**ТЕМА:Вступ в радіобіологію (РБ).РБ як наука та навчальна дисципліна.**

*ЗМІСТ:1.Мета,завдання,об”єкти вивчення РБ.*

*2.Методологія та основні терміни*

*3.Історія розвитку РБ,зв”язок з іншими науками*

*4.Поняття про радіоактивність,розпад ,біологічну дію радіації.*

*1*.РБ – фундаментальна наука,яка вивчає загальні закономірності біологічної відповіді на вплив іонізуючого випромінювання (ІВ), або радіації, на різних рівнях організації живого організму будь-якого виду.Особливість вивчення РБ пов”язана з радіобіологічним парадоксом,тобто при малій поглиненій енергії значна вираженність біологічних реакцій.Крім того,при вивченні радіаційних біоефектів застосовуються здебільшого експериментальні методи дослідження дії ІВ на тваринах,і часто виникають труднощі при екстраполяції результатів на людей.

Специфічними задачами РБ є: 1)керування променевими реакціями різних біологічних об”єктів модифікуючими засобами;

2)виділення специфічних реакцій,характерних для конкретного чинника;

3)розв”язання формули „доза – ефект”,встановлення причинно-наслідкових зв”зків;

4)пояснення механізму первинної дії ІВ,пошук єдиної теорії радіаційної дії на живий організм.

*2*.РБ – це експериментальна дисципліна,хоча слугує практичній меті – захисту біосфери,довкілля,флори,фауни,людей від шкідливої дії радіації різної природи.Методологія РБ включає принципи і методи радіобіологічного дослідження в модельних умовах,опромінення біологічних об”єктів і реєстрація наслідків фізіологічними,біохімічними,гематологічними,генетичними,імунологічними,статистичними методами.Термінологія існує специфічна і загально біологічна,медична,яку будемо засвоювати в процесі вивчення предмета.

*3*.РБ є біологічною наукою і має органічні зв”зки з багатьма галузями знань.Вона виникла на базі фізики,хімії,біології і в одночас на її основі стали самостійно розвиватись :радіаційна біохімія,цитологія,генетика,імунологія.Дуже велика роль,особливо після радіаційної аварії на ЧАЕС, належить радіаційній екології в захисті навколишнього середовища.Медична радіологія та радіаційна гігієна,радіобіологія пухлин стали медичними галузями.

Екскурс в історію РБ починається з відкриттів:

1895р.- В.Рентгеном Х-променів (1901р. – 1 Нобелівська премія)

1896р.- А.Беккерелем – природної радіоактивності урану

1898р.-М.Склодовською та П. Кюрі радіоактивності полонію та радію

1935р.-Ірен та Ф.Жоліо-Кюрі – штучної радіоактивності.

До початку ХХст. – перший етап розвитку РБ як науки.В 1906 р.правило Бергоньє-Трибондо поставило РБ на ноги і є основним законом РБ до тепер:чим вища диференціація клітин,тим менша їх радіочутливість (тому в стані поділу,коли клітини менше досконалі,вони більш чутливі до дії ІВ).

Другий етап продовжувався до середини ХХ ст..,характерний бурхливим розквітом і накопиченням даних з радіаційного впливу,їх аналізом,формуванням теорій радіаційної дії.Зараз триває третій період,його основна спрямованість – захист від ІВ,особливо антропогенного походження,впровадження накопичених знань в практику шляхом створення системи радіаційної безпеки та захисту.На сьогодні в світі і в кожній окремій державі існує система радіаційної безпеки та захисту,яка здійснюється спеціальними організаціями і установами: НКДАР при ООН, МКРЗ,МАГАТЕ,НКРЗУ,НДІ,СЕС,міністерства охорони здоров”я,природи,комітети різних рівнів,громадські організації.

*4*. Біологічна дія ІВ – це вплив ІВ на біологічні об’єкти шляхом взаємодії з їх структурами через іонізацію атомів,молекул живих клітин безпосередньо або опосередковано, в результаті чого вони гинуть .Радіація за своєю фізичною природою є іонізуючим випромінюванням (ІВ) – це енергія квантова чи корпускулярна, що призводить до іонізації середовища.

Явище радіоактивності відкрили та вивчали Беккерель, П’єр та Марія Кюрі.Воно пов’язане з радіоактивними елементами,тобто радіоізотопами,які розпадаються, при цьому випускаються часточки – корпускули ІВ (α-, β-, нейтрони, протони та ін.) або фотони – кванти – електромагнітні хвилі (γ- та рентгенпромені). ІВ характеризуються: іонізуючою та проникаючою спроможністю, від чого залежит взаємодія ІВ з речовиною,а значить і з клітинами організму (середовищем), що зумовлює характер біоефекту.Далі будемо розглядати більш детально закономірності РБ.

