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова. Протокол № від 2023 р.

Радіобіологія [Електронний ресурс]: електрон. метод. рекомендації до семінарських занять та самостійної роботи з курсу «Радіобіологія» для здобувачів першого рівня вищої освіти / уклад. Н. Л. Федорко, О.В. Запорожченко – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 105 с. – 1,2 МБ.

У методичних рекомендаціях розкривається програма курсу, додаэться алгоритм для опанування лекційним матеріалом. Увагу приділено формуванню у студентів знань відносно основних сучасних положень, напрямків розвитку і практичному використанню досягнень в галузі Радіобіології. Пропановано виконання завдань щодо самостійної роботи, контрольних питань та тестових завдань щодо самоконтролю рівня знань здобувачів, надана література для підготовки до семінарських занять.
Методичні рекомендації розроблені для здобувачів спеціальностей: 091 «Біологія та біохімія», 014 «Середня освіта» та допомагають при підготовці до семінарських занять, оформленні робіт щодо самостійного виконання завдань при вивченні дисципліни «Радіобіологія»

УДК 57.043:63:37
© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2023

ЗМІСТ

Загальні відомості……..……..... 5
Тема 1. Структура атома і внутрішні перебудови. Типи радіоактивного розпаду та іонізуючих випромінювань. Взаємодія іонізуючої радіації з речовиною..... 6
Питання для підготовки та обговорення..... 6
Теоретичні відомості..... 6
ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ..... 20
Завдання 1..... 20
Завдання 2..... 20
Завдання 3..... 21
Завдання 4..... 22
Завдання 5..... 22
Питання для обговорення та контролю..... 28
Література..... 29
Інформаційні ресурси..... 29
Тема 2. Біологічна дія іонізуючих Випромінювань. Взаємодія іонізуючого випромінювання з біомолекулами. Системна відповідь клітин на іонізуючи випромінювання..... 3
Питання для підготовки та обговорення..... 30
Теоретичні відомості..... 30
ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ..... 53
Завдання 1..... 53
Завдання 2..... 53
Завдання 3..... 53
Завдання 4..... 53
Питання для обговорення та контролю..... 59
Література..... 59
Інформаційні ресурси..... 60
Тема 3. Антиоксидантний захист організму. Прооксидантна та антиоксидантна рівновага за умов дії іонізуючого випромінювання..... 60
Питання для підготовки та обговорення..... 60

Теоретичні відомості.....60
ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ..... 67
Завдання 1..... 67
Завдання 2..... 67
Завдання 3..... 68
Питання для обговорення та контролю.....70
Література..... 71
Інформаційні ресурси..... 71
Тема 4. Радіаційно-індуковані порушення в клітині. Дія
іонізуючих випромінювань на органи та тканини тваринного організму.....71
Питання для підготовки та обговорення..... 72
Теоретичні відомості..... 72
ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ..... 76
Завдання 1..... 76
Завдання2.....77
Завдання 3..... 77
Питання для обговорення та контролю.....
80
Література..... 80
Інформаційні ресурси..... 81
Тема 5. Радіаційні ураження людини. Модифікація променевого
ураження 81
Питання для підготовки та обговорення.....81
Теоретичні відомості.....81
ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ.....92
Завдання 1.....92
Завдання 2.....92
Завдання 3.....92
Питання для обговорення та контролю..... 96
Література..... 97
Інформаційні ресурси..... 98
Питання для під сумкового контролю 98
Список літератури.....
101

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Радіобіологія – фундаментальний розділ біології, наука, що досліджує фізичні основи, природу та механізми дії іонізуючого випромінювання на різних рівнях організації живого, реакції біологічних об'єктів на опромінення та доцільність використання засобів захисту організмів проти дії іонізуючого випромінювання.

Радіобіологія э комплексна міждисциплінарна область біологічної науки, яка межує з такими науками як «Фізика», «Неорганічна хімія», «Органічна хімія», «Біохімія», «Молекулярна біологія», «Генетика», «Ботаніка», «Зоологія», «Мікробіологія», «Фізіологія рослин», «Цитологія», «Анатомія рослин», «Анатомія людини» та охоплює знання зі структури та функціонування всіх рівнів організації живих організмів на Землі.

У контексті національної безпеки держави щодо знання екологічної обстановки, захисту навколишнього середовища на основі детального дослідження віддалених наслідків ядерних та техногенних інцидентів вивчення цієї дисципліни особливо актуально.

Мета дисципліни „Радіобіологія " полягає у формуванні спеціальних фахових компетентностей, спрямованих на засвоєння сучасних уявлень про радіацію як фактору довкілля та впливу на біоту.

Завдання навчальної дисципліни: вивчення основ радіоактивного розпаду, законів радіобіології, засвоїти закономірності біологічної дії іонізуючої радіації, впливу великих та малих доз радіації на життєдіяльність організмів; вивчення основ радіаційного ефекту; вивчення особливостей вражаючої дії іонізуючих випромінювань на всіх рівнях організації живих організмів; засвоєння сучасних уявлень про засоби захисту і лікування людини за умов дії іонізуючої радіації.

Щодо більш глибокого засвоєння навчальної дисципліни сприятимуть практичні заняття та самостійна робота здобувача вищої освіти.

У результаті вивчення навчальної дисципліни здобувач вищої освіти повинен:

- *знати*: що таке радіація; механізми біологічної дії радіації; молекулярні наслідки дії іонізуючих випромінювань та вплив на виживаність організмів; методи захисту від іонізуючих випромінювань;

- *вміти* охарактеризувати: типи іонізуючих випромінювань та їх взаємодію з біомолекулами організму; молекулярні механізми взаємодії вільних радикалів зі структурними компонентами організму; генетичні наслідки дії іонізуючих випромінювань щодо мутацій, нестабільності геному; засоби захисту і лікування людини за умов дії іонізуючої радіації.

В процесі оволодіння дисципліни використовуються такі освітні технології, способи і методи формування компетенцій: лекція-презентація, практичні заняття в діалоговому режимі, групові дискусії, підготовка презентацій, поточна самостійна робота з виконання різних видів завдань. Виконання практичної частини здійснюється в аудиторії (режим off-lain) або у Гугл класі (режим on-lain).

Контроль знань, умінь і навичок студентів здійснюється в наступних формах: самостійне виконання студентами домашніх завдань зі звітом, відповіді на перелік питань та тестування за матеріалами кожного практичного заняття, що є основою для підсумкового контролю у вигляді заліку.

Тема 1. Структура атома і внутрішні перебудови. Типи радіоактивного розпаду та іонізуючих випромінювань. Взаємодія іонізуючої радіації з речовиною.

Мета: засвоїти складові компоненти атома, їх енергетичні взаємовідносини, явища збудження та іонізації. Засвоїти механізми взаємодії γ – квантів з речовиною та їх наслідки.

Питання для підготовки та обговорення:

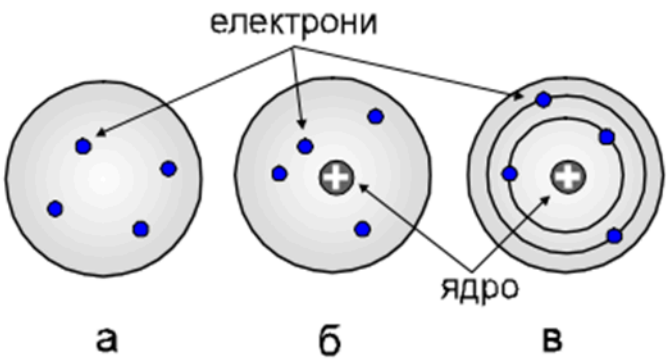
1. Структура атома і ядра.
2. Структурні перебудови в атомі.
3. Енергетичні відносини між складовими атому.
4. Процес збудження та іонізації.
5. Основні механізми взаємодії γ–квантів, β - випромінювання з речовиною.
6. Взаємодія з речовиною α - частинок, нейтронів.
7. Щільно іонізуючи та рідко іонізуючи випромінювання.
8. Основні одиниці в радіобіології.

Теоретичні відомості

Структура атома і внутрішні перебудови. Типи радіоактивного розпаду та іонізуючих випромінювань.

До кінця XIX ст. атоми вважалися неподільними. Подальший розвиток теоретичних та експериментальних уявлень показав, що атом має складну будову. Томсон передбачив, що атоми складаються з позитивно зарядженої сфери, в яку вкраплені електрони. Ця модель атома отримала серед учених назву "сливовий пудинг". У 1910 році англійський фізик Е.Резерфорд зі своїми учнями провели експеримент, який дав вражаючі результати, нез'ясовні з точки зору моделі Томсона. Резерфорд припустив, що атом складається з щільного, позитивно зарядженого ядра, в якому зосереджена практично вся маса атома, і електронів, що оточують це ядро. Електрони обертаються навколо ядра по кругових орбітах, при цьому на електрони діє відцентрова сила, яка в точності урівноважується електростатичним тяжінням електрона до ядра.

Датський фізик Н.Бор запропонував модель атома, схожу на модель Резерфорда, але з тією відмінністю, що електрони розташовувалися навколо ядра на строго визначених, постійних орбітах (модель нагадує пристрій сонячної системи, де електрони обертаються навколо ядра так само, як планети навколо Сонця). Коли речовину нагрівають, електрони поглинають енергію і переходять на більш віддалені від ядра постійні орбіти, а потім повертаються на колишнє місце, виділяючи енергію строго відміряними "порціями" (у вигляді квантів світла).



Моделі атома: а) Томсона (“сливовий пудинг), б) Резерфорда, в) планетарна модель Бора.

Рис. 1. Моделі атома (Туниця Ю.Ю., 2002).

На сьогодні загальновизнаною вважають модель планетарної будови атома Е.Резерфорда, вдосконалену Н.Бором (рис.1), згідно якої всередині

атома міститься позитивно заряджене ядро, навколо якого на різній відстані обертаються негативно заряджені частинки – електрони.

Саме ядро будь-якого атома складається з елементарних частин – протонів і нейтронів (нуклонів), які утримуються разом завдяки внутрішньоядерним силам. Протони і нейтрони неперервно обмінюються важкими частинками – π-мезонами (π^+, π^-, π^0). Обмінні сили набагато порядків перевищують кулонівські сили відштовхування одноименно заряджених протонів.

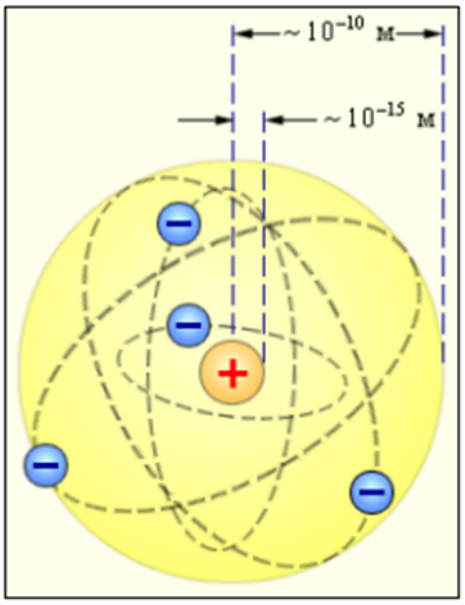


Рис. 2. Планетарна модель атома Резерфорда: позитивно заряджене ядро «+», навколо якого рухаються електрони «–» (Туниця Ю.Ю., 2002).

Протони і нейтрони в ядрах деяких атомів можуть перетворюватись одне в одне, тому ядра атомів деяких хімічних елементів є нестабільними та самодовільно розпадаються. Якщо нейтрон перетворюється у протон, то утворюються електрон і антинейтрино, що його супроводжує: ${}^1_0 n \rightarrow {}^1_1 p + e^- + \tilde{\nu}$.

Якщо протон перетворюється у нейтрон, то утворюються позитрон і нейтрино, що його супроводжує:

${}^1_1 p \rightarrow {}^1_0 n + e^+ + \nu$.

Протон – елементарна частинка з масою спокою більше 1 а.о.м. (1,66·10-27 кг) та електричним зарядом +1 (1,6·10-19 Кл). Нейтрон – елементарна частинка з масою спокою трохи більшою маси спокою протона, не має електричного заряду. Електрон – елементарна частинка з масою, яка в

стані спокою дорівнює 1/1836 маси протона, та електричним зарядом –1. Позитрон – елементарна частинка, маса якої дорівнює масі електрона, а електричний заряд +1. Протон і нейтрон вважають двома різними зарядовими станами однієї і тієї ж частинки – нуклона.

Число протонів у ядрі відповідає кількості електронів на орбітах і загалом атом електронейтральний. Якщо з атома видалити електрон або позитрон, то він перетворюється в атом іншого елементу. Якщо електрону надати енергію, якої не досить для видалення його за межі атома, він переходить на вищий енергетичний рівень і такий атом стає збудженим. Отже, заряд ядра обумовлений кількістю протонів (Z) у ядрі і дорівнює атомному (порядковому) номеру відповідного хімічного елемента у періодичній системі хімічних елементів Д.Менделєєва. Для даного хімічного елементу характерне число протонів у ядрі і відповідне число електронів у нейтральному атомі.

M – масове число атома (закруглена до цілого відносна атомна маса), яке дорівнює числу нуклонів у ядрі.

Кількість нейтронів (N) у ядрі атома дорівнює різниці між масовим числом та кількістю протонів: $N=M-Z$. Для усіх ядер $N \geq Z$ (за винятком ядер водню, гелію та деяких інших нещодавно відкритих так званих нейтронодефіцитних ядер).

Для легких ядер відношення $N/Z \approx 1$; для ядер, що відповідають елементам наприкінці періодичної системи, $N/Z \approx 1{,}6$.

Таким чином, хімічний елемент X в періодичній системі Д. Менделєєва позначають так: ${}^{M}_{Z}X$.

Хімічні елементи з однаковою кількістю нейтронів у ядрі, але різною кількістю протонів, називаються ізотонами.

Хімічні елементи з однаковими масовими числами, але з різними атомними номерами, називаються ізобарами.

Атоми хімічного елемента з однаковим масовим числом і атомним номером, ядра яких перебувають у різних енергетичних станах, називаються ізомерами.

Ізомери з надлишком енергії ядра перебувають у метастабільному стані, який позначають m поряд з масовим числом.

Ядра, що мають те саме Z за різних значень N, називаються ізотопами. Нестійкі ізотопи при розпаді виділяють іонізуюче випромінювання. Ці ізотопи ще називають радіонуклідами. Наразі відомо більше 300 стійких і понад 1000 нестійких (радіоактивних) ізотопів.

Радіоактивністю називається спонтанне (самодовільне) перетворення ядер атомів одних елементів в інші, яке супроводжується іонізуючим

випромінюванням. Природні радіоактивні речовини – такі, що існують у природі, штучні – такі, що набули цих властивостей штучно.

Розрізняють такі види радіоактивних перетворень:

1. α-розпад – виривання з ядра важких природних радіоактивних елементів α-частинок (ядер атому гелію ($^4_2$He), рис.3):

$$^{226}_{88}\mathrm{Ra} \rightarrow ^{4}_{2}\mathrm{He} + ^{222}_{86}\mathrm{Rn} + \gamma .$$

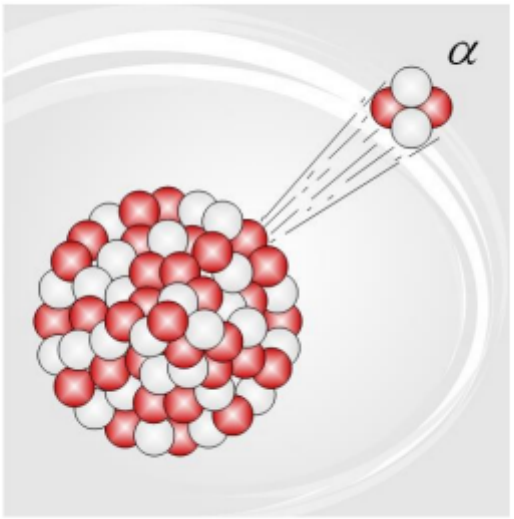


Рис.3. Схематичне зображення α-розпаду (Богуцька К.І. та інш., 2012)

У загальному вигляді:

$$^{M}_{Z}\mathrm{X} \rightarrow ^{M-4}_{Z-2}\mathrm{Y} + ^{4}_{2}\mathrm{He}.$$

Електронний (β-) – розпад – виривання з природних чи штучних радіоактивних елементів електрона (рис.4):

$$^{40}_{19}\mathrm{K} \rightarrow ^{40}_{20}\mathrm{Ca} + e^{-} + \gamma ,$$

$${}^{0}_{1}n \rightarrow {}^{1}_{1}p + e^{-} + \tilde{\nu}.$$

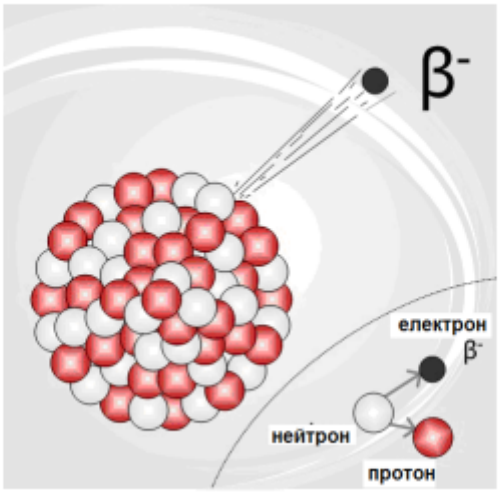


Рис.4. Схематичне зображення β-розпаду (Богуцька К.І. та інш., 2012)

У загальному вигляді:

$${}^{M}_{Z}X \rightarrow {}^{M}_{Z+1}Y + {}^{0}_{-1}\beta + \tilde{\nu}.$$

Позитронний (β+) – розпад – виривання з ядра деяких штучних радіонуклідів позитрону:

$${}^{64}_{30}Zn \rightarrow {}^{64}_{29}Cu + e^{+} + \gamma,$$
$${}^{1}_{1}p \rightarrow {}^{1}_{0}n + e^{+} + \nu.$$

У загальному вигляді:

К-захоплення (або електронне захоплення) – захоплення атомним ядром електрону з найближчої до ядра К-орбіталі, внаслідок чого заряд ядра (атомний номер) зменшується на одиницю, а атомне число не змінюється. На місце, що звільнилось у К-орбіталі, переходить електрон з іншої орбіти. Наприклад:

$${}^{64}_{29}Cu + e^{-} \rightarrow {}^{64}_{28}Ni + \nu.$$

У загальному вигляді:

$${}^{M}_{Z}X \rightarrow {}^{M}_{Z-1}Y + {}^{0}_{+1}\beta + \nu.$$

Самодовільний поділ ядер: характерний для радіоактивних елементів з великим атомним номером (235U, 293Pu та ін.) у випадку захоплення ядрами повільних нейтронів:

$${}^{235}_{92}U + {}^{1}_{0}n \rightarrow {}^{90}_{36}Kr + {}^{140}_{56}Ba + 5{}^{1}_{0}n \ .$$

Кожен з цих уламків, як правило, радіоактивний. Так, $^{90}_{36}Kr$ та $^{140}_{56}$ Ba внаслідок β– -розпаду з періодом напіврозпаду 33 с та 13,4 доби, відповідно, перетворюються на стабільний ізотоп $^{90}_{37}$ Rb та радіоактивний ізотоп $^{140}_{57}$ La . Термоядерні реакції (синтез ядер). Вони відбуваються за температур, які досягають кількох мільйонів градусів. За цих умов ядра легких елементів, 11 враховуючи їх значну кінетичну енергію, наближаються на малі відстані та об'єднуються у ядро важкого елемента:

$$^{2}_{1}D+^{3}_{1}T\rightarrow^{4}_{2}He+^{1}_{0}n\,(17{,}57\ \text{МеВ}).$$

За механізмом дії джерела іонізуючого випромінювання поділяють на такі:

1) корпускулярні: α-випромінювання (ядра атомів гелію), βвипромінювання (електрони чи позитрони), протонне випромінювання (протони), нейтронне випромінювання (нейтрони);

2) квантові (електромагнітні): γ-випромінювання, рентгенівське і космічне випромінювання.

Основні властивості іонізуючого випромінювання:

- значна енергія (до кількох МеВ);
- значна проникна здатність (здатність проникати через непрозорі для видимого світла речовини);
- іонізуюча дія (здатність розкладати атоми на позитивні та негативні іони);
- фотохімічна дія (здатність активувати молекули срібла броміду чи інших сполук);
- люмінесцентна дія (здатність деяких хімічних речовин (люмінофорів) до світіння);
- теплова дія (здатність енергії іонізуючого випромінювання перетворюватися на тепло);
- значна біологічна дія.

Закон радіоактивного розпаду: за однакові проміжки часу відбувається ядерне перетворення однакових частинок нестійких атомів радіоактивної речовини зі швидкістю

$$\frac{dN}{dt}=-\lambda N,$$

де N – кількість активних (нестійких) ядер атомів.

Частка ядер атомів, які розпадаються, для кожного радіонукліда є незмінною. Вона називається сталою розпаду (λ)

$$\lambda=\frac{\ln 2}{T_{1/2}}=\frac{0{,}693}{T_{1/2}},$$

де T1/2 – період напіврозпаду (час, протягом якого розпадається половина активних ядер атомів даної радіоактивної речовини). Отже, самодовільний (спонтанний) розпад атомних ядер відбувається за законом:

$$N=N_0e^{-\lambda t},$$

де N_0 – кількість ядер у даному об'ємі речовини в момент часу t=0 (початкова кількість ядер) (рис.5). Число розпадів ядер даної речовини за одиницю часу називається активністю (A, розпад/с) речовини:

$$A=\lambda N=\lambda N_0e^{-\lambda t}.$$

Віднесене до одиниці маси препарату, це число називається питомою активністю препарату (A0=A/m).

Якщо внаслідок розпаду початкового ядра нове ядро також радіоактивне і, розпадаючись, дає стійке або знову радіоактивне ядро і т.д., тоді має місце ланцюг радіоактивних перетворень. Період напіврозпаду для різних радіоактивних речовин змінюється від мільярдів років до мільйонних частинок секунди. Так, для урану $T_{1/2}\approx4,5$ млрд. років, а для радію $T_{1/2}\approx1600$ років.

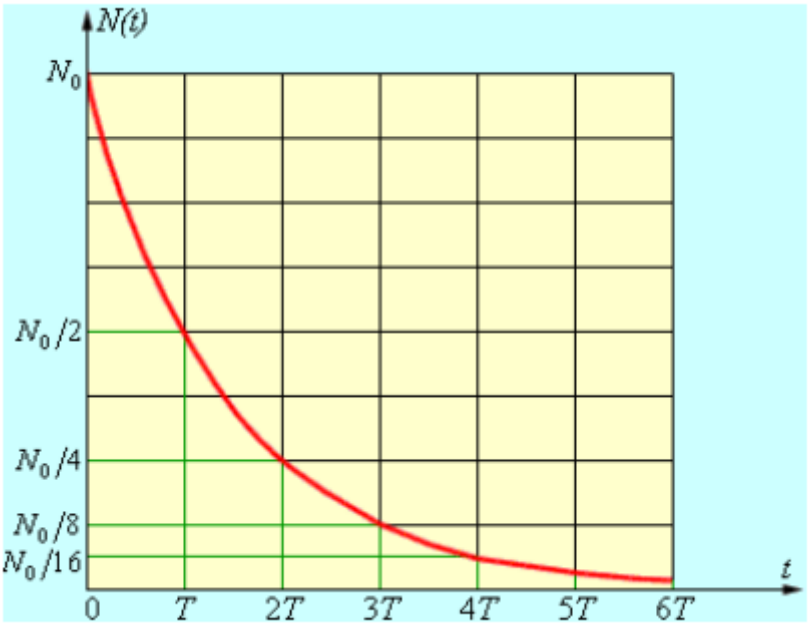


Рис.5. Закон радіоактивного розпаду (Богуцька К.І. та інш., 2012)

Тому активність радію значно вища, ніж урану. Активності як первинного ізотопу, так і дочірніх ізотопів, будуть змінюватися з часом однаково, тобто встановлюється так звана вікова рівновага, за якої число ядер

ізотопів у ланцюгу розпадів пов'язано зі сталими розпаду (періодами напіврозпаду) простим співвідношенням:

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2}{\lambda_1} = \frac{T_{1/2}^{(1)}}{T_{1/2}^{(2)}}.$$

Взаємодія електромагнітного опромінення з речовиною.

Існує три основних механізми передачі енергії електромагнітного опромінення речовині:

- фотоелектричний ефект (характерний для м'якого рентгенівського опромінення),
- ефект Комптона,
- утворення пар.

При фотоелектричному (рис.6) ефекті енергія кванту повністю поглинається атомом, з якого в результаті цього вилітає (вибивається) електрон з утворенням двох іонів.

Кінетична енергія вибитого електрону дорівнює енергії кванту за винятком енергії зв'язку даного електрону. З підвищенням енергії опромінення ефективність процесу дуже швидко зменшується, а для опромінення з енергією більше 1 МеВ спрямовується до нуля.

Головну роль при цьому відіграє інший спосіб обміну енергії - ефект Комптона, за яким відбувається зіткнення між падаючими фотоном опромінення і електроном атому, що відбивається, в результаті чого електрону передається лише частина енергії первинного фотону (рис.7).

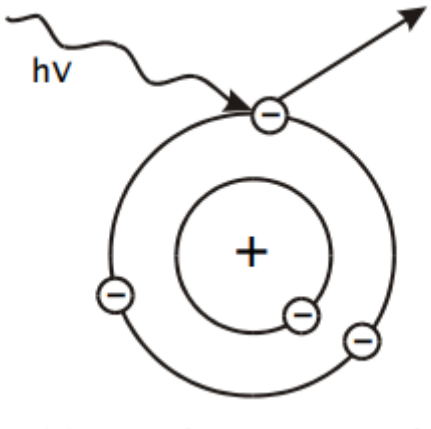


Рис. 6. Схема фотоелектричного ефекту (Гудков І М., 2016).

Іншу частку енергії уносить новий фотон, що утворився в результаті цієї взаємодії. Оскільки напрямок руху вторинного фотону відрізняється, то говорять про розсіювання фотона на електроні.

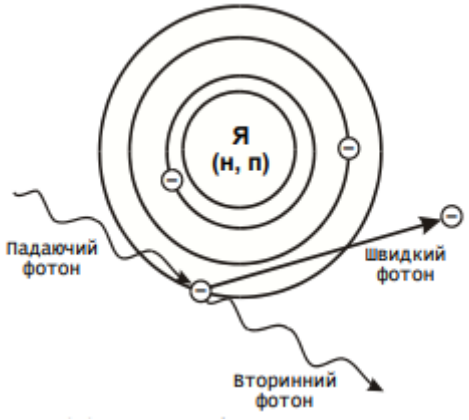


Рис. 7. Схема ефекту Комптона (Гудков І М., 2016).

Абсорбція енергії фотона. Новий фотон розсіювання має меншу енергію та напрямок. Багаторазовий ефект розсіювання призводить до того, що розсіяний фотон в результаті фотоефекту поглинається атом.

Утворення пар - це взаємодія фотонного випромінювання з речовиною, при якому енергія фотону в колі ядра (і тільки в колі ядра) переходить в енергію маси спокою і в кінетичну енергію електрону і позитрону: $2\gamma \rightarrow$ e − + e + (рис.8).

Така взаємодія може відбутись при енергії фотону не менше 1,02 МеВ. Баланс енергії: $h\nu = Ee - + Ee +$2moc 2, де 2moc 2 – подвійна енергія спокою електрону; $Ee -$ та $Ee +$ - кінетична енергія позитрону і електрону.

Позитрон - це коротко живуча частинка, тому захоплюючи орбітальний електрон, він утворюється у два кванти - процес анігіляції: $e - + e + \rightarrow 2\gamma$

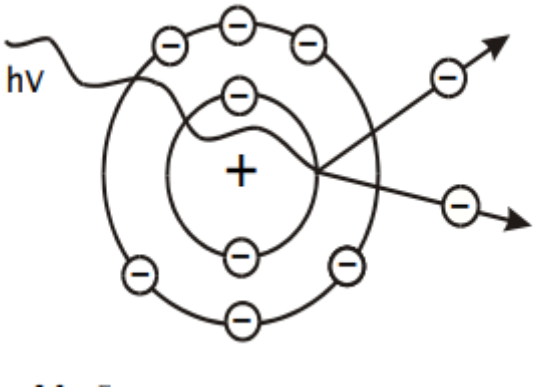


Рис. 8. Схема утворення пар (Гудков І М., 2016).

Поглинання цих вторинних фотонів відбувається за рахунок інших ефектів (ефекту Комптона чи фотоефекту). В більшості випадків при

опроміненні біологічних об’єктів енергія знаходиться в діапазоні 0,2 – 2 МеВ, тому найбільший вклад має Комптон-ефект.

Взаємодія нейтронів, α-, β-випромінювання з речовиною

Взаємодія важких заряджених частинок з речовиною. До важких частинок відносять α-частинки. З їх утворенням розкладаються, в основному, радіонукліди важких елементів. Енергія α-частинок коливається від 4,0 до 9,0 МеВ. Чим менший період напіврозпаду, тим більша енергія частинок.

При проходженні α-частинок через речовину їх енергія витрачається, в основному, на іонізацію та збудження атомів - іонізаційні витрати. До кінця пробігу енергія α-частинки зменшується на стільки, що вона вже не здатна проводити іонізацію (тобто перетворювати молекули на іони). Тоді вона приєднує два електрони з утворенням атому гелію. Повна іонізація α-частинки складає кілька сот тисяч пар. Чим більша її енергія, тим більше пар іонів. Пробіг α-частинок- практично пряма лінія, за рахунок того, що велика маса α-частинок попереджає відхилення її від прямолінійного напрямку під впливом електричних сил атому. В наслідок великої маси α-частинки мають також найменшу проникаючу здатність.

Прилад, в якому можна фотографувати шлях (трек) іонізуючих частинок, називають камерою Вільсона, там слід виникає в результаті конденсації пари пересиченої рідини на іонах (дещо подібно до сліду, що залишає літак в небі). В прямій залежності від величини пробігу знаходиться щільність іонізації (число пар іонів, що утворюються, на одиниці шляху). Із зменшенням швидкості щільність іонізації зростає. Тому в кінці пробігу віддача енергії зарядженої частинки (будь-якої) - максимальна, це явище описується так званою кривою Брега з кінцевим максимумом – піком (рис.9).

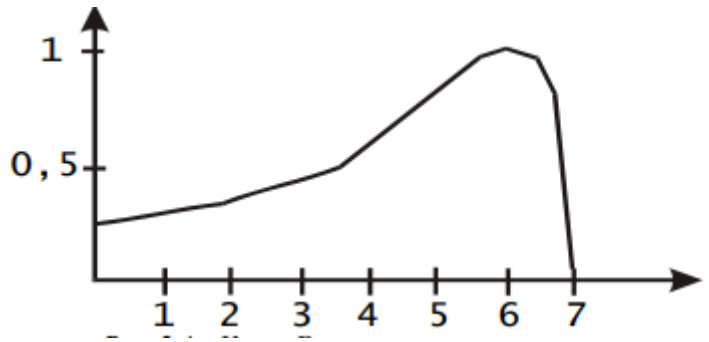


Рис.9. Крива Брегга (Гудков І М., 2016).

Ця особливість використовується при лікуванні пухлин (оскільки дозволяє зосередити напругу на глибині). Наприклад, на початку треку α-частинка утворює 2 тис. пар іонів, в кінці – 6 тис.

Взаємодія легких заряджених частинок з речовиною.

До них відносяться β-частинки. Тривалість життя електрону та позитрону – різна. Електрон може існувати не обмежено довго, а позитрон приблизно через 10-9 с після свого утворення захоплює електрон з орбіталі атому і перетворюється у γ- кванти. В залежності від енергії β- частинок розрізняють м'яке (до105 еВ) та жорстке (більше105 еВ) β-опромінення.

При проходженні через речовину β-частинок енергія витрачається на іонізаційні втрати, а також на радіаційні втрати (гальмування частинок в колі ядра) і розсіювання. Оскільки маса β-частинок - невелика, то для них характерний ефект розсіювання з втратами енергії, тому шлях (трек) β-частинки в камері Вільсона не є прямолінійними. Гальмування β-частинок відбувається повільніше, тому їх пробіг довший. За рахунок цього іони, що утворюються, розповсюджуються з меншою щільністю вздовж треку. **Взаємодія нейтронів з речовиною.**

На відміну від заряджених частинок, нейтрони не мають заряду, тому вони легко проникають вглибину атому. При стиканні з ядрами вони можуть або поглинатися ними, або відштовхуватись (як більярдні кулі). При такому пружному розсіюванні на ядрах C, N, O та інших елементах, що входять до складу тканин, витрачається лише 10-15% енергії, але при стиканні з рівними по масі ядрами водню – протонами, енергія нейтрону зменшується втричі. Тому речовини, що містять багато водню – вода, графіт, парафін – використовують для захисту від нейтронного опромінення. В результаті такого розсіювання утворюються сильно іонізовані протони великої енергії.

При поглинанні нейтронів ядрами відбуваються ядерні реакції з вилітанням протонів, α-частинок, γ- квантів, які проводять іонізацію речовин. Процес розділення на дві частинки ядра при поглинанні протону використовується в народному господарстві. π-мезони, від'ємно зарядженні частинки, що мають в 273 рази більшу масу, ніж електрон отримують спеціальними методами (при енергії 25-100 МеВ). Вони проходять весь шлях в тканині без взаємодії до повного гальмування. В кінці пробігу вони із 100%-вою вірогідністю захоплюються ядрами атомів тканини. Оскільки в цьому випадку в ядро вноситься велика кількість енергії, яка дорівнює масі спокою π-мезону (140МеВ), то як правило кожний акт супроводжується руйнуванням ядра з вилітом α- частинки іони Li, B, Be. Утворюється ніби "мікровибух". Ця властивість використовується при лікуванні пухлин.

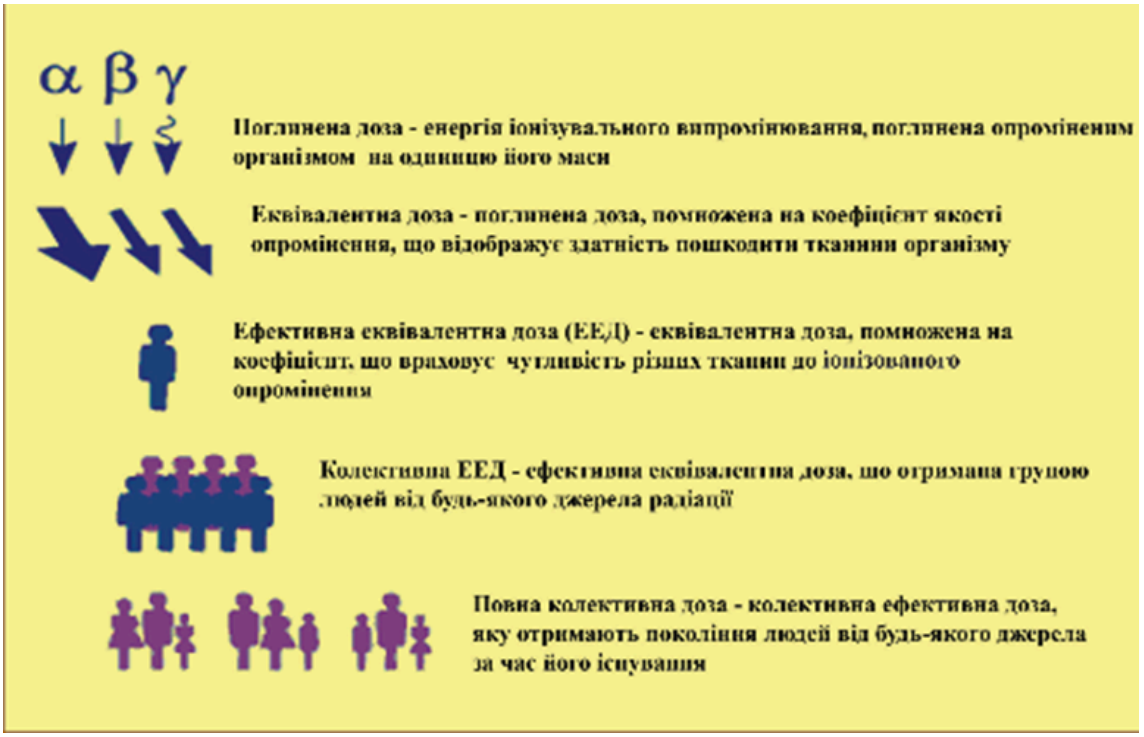


Рис.10. Узагальнене представлення системи понять про дози радіаційного опромінення населення (Яремко З.М., 2005).

Проникаюча здатність нейтронного випромінювання зіставна з γ-випромінюванням. Теплові нейтрони ефективно поглинаються матеріалами, що містять бор, графіт, свинець, літій, гадоліній і деякі інші речовини; швидкі нейтрони ефективно сповільнюються парафіном, водою, бетоном тощо.

Основні поняття дозиметрії. Маючи різну проникаючу здатність, іонізуючі випромінювання різних типів мають різний вплив на тканини живого організму. При цьому ушкоджень, що викликаються випромінюванням, буде тим більше, чим більша енергія впливає на біологічний об'єкт. Кількість енергії, передана організму при іонизуючому впливі, називається дозою.

Фізичною основою дози іонізуючого випромінювання є перетворення енергії випромінювання в процесі його взаємодії з атомами або їх ядрами, електронами і молекулами опромінюваного середовища, у результаті якого частина цієї енергії поглинається речовиною. **Поглинена енергія є першопричиною процесів, що призводять до спостережуваних радіаційно-індукованих ефектів, і тому дозиметричні величини виявляються пов'язаними з поглиненою енергією випромінювання.**

Дозу опромінення можна отримати від будь-якого радіонукліда або від їх суміші незалежно від того, перебувають вони поза організмом або всередині нього в результаті попадання з їжею, водою або повітрям. Дози розраховуються по-різному з урахуванням того, який розмір опроміненої

ділянки і де вона розташована, одна людина чи група людей піддалася опромінюванню і протягом якого часу це відбувалося.

Кількість енергії, поглиненої одиницею маси опромінюваного організму, називається поглиненою дозою і вимірюється в системі СІ в греях (Гр). Розмірність грею – джоуль, поділений на кілограм маси (Дж / кг). Однак величина поглиненої дози не враховує того, що при однаковій поглиненій дозі α-випромінювання і нейтронне випромінювання набагато небезпечніші, ніж β-випромінювання або γ-випромінювання. Тому для більш точної оцінки ступеня ураження організму величину поглиненої дози треба збільшити на деякий коефіцієнт, що відображає здатність випромінювання даного виду ушкоджувати біологічні об'єкти. Такий **коефіцієнт називається радіаційним зважуваним фактором. Його величина для β- і γ-випромінювань приймається рівною 1, для α-випромінювання – 20, для нейтронного випромінювання змінюється в діапазоні 5–20 в залежності від енергії нейтронів.**

Перераховану таким чином дозу називають еквівалентною дозою, яка в системі СІ вимірюється в зівертах (Зв). Розмірність зіверта така ж, як у грея, – Дж /кг. Доза, отримана за одиницю часу, класифікується в системі СІ як потужність дози і має розмірність Гр/ с або Зв/с. У системі СІ припустиме застосування несистемних одиниць виміру часу, таких як година, доба, рік, тому при розрахунку доз застосовують такі розмірності, як Зв / год, Зв / доба, Зв / рік.

До цього часу в геофізиці, геології і частково **в радіоекології застосовується несистемна одиниця дози – рентген.** Ця величина була введена у вжиток ще на зорі атомної ери (в 1928 р.) і використовувалася для вимірювання величини експозиційної дози. **Рентген дорівнює такій дозі γ-випромінювання, яка створює в одному кубічному сантиметрі сухого повітря загальний заряд іонів, рівний одній одиниці електричного заряду. При вимірюванні в повітрі експозиційної дози γ-випромінювання використовуються співвідношення між рентгеном і греєм: 1 Р = 8,77 мДж / кг або 8,77 мГр. Відповідно 1 Гр = 114 Р.**

У дозиметрії збереглася ще одна **позасистемна одиниця – рад, яка дорівнює поглиненій дозі опромінення, при якій 1 кг опромінюваної речовини поглинає енергію, яка дорівнює 0,01 Дж. Відповідно 1 рад = 100 ерг / г = 0,01 Гр.** У даний час ця одиниця виходить з ужитку.

При розрахунку доз, одержуваних організмом, слід враховувати, що одні частини тіла (органи, тканини) більш чутливі до опромінення, ніж інші. Зокрема, при однаковій еквівалентній дозі ураження легень більш імовірне, ніж, наприклад, щитовидної залози. Міжнародною комісією з радіаційного

захисту (МКРЗ) були розроблені перераховочні коефіцієнти, які рекомендується використовувати при оцінці дози опромінення різних органів і біологічних тканин людини (рис. 11).

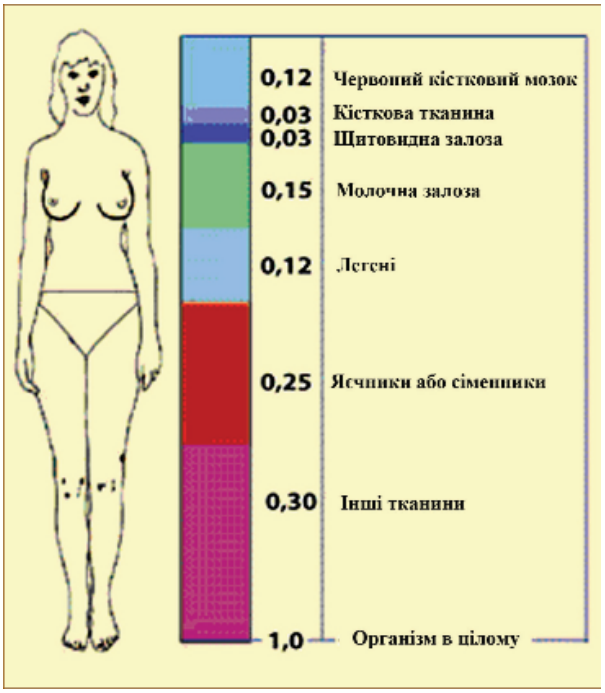


Рис.11. Коефіцієнти радіаційного ризику для різних тканин (органів) людини при рівномірному опроміненні всього тіла (Яремко З.М., 2005).

Після помноження величини еквівалентної дози для даного органу на відповідний коефіцієнт і підсумовування її по всім органам і тканинам отримують **ефективну еквівалентну дозу, яка відображає сумарний ефект від опромінення організму.** Ця доза також **вимірюється в зівертах.** Описане поняття дози характеризує лише індивідуально одержувані дози.

При необхідності вивчення ефектів дії радіації на групу людей використовується поняття **колективної ефективної еквівалентної дози, яка дорівнює сумі індивідуальних ефективних еквівалентних доз і вимірюється в людино-зівертах (люд. Зв).**

Оскільки багато радіонуклідів розпадаються дуже повільно і будуть діяти на населення у віддаленому майбутньому, колективну ефективну еквівалентну дозу від подібних джерел будуть отримувати ще багато поколінь людей, що живуть на планеті. **Для оцінки зазначеної дози введено поняття очікуваної (повної) колективної ефективної еквівалентної дози, яка дозволяє прогнозувати ураження групи людей від дії постійних джерел радіації.** Для наочності описана вище система понять проілюстрована на рис.10.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Завдання 1.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Підготувати презентації за обраною темою:

- Особливості техногенного підсилення радіаційного фону.
- Зміна флори у Чорнобильської зоні та в Україні після аварії.
- Зміна фауни у Чорнобильської зоні та в Україні після аварії.
- Медичні наслідки після аварії на Чорнобильській атомній станції в Україні.

Завдання 2.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Скласти таблицю 1 взаємовідносин одиниць радіоактивності і доз іонізуючих випромінювань.

Таблиця 1.

Одиниці радіоактивності і доз іонізуючих випромінювань

Одиниці	Найменування одиниці		Співвідношення між одиницями
	позасистемні	у системі СІ	
Радіоактивність			
Експозиційна доза			
Поглинена доза			
Еквівалентна доза			

Завдання 3. Дописати таблицю 2 прикладів ізотопів з різними строками життя та вказати їх періоди піврозпаду.

Таблиця 2.

Періоди піврозпаду ($T_{0,5}$) деяких радіоактивних ізотопів

Вид розпаду	Одиниці часу	Приклад	$T_{0,5}$

Короткоживучи	Мікросекунди Секунди Хвилини Години доби		
Середньоживучи	Тижні Місяці роки		
Довгоживучи	Десятки років Сотні років Тисячі років		
Наддовгоживучи	Сотні тисяч років Мільйони років Мільярди років		

Завдання 4.

Підготовити ***анотування*** – (короткий переказ основного смислу прочитаного) за обраною темою:

- пролонговане і гостре опромінення;
- формування ефективної дози опромінення населення;
- оцінювання індивідуальної річної ефективної дози випромінювання для людини, що проживає на забрудненій радіонуклідами території.

Завдання 5.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Виконати тести щодо самооцінки перевірки знань з теми:

1.Ким введений у науку термін «радіація»?

А. П’єром Кюрі та Жоліо-Кюрі Ірен.

Б. П’єром Кюрі та Марією Складовською- Кюрі.

В. В.К.Рентгеном.

2. В якому році В.К.Рентген відкрив іонізуючі випромінювання?

А. в 1910 році.

Б. в 1985 році.

В. В 1990 році.

3.Дайте визначення терміну радіація:

А. це іонізуюче випромінювання електронів, позитронів, мезонів, нейтронів, ядер елементів.

Б. це потік прискорених електронів або позитронів.

В. це іонізуюче випромінювання (електронів, позитронів, мезонів, нейтронів, ядер елементів, електромагнітних коливань), взаємодія якого з середовищем приводить до утворення іонів різних знаків.

4. Якими корпускулярними частинками представлена радіація?

А. це альфа, бета частинки.

Б. потік ядер різних елементів.

В. це альфа 1, бета 1 частинки.

5. Назвіть електромагнітні хвилі якими представлена радіація?

А. сигма хвилі.

Б. бета хвилі.

В. гама та рентгенівські хвилі.

6. Скільки існує етапів розвитку радіобіології?

А. два.

Б. три.

В. чотири.

7. З чим пов'язаний останьій етап розвитку радіобіології?

А. з розвитком радіоекології.

Б. з розвитком радіобіології.

В. з аварією на Чорнобильській АЕС.

8. Що вивчає радіобіологія?

А. міграцію радіонуклідів, дію радіації на довкілля.

Б. закономірності і шляхи переходу радіонуклідів з одного природного комплексу до іншого.

В. всі відповіді вірні.

9. Назвіть основну мету вивчення радіобіології.

А. визначити залежність мутацій від радіації.

Б. вивчати опромінені біологічні системи.

В. вміти протидіяти негативному впливові іонізуючих випромінювань.

10. Хто створив теорію біологічної дії іонізуючих випромінювань?

А. О.М.Алексахіна.

Б. А.Беккерель.

В. О.М.Кузін.

11. За рахунок чого формується природній радіаційний фон?

А. за рахунок космічних випромінювань.

Б. за рахунок іонізуючого випромінювання від природних радіонуклідів, що знаходяться в землі, воді, повітрі.

В. всі відповіді вірні.

12. Дайте визначення терміну іонізація?

А. це виділення елементарних частинок чи електромагнітних хвиль під час поділу атомів.

Б. це атом або інші атомні системи що здійснюють випромінювання.

В. це перетворення нейтральних атомів чи молекул на частинки, які несуть позитивний або негативний заряд**.**

13. Що Ви розумієте під терміном збудження?

А. це випромінювання кванта енергії .

Б. це поглинання кванта енергії .

В. це такий стан атомів чи молекул, коли вони мають енергію, більшу ніж в основному стані.

14. Що Ви розумієте під терміном гамма випромінюванням?

А. електромагнітна радіація, яка виникає внаслідок гальмування швидких електронів.

Б. це електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі 50…0,01 нм, чому відповідають значення енергії фотонів 0,12…1237 кеВ.

В. це короткохвильове електромагнітне випромінювання, яке виникає в разі зміни енергетичного стану атомних ядер, що утворюються в результаті радіоактивного розпаду.

15. Що таке корпускулярне випромінювання?

А. потоки елементарних частинок, ядер різних елементів, нейтронів.

Б. гамма промені, що супроводжують проходження прискорених електронів крізь будь – яку речовину.

В. сукупність змінних електричного й магнітних полів, які поширюються у просторі у вигляді хвиль.

16. Де відбувається ядерна реакція?

А. в ядрі атома.

Б. в електронній оболонці атома.

В. в повітрі.

17. Продовжіть речення «Протони і нейтрони це...»

А. нуклони.

Б. радіонукліди.

В. нукліди.

18. Назвіть творців атомної теорії?

А. Лукрецій, А. Беккерель .

Б. Н. Бор, Резерфорд.

В. А.Беккерель, Н. Бор.

19. Назвіть елементарні частинки з яких складається ядро будь якого атома:

А. це протони та нейтрони.

Б. електрони, нейтрони.

В. протони, нейтрино.

20. Назвіть ізотопи, які утворюються під дією космічної радіації?

А. стронцій, цезій.

Б. кобальт, свинець.

В. вуглець -14, тритій**.**

21. Назвіть довго живучі радіонукліди?

А. технецій, йод-129.

Б. америцій, кюрій, нептуній.

В. всі відповіді вірні.

22. Назвіть радіонукліди, які мають відносно високу енергію випромінювання і досить тривалий період напіврозпаду, високу здатність в біологічний колообіг речовин (грунт – рослина – тварина - людина), а також тривалий час затримуються в організмі людини?

А. йод, рутеній.

Б. стронцій, цезій.

В. кобальт, дейтерій.

23. Чи всі хімічні елементи мають ізотопи?

А. не всі.

Б. всі.

В. невідомо.

24. Перерахуйте хімічні елементи, які не мають ізотопів?

А. залізо, ванадій.

Б. фосфор, натрій.

В. всі відповіді вірні.

25. При розпаді природних радіонуклідів випромінювання відбувається ?

А. інколи.

Б. так.

В. ні.

26. При фотоелектричному ефекті відбувається:

А. поглинання енергії падаючих квантів електронами атому речовин та виникають вільні електрони.

Б. вибивання протонів з ядра атома речовини.

В. при утворенні нейтронів.

27. При комптон-ефекті відбувається:

А. розсіяння енергії фотону на одному з електронів атому.

Б. фотон віддає всю свою енергію одному з електронів атому.

В. фотон вибиває протон з ядра атому.

28. Процес утворення електрон-позитронних пар відбувається:

А. при зіткненні фотону з атомним ядром.

Б. при зіткненні фотону з електроном зовнішньої оболонки атому.

В. при зіткненні фотону з нейтроном.

29. Процес утворення електрон-позитронних пар можливий при енергії електромагнітного випромінювання:

А. до 1,02 МеВ

Б. до 100 кеВ.

В. меньше 500 кеВ.

30. Механізм взаємодії усіх типів заряджених корпускулярних частинок з речовиною повязане зі:

А. втратою своєї енергії на іонізацію і збудження атомів.

Б. передачею енергії падаючому фотону.

В. передачею енергії понад 500 кеВ ядру атома.

31. Проникаюча здатність заряджених α-частинок у м'які тканини живого організму становить:

А. 30–100 мкм.

Б. 20-50 мкм.

В. 50-80 мкм.

32. Проникаюча здатність заряджених β-частинок у м'які тканини живого організму становить:

А. до 12 мм.

Б. до 100 мм.

В. до 50 мм.

33. Найбільшу проникність з усіх видів радіації мають промені:

А. Гамма

Б. альфа

В. бета

34. Особливість фотоефекту - збільшення фотоелектричного поглинання γ- квантів пов′язане з :

А. ростом енергії зв'язку електронів в атомі.

Б. з перебудовою ядра атому.

В. Всі відповіді вірні.

35. Фотоефект відбувається тільки тоді, коли енергія γ – кванта :

А. Більша за енергію зв'язку електрона в оболонці атома.
Б. Менша за енергію зв'язку електрона в оболонці атома.
В. Рівняється енергії зв'язку електрона в оболонці атома.

36. Лінійна передача енергії це:

А. віддавання енергії іонізуючих випромінювань по всій довжині пробігу частинки чи фотону.
Б. віддавання енергії іонізуючого випромінювання корпускулярних частинок радіонукліду.
В. втрата енергії іонізуючого випромінювання корпускулярних частинок зі взаємодією з другою корпускулярною частинкою.

37. Для порівняння біологічної дії різних типів іонізуючих випромінювань введена спеціальна величина:

А. Відносна біологічна ефективність (ВБЕ) випромінювань.
Б. Рентген.
В. Зиверт.

38. В якому діапазоні існує електромагнітна радіація?

А. інфрачервоного і ультрафіолетового спектра.
Б. рентгенівських променів і гамма радіації.
В. радіочастот і мікрохвиль**.**

39. Дози радіації поділяються на ...

А. допорогові, порогові та надпорогові.
Б. допорогові, понад порогові та надпорогові.
В. допорогові та після порогові.

40. Що таке допорогові дози?

А. дози опромінення, за дії яких організм здатний захиститися.
Б. дози опромінення за дії яких організмі відбувається регенерація.
В. дози опромінення за дії яких організм гине.

41. Назвіть одиниці в яких вимірюється еквівалентна доза опромінення в несистемні?

А. Гр.
Б. Бер.
В. Зв.

42. Назвіть одиниці в яких вимірюється поглинута доза опромінення в системі СІ?

А. Кі.
Б. Бк.
В. Гр.

43. Назвіть визначення експозиційної дози.

А. відношення енергії, яка передана речовині іонізуючим випромінюванням в нескінченно малому елементарному об’ємі до маси речовини в цьому об’ємі.
Б. відношення сумарного заряду всіх іонів, які виникають в елементарному об’ємі повітря до маси повітря в цьому об’ємі.
В. визначення кількісно впливу радіації на тіло людини.

44. Назвіть суму еквівалентних доз опромінення, які людина отримує за певний період її життя.

А. колективна еквівалентна або колективна ефективна доза.
Б. очікувана еквівалента доза.
В. ефективна доза.

45. Поглинена доза іонізуючого випромінювання вимірюється в:

А. зівертах.
Б. греях та радах.
В. радах.\

46. Перерахуйте хімічні елементи, які не мають ізотопів?

А. залізо, ванадій.
Б. фосфор, натрій.
В. всі відповіді вірні.

47. При розпаді природних радіонуклідів випромінювання відбувається ?

А. інколи.
Б. так.
В. ні.

48. Назвіть визначення експозиційної дози.

А. відношення енергії, яка передана речовині іонізуючим випромінюванням в нескінченно малому елементарному об’ємі до маси речовини в цьому об’ємі.
Б. відношення сумарного заряду всіх іонів, які виникають в елементарному об’ємі повітря до маси повітря в цьому об’ємі.
В. визначення кількісно впливу радіації на тіло людини.