**ТЕМА:Фізика та дозиметрія іонізуючих випромінювань(ІВ)**

*ЗМІСТ:1.Природа ІВ*

*2.Взаємодія ІВ з речовиною*

*3.Дозиметрія.Види доз та їх одиниці.*

*4.Методи визначення доз опромінення та активності*

*1*.Радіація, або ІВ – це високо енергетичні випромінювання,що утворюються в результаті ядерного розпаду нестійких ізотопів (радіонуклідів) в процесі явища радіоактивності.Згадавши будову атома,ви зрозумієте процес перетворення одних елементів в інші завдяки руху електронів на орбітах.Різним радіоізотопам притаманний той чи інший розпад(альфа,бета,гама і т.д.),але він йде до моменту утворення стабільного елемента,наприклад, з урану-238 – свинцю.Отже,основні види ІВ такі:

- корпускулярне випромінювання – альфа,бета,протони,електрони,нейтрони);

- фотонне,квантове – рентгенівські та гамма-промені.

*2*.Різні види ІВ по-різному здатні реагувати з речовинами,які їх оточують.Але фізичний ефект один – іонізація –утворення іонів в середовищі шляхом вибивання електронів ( альфа,бета-ІВ) або збудження атомів (гама-ІВ,рентген,нейтрони).Гама-кванти при взаємодії з речовиною є причиною 3 процесів:фотоефекту,комптон-ефекту,утворення електронно-позитронних пар.

Біологічна дія радіації може бути пряма,коли йде іонізація органічних молекул і атомів біологічних субстратів – білків,жирів,вуглеводів,нуклеїнових кислот.Непряма дія пояснюється радіолізом води організму,утворенням високореагентних токсичних радикалів,які діють на клітини,ушкоджуючи їх.

*3*.Дозиметрія – це прикладний розділ ядерної фізики,який пропонує фізичні величини для оцінки ІВ та їх дії на об”єкти.Отже, параметри ІВ, за якими оцінюється радіаційний чинник:

величина активності – кількість розпадів ядер радіоактивного елемента до утворення стабільного ізотопу за одиницю часу; вимірюється в бекерелях (БК, система СІ) або кюрі (Кі); 1Кі=37×109Бк

доза – міра дії ІВ на речовину (середовище), що визначається кількістю енергії, яка передається речовині. Існує 3 основні види доз:

експозиційна доза характеризує іонізуючу спроможність ІВ в повітрі, вимірюється в кулонах на 1 кг (Кл/кг, СІ) або рентгенах (Р); 1 Кл/кг = 3,88×103Р

поглинена доза характеризує енергію ІВ, що поглинається одиницею маси речовини, вимірюється в СІ в греях (Гр, 1 Гр = 1 Дж/кг), або радах – позасистемних одиницях (1 рад = 0,01 Гр)

еквівалентна доза характеризує енергію, що поглинається живою тканиною (в залежності від виду тканин, виду випромінення, його щільності та тривалості дії, тобто коефіцієнта якості - ω); вимірюється в зівертах (Зв,СІ); 1 Зв = поглиненій дозі в 1 Дж/кг (для рентген- та α-, β-випромінювань), помноженій на ω. Використовують також позасистемну одеиницю – бер (біологічний еквівалент рада), 1бер = 0,01 Зв, або 1 сантизиверт

Приблизно 1 бер = 1 Р = рад ≈ 1 сЗв ≈1 сГр

На практиці використовують похідні величини:ефективна еквівалентна доза (Декв.х W),Зв або Бєр,колективна еквівалентна доза,потужність дози,тобто розподіл дози у часі,а також питому,поверхневу,об”ємну радіоактивність об”єктів (грунту,території,води,повітря тощо).

*4*.Методи визначення доз опромінення об”ктів та радіоактивності ґрунтуються на наступних фізичних принципах:

-іонізаційний,

-сцинтиляційний,

-радіолюмінесцентний,

-фотографічний,

-хімічний,

-нейтронно-активаційний,

-біологічний,

-калориметричний,

-розрахунковий.

На їх основі працюють прилади для якісного і кількісного визначення ІВ та радіонуклідів,які поділяють на:

-дозиметри- вимір доз

-радіометри – вимір сумарної активності забруднених зразків,рівня радіоактивного забруднення поверхонь,активності води,повітря,продуктів тощо)

-спектрометри – визначення виду ІВ за енергетичним спектром та концентрації забруднення зразків

-радіохімічне обладнання

На практичних заняттях ми з вами будемо вивчати та при можливості оволодівати цими методами.

**ТЕМА.:Джерела ІВ в навколишньому середовищі**

*ЗМІСТ: 1.Класифікація джерел ІВ:природні,техногенні*

*2.Радіоекологічна характеристика джерел ІВ,дози*

*3.Основні форми контакту з джерелами ІВ. Ядерна енергетика.*

*4.Принципи захисту від опромінення ІВ*

1.Джерела ІВ – це об’єкти, які містять радіоактивні речовини (радіонукліди,радіоізотопи) або технічні пристрої,що створюють ІВ.В сучасному оточенні людини їх безліч і всі джерела поділяють на:природні та штучні(антропогенні,техногенні).