49. Назвіть суму еквівалентних доз опромінення, які людина отримує за певний період її життя.

А. колективна еквівалентна або колективна ефективна доза.
Б. очікувана еквівалента доза.
В. ефективна доза.

50. Поглинена доза іонізуючого випромінювання вимірюється в:

А. зівертах.
Б. греях та радах.
В. радах.

Питання для обговорення та контролю

1. Які існують сучасні погляди щодо будови атома?
2. Охарактеризуйте елементарні частинки: електрон, протон та нейтрон.
3. Дайте загальну характеристику ядерним силам.
4. Охарактеризуйте структуру електронної оболонки.
5. Явища збудження та іонізації, рекомбінації іонів.
6. Що таке ізотопи, ізобари, ізотони?
7. Чим обумовлений природний фон радіоактивності?
8. Які основні штучні джерела іонізуючої радіації?
9. Що розуміють під явищем радіоактивності?
10. Які типи радіоактивного розпаду Вам відомі?
11. Сформулюйте закон радіоактивного розпаду.
12. Охарактеризуйте типи іонізуючих випромінювань.
13. Що таке проникна здатність?
14. Охарактеризуйте фотоефект.
15. Що таке некогерентне розсіювання чи ефект Комптона?
16. Охарактеризуйте народження пари електрон-позитрон.
17. Охарактеризуйте взаємодію β - випромінювання з речовиною.
18. Взаємодія електрона з ядром , пружне і непружне розсіювання.
19. Взаємодія з речовиною α - частинок.
20. Взаємодія з речовиною нейтронів.
21. Дайте визначення понять «лінійна передача енергії», «відносна біологічна ефективність», «лінійна щільність іонізації».
22. Охарактеризуйте рідко – та щільно іонізуюче випромінювання та яка особливість їх взаємодії з біологічними об’єктами?
23.Що називають питомою, об’ємною та поверхневою активністю радіонуклідів, які одиниці їх виміру?
24. Що таке поглинена доза та еквівалентна доза іонізуючого випромінювання, які одиниці їх розмірності?

Література:

1. Богуцька К.І., Прилуцький Ю.І., Скляров Ю.П. Навчально-методичний розробник з радіобіології Ю.І. Прилуцький, Ю.П. Скляров. – Київ: Поліграфічна дільниця Інституту металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України, 2012. – 88 с.
2. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.

3. Гудков І.М., Гайченко В.А., Кашпаров В.О. Сільськогосподарська радіоекологія: Підручник /За редакцією академіка НААН України І.М. Гудкова. – Київ: Видавництво Ліра-К, 2017. – 268 с.
4. Давиденко В.М. Радіобіологія / В. М. Давиденко. – Миколаїв: МДАУ, 2011. – 265с.
5. Кіцно В.О., Поліщук С.В., Гудков І.М.. Основи радіобіології та радіоекології: Навч. посібник. – 3-тє вид. випр. та доповн. – К.: «Хай-Тек Прес», 2010. – 320 с.
6. Трохименко Г. Г. Радіоекологія. Курс лекцій: навчальний посібник / Г. Г. Трохименко. – Миколаїв: НУК, 2012. – 127 с.
7. *McParland B. J.* Nuclear medicine radiation dosimetry: advanced theoretical principles. — Berlin: Springer Science & Business Media, 2010. – 610 с.
8. John Harrison "Use of Effective Dose" 3rd International Symposium on the System of Radiological Protection,October, 2015. – Seoul.

Інформаційні ресурси:

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
2. http://www.icrp.org/docs/icrp2015/21%20John%20Harrison%202015.pdf

The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. – 2007. – Т. 37, вип. 2-4. – ISBN 978-0-7020-3048-2

Тема 2. Біологічна дія іонізуючих випромінювань. Взаємодія іонізуючого випромінювання з біомолекулами. Системна відповідь клітин на іонізуючи випромінювання.

Мета: засвоїти специфіку взаємодії іонізуючих випромінювань з основними органічними молекулами організму та основні напрямки дії іонізуючої радіації на біологічні об′єкти і особливості відповіді структурних компонентів організму на радіацію.

Питання для підготовки та обговорення:

1. Дія іонізуючих випромінювань на основні органічні молекули організму.
2. Закономірності біологічної дії іонізуючої радіації.
3. Реакція клітин на дію іонізуючих випромінювань. Радіобіологічний ефект.
4. Прояв кисневого ефекту як радіобіологічного явища.
5. Радіаційно-хімічні перетворення речовин.

6. Теорії та гіпотези про механізми біологічної дії іонізуючих випромінювань.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ

В основі біологічної дії іонізуючих випромінювань лежать:

- поглинання енергії випромінювання біосубстратом;
- іонізація й порушення атомів і молекул з наступним радіолізом, утворенням активних вільних радикалів, розвитком первинних радіаційно-хімічних реакцій і ушкодженням крупномолекулярних з'єднань.

Первинна дія випромінювання може бути прямою і непрямою (опосередкованою). При прямій дій випромінювання відбувається порушення й іонізація молекул речовини тканин і органів. Передача енергії іонізуючого випромінювання речовині здійснюється в дуже короткий строк (табл.1):

Таблиця 1.

Стадії променевого ураження

Час	Етап поразки
10^{-12} сек	Фізична взаємодія, поглинання енергії, іонізація й порушення молекул.
10^{-9}-10^{-3} сек	Первинні радіохімічні реакції, утворення радикалів. Зміни молекул, порушення біохімії клітин.
секунди-хвилини	Ураження клітин: порушення структур, що забезпечують функцію й спадковість клітин.
хвилини-годинник	Порушення морфології клітин і їхня загибель
хвилини-місяці	Ураження цілісного організму: порушення функцій органів і систем; морфологічні зміни в органах і системах; загибель організму
все життя індивідуума	Віддалені соматичні ефекти (зниження опірності, скорочення тривалості життя, розвиток раку або лейкозу, дистрофічні зміни тканин)
невизначено довгий час	Генетичні наслідки опромінення

Іонізація й порушення атомів і молекул опроміненої тканини є первинним фізичним процесом, що обумовлює пусковий механізм біологічної дії іонізуючого випромінювання, який тому і називають прямою дією. При цьому відбувається розриви молекулярних зв'язків з утворенням вільних радикалів.

Оскільки 70% маси тіла становить вода, то під впливом іонізуючого випромінювання також відбувається радіоліз води з утворенням вільних радикалів $H,^{+}$ OH^{-} і перекису водню - H_2O_2. Вільні радикали окисляють і відновлюють молекули органічних речовин, розчинних у воді: білків, нуклеопротеїдів, ліпідів, ферментів і т.п.

Поряд з водними радикалами в опроміненому організмі активно діють органічні радикали. Таким чином, зміна молекули, що безпосередньо не поглинула енергію іонізуючого випромінювання, а отримала її від інших змінених молекул, і є механізмом непрямої або опосередкованої дії.

Основним субстратом первинних окисних реакцій є біоліпіди й нуклеопротеїди. У результаті радіаційного впливу порушується структура тканин і клітин.

Первинні реакції, які виникли під впливом іонізації атомів і молекул, ведуть до зміни структури молекул, що призводить до порушення біохімічних процесів в органах і тканинах і проявляється у розладах тканинного дихання, зміні дії ферментативних систем, порушенні синтезу білків і т.п.

Іонізуюче випромінювання завжди здійснює пошкоджуючи дію на живу речовину. Реакції організму на опромінення різноманітні й визначаються як діючим фактором - випромінюванням, так і властивостями самого організму.

Особливості біологічної дії випромінювань:

1) Біологічний ефект залежить від поглиненої дози випромінювань, ця залежність пряма - з наростанням дози підсилюється ефект.

2) Ефект опромінення пов'язаний з розподілом дози в часі, тобто зі швидкістю поглинання енергії.

Розподіл однієї й тієї ж сумарної дози на окремі фракції веде до зменшення ступеня променевого ураження, тому що процеси відновлення, що починаються відразу після опромінення, здатні хоча б частково компенсувати ці порушення.

3) Ступінь і форма променевого ураження визначається розподілом енергії випромінювання в організмі.

Найбільший пошкоджуючий ефект зумовлює опромінення всього організму - загальне опромінення. Менші зміни виникають при дії тієї ж дози на окремі частини організму - локальне опромінення, при цьому має значення, які

частини організму опромінюються. Найбільші наслідки виникають при опроміненні живота, а найменші - опроміненні кінцівок.

4) Біологічна дія залежить від виду випромінювання.

Залежно від значення лінійної передачі енергії (ЛПЕ - енергія, передана зарядженій частці на одиниці довжини її пробігу в речовині) всі іонізуючі випромінювання поділяються на поодиноко- і щільноіонізуючі.

До поодинокоіонізючих випромінювань належать всі види випромінювань (незалежно від їхньої фізичної природи), що мають ЛПЕ <10 кеВ/мкм, а до щільноіонізуючих - ті, для яких ЛПЕ перевищує цю величину.

ЛПЕ заряджених часток зростає зі зниженням їхньої швидкості, тому наприкінці пробігу віддача енергії будь-якою зарядженою часткою максимальна, що призводить до характерного розподілу іонізації, яка описується відомою кривой Брегга, з максимумом, піком Брегга, наприкінці шляху. Цю особливість взаємодії важких ядерних часток використовують при лікуванні пухлин, тому що вона дозволяє зосередити значну енергію на глибині ураженої тканини при мінімальному її розсіюванні в здорових тканинах по ходу пучка.

Встановлено, що ЛПЕ пропорційна квадрату заряду: α-частку, яка утворюється при радіоактивному розпаді й має заряді +2, викликає появу іонів у чотири рази частіше аніж інші частки. У повітрі α-частки залежно від початкової енергії утворять 40000-100000 пара іонів, а β-частки - 30-300. Довжина пробігу часток зростає зі збільшенням їхньої енергії.

На відміну від заряджених часток нейтрони не несуть електричного заряду, що дозволяє їм безперешкодно проникати всередину атомів; досягаючи ядер, вони або поглинаються ними, або розсіюються на них. При пружному розсіюванні на ядрах вуглецю, азоту, кисню й інших елементів, що входять до складу тканин, нейтрон втрачає лише 10-15% енергії, а при зіткненні з майже рівними з ними по масі ядрами водню - протонами, енергія нейтрона зменшується в середньому вдвічі, передаючи протону віддачі.

У результаті пружного розсіювання нейтронів утворяться сильноіонізуючі протони. Атомні ядра при поглинанні нейтронів стають нестійкими й, розпадаючись, утворюють протони, α-частки й фотони γ-випромінювання, також здатні викликати іонізацію. При таких ядерних реакціях можуть утворюватися радіоактивні ізотопи елементів і виникати наведена радіоактивність, що у свою чергу, також викликає іонізацію. Іонізують речовину й самі ядра віддачі, що виникають при ядерних перетвореннях.

Таким чином, при нейтронному опроміненні кінцевий біологічний ефект пов'язаний з іонізацією, яка утворюється опосередковано вторинними

частками або фотонами. Отже, переважний внесок того чи іншого виду ядерної взаємодії нейтронів залежить від їхньої енергії й складу речовини, що опромінюється. По величині енергії розрізняють чотири види нейтронів: швидкі (Е > 100кеВ), проміжні (Е = 1-100 кеВ), повільні (Е < 1 кеВ) і теплові (Е близько 0,025 кеВ).

Найбільше практичне значення в радіобіології мають швидкі нейтрони. Всі інші, утворюючись у міру сповільнення, також вносять свій внесок у загальний процес поглинання енергії.

Нейтрони відносять до щільноіонізуючих випромінювань, тому що утворені ними протони віддачі сильно іонізують речовину. Виникнення протонів відбувається на великій глибині через високу проникну здатність нейтронів.

Отже, всі види іонізуючих випромінювань безпосередньо чи опосередковано викликають або порушення, або іонізацію атомів чи молекул біосистем. Однак, при опроміненні об'єктів різними видами іонізуючих випромінювань у рівних дозах виникають кількісно, а іноді і якісно різні біологічні ефекти.

Тому було введено поняття про відносну біологічну ефективність (ВБЕ) іонізуючих випромінювань. Наприклад, доза швидких нейтронів в 1 Гр (100 рад) здійснює таку ж біологічну дію на людину, як 10 Гр (1000 рад) гамма-випромінювання.

5) Наявність прихованого періоду дії радіації.

Прихованим періодом називається проміжок часу, що охоплює період від моменту опромінення до появи змін, які реєструються клінічно. Тривалість прихованого періоду обернено пропорційна поглиненутій дозі. Чим вище доза, тим коротше прихований період. Необхідно мати на увазі, що прихований період є поняттям умовним, чисто клінічним, тому що в дійсності реакція на опромінення розвивається безперервно.

6) Властивість кумуляції - нагромадження.

Якщо ділянку шкіри опромінити в дозі 1 Гр, то ніяких візуальних змін не буде. Якщо опромінення повторювати кілька днів підряд, виникне еритема. Якщо опромінення продовжувати щоденно протягом 2-3 місяця - розвивається некроз. Це відбувається внаслідок поступово накопичуються в тканинах незначних зміни під час кожного опромінення, що в підсумку призводить до більш складніших пошкоджень.

У формуванні біологічного ефекту особливу роль відіграє функція інтегруючих систем організму - нервової системи, ендокринного апарата й гуморальної системи, що транспортує по організму токсичні продукти, які утворяться в тканинах у результаті опромінення.

На нервові рецептори діють токсичні продукти, що призводить до порушення процесів нервової регуляції, а виникнення самоприскорюючих ланцюгових реакцій в опроміненому організмі зумовлює подальші променеві ураження з характерною періодичністю перебігу патологічного процесу.

Виходячи з цього виникає два важливих положення:

Перше - взаємодія іонізуючого випромінювання з живим субстратом відбувається за законами фізики й супроводжується порушенням і іонізацією атомів і молекул і первинними радіохімічними процесами (реакціями). Але ця лише первинна дія радіації.

Друге - іонізація атомів і молекул є лише пусковим механізмом у виникненні вторинних процесів у живому організмі, які розвиваються за біологічними законами. Тому ефективність біологічної дії іонізуючих випромінювань оцінюється з точки зору важкості вторинних пошкоджень.

На наступному за цим фізичним етапом **хімічному етапі променевої поразки клітини** відбуваються первинні радіаційно-хімічні зміни молекул.

Розрізняють два механізми впливу радіації: пряма й непряма дія (рис.12).

Під прямою дією розуміють такі зміни, які виникають у результаті поглинання енергії випромінювання безпосередньо молекулами ("мішенями"). Під непрямою дією розуміють зміни молекул у розчині, що викликаються продуктами радіаційного розкладання (радіолізу) води або розчинених речовин, а не енергією випромінювання, поглиненої самими досліджуваними молекулами.

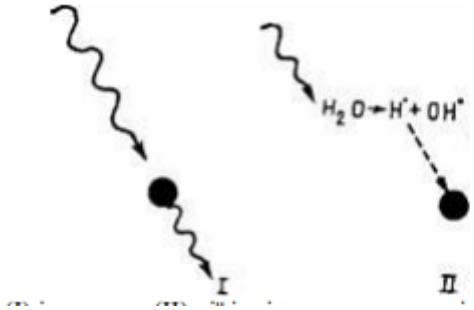


Рис.12. Пряма (I) і непряма (II) дії іонізуючого випромінювання на клітину (Гудков І М., 2016).

(Чорним кружком позначена мішень, хвилястою стрілкою - випромінювання, пунктирною стрілкою - дифузія вільних радикалов до молекули-мішені).

При непрямій дії найбільш істотним є **процес радіолізу води (рис.13)**, що становить основну масу (до 90 %) речовини в клітках. При радіолізі води молекула іонізується під впливом іонізуючого опромінення, втрачаючи при цьому електрон:

$$\rightarrow H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

Іонізована молекула води реагує з іншої нейтральною молекулою води, у результаті чого утворюється високо реактивний радикал гідроксилу ОН· :

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_2O^+ + OH^{\bullet}.$$

"Вирваний" електрон дуже швидко взаємодіє з навколишніми молекулами води, виникає сильно збуджена молекула H_2O•, яка, у свою чергу, дисоціює з утворенням двох радикалів: Н• і ОН• з йоною здатністю:

$$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^{\bullet} \rightarrow H^{\bullet} \text{ і } OH^{\bullet}.$$

Час їх життя у воді не більш 5-10 с. За цей період вони або ре комбінують один з одним, або реагують із розчиненим субстратом. Отже, і другий етап радіаційної поразки - первинні хімічні зміни - протікає практично миттєво. У присутності кисню утворюються й інші продукти радіолізу, що володіють окисними властивостями: гідропероксидный радикал, пероксид водню тощо.

У клітині організму в аналогічній ситуації процес протікає значно складніше, ніж при опроміненні води, тому що поглинаючою речовиною є великі органічні молекули, що ушкоджуються прямою дією радіації або продуктами радіолізу води.

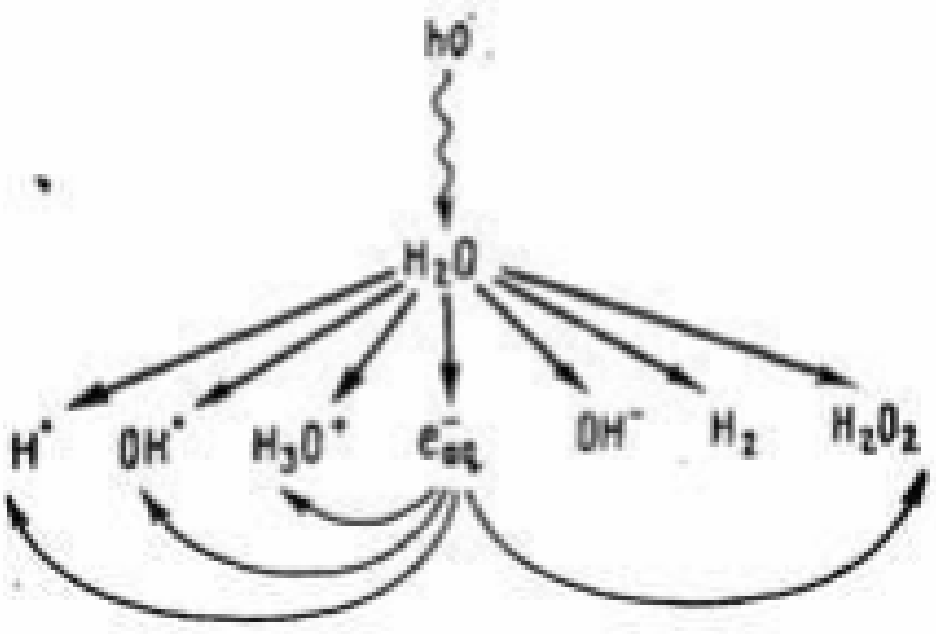


Рис. 13. Продукти радіолізу води (Гудков І М., 2016).

Утворені при цьому органічні радикали також мають неспарені електрони, а, отже, є надзвичайно реакційноздатними. Володіючи більшою кількістю енергії, вони легко можуть призвести до розриву хімічних зв'язків у життєво важливих макромолекулах. Саме цей процес і відбувається найчастіше в період між утворенням іонних пар і формуванням кінцевих хімічних продуктів.

Також може утворюватись атомарний кисень:

$$H^{\bullet} + O_2 \rightarrow HO_2^{\bullet}$$

$$HO_2^{\bullet} + HO_2^{\bullet} \rightarrow H_2O_2 + 2O$$

Крім того, біологічний ефект опромінення підсилюється за рахунок кисню, який завжди є присутнім у середовищі й має сенсибілізуючий вплив.

Під час дії іонізуючого випромінювання уражуються також біологічно активні сполуки. До таких речовин належать білки, ліпіди, вуглеводи, гормони і вітаміни. При поглинанні **білковими розчинами** досить високих доз енергії випромінювання (100 Гр і більше) змінюється конформація білкових молекул, відбувається їхня агрегація та деструкція. Якщо живий організм опромінюється значно меншими дозами (приблизно 50 Гр), знижується концентрація вільних амінокислот, особливо метіоніну та триптофану, що сповільнює біосинтез білка. Зменшення вмісту сульфгідрильних груп у тканинах опроміненого організму – один з найбільш ранніх ефектів дії іонізуючого випромінювання, що проявляється, мабуть, внаслідок впливу радикалів і пероксидів. Ферментні системи реагують на опромінення по різному: їхня активність може зростати, знижуватись або залишатись незмінною. За великих доз вони інактивуються.

Опромінення розчину простих **сахаридів** високим дозами спричинює їхнє окислення і розпад, полісахаридів – зменшення в'язкості і розпад на прості сахари. При поглинанні організмами доз 5-10 Гр порушуються процеси розщеплення глюкози, знижується вміст глікогену в тканинах, змінюються властивості ряду вуглеводів.

Дія іонізуючого випромінювання призводить до підвищення окислюваності ліпідів, що зумовлює утворення пероксидів, до перерозподілу вмісту ліпідів в різних тканинах. Поглинена макромолекулами енергія може мігрувати по молекулах, зумовлюючи зміни в найслабших місцях. Наслідком таких процесів є порушення структури та функцій біологічних мембран, а згодом і метаболізму (розпад білків, нуклеїнових кислот).

Спрощена схема первинних фізико-хімічних процесів, що приводять у фіналі до кінцевого біологічного ефекту, наведена на схемі 1.

Слід мати у виді, що зміни субстрату, що опромінюється, у клітині, що виникають на кожному з етапів, не завжди є остаточними. Як правило, ці зміни на молекулярному рівні носять проміжний характер, і кінцевий результат у кожному конкретному випадку не може бути передбачений, тому що поряд з ушкодженням може відбутися й репарація (відновлення) вихідного стану.

Таким чином, дія радіації на клітину може бути прямою і непрямою (опосередкованою).

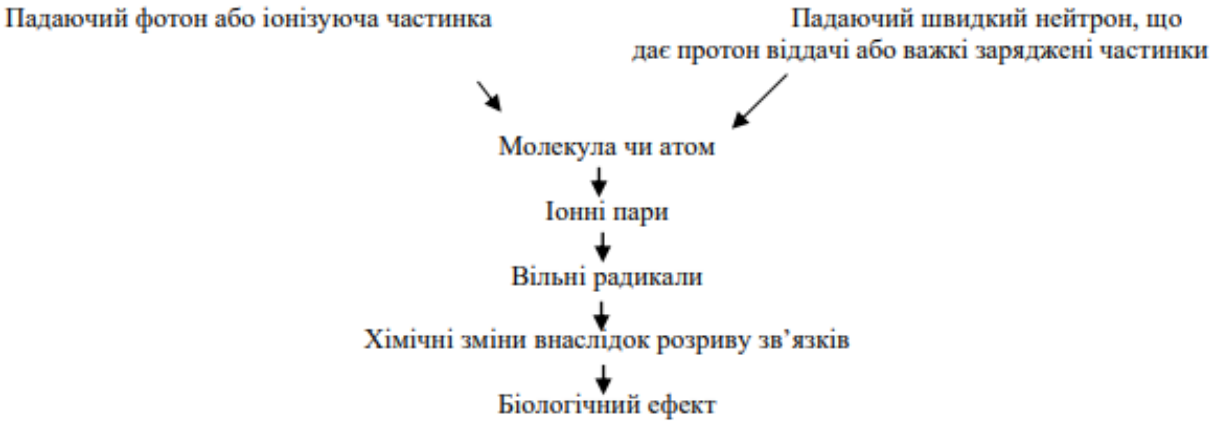


Схема 1. Первинні фізико-хімічні процеси, щодо біологічного ефекту (Гудков І М., 2016).

Обидві різновидності дій викликають первинні процеси в клітині, що починаються ураженням біологічно важливих молекул. Вторинні процеси у враженій радіацією клітині можуть бути трьох різновидностей і полягати в: інактивації клітини, втраті клітиною здатності до адекватної трансдукції сигналів, формування генетичного вантажу в клітинах. Інактивація клітин приводить до загибелі клітин. Втрата клітиною здатності до адекватної трансдукції сигналів приводить до порушення морфогенезу. Формування генетичного вантажу в клітинах приводить до апоптозу та клітинної селекції.

В теперішній час існує в основному дві теорії, які доповнюють попередні та об'емно пояснюють втручання і дію радіації: теорія мішені і структурно-метаболітична теорія.

Теорія мішені.

Ураження клітин спричинюється взаємодією гамма-фотонів або частинок зі структурами, інактивація яких супроводжується загибеллю клітини. Тобто першопричиною загибелі клітин є акт влучання частинки або

фотона у відповідну її структуру, і ці влучання є випадковими, імовірнісними явищами.

Важливий аспект цього процесу: клітина гине, коли у відповідну структуру потрапляє не одна чпстинка або гамма-фотон, а певна їх кількість. В кожній живій клітині існують структури, для руйнування яких потрібно одне попадання і багато попадань - тобто існують одно- і багатоударні структури в клітині. Ці структури, влучання в які спричинює загибель клітини, називають мішенями.

Принципи теорії мішені.

Теорію мішені створили і розвинули такі вчені як Темофеєв-Ресовський, Ціммер, Лі. Теорія мішені базується на трьох принципах:

1) принцип влучання;
2) принцип мішені;
3) принцип посилювача.

Принципи влучання і мішені базуються на таких аксіомах:

1) Передавання енергії іонізуючого вмпромінювання речовині характеризуються дискретністю і статичними особливостями просторового розподілу актів влучань.

2) Молекули або складні субклітинні структури, яким передається енергія випромінювання, що спричинюють їх ураження, мають неоднакове значення в життєдіяльності клітини.

Принцип влучання

Фізичною основою променевого ураження клітини є випадковий акт влучання фотона або зарядженої частинки в певну її ділянку, де відбувається дискретне передавання енергії випромінювання речовині. Таке передавання енергії здійснюється **за механізмом або пружного співударяння - фотоелектричного ефекту або непружного розсіювання - ефекту Комптона.** Отже, передумовою влучання є проходження крізь клітину треку гамма-фотона або зарядженої частинки і здійснення іонізації або збудження на частині треку в межах клітини. Для випромінювання з малими значеннями ЛПЕ трек може перетинати клітину, і це може не супроводжуватись актами іонізації та збудження молекул. У цьому випадку влучання не здійснюється. Така ситуація менш імовірна для випромінювання з великими значеннями ЛПЕ.

Принцип мішені

Інактивація клітини відбувається лише за умови влучання в певні її ультраструктури. Не всі молекули і складні ультраструктури клітини рівнозначні в системі клітинних процесів. Справді, будь-яка клітина

характеризується дуже істотною структурно-функціональною гетерогенністю, функціональні значення окремих компонентів клітини дуже відрізняються.

Принцип посилювача

Інактивація мішені досягається в акті передавання енергії випромінювання речовині, внаслідок чого молекули зазнають іонізації або збудження. На цей процес затрачається мізерна кількість енергії. І в той же час інакивація окремих структур клітини опосередковується множинними процесами, для реалізації яких потрібні набагато більші кількості енергії. Наявна неадекватність масштабів ініціюючої і результативної події у разі дії іонізуючого випромінювання.

Мішенями можуть бути лише ті структури клітини, які мають унікальний характер. Під унікальністю структури розуміють те, що вона є одиничною в клітині й жодна інша структура не здатна компенсувати її функцію, крім того, вона не відтворюється по ходу метаболітичних процесів. Масові структури клітини - це багаторазово продубльовані структури, які можуть відтворюватись в клітинних процесах, а відтак, у разі їх часткової або повної загибелі вони знову з'являються внаслідок біогенезу.

За теорією мішені ушкодження масових структур не може бути критичним для клітини, бо завдяки гомеостатичному характеру регуляції біосинтетичних процесів відбувається більш або менш швидке оновлення запасу втрачених внаслідок опромінення молекул шляхом їх синтезу de novo. Білки, ліпіди, вуглеводи, різні кофактори та багато інших речовин виникають по ходу біосинтетичних процесів і синтези їхніх молекул регулюються так, що у випадку виникнення дефіциту якоїсь із цих речовин, відповідно зростає інтенсивність їх синтезу. А значить, ушкодження цих масових структур не може серйозно позначитись на долі опроміненої клітини.

З ДНК ситуація особлива. Молекули якої відтворюються лише один раз за клітинний цикл під час фази реплікації, а в багатьох диференційованих перманентних клітинах такого відтворення взагалі не відбувається. Окремі гени представлені унікальними послідовностями нуклеотидів, повторюються в геномі лише один раз, і ушкодження цих структур може спичинити катострофічні події в клітині. Саме тому мішені пов'язують з ядерними структурами еукаріотичних клітин або кільцевими структурами ДНК прокаріот. У РНК-вірусів мішенями є РНК. Пластиди еукаріотичної клітини мають свій геном - кільцеву прокаріотичну хромосому, і цей геном є критичною структурою, мішенню щодо конкретної пластиди. Але якщо в клітині є значна кількість пластид, то інактивація окремих із них може і не позначитись на долі клітини.

Якщо біогенез ушкодженої клітинної структури відбувається настільки повільно, що негативні явища, які ініціюються радіаційним впливом на зазначену структуру, можуть набути загрозливого для розвитку клітини, інактивація клітини може бути наслідком дії випромінювання на такі структури. Саме цим пояснюються причини негативного впливу на клітину ушкоджень мембран - плазмолеми і особливо ядерної мембрани. За малих швидкостей відтворення ці структури поводять себе у формуванні радіобіологічних реакцій як унікальні. У випадку гальмування біосинтетичних процесів деякі компоненти клітини, що представлені обмеженим числом іхніх молекул, також можуть поводити себе як унікальні структури.

Стуктурно-метаболітична теорія

Структурно-метаболітичну теорію створив радіобіолог Кузін О. М., в основу якої покладено принцип багатофакторності як головної причини формування радіобіологічних ефектів.

Принципом багатофакторності заперечується унітарний підхід, згідно з яким визначальним у формуванні радіобіологічного ефекту є один механізм - ураження мішені. Влучання в мішень структурно-метаболітична теорія пояснює як фізичний процес індукції різноманітних початкових молекулярних ушкоджень не тільки унікальних структур - неампліфікованих генів, а й масових структур клітини - мембран, білкових молекул, вітамінів, різних кофакторів, речовин фенольної групи та ін.

Внаслідок ушкодження масових структур порушуються метаболітичні процеси, що спричинює появу аномальних метаболітів - низькомолекулярних сполук, які виявляють біологічну активність. Такі аномальні метаболіти називаються радіотоксинами. Появу радіотоксинів реєструють невдовзі після опромінення. Серед радіотоксинів особливою активністю характеризуються фенольні сполуки. Саме радіометричними властивостями радіотоксинів структурно-метаболітична теорія пояснює результати дослідів із парабіонтами - тваринами, у яких об'єднані кола кровообігу. У випадку опромінення одного з парабіонтів ознаки променевої хвороби спостерігаються і у іншого - неопроміненого парабіонта.

У структурно-метаболітичній теорії значну роль відведено антиоксидантам, хімічним агентам, які впливають на функціонування репаративних ферментів, низькомолекулярним пептидам, причетним до функціонування інгібіторів та індукторів транскрипції геному. Важливого значення ця теорія надає тригерним механізмам, які є регуляторами експресії окремих генів і підтримують гомеостаз метаболітичних процесів у клітинах.

Тому у формуванні радіобіологічних ефектів мають брати участь циклічні нуклеотиди цАМФ і цГМФ.

Одне з основних положень структурно-метаболітичної теорії полягає в тому, що розвиток радіобіологічного ефекту відображає спільний вплив розладу метаболічних процесів, ушкоджень біоенергетичних систем, мембран та розладу систем клітинної регуляції. Імовірнісний характер радіобіологічних ефектів структурно-метаболітична теорія пов'язує не з імовірністю влучання в певні ультраструктури клітини, а з імовірністю різних нетипових для норми взаємодій у деформованій мережі метаболітичних процесів опроміненої клітини. Під час досліджень розвитку радіобіологічних реакцій клітин і багатоклітинних організмів окреслюються аспекти, які свідчать про певну адекватність тих або інших концепцій теоретичниї радіобіології в їх несуперечній доповнюваності. Ця несуперечність пов'язана з багатоетапністю розвитку променевого ураження клітини.

Таким чином, **променеве ураження клітини є складним інтегрованим процесом, який має низку етапів.** Початковий етап - це первинні ефекти взаємодії випромінювань з окремими молекулами речовин, що входять до складу ультраструктур клітини. Подальші етапи охоплюють радіаційно-хімічні зміни структури молекул, а також індуковані цими змінами порушення окремих метаболітичних і регуляторних функцій, і нарешті, формування кінцевого радіобіологічного ефекту. **На першому етапі реалізуються принципи теорії мішені, на наступних етапах - принципи структурно-метаболітичної теорії.**

Від наявності кисню в реакційному середовищі, де опроміненням індукована поява іонізованих і збуджених станів атомів та молекул, залежить подальший розвиток радіаційно-хімічних і радіаційно-біологічних реакцій і вихід радіаційних ушкоджень біологічно важливих молекул у клітинних ультраструктурах. **Вплив кисню на перебіг радіаційно-хімічних перетворень речовин, який посилює прояв радіобіологічних реакцій, називається кисневим ефектом.** Кисневий ефект зумовлений взаємодією кисню з вільними радикалами, які виникають внаслідок дії іонізуючого випромінювання на молекули різних речовин, насамперед води. У складних біологічних системах вплив кисню на вихід продуктів радіаційно-хімічних перетворень молекул визначає подальший розвиток радіобіологічного ефекту. Кисневий ефект проявляється на різних рівнях організації процесів у біологічних системах, починаючи з елементарних радіаційно-хімічних реакцій - радіолізу води, і закінчуючи складними інтегральними радіобіологічними реакціями клітин, тканин і багатоклітинних організмів. Видалення кисню з середовища могло б послабити радіаційне ураження

організму, але для життєдіяльності аеробних клітин аноксичні або гіпоксивні умови є вкрай несприятливими, і це обмежує використання кисневого ефекту як засобу захисту організму від шкідливої дії іонізуючого випромінювання.

Прояв кисневого ефекту – призводить до збільшення виходу радіаційно-хімічних реакцій внаслідок опромінення окремих речовин, а також клітин, органів і цілісного організму.

У випадку опромінення біологічних систем наявність кисню підвищує виходи кінцевих продуктів радіаційно-хімічних реакцій. Внаслідок опромінення води у анаеробних умовах серед безпосередніх продуктів радіолізу кисень не виникає. Якщо у воді є кисень, то з ним активно реагують продукти радіолізу води: H*, OH* і при цьому утворюється супероксидний аніон-радикал O_2^-* і гідропероксидний радикал HO_2*. Ці радикали є окислювачами. Поява їх обумовлена реакціями:

- $H^* + O_2 > HO_2^*$
- $e_{aq} + H^+ + O_2 > HO_2^*$
- $H_2O_2 + OH^* > H_2O + HO_2^*$
- $e_{aq} + O_2 > O_2^{-*}$

За дози 10 Гр у аерованій воді по ходу цих реакцій поглинається 6,7 мкмоль кисню на 1 л.

Радикали O_2^-* і HO_2* здатні окислювати молекули органічних речовин за такими зв'язками, які у випадку відсутності цих окислювачів не перетворюються. За участю радикала HO_2* здійснюється реакція утворення гідропероксидів:

$R + HO_2^* > R\text{-}O\text{-}O\text{-}H$

Кисень істотно збільшує вихід молекулярних ушкоджень різних органічних сполук. Наприклад, у випадку опромінення сольового розчину ДНК вплив кисню характеризується такими значеннями співвідношення виходів реакцій $G(O_2)/G(N_2)$:

- Одноніткові розриви - 2,4
- Двоніткові розриви - 1,9
- Ушкодження основ - 3,5
- Зміни вторинної структури - 2,0

У випадку опромінення безводних сполук кисневий ефект також проявляється. Було зроблено припущення, що внаслідок поглинання іонізуючого випромінювання в молекулах виникають активовані стани, в яких кисень реагує з молекулою, а це і призводить до її хімічних перетворень. У ферментів це проявляється у втраті їх активності. Такі стани називають метіонічними. Метіонічний стан існує протягом досить короткого часу, порядку мілісекунд, після чого білкова молекула втрачає здатність до

взаємодії з киснем. Тому кисневий ефект проявляється лише за умови присутності кисню в середовищі в момент опромінення.

У випадку дії іонізуючого випромінювання на речовини неполярної природи, зокрема на ліпіди, кисневий ефект проявляється дуже сильно через участь кисню в ланцюгових реакціях пероксидного окислення ліпідів. Кисень може посилювати радіаційне ураження молекул різних речовин внаслідок парамагнетизму його молекули. Ця особливість молекул кисню проявляється в тому, що він здатен гасити флуоресценцію ароматичних сполук, тобто впливати на триплетні рівні збудження молекул.

Можливі механізми кисневого ефекту в загальному можна охарактеризувати так: кисень може впливати на виходи радіаційно-хімічних реакцій опосередковано, беручи участь у дихальних і ензиматичних процесах; крім того, кисень бере участь в утворенні біологічно-активних вільних радикалів, а також неорганічних або органічних пероксидів. Важливу роль відіграють парамагнітні властивості молекули кисню, через які зазнає модифікації електронне оточення в біомакромолекулах, і це істотно впливає на долю вільнорадикальних станів, що первинно виникають у цих молекулах. Комбінування кисню з іонізованими молекулами можуть запобігати метіонічній реакції.

Кількісною оцінкою кисневого ефекту є коефіцієнт кисневого посилення (ККП). Його можна визначити або через значення доз, які спричинюють однаковий ефект за умов наявності або відсутності кисню в середовищі, або через радіаційно-хімічні виходи окремих продуктів реакцій. Позначивши вихід радіаційно-хімічної реакції для продукту М як G_M з верхніми індексами $+O_2$, та - O_2, що вказують на відсутність чи наявність кисню, дістаємо такий вираз:

$ККП = G_M^{+O_2} / G_M^{-O_2}$

ККП стосовно радіобіологічного ефекту, наприклад виживання, обчислюють за формулою:

$ККП = D_0^{-O_2} / D_0^{+O_2}$

Для радіаційно-хімічних реакцій у модельних системах використовують першу з наведених формул, а для радіобіологічних - другу. Стосовно виживання багатоклітинних організмів ККП часто обчислюють за значенням дози $D_{50/30}$:

$ККП = D_{50/30}^{-O_2} / D_{50/30}^{+O_2}$

Залежність кисневого ефекту від концентрації кисню

Зі зростанням концентрації кисню ККП збільшується, досягаючи сталого значення. Крива залежності ККП від парціального тиску кисню в середовищі має область насиченого кисневого ефекту. Це насичення

спостерігається за порівняно низького парціального тиску кисню - близько 4 кПа. Найбільші зміни радіочутливості відбуваються саме за зміни тиску від 0 до 4 кПа.

ЛПЕ і кисневий ефект

Зі збільшенням ЛПЕ кисневий ефект зменшується і у випадку опромінення клітин щільноіонізуючим випромінюванням зовсім не проявляється. Значення ККП у випадку опромінення нейтронами істотно нижчі, ніж для рідкоіонізуючого випромінювання. Кисневий ефект оцінюють не тільки за кінцевою реакцією опроміненого організму, а й за впливом кисню на окремі радіаційно-біохімічні прояви радіаційного ураження. Кисневий ефект проявляється в радіаційно-індукованих змінах транскрипційної активності ДНК: одразу після гострого опромінення кисневий ефект не виявляється, але з часом при утриманні клітин в умовах, щ сприяють репарації від потенційно летальних ушкоджень, він набуває суттєвого значення.

Відсутність кисневого ефекту у випадку опромінення біологічних об'єктів щільноіонізуючим випроміненням пояснюється тим, що швидкість використання кисню продуктами радіолізу тих або інших речовин за умови великої щільності їх просторового розподілу не компенсується швидкістю дифузії і відповідними значеннями дифузійних пробігів молекул кисню.

Зворотний кисневий ефект

Чисельні приклади свідчать про відсутність кисневого ефекту у випадку опромінення водних розчинів деяких ферментів (карбоксипептидази, рибонуклеази, пепсину, лізоциму, каталази). Не виявляють кисневого ефекту внаслідок опромінення бактеріофагу Т2. Проте кисневий ефект спостерігається, коли в розчин додають тіоли - цистеїн або цистеамін. Залежність прояву кисневого ефекту від наявності зазначених речовин пояснюють тим, що в разі опромінення кисень і тіоли конкурують за первинні ушкодження, які виникають у біомакромолекулах. Цей процес описується реакціями:

1) Первинне ушкодження макромолекули:

$RH + OH > R^* + H_2O$

2) За наявності кисню реалізується ушкодження радикалів макромолекул шляхом утворення пероксидів:

$R^* + O_2 > ROO^*$

3) Під впливом тіолу може відбуватися повне відновлення від потенційного ушкодження:

$R^* + SH > RH + S^*$

Первинне ушкодження макромолекули у формі її вільнорадикального стану R* є потенційним, бо його поява може і не супроводжуватись подальшим розвитком радіаційного ушкодження молекули внаслідок інактивації радикала під впливом тіолів або інших речовин, які здатні виконувати роль перехоплювачів вільнорадикальних станів.

Участь додаткових хімічних факторів, які називаються домішковими в реалізації первинних ушкоджень біомакромолекул може спричинити прояв так званого зворотного кисневого ефекту, коли наявність кисню зумовлює захисну дію на опромінені макромолекули. Механізм зворотного кисневого ефекту пояснюється тим, що кисень, взаємодіючи з домішковими вільними радикалами, може дезактивувати їх, що зменшує шкідливий вплив останніх на макромолекули. Зворотний кисневий ефект має місце, якщо домішкові радикали небезпечніші щодо їхньої дії на макромолекули, ніж продукти взаємодії кисню з радикалами, які виникають під час радіолізу води.

Киснева післядія

Для пояснення механізму кисневого ефекту залучаються уявлення про появу первинних потенційних ушкоджень типу R*. Якщо тривалість існування цього стану біомакромолекули значна, то є підстави говорити про довгоіснуючі потенційні киснезалежні ушкодження. На прикладі водних розчинів міозину, який характеризується аденозинтрифосфатною активністю, було показано, що опромінення супроводжується інактивацією ферментативної активності, і у цій інактивації чітко проявляється кисневий ефект: інактивація міозину за опромінення в аноксидних умовах набагато менша, ніж у присутності кисню. Проте, якщо до міозину, опроміненого у аноксичних умовах, через деякий час після дії випромінювання додавати кисень, то реєструватиметься така сама інактивація ферментативної активності, як і у випадку опромінення в середовищі, що містить кисень. Отже, первинні киснезалежні ушкодження зберігаються як потенційні, тому й проявляється киснева післядія.

Л. Ейдус виявив так званий відтермінований кисневий ефект, який полягає в тому, що інактивація біологічних макромолекул, опромінених в аноксичних умовах, може посилюватись під впливом кисню, якщо його вводити в середовище через деякий час після опромінення. Наявність кисневої післядії свідчить про те, що за умов опромінення в безкисневому середовищі в макромолекулах виникають киснечутливі ушкодження, що можуть зберігатися тривалий час. Ці ушкодження належать до потенційних, бо вони реалізуються лише за наявності кисню. Потенційні киснечутливі ушкодження є стабільними вільнорадикальними станами молекул, і їх можна реєструвати методом ЕПР. На прикладі міозину було визначено, що час,

протягом якого зберігаються потенційні киснезалежні ушкодження значний - багато годин. Оскільки інтенсивність прояву відтермінованого кисневого ефекту з часом ослаблюється, є підстави вважати, що потенційні киснечутливі ушкодження макромолекул розпадаються. У складніших системах, наприклад, у клітинах або багатоклітинних організмах, кисневий ефект проявляється не тільки в зростанні радіочутливості, яку визначають, досліджуючи виживання, а і на рівні різних молекулярно-біологічних або метаболічних процесів. Індукована випромінюванням деградація ДНК у клітинах бактерій у 2-4 рази сильніша в присутності кисню, ніж у аноксичних умовах. Наявність кисню в клітинах впливає і на ефективність репарації ДНК. Внаслідок опромінення виникають як киснезалежні так і кисненезалежні ушкодження.

У клітинах містяться тіолові сполуки, які забезпечують ліквідацію ушкоджень макромолекул, зокрема ДНК. Використання глутатіондефектного мутанту E. coli дало змогу оцінити роль внутрішньоклітинного глутатіону у радіостійкості клітин і вивчити киснезалежну й кисненезалежну (аноксичну) компоненти радіочутливості. Як з'ясувалося, у відсутності глутатіну істотно зростає значення аноксичної компоненти ураження. Використовуючи зазначені закономірності, були отримані нові радіопротектори - похідні амінотіолів:

1) цистеамінфосфат (WR 638);
2) S-2-(3-амінопропіламіно)-етилфосфат (WR 2721);
3) дитіотреїтол.

Ці радіопротектори впливають на киснезалежну компоненту радіаційного ушкодження. Дія кофеїну, цистеїну, мізонідазолу, аскорбінової кислоти, азиду Na, каталази також проявляється через цю саму компоненту.

Радіаційно-хімічні перетворення біологічно важливих молекул. Реалізація молекулярних ушкоджень ДНК.

Виділяють три групи порушень молекул у клітині:

1) втрата здатності молекулярних структур виконувати властиві їм у нормі функції;
2) втрата здатності відповідних молекул забезпечувати структурні перебудови хромосом, що супроводжують поділ клітини;
3)зміна кодового, інформаційного та функціонального значення послідовності мономерів у біологічних макромолекулах.

Із зазначеними ушкодженнями макромолекул асоціюються такі прояви реакцій клітини на опромінення, як відхилення від норми метаболітичних процесів, генетичні порушення, що можуть проявлятися в наступних

поколіннях, у нащадків опроміненого організму. Ушкодження молеук ДНК проявляються в різних молекулярно-біологічних і клітинних реакціях, які є мірою радіобіологічного ефекту. Модифікації основ, поява одно- і двониткових розривів, зшивки ДНК з білками спричинюють структурно-функціональні порушення ядерних структур та клітини в цілому: появу різного типу хромосомних ушкоджень - аберацій, проліферативну загибель клітини, порушення регуляторних механізмів. Ці порушення або призводять до загибелі клітини або виражаються в появі цитогенетичних змін, у формуванні мутацій.

Точкові або генні мутації - це порушення послідовності ДНК у межах гена. Розрізняють два основних класи точкових мутацій:

1) заміна пари основ;

2) мутації зі зсувом рамки зчитування.

Процес формування мутацій під впливом іонізуючого випромінювання отримав назву радіаційного мутагенезу. У 1927 році Меллер вперше продемонстрував, що мутації можуть індукуватися рентгенівською радіацією.

Функціональні порушення внаслідок ушкодження білкових молекул.

Опромінення білкових молекул істотно впливає на їх властивості. У випадку ферментів спостерігається інактивація ензиматичної активності. Дозова залежність інактивації ферментів має чіткий експотенціальний характер. Оскільки в цьому випадку мішень - активний центр ферменту - невелика, рівень доз, за яких інактивується фермент, досить значний. Для 37% інактивації ферменту доза опромінення перевищує 500 Гр.

Зміну ферментативної активності виявляють не тільки у випадку опромінення ізольованих білків, а і внаслідок дії іонізуючого випромінювання на складні структури клітини, наприклад, на органели. Під впливом опромінення ізольованих хлоропластів реєструється втрата органелами фосфорилювальної активності. Крива доза-ефект у випадку дії радіації на білки є двокомпонентною, що пов'язано з особливостями організації фосфосинтетичного фосфорилювання, у здійсненні якого беруть участь дві фосфосинтетичні системи. Рівень доз, за яких інактивується фосфорилювання - дуже високий. Це свідчить про те, що причиною інактивації систем фосфорилювання має бути ушкодження відповідних молекул ферментів.

Гальмування біосинтезу білка в клітинах описується простою експонентою і значення D_0 для цього процесу високе - 500 Гр. Біосинтез білка в системі in vitro, що відбувається з участю ізольованих рибосом теж характеризується експотенціальною залежністю з високим значенням D_0. У

випадку опромінення живих клітин зміни активності окремих ферментів можуть відображатися як пряма дія іонізуючого випромінювання на молекулу ферменту, так і опосередковану, коли на активність тих чи інших ферментів впливають функціональні порушення окремих систем клітини або органа. У таких випадках спостерігається як інгібіювання, так і активація ензиматичної активності. Наприклад, у випадку хронічного опромінення щурів спостерігають збільшення активності D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктази, 6-фосфо- D-глюконат: НАДФ- оксидоредуктази, L-малат: ліпоат-оксидоредуктази, цитрат-(ізоцитрат)-гідро-лігази. Інші ферменти, наприклад, піруват: ліпоат-оксидоредуктаза і ацетилКоА-CO_2-лігаза після опромінення спочатку активуються, а далі істотно пригнічуються. Активність малат-синтетази знижується.

У змінах активностей ферментів відображається складна картина змін у білковому обміні, опосередкованих непрямою дією випромінювання. Опромінення супроводжується змінами в біосинтезі багатьох білків. Синтез деяких білків після опромінення клітин посилюється. Разом з тим в опромінених клітинах з'являються нові білки. З часом після опромінення спектр білків, синтезованих de novo, змінюється. Наприклад, у тимоцитах за годину після опромінення виявляються нові білкові молекули 22 kD, 39 kD, 48 kD. Через 2 години з'являються білки з відносними молекулярними масами 48 kD, 55 kD, 120 kD, через 3 год - ідентифікують 10 нових білків, серед яких є білки, що характерні для стресових станів клітини. Зокрема, деякі з цих білків за відносною молекулярною масою збігаються з білками теплового шоку. Вплив опромінення на біосинтез білків відображає не наслідки прямих ушкоджень або активації системи білкового синтезу, а зміни в регуляції цього процесу, вибіркової активації окремих генів.

Крім цього, опромінення впливає на здатність білків утворювати надмолекулярні асоціати, які виконують складні біологічні функції. Вплив іонізуючого випромінювання на самоскладання надмолекулярних структур проявляється в тому, що білкові молекули, які внаслідок молекулярних ушкоджень не потрапляють у відповідні надмолекулярні асоціати, зазнають гідролітичного розкладу. Цим пояснюється зростання протеазної активності і збільшення концентрацій вільних амінокислот у клітинах внаслідок опромінення. Зі збільшенням дози здатність до самоорганізації ультраструктур послаблюється, що реєструється навіть за допомогою мікроскопії. Наприклад, після опромінення спостерігається деградація крист у мітохондрій та структур ламел і гран хлоропластів. Зміни структури білків внаслідок опромінення спричинюють зміни антигенних властивостей молекул, що виявляється у відповідних імунологічних реакціях.

Дія радіації на мембрани.

Переважно радіочутливість клітин зумовлена вразливістю генетичних мішеней. Але для окремих типів клітин мішені негенетичних структур характеризуються настільки значними розмірами, що їх ушкодження може зумовити високу радіочутливість клітин. У незрілих ооцитів генетичні ефекти опромінення істотно маскуються наслідками опромінення мембран. Вплив опромінення досліджувався і на модельних мембранах - на мембранах ліпосом, штучних вакуолей, що оточені одно- або двошаровими ліпідними мембранами.

Ушкодження мембран, зумовлене пероксидним окисленням ліпідів, супроводжується зміною функціонального стану мембрано-пов'язаних ферментів, про що свідчать дані дослідів з опроміненням субклітинної фракції, яку отримують диференційним центрифугуванням клітинного гомогенату - мікросом. Склад ліпідів у клітинних мембранах визначає радіочутливість клітин. Зокрема, сильно ушкоджуються внаслідок опромінення фосфоліпіди із залишками поліненасичених жирних кислот. Для опромінених клітин типовими є порушення йонного гомеостазу, що полягає в посиленні відтоку йонів калію з клітин і відповідні зміни мембранного потенціалу. Трансмембранний транспорт йонів визначається системою йонних каналів. Ці канали являють собою ліпопротеїдні комплекси. Під впливом опромінення проникність біліпідного шару елементарної мембрани для катіонів збільшується. Оскільки внаслідок опромінення змінюється фракційний склад ліпідів у клітинних мембранах і, зокрема, істотно зростає кількість лізофосфатидилхолінів, то в опромінених клітин порушується упаковка ліпідів у їх подвійному шарі в мембрані, і це супроводжується зростанням проникності мембрани, зумовленим як зміною ефективності фунціонування йонних каналів, так і зростанням неспецифічного потоку йонів крізь електрохімічний градієнт.

Біофізичний стан мембран можна охарактеризувати значенням електричного трансмембранного потенціалу спокою, який формується внаслідок незбалансованого розподілу йонів у клітині й за межами її оболонки. У випадку дії рідкоіонізуючих випромінювань значення потенціалу спокою хвилеподібно коливається біля середнього значення, властивого неопроміненим клітинам. Такі осциляції потенціалу спокою тривають протягом доби, після чого встановлюється його сталий рівень. У випадку дії щільноіонізуючих випромінювань значення потенціалу спокою зменшується, але осциляцій не спостерігається.

Реакції на опромінення тканин і органів.

На рівні тканин чи організму всі явища опромінення істотно ускладнюються, що зумовлюється такими чинниками :

- не всі клітини уражаються рівною мірою,
- тканинний ефект не є сумою клітинних ефектів і з реакції сукупності тканин і організму в цілому важко, якщо взагалі можливо, виокремити різноманітні локальні ефекти і різновиди загальних реакцій.

Клітини тканин значною мірою залежні одна від одної й середовища. Фізіологічний і функціональний стан будь-якої клітини залежить не тілька від сусідніх клітин, але й всієї їх популяції у тканині. Добре відомо, наприклад, що загоювання рани забезпечується прискореним розмноженням залишкових клітин для заміщення втраченої частини, після чого темп клітинного поділу нормалізується.У механізмі таких стимулювальних і пригнічувальних впливів, яких зазнають клітини, беруть участь не тільки локальні фактори, але й системи загальної підтримки гомеостазу організму. Немає сумніву щодо участі тих же універсальних механізмів реалізації тканинних і системних реакцій на опромінення.

Крім того, на тканинну радіочутливість великий вплив справляють й інші фактори, як-то ступінь кровозабезпечення, розмір опромінюваного об’єму тощо. Отже, **радіочутливість тканини не слід розглядати тільки з позиції радіочутливості складових клітин, не беручи до уваги загальних морфофізіологічних факторів.**

Все це, безумовно, ускладнює оцінку радіочутливості тканини, але не відкидає все ж провідної ролі цитокінетики, яка визначає тип і ступінь променевих реакцій на всіх рівнях біологічної організації. У тканинах із статичною популяцією паренхімальних клітин, так звана неоновлювана система, наприклад, нейронів центральної нервової системи і клітин поперечно-смугастих м'язів) критичне ушкодження традиційно фракціонованим опроміненням, ймовірно, відбувається в судинній частині, тоді як паренхіматозні клітини таких тканин відносно радіорезистентні.