1.Природні – радіонукліди природного походження (Ra226, U238, To232, K40, C14, тритій), радіаційний фон космічних об’єктів. З цим пов’язана радіаційна небезпека людей, регульована і нерегульована. Природне опромінення обов’язково є і може бути як зовнішнім так і внутрішнім (особливо значуще, 2/3 загальної дози).

1І. Штучні:

1. атомна зброя як причина ядерних вибухів
2. ядерні реактори і інші технічні установки
3. рентгенапарати і інша медапаратура
4. штучні радіонукліди – радіоізотопи

2.Радіоекологічна та радіаційно-гігієнічна оцінка всіх джерел означає їх виявлення,технічну характеристику,вид ІВ та його інтенсивність, визначення доз опромінення об”єктів,зокрема біологічних,особливо людей,вивчення характеру, ступеню забруднення повітря,води,грунту,продуктів,дослідження впливу на здоров’я, способів контакту людей,тварин,рослин з джерелами, розробка методів радіаційної безпеки та захисту. Одним з основних є контроль за дотриманням існуючих норм і регламентів з РБ.

Для оцінки загального опромінення людей користуються поняттям ефективна еквівалентна доза –ЕЕД, отримана населенням за рік.

Так, встановлено,що найбільший внесок в річну дозу належить природним джерелам – космічним і наземним,останні складають половину річної дози ЕЕД для людей планети,за даними НКДАР. Особлива роль належить радону,а також корисним копалинам,які мають антропогенне походження на поверхні землі. Загалом, доведено,що дози від штучних джерел значно менші за природні,але більш варіабельні за рахунок різномаїття контактів різних людей з джерелами ІВ.

3.Які ж ці контакти і механізми опромінення ІВ ?Перш за все, слід виділити професійний зв’язок з ІВ; звісно, персонал, що обслуговує пристрої, які є джерелами ІВ, піддається найбільшим ризикам. Дотримання норм і правил роботи в радіаційно небезпечних умовах, є певною гарантією захисту. Існує норма річної ЕЕД для персоналу – 20 мЗв., для решти населення – 1мЗв.

Населення отримує річну дозу радіації,що є найбільш значущою, від медичних джерел –рентгено-, радіонуклідної діагностики, променевої терапії. Пораховано, що на кожного українця припадає в середньому 1,8мЗв/рік,а від всіх інших штучних -0,2 мЗв на рік, в той час,як від природних наземних джерел – 2,25, космічних -0,5мЗв/рік.

Контакт з ІВ кожної людини індивідуальний, включає: побутові прилади,засоби,товари;потрапляння РН глобального походження всередину організму через органи дихання,з водою і їжею. Таким чином, може бути як зовнішнє, так і внутрішнє опромінення організму, і дози можуть дуже варіювати. Уніфікація та стандартизація методів дослідження та контролю є дуже важливою ланкою РБ і радіаційної безпеки на державному рівні.

Актуальною є задача ядерної безпеки в енергетиці. Доведено, що теплові АЕС більш шкідливі, ніж атомні, через великі викиди радіоактивних і хімічних речовин в довкілля. При нормальній експлуатації АЕС ЕЕД на населення (людину) складає 0,001мЗв/р. Разом з тим, населення, що проживає в радіусі 1-10км від АЕС отримує дози радіації, значно вищі від природного радіаційного фону, через шкідливі викиди,які завжди мають місце при її роботі.

4.Принципи радіаційної безпеки для закритих джерел ІВ (аппарати, установки, прилади, які небезпечні лише зовнішнім опроміненням людей) забезпечують захист:

а) кількістю – зменшення потужності джерел до мінімуму

б) часом – скорочення часу роботи з джерелом

в)відстанню

г)екрануванням

Для відкритих джерел, де в навколишнє середовище потрапляють радіонукліди, можливе як зовнішнє, так і внутрішнє опромінення, тобто ризики зростають. При цьому слід керуватись такими принципами:

1. Ті ж самі, що при роботі з закритими джерелами.
2. Герметизація устаткування, ізоляція виробничих процесів.
3. Заходи планувального характеру.
4. Застосування санітарно-технічних засобів та спеціальних матеріалів в залежності від виду ІВ.
5. Використання засобів індивідуального захисту та санітарної обробки.
6. Дотримання правил особистої гігієни.
7. Дезактиваційні заходи.

Захист від медичних діагностичних джерел, які дають суттєвий вклад в сумарну дозу опромінення цивільного населення, виноситься для СРС.

**ТЕМА: Біологічна дія ІВ. Клітинні радіобіологічні ефекти**

*ЗМІСТ.1.Первинні фізико-хімічні процеси ушкодження на молекулярному рівні.*

*2.Радіоліз води. Непряма дія радіації*

*3.Пряма дія радіації. Вільнорадикальні процеси*

*4.Види ушкоджу вальної дії ІВ на клітини*

1.Перший етап променевої дії – це іонізація, тобто фізико-хімічний процес, який приводить до деструкції