Патоморфологічно гостре ураження капелярів в тканинах характеризується судинною дилатацією, локалізованим набряком і запаленням. Хронічне ушкодження виглядає як звуження або оклюзія дрібних судин з фіброзом і часто зі зменшенням кількості паренхімальних клітин.

Тканини, паренхімальні клітини яких здатні до поділу під контролем гомеостазу, так звана оновлюна система), значних радіаційних ушкоджень часто зазнають як в популяції клітин паренхіми, так і в судинах.

В оновлюваних системах зазвичай присутня клітинна рівновага, тобто продукування нових клітин врівноважує загибель чи міграцію зрілих клітин.

Доза опромінення, яка викликає загибель більшості стовбурових клітин паренхіми, призводить до виснаження популяції функціонально зрілих клітин. Системи клітин з найкоротшим терміном оновлення страждають в найкоротший термін. Репопуляція стовбурових і зрілих клітин за допомогою залишка стовбурових клітин відіграє важливу роль у відновленні функції тканини.

Порівняння радіочутливості окремих тканин необхідно робити тільки на підставі адекватних критеріїв. Наприклад, кістковий мозок і печінка дуже різні за радіочутливістю, разом з тим можна бачити в їх клітинах майже однакову кількість хромосомних аберацій за еквівалентних доз опромінення. Проте при порівнянні віддалених наслідків променевої дії на ці органи бачимо разючі відмінності.

Отже, **поняття радіочутливості тканин чи органів вельми відносне.** Загальну ж радіочутливість організму необхідно прирівняти до радіочутливості кісткового мозку, бо для загибелі організму достатньо радіаційної анаплазії останнього.

Кістковий мозок має вельми високу радіочутливість. Ураження системи кровотворення того чи іншого ступеня як типове явище спостерігається завжди після загального опромінення і навіть локального, зокрема при променевій терапії онкологічних захворювань. Як відомо, головне призначення кісткового мозку – продукування зрілих високодиференційованих клітин крові. Така функціонуюча система самопідтримується, постійно заміщуючи втрати, які стають своєрідним стимулом активації всіх попередніх стадій розвитку спеціалізованих клітин, внаслідок чого здійснюється перманентне клітинне оновлення організму.

Під впливом опромінення в будь-якій клітинній системі оновлення виникають порушення динамічної рівноваги між окремими пулами клітин, спричиняючи функціональні розлади в самій системі і, вочевидь, відповідні наслідки для організму.

Три пули клітин – стовбурові, клітини у поділі і дозріваючи – спустошуються зразу і швидко, найближчі дні після опромінення), а пул зрілих функціонуючих спустошується поступово, пізніше, коли їх природні втрати перестають компенсуватися зі спустошених попередніх пулів. Саме з цієї причини при опроміненні у дозах до 32 Гр в організмі розвивається типовий кістковомозковий синдром.

Розглянуті механізми радіаційних уражень системи кровотворення типові для всіх систем клітинного оновлення, зокрема клітин травної системи, в якій за аналогічним сценарієм розвивається кишковий синдром радіаційного ураження.

Загальні радіаційні реакції ссавців як функція дози і часу визначаються чотирма кардинальними параметрами клітинних популяцій: розміром пулу стовбурових клітин; радіочутливістю і здатністю клітин до наступного відновлення; клітинною проліферацією і терміном функціонування зрілих елементів. Врахування цих чинників дає можливість досить надійно прогнозувати розвиток подій після опромінення окремих ділянок тіла, якщо визначено параметри опромінених тканин.

Реакції тканини класифікуються на ранні, гострі, тобто такі, що відбуваються під час або невдовзі по курсу опромінення протягом не більше трьох місяців, і пізні, що, зазвичай, відбуваються через три і більше місяців (іноді через роки) після завершення опромінення.

Існує різниця між ранніми і пізніми реакціями:

а) не всі ранні реакції переходять в пізні, і не всім пізнім реакціям передує рання;

б) тяжкість пізніх реакцій більшою мірою залежить від фракційної дози, ніж тяжкість гострих.

При тотальному опроміненні багатоклітинного організму в багатьох тканинах можна виявити не загибель клітин, а зміни їх функцій, появу в тканині кількісних і якісних зрушень у складі метаболітів. Останні, діючи на нервові рецептори і розповсюджуючись гуморальним шляхом, викликають глибокі зміни в нейрогуморальній регуляції обміну речовин і, як результат, генералізацію патофізіологічних порушень (так звана дія на відстані). Зміна обміну речовин у залозах внутрішньої секреції спричиняє викид у кровотік неадекватної кількості гормонів, що викликає порушення білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів.

Одну з універсальних і специфічних рис радіаційного ураження цілісного організму становить генералізоване підвищення проникності гісто-гематичних бар’єрів в усіх без винятку тканинах і органах, зокрема гемато-енцефалічного, наслідком чого стає дезорганізація регуляції обміну речовин між клітинами і позаклітинним середовищем, зміна лужно-кислотної і електролітної рівноваги у тканинах і крові.

Залози внутрішньої секреції радіорезистентні, хоча при загальному опроміненні їх реакції загальновідомі. Але важко встановити, чи є ці реакції результатом ураження безпосередньо клітин залози, чи відображенням реакції ендокринних залоз на дію радіації на інші системи і весь організм. Можна припускати, що порушення балансу гормонів, особливо щитоподібної залози, після загального опромінення можуть бути наслідком відомої реакції гіпоталамо-гіпофізарної системи, зважаючи на тісний зв’язок між тиро- , адрено- і гонадотропними гормонами гіпофіза.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Завдання 1.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Створити схему утворення активних форм кисню в організмі.

Завдання 2.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Створити схему радіолізу ліпідів і білків.

Завдання 3.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Написати реферат (за вибором): «Радіаційний канцерогенез у людини», «Механізми радіаційних уражень системи кровотворення», «Нейродегенеративні розлати при опроміненні».

Завдання 4.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Виконати тести щодо самоперевірки знань з теми:

1. Дайте визначення терміну «радіочутливість» це?

А. чутливість біологічних об’єктів до умов існування.

Б. чутливість біологічних об’єктів до зміни клімату.

В. чутливість біологічних об’єктів до дії іонізуючого випромінювання.

2. Назвіть які системи є найчутливішими до дії радіації це?

А. клітини які мають високу активність росту.

Б. ембріони.

В. всі відповіді вірні.

3. Назвіть потужність природної дози опромінення?

А. 10-50 сГр/рік.

Б. 50-100 сГр/рік.

В. 0,1-0,4 сГр/рік.

4. Назвіть мінімальну дозу опромінення, при дії якої на білки, змінюється конформація білкових молекул, відбувається їх з’єднання, збивання в ціле та деструкція?

А. 50 Гр.

Б. 100 Гр.

В. 80 Гр.

5. Назвіть найбільш стійкий організм до дії радіації?

А. одноклітинні.
Б. бактерії.
В. Ссавці.

6. В наслідок чого відбуваються біохімічні зміни в організмі під впливом опромінення?

А. появою різних радикалів.
Б. метаболічних змін в опромінених клітинах і тканинах.
В. порушення подвійної спіралі в ДНК.

7. Назвіть дози випромінювання за яких метаболічна виживаність неможлива:

А. значно менші доз інактивації клітинних поділів.
Б. на порядок вищі, ніж дози, що інактивують клітинні поділи
В. всі відповіді вірні.

8. Чому настає загибель багатоклітинних організмів при високих дозах радіації?

А. інактивуються найчутливіші клітини.
Б. через масове радіаційно – хімічне ураження молекул.
В. всі відповіді вірні.

9. Від чого збільшується коефіцієнт кисневого посилення?

А. зі зростанням концентрації кисню.
Б. зі збільшенням парціального тиску в тканинах.
В. всі відповіді вірні.

10. Прояв кисневого ефекту як радіобіологічного явища можливо:

А. при наявності кисню в момент опромінення.
Б. присутність інших газів.
В. при концентрації кисню 100 ммоль.

11. Де проявляється кисневий ефект?

А. в разі опромінення біологічних об’єктів у атмосфері що містить кисень у різної концентрації.
Б. в безповітряному просторі.
В. в повітрі.

12. Для участі кисню в радіаційно – хімічних реакціях він має міститися в опромінюваній системі:

А. в момент радіації.
Б. до радіації.
В. всі відповіді вірні.

13. Коли проявляється кисневий ефект?

А. протягом часу порядка мілісекунд.
Б. на протязі всього опромінення сполук.

В. всі відповіді вірні.

14. Назвіть ефективний окисник:

А. гідроксильний радикал ОН.

Б. гідратований електрон, оточений чотирма молекулами води.

В. всі відповіді вірні.

15. Назвіть захист від променевого ураження завдяки кисневому ефекту.

А. обмеження транспорту кисню блокуванням функції гемоглобіну.

Б. обмеження поглинання кисню в дихальних процесах.

В. всі відповіді вірні.

16. Чим зумовлений кисневий ефект?

А. зменшенням кисню в середовищі організму.

Б. взаємодією кисню з вільними радикалами, які впливають внаслідок дії іонізуючого випромінювання на молекули різних речовин.

В. окислювальними процесами в організмі.

17. Як кисень впливає на органічні сполуки при опроміненні?

А. збільшує вихід молекулярних ушкоджень органічних сполук.

Б. зменшує радіаційне ушкодження молекул.

В. збільшує радіаційне ушкодження молекул.

18. Яка роль кисню при іонізуючому випромінювання?

А. істотно збільшує вихід молекулярних ушкоджень різних органічних сполук.

Б. підвищує виходи кінцевих продуктів радіаційно – хімічних реакцій.

В. всі відповіді вірні.

19. Укажіть можливий механізм кисневого ефекту:

А. приймає участь в утворенні біологічно активних вільних радикалів.

Б. приймає участь в дихальних процесах.

В. всі відповіді вірні.

20. Виділіть групу порушень молекул в опроміненій клітині:

А. втрата здатності молекулярних структур виконувати властиві їм у нормі функції.

Б . втрата здатності відповідних молекул забезпечувати структурні перебудови хромосом, що супроводжують поділ клітини.

В. всі відповіді вірні.

21. Під дією іонізуючого випоромінювання утворюється :

А. анион або катіон води.

Б. ОН група.

В. Он група і електрон.

22. Активні вільні радикали води:

А. H_3O^+ $H^{\cdot}$

Б. $OH^{\cdot}$ $H^{\cdot}$

В. H_2O^{-} $OH^{\cdot}$

23.Наслідки радіолізу білків:

А. Руйнування Н-зв′язків, розриви сульфгідрільних зв′язків, формування зшивок між пептидними ланцюгами.

Б. Розриви пептидних зв′язків, відщеплення груп NH_3 H_2S, зміна здатності до виконання функції.

В. Всі відповіді вірні.

24. Порушення проникності мембран при радаційних пошкодженнях клітин відбувається внаслідок:

А. зниження синтезу фосфоліпідів, пошкодження мембран активними формами кисню.

Б. підвищення рівня руйнування фосфоліпідів, продукти руйнування мембранних ліпідів як детергенти пошкоджують мембрани.

В. Всі відповіді вірні.

25. Поглинаюча система іонізуючих випромінювань у нуклеїнових кислот:

А. пентози

Б. залишки фосфорної кислоти.

В. азотисті основи.

26. Дослідити радіаційно - хімічні перетворення окремих молекул при непрямої дії іонізуючої радіації можливо за допомогою:

А. кількістю змінених молекул на 100 еВ. поглиненої енергії.

Б. кількістю змінених молекул на 200 еВ. поглиненої енергії.

В. кількістю змінених молекул на 500 еВ. поглиненої енергії.

27. Радіаційно-хімічні ушкодження ліпідів повязані насамперед з:

А. окисненням жирних кислот.

Б. пероксидного радикала жирних кислот.

В. всі відповіді вірні.

28. В результаті пероксидного окиснення ліпідів утворюються:

А. токсичні гідропероксиди, ліпопероксиди, ліпідні радикали.

Б. карбонільні сполуки, основи Шиффа.

В. ліпідні сшівки, ліпідні радикали.

29. У пентозах нуклеїнових кислот за умов радіолізу таки перетворення:

А. окиснюються спиртові групи.

Б. розриваються карбон - карбонові зв’язки.

В. всі відповіді вірні.

30. Найбільш чутливі до дії випромінювань в ДНК:

А. пуринові основи.

Б. піримідинові основи.

В. пентоза.

31.Чутливість клітин до радіації пов'язана з:

А. особливостями метаболізма.

Б. змінами у ядрі.

В. активність нуклеаз.

32. Найбільш ранні реакції на опромінення є:

А. пригничення синтезу ДНК.

Б. затримка метаболізму.

В. руйнування мітохондрій.

33. Ушкодження лізосом у клітині при опроміненні призводить до:

А. виходу кислих нуклеаз і протеаз.

Б. активації протеолізу.

В. всі відповіді вірні.

34. Ушкодження мітохондрій у клітині при опроміненні призводить до:

А. пригничення окисного фосфорилювання.

Б. пригничення кількості кисню.

В. порушенню водородної помпи.

35. Дія іонізуючої радіації супроводжується окисно - відновлювальними процесами для:

А. органічних кислот і коферментів.

Б. ліпідів, білків.

В. вуглеводів, азотистих основ.

36. Одноланцюгові розриви нуклеїнових кислот частіше відбуваються за участю :

А. радикалів $OH^{\cdot}$

Б. радикалів $H_3O^{\cdot}$

В. H_2O_2.

37. Дволанцюгові розриви нуклеїнових кислот частіше спостерігаються при опроміненні :

А. альфа - частинками, протонами та нейтронами.

Б. бета - частинками.

В. гамма промінями.

38. При дії іонізуючої радіації на мембрани порушується структура компонентів глікокаліксу:

А. глікопротеїни, мукополісахариди.

Б. вуглеводи.

В. білки.

39. При дії іонізуючої радіації на мембрани порушується структура ліпідів:

А. фосфоліпіди, сфінголіпіди.

Б. гліколіпіди, стероїди.

В. всі відповіді вірні**.**

40. До первинних радикалів відносяться:

А. семихінони, убіхінон.

Б. флавопротеїни, супероксиданіон, нітрогенмонооксид.

В. всі відповіді вірні**.**

41. До вторинних радикалів відносяться:

А. радикали ліпідів, іони перемінної валентності.

Б. радикали білків, нуклеїнових кислот.

В. сульфуровмісні сполуки.

42. Зачатком злоякісної пухлини можуть стати:

А. посилене розмноження материнських клітин.

Б. посилене розмноження материнських клітин.

В. одиночно пошкоджені клітини, що зберігають здатність до розмноження, але набули стійкі нові ознаки.

43. Коли відбувається внутрішнє опромінення?

А. рентгенівському випромінюванні.

Б. гамма випромінюванні.

В. при вдиханні радіоактивних ізотопів і попадання їх разом з їжею.

44. Назвіть групу високого ризику розвитку злоякісних пухлин.

А. з ушкодженням індукованим ультрафіолетовим випромінюванням.

Б. носії спадкових дефектів.

В. з ослабленим імунітетом.

45. Назвіть критичний фактор, що являється причиною загибелі всього організму в діапазоні 3 – 9 Грей.

А. вихід із ладу кишечника.

Б. кровотворна система.

В. руйнування центральної нервової системи.

Питання для обговорення та контролю:

1. Які типи радіаційного ураження у ссавців?
2. Які основні стадії реакції організму на опромінення?
3. Яка різниця прямої та непрямої дії радіації?
4. Охарактеризуйте радіоліз води.
5. Що таке ефект розведення?
6. Що таке кисневий ефект?

7. Які погляди про механізм біологічної дії іонізуючих випромінювань згідно теорії мішені?
8. Які погляди про механізм біологічної дії іонізуючих випромінювань згідно стохастичної гіпотези та імовірнісної моделі?
9. В чому суть гіпотези ліпідних радіотоксинів?
10. Структурно-метаболічна теорія в поясненні дії іонізуючої радіації.
11. Гіпотеза ендогенного фону підвищеної радіорезистентності.
12. Від чого залежать наслідки радіаційних ушкоджень за умов дії високих доз іонізуючого випромінювання? Надайте характеристику.
13. Від чого залежать наслідки радіаційних ушкоджень за умов дії малих доз іонізуючого випромінювання? Надайте характеристику.
14. Що таке гормезис?
15. Які особливості дії іонізуючих випромінювань у водних розчинах?
16. Охарактеризуйте дію іонізуючих випромінювань на нуклеїнові кислоти.
17. Охарактеризуйте дію іонізуючих випромінювань на білки.
18. Охарактеризуйте дію іонізуючих випромінювань на ліпіди.
19. Охарактеризуйте дію іонізуючих випромінювань на вуглеводи, органічні кислоти, коферменти.
20. Яка реакція клітин на дію іонізуючих випромінювань?
21. Які радіаційно-індуковані порушення клітинних мембран?
22.Які основні шляхи розвитку патологічних змін у клітині внаслідок модифікації клітинних мембран?

Литература

1. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.
2. Гудков І.М., Гайченко В.А., Кашпаров В.О. Сільськогосподарська радіоекологія: Підручник /За редакцією академіка НААН України І.М. Гудкова. – Київ: Видавництво Ліра-К, 2017. – 268 с.
3. Возіанова О.Ф., БебешкоВ.Г. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній станції / Під ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешко. – Київ: ДІА, 2007. – 799 с
4. Кіцно В.О., Поліщук С.В., Гудков І.М.. Основи радіобіології та радіоекології: Навч. посібник. – 3-тє вид. випр. та доповн. – К.: «Хай-Тек Прес», 2010. – 320 с.
5. Кучеренко М.Є., Мірутенко В.І. Основи молекулярної радіобіології. – Київ: Наукова думка, 1986. – 216 с.
6. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. – Москва: Наука, 1986. – 222 с.

7. Трохименко Г. Г. Радіоекологія. Курс лекцій: навчальний посібник / Г. Г. Трохименко. – Миколаїв: НУК, 2012. – 127 с.

8. Чехуна В.Ф., Глузман Д.Ф. Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания / Под. ред. акад. В.Ф.Чехуна, Д.Ф. Глузмана. Київ: Д И А, 2016. – 282 с.

Інформаційні ресурси

1. Мережа Інтернет: http://library.onu.edu.ua/, http://www.biotechnolog.ru/pcell, 2005.
2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
3. http://www.icrp.org/docs/icrp2015/21%20John%20Harrison%202015.pdf
4. http://rsnspb.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=3039:shho-take-xronichna-promeneva-xvoroba&catid=31:xvorobi-krovi-krovotvornix-organiv-ta-okremi-2&Itemid=32
5. http://dhp.com.ua/blogs/384

Тема 3. Антиоксидантний захист організму. Прооксидантна та антиоксидантна рівновага за умов дії іонізуючого випромінювання.

Мета: з′ясувати перебіг окисно - відновних процесів в клітинах в нормі і при патологічному стані, шляхи клітинної системи антиоксидантного захисту.

Питання для підготовки та обговорення:

1. Окисно - відновні процеси в організмі. Активні форми кисню, нітрогену, продукти пероксидного окиснення ліпідів.
2. Ферментативна і не ферментативна складова антиоксидантної системи.

Теоретичні відомості.

Окисно - відновні процеси в організмі це основа метаболізму. На молекулярному рівні в усіх аеробних організмах постійно продукуються активні форми кисню (АФК) у відповідь на ендогенні та екзогенні фактори. У фізіологічних концентраціях вільні радикали беруть участь у таких процесах, як передача сигналу в клітині та захист від мікроорганізмів. Однак надмірне утворення вільних радикалів або їх недостатня інактивація призводить до порушення структури клітин та процесів метаболізму. Джерелами АФК в організмі є мітохондріальний, мікросомальний, фагоцитарний електронно-транспортні ланцюги окиснення,

моноамінооксидаза, ксантиноксидаза, взаємодія іонів металів змінної валентності з киснем та відновниками.

В фізіологічних умовах АФК утворюються переважно в наступних системах:

– в дихальному ланцюзі мітохондрій в невеликій кількості (до 100 пмоль) внаслідок переносу 5-10% електронів з фізіологічних акцепторів на молекулярний кисень; ферментативні комплекси дихального ланцюга мітохондрій, які генерують О2•

– (НАДФ-залежна дегідрогеназа, НАД-залежна убіхінонредуктаза), можуть активуватися при фізичних навантаженнях (м'язове скорочення), енергозалежних процесах в нирках, трансмембранних процесах тощо; вважають, що О2•– є попередником усіх інших форм АФК in vivo;

– в процесі активації НАДФН-оксидази; експресія цього ферменту характерна для фагоцитів крові, ендотеліоцитів, хондроцитів та астроцитів; активація НАДФН-оксидази відбувається під дією цитокінів (INF-γ, TNF-β, IL-1β, деякі ростові фактори) і супроводжується утворенням О2•– і H_2O_2;

– при синтезі простагландинів як по циклооксигеназному шляху в процесі перетворення PgG2 в PgH2 (пероксидазна функція PgH-синтази), так і по ліпооксиганазному шляху – в процесі перетворенння гідропероксу арахідонової кислоти в оксикислоту; цей процесс контролюється рядом пептидних гормонів (ангіотензин), цитокінів (TNF-β) і ростових факторів;

– в системі мієлопероксидаза– H_2O_2-галогени ($Cl^–$, $Br^–$, $I^–$), яка запускається внаслідок активації фагоцитоза і призводить до утворення O_2•– $OCl^–$ і НО;

– при спонтанному МАО окисненні дофаміну і адреналіну (при спонтанному окисненні утворюється O_2•–, а при каталізованому МАО – H_2O_2;

– при активації глутаматних рецепторів; так, активація NMDA-підтипа глутаматних рецепторів на постсинаптичній мембрані призводить до відкриття каналів, проникних для Ca^{2+} і K^+; наслідком активації цих рецепторів є внутрішньоклітинна продукція АФК (O_2•– і НО), а результатом активації Ca^{2+}-залежної NO-синтази – NO;

– при активації AMPA рецепторів, на основі, як Ca^{2+} -залежних, так і мітохондріальних механізмів;

– під час синтезу NO. Окрім повного відновлення молекули O_2 до води в дихальному ланцюзі мітохондрій в клітинах аеробних мікроорганізмів завжди відбувається і неповне – одно-трьохелектронне відновлення з послідовним утворенням різних АФК, до яких відносяться вільний радикал-аніон, синглетний кисень, перекис водню H_2O_2 і найбільш активний

радикал –| HOJ. Донорами електрона можуть бути Fe^{2+}, Cu^{+}, а також: H_2O_2, Fe^{2+}, HO–, HOJ, Fe^{3+}.

Термін «АФК» ширший, ніж «вільні радикали кисню», оскільки крім останніх включає також молекули H_2O_2, синглетний кисень. O_2, озон O_3 і гіпохлорит HOCl. АФК генеруються у всіх частинах клітини. Найбільший внесок вносить дихальний ланцюг мітохондрій, особливо при низькій концентрації АДФ. Важлива роль належить і системі цитохрома Р-450, локалізованої в ендоплазматичному ретикулумі. Беруть участь у цих процесах також ядерна мембрана та інші частини клітини, при цьому АФК часто виникають не лише спонтанно, але і ферментативно (НАДФН-оксидаза дихального вибуху в плазматичній мембрані і ксантиноксидаза в гіалоплазмі). Концентрації АФК в тканинах невисокі: H_2O_2 – 10^{-8} М, – 10^{-11} М, HOJлот, особливо ДНК. Це призводить до утворення гидропероксидів ROOH, а потім до гідроксипохідних ROH або $R(OH)_2$, основними з яких є 8-ОН-2'-дезоксигуанозин і тимінгліколь (їх визначення в тканинах і сечі використовують як індекси ОМ ДНК).

ОМ білків також спричиняє утворення в організмі ROOH, а потім ROH (о– і m-тирозини), $R(OH)_2$, карбонілових та інших окиснених похідних; відбувається також автооксидативне глікозилювання білків. Загальновідомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес відбувається на фоні утворення активних форм кисню (АФК) та інтенсифікації вільнорадикального окиснення біосубстратів. Надмірна продукція АФК або порушення нормального функціонування систем антиоксидантного захисту викликають посилене окиснювальне ушкодження біомолекул, що призводить до розвитку окиснювального стресу та дисфункції клітин і тканин організму. Вважається, що посилення процесів перекисного окиснення вказує на порушення захисно-пристосувальних реакцій організму на клітинному рівні та гомеостазу в цілому.

У роботах багатьох дослідників визначена роль перекисного окиснення ліпідів у нормальному та патологічному функціонуванні клітин. Проте, на сьогоднішній день доведено, що в стані окиснювального стресу під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й, насамперед, білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окисненні білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. In vitro показано, що продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окиснювального ураження ДНК. При цьому перекисне окиснення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером окиснювального стресу.

Динаміка змін продуктів перекисного окиснення білків є відображенням ступеня окиснювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму.

Процеси пероксидного окиснення відіграють важливу роль у метаболізмі всіх живих організмів. Розвиток цих процесів ініціюється активними формами кисню, серед яких, зокрема, перекис водню за оптимальних умов виконує роль сигнальної молекули. Процеси пероксидного окиснення знаходяться у динамічній рівновазі з функціонуванням добре розвиненої системи антиоксидантного захисту, яка представлена антиоксидантними ферментами та неферментними сполуками. Посилення процесів пероксидного окиснення внаслідок накопичення АФК є неспецифічною відповіддю клітин на вплив негативних факторів, в результаті чого в них виникає оксидативний стрес. Надлишок АФК у клітинах спричиняє руйнування ліпідів, білків та нуклеїнових кислот, призводячи до накопичення продуктів пероксидного окиснення.

Зростання вмісту АФК активує систему антиоксидантного захисту, що дозволяє живим організмам підтримувати окисно-антиоксидантний баланс та адаптуватися до змінених умов існування.

ВРО – давній природній механізм деструкції, необхідний для подальшого оновлення клітин і тканин, їх пристосування до мінливих умов середовища. Інша його біологічна функція – захист організму від інфекцій. Третя – участь в утворенні біологічно активних сполук, в тому числі простагландинів. Фізіологічний рівень вільних радикалів в нормі завжди присутній в організмі.

При багатьох видах патологій, що супроводжуються підвищеним рівнем вільних радикалів в організмі, інгібування ВРО антиоксидантами полегшує перебіг захворювання. На сьогоднішній день не викликає сумнівів, що процеси ВРО відіграють важливу роль у життєдіяльності клітин. В живих організмах у процесі біологічного окиснення постійно утворюються активні форми кисню, основним джерелом яких є оксидоредуктази та процеси автоокиснення деяких низькомолекулярних речовин, наприклад катехоламінів.

Основні види АФК

Вид АФК	Хімічний символ	Період напівроз-паду при 37°С, с	Властивості
Супероксид аніон-радикал	O_2^-	10^{-6}	Сильний відновник, помірний окиснювач. Має властивості внутрішньоклітинного месенджеру: сигнальний механізм при взаємодії різних підтипів глутаматних та аспартатних рецепторів, регуляція активності хлорних каналів, індукція утворення пор в мітохондріальній мембрані. Бере участь в окислювальній модифікації SH- і NH_2- груп низькомолекулярних сполук. Вазоконстриктор. Антисептик.
Гідрокил-радикал	HO	10^{-9}	Потужний окиснювач. Надзвичайно активний в реакціях акцептування та переносу електронів. Бере участь в окислювальній модифікації нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, простагландинів. Дифундує на дуже малі відстані.
Перекис водню	H_2O_2	10-100	Оксидант, має малу швидкість взаємодії з органічними субстратами. Має властивості месенджеру: активація факторів транскрипції NF-κB, AP-1, редокс-регуляція експресії генів.
Синглентний кисень	$^1O_2$	10^{-6}	Потужний окиснювач.
Молекулярний кисень	O_2	$>10^2$	Помірний окиснювач
Пероксильний радикал (алкіл-діоксид)	RO_2 (ROO·)	10^{-2}	Має низьку окислювальну активність в порівнянні з OH·, але краще дифундує. Бере участь в регуляції гемодинаміки. Вазодилятатор.
Алкоксиль-ний радикал (алкоксид)	RO·	10^{-6}	Ефективний при взаємодії з ліпідами, призводить до їх окиснювальної модифікації. Окиснювальні властивості на рівні OH·.
Монооксид азоту	NO·	10^{-3}	Помірний окиснювач, добре дифундує, сильний відновник. Має властивості медіатора, вторинного месенджера або нейромодулятора. Бере участь в утворенні міжнейрональних контактів, експресії генів, імуногенезі, активації гуанілатциклази. Вазодилятатор.
Пероксинітрил	$ONOO^-$ ($O{=}NOO^-$)	10^{-7}	Потужний окиснювач. Бере участь в реакції нітрування білкового тирозину, окисненні SH-груп і метало протеїнів, розриві ланцюгів ДНК, активує полі-(АДФ-рибоза)-полімеразу, регулює рівень внутрішньоклітинного НАД. Має високу дифузійну здатність.
Гіпохлорит	OCl^-	10^{-6}	Потужний окиснювач. Характеризується вищою, ніж у $ONOO^-$, дифузійною здатністю, бере участь в окисненні сульфонових та дисульфонових груп білків та ДНК, хлоруванні тирозину. Є редокс-регулятором клітинного сигналу через тирозинкіназу.

Універсальним механізмом ушкодження тканин під дією різних факторів є активація вільно-радикального окиснення, індикаторним показником якого є визначення вмісту окисно-модифікованих протеїнів. Активація процесів вільно-радикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації та до збільшення вмісту молекул середньої маси (МСМ). Відмічається, що ендотоксемія різного ґенезу супроводжується підвищенням концентрації МСМ, при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю захворювання. За різноманітних патологічних станів (токсемія, опікова хвороба, інфаркт міокарда, циркуляторний шок, уремія, онкологічні захворювання) у плазмі крові з'являються в підвищених концентраціях молекули середньої маси, що охоплюють діапазон з молекулярною масою 300-5000 Да. Подібні молекули являють собою продукти деградації білків та їхніх комплексів і відіграють роль ендотоксинів. МСМ, змінюючи фізико-хімічні властивості мембран, роблять їх більш доступними для

різноманітних ушкоджуючих дій, включаючи процеси перекисного окиснення ліпідів. **Окисна модифікація клітинних структур та ферментів є одним з механізмів їх деструкції з наступним оновленням молекулярних компонентів. Процес радикального окиснення пов'язаний з обміном білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, простагландинів та ін.** За виснаження антиоксидантної системи, це **стає основним обтяжливим фактором у патогенезі ряду захворювань.** В цей перелік входять патології з ішемічним, запальним, стресорним та іншими симптомокомплексами. Для протидії негативним ефектам оксидативного стресу в організмі є система антиоксидантного захисту. **Існують різноманітні механізми ігібування окиснювального стресу, які відрізняються будовою та точкою прикладання в ланцюзі розгалуджених реакцій процесів ВРО**. **Антиоксидантна система** складається з двох ланок: ферментативної та неферментативної. Активність антиоксидантів обумовлюється стереоелектронними ефектами ароматичного та хроманового кілець, орто- та параположенням гідроксильних груп, тіоловими сполуками, хелатуванням металів змінної валентності, рецепторними взаємодіями з клітинною мембраною та ін. **Високу ефективність демонструють ферментні антиоксиданти.** Мідь-цинквмісна СОД, гемвмісна каталаза, селенвмісна глутатіонпероксидаза розкладають перекис водню і блокують утворення агресивнішого гідроксильного радикалу. За виснаження ферментного захисту організму основними корегуючими факторами є екзогенні природні та синтетичні антиоксиданти.

Неферментативні антиоксиданти можуть бути як ліпофільними: токоферол, вітамін А, убіхінон, бета-каротиноїди, так і гідрофільними: аскорбінова кислота, ліпоєва кислота, флаваноїди, глутатіон. Інгібуючий потенціал антиоксидантної системи має компенсаторно-пристосувальну спрямованість. Доведено, що недостатнє функціонування системи антиоксидантів, яка знешкоджує вільні радикали, може ініціювати розвиток запалення, гіперчутливості та автоімунних реакцій.

Важливіши ферментні компоненти антиоксидантної системи: СОД, каталаза ферменти глутатіонової системи.

Каталаза (пероксид водню: пероксид водню оксидоредуктаза, 1.11.1.6.) – ензим класу оксидоредуктаз, виявлений у тканинах майже всіх еукаріотичних організмів, здійснює реакцію відновлення пероксиду водню до води і кисню з використанням різних донорів протонів. В найбільшій кількості каталаза знаходиться в клітинах печінки, нирок, еритроцитах. Каталаза складається із чотирьох ідентичних субодиниць, кожна з яких містить простатичну гемову групу. Атом заліза у складі гему перебуває у

тривалентному стані. Оптимальною величиною pH для каталази людського організму є 7, але активність каталази не зазнає значних змін у проміжку pH між 6,8 та 7,5. Каталаза є одним із найшвидших ферментів, довго не втрачає активності, майже не потребує енергії активації, швидкість реакції лімітується лише швидкістю дифузії субстрату до активного центру. Одна молекула каталази здатна перетворити кілька мільйонів молекул пероксиду водню на воду і кисень за секунду.

У присутності перекису водню каталаза також може окислювати різні токсини, такі як формальдегід, феноли та спирти. Іони важких металів є неконкурентними інгібіторами цього ферменту, конкурентним інгібітором є ціанід-іон. Наявність у клітині перекису водню в присутності перехідних металів, таких як мідь та залізо, призводить до утворення гідроксильних радикалів, що є набагато сильнішими окисниками, ніж власне перекис водню. Крім цього, перекис водню, на відміну від су пероксиду, вільно проходить крізь клітинну мембрану, збільшуючи цим ушкоджуючий вплив вільнорадикального окиснення. Перекис водню є вторинним месенджером в клітині, тому каталаза є не тільки ферментом антиоксидантного захисту, але й фактором впливу на передачу сигналу в клітині. Низькі концентрації перекису водню спричинюють мітогенний ефект та імітують дію факторів росту.

Перекис водню синтезується клітинами як вторинний месенджер для передачі та підсилення сигналу. Це невелика молекула, що швидко продукується у відповідь на позаклітинну стимуляцію та швидко продукується у відповідь на позаклітинну стимуляцією та швидко розкладається за допомогою численних механізмів, у тому числі каталазою. Стабільність перекису водню залежить від pH та окисно-відновного балансу в клітині. На відміну від інших АФК, перекис водню є електронейтральною молекулою та може вільно дифундувати крізь клітинну мембрану. Порівняно з гідроксил-радикалом та супероксиданіон-радикалом, перекис водню є досить м'яким окислювальним агентом, що в першу чергу окислює залишки цистеїну в певних білках, де просторове положення цистеїну поряд з полярним аніоном кислоти робить його доступним для окиснення і забезпечує вибірковість передачі сигналу тільки до певних білків. **Супероксиддисмутаза** – фермент групи антиоксидантних ферментів, що захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів. СОД каталізує дісмутацію супероксиду в кисень і перекис водню. СОД знаходиться в усіх клітинах, що поглинають кисень. Швидкість реакції надзвичайно висока та лімітується тільки швидкістю дифузії кисню. Каталітичний цикл цього ферменту включає відновлення та окиснення іону метала в активному центрі

ферменту. В організмі **є три форми СОД**, що містять мідь (знаходиться в цитозолі), цинк (ектрацелюлярна) і магній (в матриксі мітохондрій). СОД проводить інактивацію радикалів кисню, які можуть виникнути в ході біологічних реакцій переносу електронів або при дії металів з перемінною валентністю, іонізуючого, ультрафіолетового опромінення, ультразвуку, гіпербаричної оксигенації, різних захворювань. Вищенаведені ферменти відіграють важливу роль у знешкоджені вільних радикалів: каталаза забезпечує руйнацію перекису водню, а СОД – детоксикацію суперокидного радикала. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість клітин до дії вільних радикалів. Також важливим компонентом ферментної ланки антиоксидантного захисту є **глутатіонпероксидаза.** В пептидному ланцюгу глутатіонпероксидази є залишок селеноцистеїну – аналогу цистеїну, в якому атом сірки заміщено атомом селену. Селеноцистеїн входить в активний центр ферменту. Глутатіонпероксидаза може відновлювати гідроперекиси вільних жирних кислот, гідроперекиси фосфоліпідів, етерифікованих жирних кислот. Глутатіонпероксидаза відновлюється НАДФ-залежним ферментом **глутатіонредуктазою.** Дві молекули відновленної форми при окисеннні утворюють дисульфід. **Відновлений глутатіон** – головний антиоксидант еритроцитів, де він є коферментом при відновленні метгемоглобіну в функціонально активний гемоглобін. За допомогою відновленного глутатіону здійснюється детоксикація перекису водню та гідроперекисів, які утворюються при реакції АФК з ненасиченими жирними кислотами мембрани еритроцитів. Оцінка стану системи антиоксидантного захисту організму може дати можливість судити про ефективність адаптаційних реакцій.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Завдання 1.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Створити схему : «Утворення активних форм кисню в організмі».

Завдання 2.

3. Опрацювати літературні джерела.
4. Заповнити таблицю: «Дія антиоксидантів».

Таблиця 1.

Дія антиоксидантів

Антиоксидант	Дія
Церулоплазмін	
Убіхінон	
Тіоли (відновлений глутатіон, цистеїн)	
Феритин (цитоплазма)	
Карнозин (клітина)	
Супероксиддисмутаза (клітина)	
Каталаза(клітина)	
Глутатіонпероксидаза (цитоплазма)	
Глутатіонредуктаза	
Токоферол, тироксин, стероїди	
Мікроелементи,іони металів перемінної валентності (ферум, купрум,кобальт, молибден, селен тощо)	

Завдання 3.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Виконати тести щодо перевірки знань з теми:

1. Утворення активних форм оксигену неферментативним шляхом це:

А. одноелектронне відновлення кисню до води.

Б. окиснення ліпідів.

В. окиснення білків.

2. Найагресивніший радикал, що утворюється неферментативним шляхом це:

А. $HO^{\cdot}$

Б. $HO^{\cdot}_2$

В. $O_2^{-\cdot}$

3. Цитотоксична дія $NO^{\cdot}$ та ONO_2^- призводить до зниження:

А. утворення АТФ.

Б. ферментів реплікації ДНК.

В. всі відповіді вірні.

4. Антиоксидантна система клітин має :

А. три компонента.

Б. два компонента.

В. чотири компонента.

5. Каталаза розкладає :

А. гідроген пероксид.

Б. воду.

В. гідропероксиди ліпідів.

6. Глутатіонзалежна система містить:

А. три компонента.

Б. двакомпонента.

В. чотири компонента.

7. Значний антиоксидантний захист мають:

А. сульфуровмісні сполуки.

Б. оксиди металів.

В. всі відповіді вірні.

8. Односайтові ушкодження ДНК відбуваються за механізмом:

А. непрямої дії радіації.

Б. прямої дії радіації.

В. радикалів $NO^{\cdot}$

9. Односайтові ушкодження ДНК можуть:

А. блокувати реплікативний синтез.

Б. не блокувати реплікативний синтез.

В. всі відповіді вірні.

10. При непрямої дії радіації основним агентом радіолізу азотистих основ є:

А. радикал гідроксиду - $HO^{\cdot}$

Б. радикал кисню - $O_2^{-\cdot}$

В. радикал - $HO^{\cdot}_2$

11. Основні типи пошкодження ДНК:

А. Окислення та зміна структури азотистих основ.

Б. Гідроліз, димеризація піримідинів ,розрив ланцюгів.

В. всі відповіді вірні.

12. Скільки типів ДНК-репараційних реакцій існує:

А. два.

Б. три.

В. один.

13. Антиоксидант церулоплазмін діє:

А. окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} .

Б. відновлює пероксиди.

В. перехоплює радикали ліпідів.

14. Тіоли :

А. відновлюють пероксиди.

Б. розкладають гідроген пероксид.
В. інактивує супероксид із утворенням гідроген пероксиду.

15. Глутатіонредуктаза:
А. відновлює окиснений глутатіон.
Б. окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} .
В. перехоплює радикали ліпідів.

16. Феритин:
А. окиснює Fe^{2+} та депонує Fe^{3+} .
Б. розкладає гідроген пероксид.
В. відновлює пероксиди.

17. Каталаза (клітина) :
А. розкладає гідроген пероксиду з виділенням кисню.
Б. видаляє гідропероксиди ліпідів.
В. інактивує супероксид із утворенням гідроген пероксиду.

18. Карнозин :
А. інактивує активні форми оксигену.
Б. розкладає гідроген пероксид.
В. відновлює пероксиди.

19. Глутатіонредуктаза :
А. відновлює окиснений глутатіон.
Б. перехоплює радикали ліпідів.
В. розкладає гідроген пероксид.

20. Мікроелементи, іони металів перемінної валентності :
А. входять до складу сполук та активних центрів ферментів, які беруть участь в антиоксидантному захисті.
Б. розкладають білкові сшивки.
В. видаляють гідропероксиди ліпідів.

Питання для обговорення та контролю:
1. Шляхи утворення вільних радикалів.
2. Активні форми оксигену у перебігу окисно-відновних процесів .
3. Активні форми нітрогену у перебігу окисно-відновних реакцій клітин.
4. Охарактеризуйте пероксидне окиснення ліпідів та утворення пероксидних радикалів.
5. Які клітинні системи антиоксидантного захисту ?
6. Охарактеризуйте роль СОД у антиоксидантному захисті.
7. Охарактеризуйте роль КАТ у антиоксидантному захисті.
8. Охарактеризуйте роль глутатіонзалежної системи у антиоксидантному захисті.

9. Охарактеризуйте роль не ферментативної складової у антиоксидантному захисті.

Література

1. Бебешко В.Г., Коваленко О.М., Білий Д.О. Гострий радіаційний синдром та його наслідки. – Тернопіль : ДТМУ, 2006. – 424 с.
2. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.
3. Возіанова О.Ф., БебешкоВ.Г. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній станції / Під ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешко. – Київ: ДІА, 2007. – 799 с.
4. Давиденко В.М. Радіобіологія / В. М. Давиденко. – Миколаїв: МДАУ, 2011. – 265с.
5. Кучеренко М.Є., Мірутенко В.І. Основи молекулярної радіобіології. – Київ: Наукова думка, 1986. – 216 с.
6. Серкіза Я.І.,Алесіна М.Ю.Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин / під ред. Я.І. Серкіза, М.Ю. Алесіної. – Київ: Атіка, 2006. – 315 с.
7. Трохименко Г. Г. Радіоекологія. Курс лекцій: навчальний посібник / Г. Г. Трохименко. – Миколаїв: НУК, 2012. – 127 с.
8. Туниця Ю.Ю. Екологічна Конституція Землі. Ідея. Концепція. Проблеми. – Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2002. – 298 с.

Інформаційні ресурси:

1. Мережа Інтернет: http://library.onu.edu.ua/, http://www.biotechnolog.ru/pcell, Туниця Ю.Ю. Екологічна Конституція Землі. Ідея. Концепція. Проблеми. – Львів: Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2002. – 298 с.
2. http://rsn-spb.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=3039:shho-take-xronichna-promeneva-xvoroba&catid=31:xvorobi-krovi-krovotvornix-organiv-ta-okremi-2&Itemid=32
   http://dhp.com.ua/blogs/384

Тема 4. Радіаційно-індуковані порушення в клітині. Дія іонізуючих випромінювань на органи та тканини тваринного організму.

Мета: сформувати уявлення про первинні радіаційні ушкодження в клітині та відповідні наслідки.

Питання для підготовки та обговорення:

1. Формування радіаційних ушкоджень ДНК у клітині.
2. Радіочутливість клітин у різні фази клітинного циклу.
3. Форми загибелі опромінених клітин.

Теоретичні відомості.
Дія іонізуючих випромінювань на клітину й організм тварин.

У результаті опромінення в клітині можна зареєструвати безліч найрізноманітніших реакцій - затримку поділу, пригнічення синтезу ДНК, ушкодження мембран і ін. Ступінь вираженості цих реакцій залежить від того, на якій стадії життєвого циклу клітини відбулося опромінення.

Близько 30 років тому було встановлено, що синтез ДНК у клітині відбувається в інтерфазі, займаючи певний проміжок часу. Це дозволило розділити інтерфазу на 3 періоди - період синтезу ДНК (S - період), пре- (G_1) і постсинтетичний (G_2) періоди (G - від англ. Gap - інтервал), четвертий період - мітоз (М). Тривалість життєвого або мітотичного циклу - час між двома послідовними поділами клітини - складається з окремих стадій, тривалість яких варіює у різних тканинах, при цьому зберігаючи зазвичай наступну послідовність: $M<G_2$ - S - G_1. Більш тривалі періоди G_1 і S, а самий коротший - мітоз, завершується протягом 30-60 хвилин. Стадію (фазу) спокою клітини позначають G_0.

Деякі променеві реакції легко переносяться клітиною, тому що є наслідком ушкодження багатьох структур, втрата яких дуже швидко відновлюється. Такі перехідні клітинні реакції називаються фізіологічними ефектами опромінення (наприклад, різні порушення метаболізму, гальмування нуклеїнового обміну або окисного фосфорилювання, склеювання хромосом і ін.). Як правило, подібні реакції проявляються в найближчий термін після опромінення й згодом зникають.

Найбільш універсальна з них - тимчасова затримка (пригнічення) клітинного поділу, яка часто називається радіаційним блокуванням мітозу. Поділ клітини припиняється й відновляється через деякий час, який відрізняється у різних об'єктів, але завжди збільшується паралельно з дозою випромінювання. Для більшості культур клітин затримка поділу відповідає приблизно 1 годині на кожний 1 Гр. Тривалість часу затримки поділу залежить і від стадії клітинного циклу, у якому перебувають клітини в момент опромінення; найбільш тривалий він у тих випадках, коли

піддаються впливу клітини в стадії синтезу ДНК або в постсинтетичній стадії, а самий короткий час затримки мітозу - при опроміненні в мітозі.

Реакцію затримки поділу потрібно відрізняти від повного припинення мітозу, що наступає після впливу більших доз, коли клітина тривалий час продовжує свою життєдіяльність, але незворотньо втрачає здатність до поділу.

Форми клітинної смерті.

В 1906 р. І.Бергоньє й Л.Трібендо визначили, що радіочутливість тканини прямо пропорційна проліферативній активності й обернено пропорційна ступеню диференціювання складових її клітин. Пригнічення здатності до поділу клітин іонізуючим випромінюванням є найбільш важливим. У зв'язку із цим **під клітинною смертю або летальним ефектом опромінення розуміють втрату клітиною здатності до проліферації**. Клітинами, що вижили, вважають ті клітини, які зберегли здатність до необмеженого розмноження. У такий спосіб мова йде про репродуктивну загибель клітини. Ця форма променевої інактивації кліток найпоширеніша в природі.

При спостереженні за опроміненими клітками було встановлено, що їхня загибель відбувається як у процесі 1-го пострадіаційного розподілу, так і в 2-ому, 3-ому і 4-ому мітозах. При опроміненні в дозі 2 Гр загибель нащадків клітин спостерігалася після 2-го й 3-го поділів, а після опромінення в дозі 4 Гр клітини більш ніж в 80% успішно завершували пострадіаційний поділ, але зате ймовірність розподілу дочірніх кліток (1 генерація) і “онуків” (2-а генерація) становила близько 30%, а інші 70% кліток, почавши поділ, гинули.

Інший різновид репродуктивної загибелі нащадків опромінених клітин - утворення гігантських клітин, що виникають у результаті злиття двох сусідніх, частіше “сестринських” клітин. Такі клітки здатні до 2-3 поділів, після чого вони гинуть.

Основною причиною репродуктивної загибелі клітин є структурні перетворення ДНК у вигляді так званих хромосомних перебудов, або аберацій хромосом. Основні види аберацій: фрагментація хромосом, формування хромосомних мостів, дицентриків, кільцевих хромосом, поява внутрішньо- і міжхромосомних обмінів і т.п.

Деякі аберації, наприклад мости, механічно перешкоджають поділу клітини. Обмін всередині хромосом і між ними призводить до нерівномірного поділу хромосом, до втрати генетичного матеріалу, що викликає загибель клітини через недостатність метаболітів, синтез яких кодувався ДНК втраченої частини хромосоми.

Оцінка ураження може проводитися шляхом мета- і анафазного аналізу. При метафазному аналізі вивчають спеціально приготовані препарати метафазних клітин, на яких добре помітна структура окремих хромосом. Цей метод дозволяє виявити всі типи аберацій, але він досить трудомісткий. При аналізі анафаз легко помітити лише "летальні" для клітин аберації - мости й фрагменти. Цей метод дозволяє провести оцінку радіочутливості. Аберації хромосом з утворенням фрагментів називають кінцевими недостачами або делеціями.

Ще одна форма радіаційної інактивації клітин - **інтерфазна смерть** - наступає до вступу клітини у мітоз. При дозах опромінення 10 Гр загибель може наступити "під променем" або незабаром після опромінення. При дозі опромінення до 10 Гр загибель наступає в перші години після опромінення й може бути зареєстрована у вигляді різних дегенеративних змін клітини - частіше пікнозу або фрагментації хроматину.

Для більшості соматичних клітин дорослих тварин і людини інтерфазна смерть реєструється тільки після опромінення дозами в десятки й сотні Гр. При менших дозах спостерігається репродуктивна форма смерті, причиною якої є структурні хромосомні ушкодження.

Залежно від радіочутливості встановлені 3 групи критичних органів або тканин:

I група - все тіло, гонади й червоний кістковий мозок.

II група - м'язи, щитовидна залоза, жирова тканина, печінка, нирки, селезінка, шлунково-кишковий тракт, легені, кришталик ока й інші органи, за винятком тих, які відносяться до I і III груп.

III група - шкірний покрив, кісткова тканина, кисті, передпліччя, щиколотки й стопи.

Причини радіаційної смерті клітин.

Чутливість ядра клітини приблизно на шість разів вище чутливості протоплазми. Відомо, що зі всіх внутрішньоядерних структур за життєздатність клітини відповідає ДНК. Остання бере участь у формуванні хромосом і транспорті генетичної інформації. Опромінення викликає різні перетворення в ДНК: розриви молекули ДНК, утворення лужно-лабільних зв'язків, втрату основ і зміну їхнього складу, зміни послідовності нуклеотидів, зшивання ДНК-ДНК і ДНК-білок, порушення комплексів ДНК з іншими молекулами.

Розрізняють поодинокі розриви ДНК, коли зв'язок між окремими атомними з'єднаннями порушується в одній із ниток двохниткової молекули ДНК і подвійні, коли розрив відбувається відразу в сусідніх ділянках двох ланцюгів, що призводить до розпаду молекули. При будь-якому розриві

порушується зчитування інформації з молекули ДНК і просторова структура хроматину.

Поодинокі розриви не призводять до порушення молекули ДНК, тому що розірвана нитка міцно втримується на місці водневими, гідрофільними й іншими видами зв’язків і протилежною ниткою ДНК і, крім того, структура досить добре відновлюється потужною системою репарації. Багато радіобіологів вважають, що поодинокі розриви самі по собі (якщо вони не переходять у подвійні) не є причиною смерті клітин. **При дозах опромінення до 20 Гр подвійні розриви є наслідком одночасного ушкодження обох ниток ДНК.**

Зі збільшенням дози опромінення, зростає ймовірність переходу поодиноких розривів у подвійні. При дії поодинокоіонізуючих випромінювань (гамма, рентгенівського, швидких електронів) 20-100 поодиноких розривів зумовлюють один подвійний. Щільноіонізуючі випромінювання викликають значно більше число подвійних розривів безпосередньо після опромінення, а також аберації хромосом.

Крім утворення розривів, **в опроміненої ДНК порушується структура основ, насамперед тиміну**, що збільшує число генних мутацій. Відзначається зшивання між ДНК і білками нуклеопротеїнового комплексу.

Чутливим до випромінювання є ДНК-мембранний комплекс - складне структурне утворення в ділянці з'єднання ниток ДНК із ядерною мембраною. Розпад цього комплексу й деградацію ДНК можна виявити після опромінення культури клітин у дозі 2 Гр.

Нарешті, **важливим наслідком опромінення є зміна епігеномної (не пов'язаної з ядерним матеріалом) спадковості клітини, носіями якої є різні цитоплазматичні органели.** При цьому знижується функціональна активність нащадків опромінених клітин. Ймовірно, саме це і є причиною віддалених наслідків опромінення.

Однак головною причиною репродуктивної смерті клітин при опроміненні є ушкодження їхнього генетичного апарата.

Пострадіаційне відновлення (репарація) клітин.

Багато радіаційних ушкоджень відновлюються. Феномен пострадіаційної репарації зумовлений тим, що при опроміненні в клітинах виникають ушкодження, які зазвичай призводять до клітинної смерті, але за певних умов пошкодження можуть бути усунуті системами ферментативної репарації. Такі ушкодження називають потенційними. Їхня доля двояка - або вони піддаються репарації й тоді клітина виживає, або реалізуються й тоді клітина гине.

За часом здійснення розрізняють дореплікативну, постреплікативну й реплікативну репарації.

Дореплікативна репарація (до етапу подвоєння ДНК) може відбуватися шляхом з'єднання розривів, а також за допомогою видалення (ексцизії) ушкоджених основ. У з'єднанні поодиноких розривів беруть участь кілька ферментів - лігаза, ендонуклеаза, екзонуклеаза, ДНК-лігаза, які забезпечують остаточний акт репарації - лігазне з'єднання.

Постреплікаційна репарація - це процес, при якому клітина зберігає життєздатність, незважаючи на наявність дефектів ДНК.

Реплікативна репарація - відновлення ДНК у процесі її реплікації здійснюється шляхом видалення у ході реплікації пошкоджень у зоні точці росту ланцюга, або шляхом елонгації, оминаючи ушкодження.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Завдання 1.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Скласти таблицю з порівняльної характеристики некрозу та апоптозу клітин.

Таблиця 4.

Порівняльна характеристика некрозу і апоптозу.

Ознака	Апоптоз	Некроз
Індукція		
Поширеність		
Біохімічні зміни		
Розпад ДНК		
Цілісність клітинної мембрани		
Морфологія		
Запалювальна відповідь		
Видалення загинувших клітин		

Завдання 2.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Скласти формально-логічну модель (словесно-схематичне зображення прочитаного) з теми: «Порушення ДНК-мембранного комплексу в наслідок дії іонізуючого випромінювання»

Завдання 3.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Виконати тести щодо самоперевірки знань з теми:

1. Назвіть процес, коли клітина втрачає здатність до поділу і до утворення дочірніх клітин:

А. інтерфазна загибель

Б. проліферативна загибель.

В. регульована клітинна загибель – апоптоз.

2. Назвіть дози випромінювання за яких метаболічна виживаність неможлива:

А. на порядок вищі, ніж дози, що інактивують клітинні поділи.

Б. рівні дозам інактивації клітинних поділів.

В. значно менші доз інактивації клітинних поділів.

3. Назвіть інтерфазну загибель клітини:

А. втрата здатність до поділу, до утворення дочірніх клітин.

Б. цілковита втрата життєдіяльності клітини.

В. необоротне припинення діяльності клітин внаслідок несприятливих впливів.

4. Охарактеризуйте процес проліферативної загибелі клітини:

А. втрата здатність до поділу, до утворення дочірніх клітин.

Б. цілковита втрата життєдіяльності клітини.

В. необоротне припинення діяльності клітин внаслідок несприятливих впливів.

5. Охарактеризуйте явище - некроз клітини:

А. втрата здатність до поділу, до утворення дочірніх клітин.

Б. цілковита втрата життєдіяльності клітини.

В. необоротне припинення діяльності клітин внаслідок несприятливих впливів.

6. Чим супроводжується опромінення клітин?

А. формуванням генетичних ушкоджень.

Б. відновленням клітин.

В. загибеллю клітин.

7. Чим характеризується клітинна популяція?

А. співвідношенням клітин, що перебувають у різних функціональних станах.

Б. ступенем генетичної однорідності.

В. всі відповіді вірні.

8. Чим характеризується метаболічна виживаність?

А. явище коли в разі значного опромінення рослин вони подовжують виявляти ознаки життєдіяльності, котрі реалізуються в метаболічних процесах.

Б. коли після опромінення насіння рослин одержують паростки в яких клітини не здатні до поділу але фізіологічні функції залишаються.

В. вплив на рослин доз, на кілька порядків вищих ніж ті що ін активують клітинні поділи.

9. Чому настає загибель багатоклітинних організмів при високих дозах радіації?

А. із-за загибелі окремих клітин організмів.

Б. інактивуються найчутливіші клітини.

В. через масове радіаційно – хімічне ураження молекул.

10. Що є кількісною мірою летальної дії опромінення?

А. втрата здатності до поділу.

Б. стійкість клітин.

В. виживаність клітин.

11. Що називають клітинним добором?

А. зберігання клітин з ушкодженим ДНК.

Б. зменшення резерву ре популяційного відновлення.

В. вилучення з клітинних потоків клітин з генетичними вадами.

12. Як зветься необоротне припинення життєдіяльності клітини що є наслідком несприятливих впливів?

А. інтерфазна загибель.

Б. некроз.

В. проліферативна загибель.

13. Як клітинні популяції виділяють по здатності до оновлення?

А. ті, що ростуть, здатні до збільшення чисельності клітин.

Б. оновлювані, в яких за рахунок поділу клітин постійно оновлюється.

В. всі відповіді вірні.

14. Як називається цілковита втрата життєдіяльності клітини, що супроводжується її лізисом?

А. інтерфазна загибель.

Б. некроз.

В. проліферативна загибель.

15. Який процес в клітині називається апоптозом?

А. втрата здатність до поділу, до утворення дочірніх клітин.

Б. цілковита втрата життєдіяльності клітини.

В. регульована клітиною загибель.

16. Які клітини не можна використати для визначення дозових залежностей проліферативної загибелі?

А. що цілком втратили життєдіяльність.

Б. що перебувають в спокої.

В. що діляться.

17. Які організми характеризується вищою радіостійкістю?

А. багатоклітинний організм.

Б. клітинна популяція.

В. окремі клітини.

18. Назвіть основні типи ушкоджень ДНК:

А. ушкодження азотистих основ окремих нуклеотидів.

Б. одно і двониткові розриви макромолекул.

В. всі відповіді вірні.

19. При опроміненні тварин де відбувається деградація ДНК?

А. у білкових молекулах.

Б. в ядрах клітин різних тканин.

В. в цитоплазмі клітин.

20. Що є типовим для опромінених клітин?

А. порушення іонного гомеостазу – відтоків іону калію з клітин.

Б. унеможливлення поділу клітин.

В. зміна регуляторних механізмів у клітині.

21. Яка доля опроміненої клітини критичної тканини?

А. поява мутаційних змін.

Б. проліферативна або інтерфазна загибель.

В. всі відповіді вірні.

22. Назвіть основу появи хромосомних аберацій:

А. обмін фрагментами між різними хромосомами.

Б. зміна положення ділянки хромосоми в хромосомному наборі.

В. розташування генів хромосоми в зворотньому порядку порівняно з нормою.

23. Укажіть основні типи радіаційної загибелі клітини:

А. телофазна.

Б. проліферативна.

В. анафазна.

24. Укажіть мінімальну виживаність опромінених клітин в залежності від фази мітотичного циклу:

А. реплікативна (S).

Б. постреплікативна (G2).

В. пресинтетична (G1).

25.Укажіть, які з перерахованих процесів відбуваються на першому рівні репарації ДНК при опромінені:

А.глобальна репарація в усіх частинах генома.

Б. швидка репарація активних генів і генів, які експрессуються.

В. репарація генів, які транскрибуються.

Питання для обговорення та контролю:

1. Які типи порушень структури ДНК є в опроміненій клітині?
2. Охарактеризуйте одноланцюгові, дволанцюгові розриви ДНК.
3. Як утворюються міжмолекулярні сшивки ДНК?
4. Як відбувається репарація ДНК в опроміненій клітині?
5. Охарактеризуйте радіочутливість клітин у різні фази клітинного циклу.
6. Охарактеризуйте механізми загибелі клітин. Порівняйте процес некрозу і апоптозу.
7. Охарактеризуйте шляхи реалізації апоптозу.
8. Кількісна оцінка загибелі клітин.
9. Післярадіаційне відновлення клітин.

Література

1. Бебешко В.Г., Коваленко О.М., Білий Д.О. Гострий радіаційний синдром та його наслідки. – Тернопіль : ДТМУ, 2006. – 424 с.
2. Бровдій В.М., Гаца О.О. Екологічні проблеми України (проблеми ноогеніки). – К.: НПУ, 2000. – 110с.
3. Возіанова О.Ф., БебешкоВ.Г. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній станції / Під ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешко. – Київ: ДІА, 2007. – 799 с.
4. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.
5. Клименко М. О., Клименко О. М., Клименко Л. В. К49 Радіоекологія : підручник. – Рівне : НУВГП, 2020. – 304 с.
6. Кучеренко М.Є., Мірутенко В.І. Основи молекулярної радіобіології. – Київ: Наукова думка, 1986. – 216 с.

7. Серкіза Я.І.,Алесіна М.Ю.Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин / під ред. Я.І. Серкіза, М.Ю. Алесіної. – Київ: Атіка, 2006. – 315 с.
8. Стиценко Т.Є., Пронюк Г.В., Сердюк Н.М., Хондак І.І. «Безпека життєдіяльності»: навч. посібник / Т.Є Стиценко, Г.В. Пронюк, Н.М. Сердюк, І.І. Хондак. – Харків: ХНУРЕ, 2018. – 336 с.
9. Чехуна В.Ф., Глузман Д.Ф. Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания /Под. ред. акад. В.Ф.Чехуна, Д.Ф. Глузмана. Київ: Д И А, 2016. – 282 с.

Інформаційні ресурси

1. Мережа Інтернет: http://library.onu.edu.ua/, http://www.biotechnolog.ru/pcell, 2005.
2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
3. http://www.icrp.org/docs/icrp2015/21%20John%20Harrison%202015.pdf

Тема 5. Радіаційні ураження людини. Модифікація променевого ураження.

Мета: сформувати уявлення про наслідки дії іонізуючих випромінювань на органи і тканини, генетичний апарат організму, механізми підвищення радіорезистентності.

Питання для підготовки та обговорення:

1. Дія іонізуючих випромінювань на органи і тканини тваринного організму.
2. Особливості дії малих доз іонізуючих випромінювань.
3. Генетичні наслідки дії іонізуючих випромінювань.
4. Механізми підвищення радіорезистентності організму.

Теоретичні відомості

Вплив малих доз іонізуючого випромінювання на біологічні системи на сьогодні ще до кінця не досліджено й не розв'язано. Розвиток ядерної енергетики, збільшення обсягів використання радіоактивних матеріалів у різних галузях техніки, нагромадження ядерних відходів атомних реакторів різного призначення незмінно супроводжуватимуться зростанням доз опромінення.

Поняття малих доз

Найчастіше, ґрунтуючись на довільних припущеннях, під малими розуміють дози, кількісні значення яких не більше ніж на один-два порядки перевищують значення доз, зумовлених природним рівнем опромінення.
За визначенням міжнародної організації - Наукового комітету ООН з дії атомної радіації (UNSCEAR), малі дози опромінення становлять 0,2 Гр/хв для іонізуючих випромінювань із низьким значенням ЛПЕ й 0,05 Гр - із високим за потужності поглинутої дози порядку 0,05 Гр/хв.

Іноді вважають, що малі дози іонізуючого випромінювання відповідають значенням, які на два або більше порядків менші за летальні.
В клінічній практиці під малими розуміють дози 0,5...1,0 Гр, у разі передавання яких не виявляються ефекти ураження. Іноді малою вважають дозу, за якої починає проявлятися досліджуваний нелетальний ефект.

Але різні радіобіологічні ефекти в одній і тій самій клітині проявляються у відповідь на опромінення в різних дозах. І тому одна й та сама доза щодо реакції найрадіостійкішої системи клітини буде малою, а щодо реакції решти систем - великою.

Оскільки таке визначення малої дози базується на використанні середнього значення числа влучань у мішень, а розподіл влучань відповідає статистичному розподілові Пуассона, то малій дозі реально відповідає таке значення, за якого в опромінюваній клітинній популяції будуть клітини, в мішені яких влучено більше ніж один раз, а також клітини, в мішені яких не влучено жодного разу. У випадку, коли влучання в мішень спричиняє інактивацію клітини, ініціюючи її проліферативну загибель, мала доза збігається з D_0.

Схарактеризований підхід відповідає умові, за якою в прояві радіобіологічної реакції клітинної популяції ніякої ролі не відіграють міжклітинні взаємодії. Якщо ж останні беруть участь у формуванні радіобіологічного ефекту, то може проявлятися залежність ефекту від інактивації певної кількості клітин, і тоді потрібні відповідні корегування у визначенні малих доз.

Таким чином, попри різні визначення поняття малих доз, під ними розуміють такі значення доз опромінення, за яких реєструються радіобіологічні ефекти переважно нелетального характеру.

Ефекти опромінення в малих дозах.

Під впливом іонізуючого випромінювання в малих дозах індукується низка ефектів, які не спостерігаються за опромінення в більших дозах. Так само, під впливом малих доз проявляються стохастичні й детерміністичні ефекти.

До стохастичних ефектів належать хромосомні аберації, точкові мутації, трансформації клітин, інакше кажучи, ті радіобіологічні реакції, які не мають дозового порога. Оскільки частота прояву стохастичних ефектів за дії малих доз є дуже низькою, їх кількісна оцінка є настільки непевною, що досі немає достатньо надійної підстави для вибору способу екстраполяції дозових залежностей біологічних ефектів іонізуючого випромінювання з діапазону великих доз на рівні малих доз опромінення.

До основних детерміністичних ефектів малих доз належать:

- адаптивна відповідь - зростання стійкості до дії підвищених доз іонізуючого випромінювання;
- стимуляція проліферативної активності бактеріальних, тваринних і рослинних клітин у культурі та in situ;
- інтенсифікація різних біохімічних і фізіологічних процесів унаслідок опромінення клітин і багатоклітинних організмів, яка може супроводжуватися загальною активацією процесів життєдіяльності організму, що виражається в посиленні росту, нагромадженні біомаси, прискоренні темпів розвитку (радіостимуляція, або радіаційний гормезис).

Адаптивна відповідь, яка має неспецифічний характер, зумовлює збільшення стійкості організму до дії несприятливих факторів різної природи. При цьому перевага організмів, у яких сформувалась адаптивна відповідь, над тими, що не отримували малої адаптувальної дози, виявлятиметься за несприятливих умов росту й розвитку. В цьому разі важко відрізнити наслідки індукції адаптивної відповіді від гормезису.

Ефекти малих доз не вичерпуються зазначеними вище явищами, неоднаково проявляючися в різних біологічних системах: так, виявлено зміни активності тимідинкінази, експресії низки генів, організації геному, індукцію апотозу.

Ефекти хронічного опромінення за низьких потужностей поглинутих доз.

Відомості про дозові залежності ефектів хронічного опромінення за низьких потужностей поглинутих доз істотно поповнилися в результаті численних досліджень впливу радіонуклідних забруднень територій після чорнобильської катастрофи на різні організми, а також на людину.

Наприклад, показано, що за доз порядку 1...100 мкГр за один клітинний цикл у дрібних ссавців і риб істотно зростає частота структурних і геномних мутацій. При загальній поглинутій дозі порядку 10^{-2} Гр у мишоподібних гризунів достовірно збільшується ембріональна смертність.

У людини вихід хромосомних аберацій за малих доз опромінення характеризується коефіцієнтами індукції порядку 10^{-2} аберантних клітин на дозу 1 Гр.

У рослин вихід цитогенетичних ушкоджень у діапазоні доз 5...30 сГр достовірно перевищує спонтанний рівень, нелінійно залежачи від значення дози.

В разі хронічного опромінення за малих потужностей поглинутих доз спостерігаються порушення життєдіяльності різних видів тварин і рослин. Так, у безхребетних за умов хронічного опромінення гальмується розвиток, що здебільшого зумовлене зниженням репродуктивної функції. Чим довше триває фаза личинкового розвитку, тим вища чутливість організму до хронічного опромінення.

Згідно з концепцією, пролонгованого опромінення, дію хронічного опромінення за малих потужностей поглинутих доз розглядають як одночасний розвиток ефектів ушкодження (альтерувальні ефекти) й подразнення (стресові ефекти). Перші ефекти пов'язані з ушкодженням генетичних структур - хромосомними аберациями й загибеллю клітин, другі - з функціональними порушеннями внаслідок стресової реакції.

У тварин за малих потужностей поглинутих доз ефекти більше відображують наслідки подразнення, ніж радіаційного ушкодження. Про це свідчить переважна залежність ефекту не від сумарної дози опромінення, а від часу опромінення й потужності поглинутої дози. Соматичну патологію за таких умов пов'язують із нейрогормональною або клітинно-гуморальною системами.

Границя потужностей доз між ушкоджувальною й подразливою дією перевищує природний фон на три порядки.

Дія малих доз іонізуючого випромінювання на організм людини.

У результаті дії іонізуючого випромінювання на організм людини в тканинах можуть виникати складні фізичні, хімічні та біологічні процеси. При цьому порушується нормальне протікання біохімічних реакцій та обмін речовин в організмі. В залежності від поглинутої дози випромінювання та індивідуальних особливостей організму викликані зміни можуть носити зворотний або незворотний характер. При незначних дозах опромінення уражені тканини відновлюються. Тривалий вплив доз, які перевищують гранично допустимі межі, може викликати незворотні зміни в окремих органах або у всьому організмі й виразитися в хронічній формі променевої хвороби. Віддаленими наслідками променевого ураження можуть бути променеві катаракти, злоякісні пухлини.

При вивченні дії на організм людини іонізуючого випромінювання були виявлені такі особливості:

- висока руйнівна ефективність поглинутої енергії іонізуючого випромінювання, навіть дуже мала його кількість може спричинити глибокі біологічні зміни в організмі;
- присутність прихованого періоду негативних змін в організмі, він може бути досить довгим при опроміненнях у малих дозах;
- малі дози можуть підсумовуватися чи накопичуватися;
- випромінювання може впливати не тільки на даний живий організм, а й на його нащадків (генетичний ефект);
- різні органи живого організму мають певну чутливість до опромінення. Найбільш чутливими є: кришталик ока, червоний кістковий мозок, щитовидна залоза, внутрішні (особливо кровотворні) органи, молочні залози, статеві органи;
- різні організми мають істотні відмінні особливості реакції на дози опромінення;
- ефект опромінення залежить від частоти впливу іонізуючого випромінювання. Одноразове опромінення у великій дозі спричиняє більш важкі наслідки, ніж розподілене у часі.

При одноразовому опроміненні всього тіла людини можливі такі біологічні порушення в залежності від сумарної поглинутої дози випромінювання:

- до 0,25 Гр (25 рад) - видимих порушень немає;
- 0,25... 0,5 Гр (25... 50 рад) - можливі зміни в складі крові;
- 0,5... 1,0 Гр (50... 100 р - зміни в складі крові, нормальний стан працездатності порушується;
- 1,0... 2,0 Гр (100... 200 рад - порушується нормальний стан, можлива втрата працездатності;
- 2,0... 4,0 Гр (200... 400 рад) - втрата працездатності, можливі смертельні наслідки;
- 4,0... 5,0 Гр (400... 500 рад) - смертельні наслідки складають 50% від загальної кількості потерпілих;
- 6 Гр і більше (понад 600 рад) - смертельні випадки досягають 100% загальної кількості потерпілих;
- 10... 50 Гр (1000... 5000 рад) - опромінена людина помирає з 1-2 тижні від крововиливу в шлунково-кишковий тракт.

Доза 60 Гр (6000 рад) призводить до того, що смерть, як правило, настає протягом декількох годин або діб. Якщо доза опромінення

перевищує 60 Гр, людина може загинути під час опромінення ("смерть під променем").

Репродуктивні органи та очі мають особливо високу чутливість до опромінення. Одноразове опромінення сім'яників при дозі лише 0,1 Гр (10 рад) призводить до тимчасової стерильності чоловіків, доза понад 2 Гр (200 рад) може призвести до сталої стерильності (чи на довгі роки). Яєчники менш чутливі, але дози понад 3 Гр (300 рад) можуть призвести до безпліддя. Для цих органів сумарна доза, отримана за кілька разів, більш небезпечна, ніж одноразова, на відміну від інших органів людини.

Очі людини уражаються при дозах 2...5 Гр (200...500 рад). Встановлено, що професійне опромінення із сумарною дозою 0,5...2 Гр (50...200 рад), отримане протягом 10-20 років, призводить до помутніння кришталика.

Небезпека радіоактивних елементів для людини визначається здатністю організму поглинати та накопичувати ці елементи. Тому при потраплянні радіоактивних речовин усередину організму уражаються ті органи та тканини, у яких відкладаються ті чи інші ізотопи: йод - у щитовидній залозі; стронцій - у кістках; уран і плутоній - у нирках, товстому кишечнику, печінці; цезій - у м'язовій тканині; натрій поширюється по всьому організму. Ступінь небезпеки залежить від швидкості виведення радіоактивних речовин з організму людини. Більша частина людських органів є мало чутливою до дії радіації. Так, нирки витримують сумарну дозу приблизно 23 Гр (2300 рад), отриману протягом п'яти тижнів, сечовий міхур - 55 Гр (5500 рад) за один місяць, печінка - 40 Гр (4000 рад) за місяць.

Опромінення і репродуктивна функція людини.

Хронічний вплив випромінювання на статеві залози відомий в основному за результатами експериментів із різними лабораторними тваринами і значно меншою мірою - зі спостережень за людьми. Результати в обох випадках добре узгоджуються між собою.

Можна вважати, що в людини потужність поглиненої дози випромінювання 0,001 Гр/добу (0,1 рад/добу) через 1 - 2 роки призводить до зміни формули еякуляту і несталих дегенеративно-дистрофічних явищ у вигляді атрофії яєчок. Сумарна доза досягає в цих випадках 1 - 2,25 Гр (100 - 225 рад). Якщо потужність дози становить 0,005 - 0,1 Гр/добу (0,5 - 10 рад/добу), можна очікувати помітного зниження кількості активних сперматозоонів у еякуляті і зменшення маси яєчок, що потім змінюється поступовим відновленням нормального стану статевих залоз. Розвиток стійкої необоротної чоловічої стерильності можливий лише в осіб, що зазнали опромінення на ділянку яєчок (наприклад, під час променевої терапії) унаслідок поглинання дози до 30 - 40 Гр. Проте, якщо рефлекторні механізми статевого акту в чоловіків цілком

сформувалися до опромінення, вони істотно не порушуються навіть у разі настання променевої стерильності. Причинами настання імпотенції звичайно є загальні гормонально-нервові розлади, що супроводжують хронічне опромінювання. Закономірності ураження і динаміки відновлення сперматогенезу відповідають закономірностям більшої чутливості до опромінення менш зрілих і менш диференційованих клітин органів, що формуються, і тканин.

На відміну від сперматогенезу, при оогенезі практично всі яйцеклітини, що містяться в яєчниках жінок, виникають ще в ембріональний період розвитку, а потім лише дозрівають. Тому, починаючи від потужності поглиненої дози випромінювання близько 0,01 Гр/добу (1 рад/добу), відбувається лише зменшення кількості первинних фолікулів яєчника, ступінь якого помітно не прогресує внаслідок щоденного зростання поглиненої дози випромінювання до 0,1 Гр (10 рад). Для виникнення жіночої стерильності сумарна поглинена доза випромінювання для яєчників має бути досить великою - близько 10 Гр (1000 рад). Проте жіноча стерильність набуває необоротного характеру внаслідок загибелі всіх первинних фолікулів, що мають приблизно однакову радіочутливість. Гормональні порушення, що впливають на цикли розвитку первинних фолікулів, можуть спостерігатися вже в разі потужності поглиненої дози випромінювання 0,001 - 0,01 Гр/добу (0,1 - 1 рад/добу) і сумарної дози у кілька десятих грея (десятків рад). Це, очевидно, майже не впливає на репродуктивну здатність організму жінок. Усі автори, що описують функцію статевого апарату жінок, які зазнали хронічного опромінювання за потужності поглинених доз 0,00001 - 0,0001 Гр/добу (0,001 - 0,01 рад/добу) і сумарних поглинених доз близько 0,4 Гр (40 рад), констатують незначні і порівняно рідкі зміни тривалості менструального циклу без будь-яких істотних відхилень у перебігу вагітностей, пологів і часу настання клімаксу. Стан немовлят у таких матерів також не відрізняється від норми. Це пов'язане як із внутрішньо-утробним «добором» ушкоджених яйцеклітин, так і з досить високою їх стійкістю до опромінення порівняно, наприклад, з ембріонами у віці 2-3 місяців.

Радіаційний канцерогенез у людини

Протягом 100 років радіобіологія отримала чимало даних, які однозначно свідчать: опромінення людини спричинює зростання частоти захворювань на злоякісні пухлини. У радіологів початку XX століття часто розвивався рак шкіри. Випромінювання радону та його дочірних радіоактивних елементів є причиною підвищеної частоти розвитку раку

легень у працівників уранових копалень. Серед радіологів частіше, ніж у середньому для людської популяції, трапляються лейкемії.

Серед злоякісних пухлин прийнято виділяти дві великі групи захворювань: ***карциноми*** **-** пухлини, що виникають внаслідок злоякісного переродження (малігнізації) епітеліальних тканин, і ***саркоми*** **-** пухлини, що утворюються внаслідок малігнізації мезенхімних тканин. Більшість злоякісних пухлин виникають з однієї ініціальної клітини, яка зазнала злоякісної трансформації. Початковим етапом у радіаційному канцерогенезі є поява мутації критичного онкогена або гена-супресора пухлини. Крім того, в ініціальній клітині мають нагромадитись додаткові мутації 6-8 генів, аби клітина стала цілком злоякісною. Ініціальним критичним кроком у радіаційному канцерогенезі є індукція генетичної нестабільності в досить значній частині клітинної популяції. Як правило, між опроміненням і розвитком пухлини проходить чимало часу. Таке відстрочення реалізації радіаційного ефекту пов'язують із **латентним періодом**. У людини він може тривати понад 30 років.

Для багатьох онкологічних захворювань властиві хромосомні транслокації. Внаслідок цих транслокацій відбувається виникнення чи надекспресія онкогенів, зокрема таких як myc-ген. У радіаційному канцерогенезі проявляється **кумулятивний ефект дози**, коли відбувається сумація ефектів від послідовно здійснюваних опромінювань. Так, чіткий прояв кумулятивності має індукована опроміненням лімфома в мишей: одноразове опромінення виявилось менш ефективне, ніж чотиьохразове в тій самій дозі з чотириденними інтервалами між фракціями. Щодо деяких пухлин виявлено пороговий характер канцерогенезу, оскільки внаслідок опромінення в малих дозах (менше 2,83 Гр) істотної відмінності появи, наприклад, лімфом у мишей від контролю не виявлено. Фракціонування дози спричинює подвоєння частоти розвитку лімфом.

Щодо радіаційної індукції раку молочної залози в щурів пороговості не виявлено, залежність частоти розвитку цих пухлин від дози носить лінійний характер. **Кількісно радіаційний канцерогенез характеризують частотою прояву на одиницю дози.** Цю величину називають **ризиком канцерогенезу.**

У більшості пухлин є терапевтично резистентні гіпоксивні клітини, які не виявляються в нормальних тканинах. **Ідентифіковано різні типи стресових гіпоксивних білків.** У гіпоксивних клітинах виявлено **різні фактори транскрипції, які сприяють експресії протоонкогенів та генів-супресорів пухлин.** Генетичні дефекти низки локусів, які стосуються в основному генів-супресорів пухлин, є причиною підвищеної схильності

організмів із цим генетичним ушкодженням до радіаційного канцерогенезу і взагалі захворювань на рак.

Є підстави вважати схильність до захворювань на різні форми раку спадковою. Частота таких генетичних ушкоджень невелика - не менше одного випадку на 10 000. До генів, які безпосередньо визначають цю спадкову схильність до радіаційного канцерогенезу, належать at-ген (атаксії телангіектазії), tr53-ген (ген синдрому Лі-Фрауемі), mlm1, mlm2-гени (гени родини меланоми), apc-ген (ген родинного аденоматозного поліпозу), brca1, brca2-гени (гени спадкового раку молочної залози), mlh1, mlh2, pms1, pms2-гени (гени спадкового неполіпозного раку прямої кишки) та ін.

Окрему проблему складає радіотерапія онкозахворювань. Основна мета радіотерапії при злоякісних пухлинах полягає в інактивації клітин пухлин за мінімального ушкодження здорових клітин тіла. Клітинна популяція пухлин складається з кількох субпопуляцій, класів, компартментів. Зокрема, виділяють компартмент клоногенних клітин і низку компартменів, що відрізняються між собою ступенем оксигенації, в тому числі аноксичні клітини, які характеризуються підвищеною радіостійкістю. Для обрання оптимальної стратегії лікування опроміненням враховується наступне:

1) клітинні ефекти - репродуктивна загибель клітин, індукція сублетальних і нелетальних ушкоджень клітин, реакції на опромінення клітин різного віку, збільшення тривалості клітинного циклу під впливом опромінення, гетерогенність поклітинної радіочутливості;

2) ефекти клітинної популяції - фракціонування клітин пухлини, утворення фракцій, що перебувають у стані аноксії, реоксигенація, репопуляція клоногенних клітин.

Класифікація радіопротекторів і засобів радіозахисної дії.

Основи класифікації радіопротекторів були закладені бельгійським фармакологом Z. Bacq (1961), який дав таке визначення радіопротекторів: **«Радіопротектор — це речовина (препарат або рецептура), введення якої тваринам або додавання у клітинне середовище перед дією іонізуючої радіації значно знижує радіаційний ефект;** введення їх після опромінювання неефективне».

У сучасній класифікації найбільш прийнятим є розподіл на радіопротектори короткочасної дії («класичні» за визначенням радіопротектори), радіозахисні засоби пролонгованої дії та стимулятори радіорезистентності (радіомодифікатори).

Радіопротектори короткочасної дії (протектори I типу) — фармакологічні засоби з різних класів і груп хімічних сполук, що реалізують протирадіаційну дію на клітинному рівні під час первинних

радіаційно-хімічних процесів при поглинанні енергії іонізуючого випромінювання. **Загальноприйняті характеристики «класичних» радіопротекторів:**

– виявлення оптимального радіозахисного ефекту лише при застосуванні безпосередньо перед опромінюванням у високих дозах;

– час реалізації протекторного ефекту складає перші хвилини і години з моменту надходження речовини у тканини і обмежений кількома годинами;

– короткочасність дії визначається досить великою швидкістю їх метаболізму в організмі;

– протипроменевий ефект є основним фармакологічним ефектом для цієї групи сполук.

Більш деталізована класифікація радіопротекторів короткочасної дії за своїм призначенням підрозділяє їх на три спеціалізовані групи:

– мієлопротектори — засоби захисту кісткового мозку та інших гемопоетичних тканин при опромінюванні у «кістково-мозковому» діапазоні доз 1–10 Гр;

– ентеропротектори — засоби захисту від специфічного радіаційного ентериту при опромінюванні у дозах 10–20 Гр;

– церебропротектори — засоби захисту від церебральної форми гострої променевої хвороби (ГПХ) і для профілактики гострої променевої загибелі (ГПЗ) протягом перших 3 діб після опромінювання у дозах вище 80 Гр.

Мієлопротектори. Найчисленнішу групу мієлопротекторів складають сірковмісні препарати — β-меркаптоетиламін (МЕА), його дисульфід цистамін, WR-638 (цистафос), WR-2127 (аміфостин), гаммафос та інші похідні амінотіолів. Сірковмісні радіопротектори належать до найефективніших за показником ФЗД (ФЗД = 1,5 – 1,7). Для більшості з них характерна пряма залежність між ступенем вираженості протекторного ефекту та дозою препарату в радіочутливих тканинах, що вимагає використовувати препарат у максимально переносимих дозах. Короткочасність протекторної дії складає 3–4 год, за необхідності потрібен повторний прийом радіопротектора.

З групи індолілалкіламінів досить високу протирадіаційну активність мають 5-метокситриптамін (мексамін), індралін (препарат Б-190), а також їх фармакологічні агоністи (серотонін, адреналін, мезатон, клонідин та ін.) і сполуки, що порушують транспорт кисню (метгемоглобіноутворювачі) або його утилізацію клітинами (азиди, ціаніди, нітрит). Найбільш демонстративно протекторний ефект було визначено для індраліну (препарат Б-190), який належить до радіопротекторів з ряду біогенних амінів та є α1 -адреноміметиком прямої дії.

Ентеропротектори. В даний час відсутні номенклатурні ентеропротектори, втім, експериментальні дані свідчать про принципову можливість захисту від радіаційного ентериту при використанні сполук, що мають протекторний ефект на стовбурові клітини кишкового епітелію та підтримують проліферативний пул ентероцитів.

Церебропротектори. На сьогодні як церебропротектори застосовують металовмісні комплекси, які знижують процеси ліпопероксидації та перешкоджають витрачанню макроергів (НАДФ і АТФ) і запобігають деенергізації й загибелі нейронів.

Радіозахисні засоби пролонгованої дії (протектори II типу)

— фармакологічні засоби, що реалізують радіаційний захист за результатом вторинних реактивних змін у біологічних системах, які обмежують їх протипроменеву активність.

На відміну від «класичних» радіопротекторів I типу, радіозахисні засоби пролонгованої дії мають широкий спектр фармакологічних властивостей, серед яких протипроменева активність часто не є основною.

Основні характеристики радіопротекторів II типу:

– вони ефективні за умов як профілактичного (від кількох годин до 3–4 діб до опромінювання), так і лікувального застосування;

– оптимальний протекторний ефект відзначається при опромінюванні у дозах, що не перевищують ЛД70–80 («кістково-мозкова загибель») та зі збільшенням дози опромінення їх активність різко знижується;

– реалізація протипроменевого ефекту вимагає декількох годин або днів і зберігається тривалий час;

– протипроменева активність обмежується фізіологічними можливостями конкретних біологічних систем, через які реалізується радіозахисна дія.

До радіозахисних засобів пролонгованої дії відносять гормональні препарати з естрогенною активністю і їх синтетичні аналоги (β-естрадіол), препарат беталейкін — рекомбінантний ІЛ-1β людини, тромбоспондин-1, гемопоетичні ростові фактори (ІЛ-3, ГМ-КСФ та ін.), цитокіни та ряд пуринових сполук.

Радіопротектори II типу зберігає ефективність за умов тривалого (до кількох тижнів) використання при пролонгованому фракціонованому опромінюванні.

Третю групу радіозахисних засобів складають неспецифічні стимулятори радіорезистентності (радіомодифікатори), до яких неможливо застосовувати визначення Z. Bacq до «класичних» радіопротекторів. На відміну від засобів хімічного захисту, до яких належать радіопротектори I та II типу, стимулятори радіорезистентності **відносять до засобів біологічного захисту.**

Досвід ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС показав неефективність «класичних» радіопротекторів за умов тривалої дії ІВ низької інтенсивності. Під час проведення робіт у зоні аварії як засоби підвищення радіорезистентності з успіхом застосовували природні стимулятори синтезу білків і нуклеїнових кислот, компоненти антиоксидантного захисту клітин (вітаміни С, Е, А та ін.).

За результатами експериментальних та клінічних досліджень було обґрунтовано ефективність антиоксидантів за пролонгованої дії низькоінтенсивного радіаційного чинника та доведено значення радіомодифікаторів як регуляторів адаптивних реакцій та ефективних альтернативних засобів метаболічної корекції і субстратної терапії.

У практичному плані радіомодифікатори малотоксичні та не мають побічних ефектів при багаторазовому використанні, що вигідно відрізняє їх від деяких радіозахисних засобів пролонгованої дії.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Завдання 1.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Скласти конспект з радіаційно-індукованого онкогенезу.

Завдання 2.

1. Опрацювати літературні джерела.
2. Написати реферати за обраною темою:

А.Особливості техногенного підсилення радіаційного фону.

Б. Зміна флори у Чорнобильській зоні та в Україні після аварії.

В. Зміна фауни у Чорнобильській зоні та в Україні після аварії.

Г. Медичні наслідки посля аварії на Чорнобильській АЕС.

Д. Сучасні засоби захисту від іонізуючої радіації.

Завдання 3.

3. Опрацювати літературні джерела.
4. Виконати тести щодо перевірки знань з теми:

1. Радіопротектори:

А. Індукують появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

Б. Стимулюють появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.
В. Попереджають появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

2. Радіосенсибілізатори:

А. Індукують появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

Б. Стимулюють появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

В. Попереджають появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

3. Системність радіаційного ураження в тому що:

А. Життєвий період організму збільшується.

Б. Кінцевий ефект – загибель клітини або багато клітинного організму.

В. Активізуються процеси обміну в організмі.

4. Що являє в умовах радіації серйозну загрозу для організмів?

А. Поява клітин з не усуненими пошкодженнями генетичного механізму.

Б. Одиночно пошкоджені клітини, що мають здатність до розмноження.

В. Масова загибель радіо чутливих клітин.

5. В якому діапазоні критичною є кровотворна система?

А. Більше 1 Грію.

Б. 3 – 9 Грей.

В. 10 – 100 Грей.

6. Вкажіть на віддалені наслідки опромінення:

А. Омолоджування організму.

Б. Покращання здоров′я.

В. Виникнення лейкозів, злоякісних пухлин, катаракт кришталика, підвищення артеріального тиску.

7. Назвіть причини розвитку хронічної променевої хвороби:

А. При попаданні ізотопів в окремі органи.

Б. При довготерміновому опроміненні у відносно малих дозах.

В. Всі відповіді вірні.

8. Модифікація радіобіологічних ефектів - це:

А. Зміна ступеню проявлення ефекту.

Б. Керування формуванням ефекту.

В. Попередження проявлення ефекту.

9. Радіоміметики:

А. Попереджають появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

Б. Індукують появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

В. Стимулюють появу первинних пошкоджень біологічно важливих молекул.

10. Які з перерахованих груп сполук відносяться до радіопротекторів:

А. Сульфгідрильні сполуки.

Б. Окисники.

В. Галоідопохідні.

11. Які з перерахованих процесів має місце при радіопротекторній дії:

А. Збільшення вмісту кисню.

Б. Зв'язування вільних радикалів.

В. Стимулювання репараційних процесів в ДНК.

12. Які з перерахованих процесів має місце при радіосенсибілізації:

А. Збільшення вмісту кисню.

Б. Стимулювання репараційних процесів в клітинних мембранах.

В. Зв'язування вільних радикалів.

13. До радіосенсибілізаторів відносяться:

А. Продукти обміну речовин з карбонільними групами.

Б. Ксенобіотики.

В.Пестициди.

14. Критерієм радіоміметичної є :

А. Співвідношення виходу хромосомних абберацій і точкових мутацій.

Б. Пошкодження хромосом.

В. Точкові мутації.

15. Радіостійкість стабільних клітинних популяцій зумовлена:

А. Додатковим поділом.

Б. Функціональною компенсацією.

В. Збільшенням чисельності клітин.

16. Радіостійкість зростаючих клітинних популяцій обумовлена:

А. Збільшенням чисельності клітин.

Б. Післярадіаційним відновленням.

В. Функціональною компенсацією.

17. Радіостійкість оновлювальних клітинних популяцій обумовлена:

А. Додатковим поділом.

Б. Збільшенням чисельності клітин.

В. Функціональною компенсацією.

18. Мінімальна радіостійкість властива:

А. Стабільним клітинним популяціям.

Б. Оновлюваним клітинним популяціям.

В. Зростаючим клітинним популяціям.

19. Репопуляційне оновлення клітин популяцій тваринних тканин після опромінення відбувається за рахунок:

А. Включення G0-клітин в клітинний цикл.

Б. Включенням стовбурових клітин.

В. Включення G1-клітин в клітинний цикл.

20. Репопуляційне оновлення тканин після опромінення здійснюється за допомогою механізмів:

А. Порогових механізмів.

Б. Регуляції поділу.

В. Мінімальної маси популяції.

21. Ендогенний фон радіорезистентності – це:

А. Наявність в клітинах речовин, що зменшують кінцевий ефект опромінення.

Б. Наявність в клітинах речовин, що збільшують кінцевий ефект опромінення.

В. Наявність в клітинах речовин, що впливають на розвиток індукованих іонізуючим випромінюванням реакцій.

22. Системність радіаційного ураження в тому що:

А. Життєвий період організму збільшується.

Б. Кінцевий ефект – загибель клітини або багато клітинного організму.

В. Активуються процеси обміну в організмі.

23. Що являє в умовах радіації серйозну загрозу для організмів?

А. Поява клітин з не усуненими пошкодженнями генетичного механізму.

Б. Одиночно пошкоджені клітини, що мають здатність до розмноження.

В. Масова загибель радіочутливих клітин.

24. Вкажіть на віддалені наслідки опромінення.

А. Омолоджування організму.

Б. Покращення здоров′я.

В. Виникнення лейкозів, злоякісних пухлин, катаракти кришталика, підвищення артеріального тиску.

25. Назвіть причини розвитку хронічної променевої хвороби?

А. Попадання ізотопів в окремі органи.

Б. Довготермінове опромінення у відносно малих дозах.

В. Всі відповіді вірні.

Питання для обговорення та контролю:

1. Охарактеризуйте радіочутливість органів і тканин організму ссавців.

2. Які основні ознаки ураження органів кровотворення?

3. Які основні ознаки ураження органів травлення?

4. Які основні ознаки ураження ендокринної системи?

5. Які основні ознаки ураження центральної нервової системи?

6. Які основні ознаки ураження органів дихання?

7. Які основні ознаки ураження серцево-судинної системи та шкіряних ?

8. Які особливості біологічної дії малих доз іонізуючих випромінювань?

9. Які існують типи радіаційно-індукованих мутацій ?

10. Які існують механізми формування радіаційно-індукованої нестабільності геному?

11. Охарактеризуйте спадкові ефекти опромінення.

12. Охарактеризуйте радіаційно-індукований онкогенез.

13. Який перебіг гострої променевої хвороби у людини?

14. Що таке променева хвороба від внутрішнього опромінення?

15. Які особливості клінічної картини хронічної променевої хвороби?

16. Що таке радіопротектори?

17. Охарактеризуйте радіопротектори короткочасної дії.

18. Охарактеризуйте радіопротектори пролонгованої дії.

Література

1. Барановська Н. П. Суспільний вимір Чорнобильської катастрофи / Н. П. Барановська / Український історичний журнал, 2006. № 6. – С. 129-145.
2. Бебешко В.Г., Коваленко О.М., Білий Д.О. Гострий радіаційний синдром та його наслідки. – Тернопіль : ДТМУ, 2006. – 424 с. Василенко И. Я.,

3. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.
4. Гудков І.М., Гайченко В.А., Кашпаров В.О. Сільськогосподарська радіоекологія: Підручник /За редакцією академіка НААН України І.М. Гудкова. – Київ: Видавництво Ліра-К, 2017. – 268 с.
5. Кіцно В.О., Поліщук С.В., Гудков І.М.. Основи радіобіології та радіоекології: Навч. посібник. – 3-тє вид. випр. та доповн. – К.: «Хай-Тек Прес», 2010. – 320 с.
6. Серкіза Я.І.,Алесіна М.Ю.Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин / під ред. Я.І. Серкіза, М.Ю. Алесіної. – Київ: Атіка, 2006. – 315 с.
7. Чехуна В.Ф., Глузман Д.Ф.Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания /Под. ред. акад. В.Ф.Чехуна, Д.Ф. Глузмана. Київ: Д И А, 2016. – 282 с.
8. Узленкова Н. Є. Радіопротектори: сучасний стан проблеми / Н. Є. Узленкова // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. XXII. – Вип. 4. – С. 42-49.
9. Maier P. Radioprotection of normal tissue cells / P. Maier, F. Wenz, C. Herskind // Strahlentherapie und Onkologie. – 2014. – Vol. 190 (8). – P. 745-752. – DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-014-0637-x.
10. Mechanisms for radioprotection by melatonin; can it be used as a radiation countermeasure? / P. Amini, H. Mirtavoos-Mahyari, E. Motevaseli, D. Shabeeb, A. E. Musa, M. Cheki, B. Farhood, R. Yahyapour, A. Shirazi, N. A. Goushbolagh, M. Najafi // Current Molecular Pharmacology, 2018. – № 11. – P. 1-10. – DOI: https://doi.org/10.2174/1874467211666180802164449.

Інформаційні ресурси

1. Мережа Інтернет: http://library.onu.edu.ua/, http://www.biotechnolog.ru/pcell.
2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
3. http://www.icrp.org/docs/icrp2015/21%20John%20Harrison%202015.pdf

Питання для підсумкового контролю

1. Яка структура атому?
2. Які сили існують між складовими частинками в ядрі і в електронній оболонці атому?
3. Охарактеризуйте ефект Комптона.
4. Які закономірності біологічної дії іонізуючого випромінювання?

5. Охарактеризуйте фотоефект.
6. Яким чином утворюється пара електрон-позитрон при передачі енергії електромагнітного іонізуючого випромінювання?
7. Охарактеризуйте стан хроматину при опроміненні.
8. Коли спостерігається лінійна передача енергії?
9. Які перестройки відбуваються в ядрі під впливом іонізуючого випромінювання?
10. Які причини формування зшивок ДНК-білок при опроміненні?
11. Охарактеризуйте одноланцюгові розриви ДНК і РНК при опроміненні.
12. Охарактеризуйте дволанцюгові розриви ДНК і РНК при опроміненні
13. Який зв'язок між радіочутливістю та кількістю нуклеотидів нуклеїнових кислот?
14. У чому суть радіобіологічного парадоксу?
15. Чим характеризується процес «розміну енергії»?
16. Що таке коефіцієнт якості випромінювання?
17. Охарактеризуйте дозиметричні величини.
18. Яким чином перетворюються ядра хімічних елементів за дією іонізуючого випромінювання?
19. Охарактеризуйте елементарні частинки: електрон, протон, нейтрон, мезони.
20. Охарактеризуйте пряму дію іонізуючого опромінення.
21. Охарактеризуйте непряму дію іонізуючого опромінення.
22. Які існують природні джерела іонізуючих випромінювань?
23. Які відомі штучні джерела іонізуючих випромінювань?
24. У чому суть явища іонізації атомів.?
25. Дайте характеристику процесу спонтанного поділу ядер.
26. Які існують типи іонізуючих випромінювань?
27. Наведіть основні характеристики електромагнітного випромінювання.
28. Поясніть, у чому суть α- та γ-розпадів ядер хімічних елементів.
29. Які види β-розпадів ядер хімічних елементів?
30. Охарактеризуйте особливості взаємодії з речовиною α-, β- та γ-випромінювань, нейтронів.
31. Дайте визначення понять «лінійна передача енергії», «відносна біологічна ефективність», «лінійна цілісність іонізації». Яким чином вони пов’язані між собою?
32. Охарактеризуйте рідко- та щільно іонізуюче випромінювання.
33. Яки особливості взаємодії рідко- та щільно іонізуючого випромінювання з біологічними об’єктами?

34. Що таке поглинена та еквівалентна доза іонізуючих випромінювань і які одиниці їх виміру?
35. У чому суть прямої і непрямої дії іонізуючого випромінювання?
36. Які відбуваються пошкодження макромолекул клітин продуктами радіолізу води?
37.Які порушення в структурі та функціях білків під впливом іонізуючого випромінювання?
38.Які процеси активуються в молекулах ліпідів під впливом іонізуючого випромінювання?
39.Яки відбуваються зміни в молекулах вуглеводів під впливом іонізуючого випромінювання?
40.Які пошкодження ДНК і РНК відбуваються за умов радіолізу?
41.Охарактеризуйте вплив іонізуючих випромінювань на клітинному рівні.
42.Яким чином проявляються радіаційно-індуктивні порушення клітинних мембран?
43.Які основні шляхи розвитку патологічних змін у клітині в внаслідок модифікації клітинних мембран за дії іонізуючих випромінювань?
44.Що таке первинні та вторинні вільні радикали?
45.Охарактеризуйте цитотоксичний прояв активних форм оксигену.
46.Охарактеризуйте цитотоксичний прояв активних форм нітрогену.
47.Яким чином відбуваються основні реакції ланцюгового окиснення ліпідів?
48.Що таке ферментативна антиоксидантна система у клітині?
49.Охарактеризуйте не ферментативну антиоксидантну систему у клітині.
50.Охарактеризуйте низькомолекулярні речовини антиоксидантної системи у клітині.
51.Які шляхи репарації ДНК в опроміненій клітині?
52.Охарактеризуйте зміну радіочутливості клітин у різні фази клітинного циклу.
53.Як проявляється радіаційно-індукована загибель клітин?
54.Охарактеризуйте основні типи аберацій хромосом.
55.Чим відрізняються сублетальні, потенційно летальні та летальні радіаційні пошкодження?
56.Які ознаки явища апоптозу?
57.Що таке «радіаційний гормезис»?
58.Які особливості прояву радіаційно-індукованої адаптивної відповіді?
59.Що таке «стохастичні» та «детерміністичні» ефекти?
60.Охарактеризуйте «критичні» органи.
61.Які особливості гострої променевої хвороби у людини?
62.Охарактеризуйте основні радіаційні синдроми.

63.Які ознаки розвитку ранніх симптомів гострої променевої хвороби?
64.Який розвиток променевої хвороби від внутрішнього опромінення?
65.Які риси хронічної променевої хвороби?
66.Які особливості клінічної картини хронічної променевої хвороби?
67.Охарактеризуйте ступені важкості хронічної променевої хвороби.
68.Що таке комбіноване радіаційне ураження?
69.Які характерні особливості патогенезу при комбінованому радіаційному ураженні?
70.Охарактеризуйте поняття біологічного та ефективного періоду напіввиведення радіонуклідів.
71.Охарактеризуйте радіонукліди, внесок яких у формування дози опромінення людини найбільший.
72.Поясніть вплив іонізуючого випромінювання на тривалість життя.
73.Що таке радіопротектори?
74.Який механізм дії радіопротекторів?
75.Який механізм дії радіопротекторів короткочасної дії?
76.Який механізм дії радіопротекторів пролонгованої дії?
77.Охарактеризуйте особливості використання радіопротекторів за умов іонізуючого випромінювання в малих дозах.
78.Які речовини підвищують радіорезистентність організму?
79.Дайте класифікацію та оцінку ефективності радіозахисної дії радіопротекторів.
80.Охарактеризуйте радіаційно-індуковану нестабільність геному.
81.Як проявляються спадкові ефекти опромінення?
82.Охарактеризуйте радіаційно-індукований онкогенез.
83.Охарактеризуйте радіаційно-індуковані мутації.
84.Що таке ефект «свідка»?
85.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на органи кровотворення?
86.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на органи травлення?
87.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на ендокринну систему?
88.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на центральну нервову систему?
89.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на органи дихання та серцево-судинну систему?
90.Як проявляється дія іонізуючих випромінювань на шкірні покриви?
91.Охарактеризуйте дію іонізуючої радіації на органічні кислоти і коферменти.
92.Охарактеризуйте радіаційно-хімічні перетворення речовин. Ефект розведення.

93.Які основні напрямки застосування іонізуючих випромінювань у сільському господарстві?
94.Які основні напрямки застосування іонізуючих випромінювань у медицині?

Список літератури

1. Барановська Н. П. Суспільний вимір Чорнобильської катастрофи / Н. П. Барановська // Укр. Істор. журн., 2006. № 6. – С. 129-145.
2. Бебешко В.Г., Коваленко О.М., Білий Д.О. Гострий радіаційний синдром та його наслідки. – Тернопіль : ДТМУ, 2006. – 424 с.
3. Бровдій В.М., Гаца О.О. Екологічні проблеми України (проблеми ноогеніки). – К.: НПУ, 2000. – 110с.
4. Возіанова О.Ф., БебешкоВ.Г. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній станції / Під ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешко. – Київ: ДІА, 2007. – 799 с.
5. Гудков І.М., Гайченко В.А., Кашпаров В.О., Кутлахмедов Ю.А., Гудков Д.І., Лазарєв М.М. Радіоекологія. – Херсон: Олді Плюс, 2013. – 467 с.
6. Гайченко В.А., Гудков І.М., Кашпаров В.О., Кіцно В.О., Лазарєв М.М. Практикум з радіобіології та радіоекології. – К.: Кондор, 2010. – 286 с.; – Херсон: Олді Плюс, 2014. – 278 с.
7. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – Київ: НУБіП України, 2016. – 485 с.
8. Гудков І.М., Гайченко В.А., Кашпаров В.О. Сільськогосподарська радіоекологія: Підручник /За редакцією академіка НААН України І.М. Гудкова. – Київ: Видавництво Ліра-К, 2017. – 268 с.
9. Гудков І.М.. Радіобіологія: Підручник для вищ. навчальних закладів. – К.: НУБіП України, 2020. – 504 с.
10. Клименко М. О., Клименко О. М., Клименко Л. В. К49 Радіоекологія: підручник. – Рівне: НУВГП, 2020. – 304 с.
11. Желібо Є.П., Заверуха Н.М., Зацарний В.В. Безпека життєдіяльності: Навч. посіб. для студ. ВНЗ, 3-тє вид. / за ред. Є. П. Желібо. – К.: Каравела, 2004. – 328 с.
12. Серкіза Я.І.,Алесіна М.Ю.Вплив радіаційного фактора Чорнобильської зони відчуження на організм тварин / під ред. Я.І. Серкіза, М.Ю. Алесіної. – Київ: Атіка, 2006. – 315 с.
13. Стиценко Т.Є., Пронюк Г.В., Сердюк Н.М., Хондак І.І. «Безпека життєдіяльності»: навч. посібник / Т.Є Стиценко, Г.В. Пронюк, Н.М. Сердюк, І.І. Хондак. – Харків: ХНУРЕ, 2018. – 336 с.

14. Кіцно В.О., Поліщук С.В., Гудков І.М.. Основи радіобіології та радіоекології: Навч. посібник. – 3-тє вид. випр. та доповн. – К.: «Хай-Тек Прес», 2010. – 320 с.
15. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. – Москва: Наука, 1986. – 222 с.
16. Кучеренко М.Є., Мірутенко В.І. Основи молекулярної радіобіології. – Київ: Наукова думка, 1986. – 216 с.
17. Радіозахисні властивості 2-меркаптобензотіазолу на клітини in vitro / Х. М. Литвинчук, Г. Й. Лавренчук, В. Р. Гурандо, І. М. Кліщ, А. О. Ковальчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. – № 2. – С. 60-70. – DOI: https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8914.
18. Чехуна В.Ф., Глузман Д.Ф. Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания /Под. ред. акад. В.Ф.Чехуна, Д.Ф. Глузмана. Київ: Д И А, 2016. – 282 с.
19. Узленкова Н. Є. Радіопротектори: сучасний стан проблеми / Н. Є. Узленкова // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. XXII. – Вип. 4. – С. 42-49.

Допоміжна:

1. Давиденко В.М. Радіобіологія / В. М. Давиденко. – Миколаїв: МДАУ, 2011. – 265с.
2. Трохименко Г. Г. Радіоекологія. Курс лекцій: навчальний посібник / Г. Г. Трохименко. – Миколаїв: НУК, 2012. – 127 с.
3. John Harrison "Use of Effective Dose" 3rd International Symposium on the System of Radiological Protection,October, 2015. – Seoul.
4. Maier P. Radioprotection of normal tissue cells / P. Maier, F. Wenz, C. Herskind // Strahlentherapie und Onkologie. – 2014. – Vol. 190 (8). – P. 745-752. – DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-014-0637-x.
5. Mechanisms for radioprotection by melatonin; can it be used as a radiation countermeasure? / P. Amini, H. Mirtavoos-Mahyari, E. Motevaseli, D. Shabeeb, A. E. Musa, M. Cheki, B. Farhood, R. Yahyapour, A. Shirazi, N. A. Goushbolagh, M. Najafi // Current Molecular Pharmacology, 2018. – № 11. – P. 1-10. – DOI: https://doi.org/10.2174/1874467211666180802164449.
6. McParland B. J. Nuclear medicine radiation dosimetry: advanced theoretical principles. — Berlin: Springer Science & Business Media, 2010. – 610 с.

Інтернет ресурси

1. Мережа Інтернет: http://library.onu.edu.ua/, http://www.biotechnolog.ru/pcell.

2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
3. http://www.icrp.org/docs/icrp2015/21%20John%20Harrison%202015.pdf
4. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. – 2007. – Т. 37, вип. 2-4. – ISBN 978-0-7020-3048-2.
5. http://rsn-spb.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=3039:shho-take-xronichna-promeneva-xvoroba&catid=31:xvorobi-krovi-krovotvornix-organiv-ta-okremi-2&Itemid=32
6. http://dhp.com.ua/blogs/384

Адреса електронних бібліотек

http://lib.onu.edu.ua/	Бібліотека ОНУ ім. І.І. Мечникова
http://w.w.w.ognb.odessa.ua/	Бібліотека ім. Горького
http://w.w.w.nbuv.gov.ua/	Бібл. ім. В.Вернадського
http://lib-gw.univ.kiev.ua/	Бібл. ім. Максимовича КНУ
http://lib.misto.kiev.ua	Київська городська бібліотека
http://w.w.w.biblioteka.org.ua	Українська електронна бібліотека

Навчальне видання

РАДІОБІОЛОГОІЯ

Електронні методичні рекомендації до семінарських занять та самостійної роботи для здобувачів першого рівня навчання спеціальностей: **091** Біологія та біохімія **014** Середня освіта

Електронне практичне видання

Укладачі
Федорко Наталія Леонідівна
Запорожченко Олександр Вікторович

В авторській редакції

Затвердж. авт. 13.06.2023. Шрифт Times New Roman. Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним забезпеченням для читання файлів формату PDF. Обсяг 1,2 МБ. Зам. № 2555.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua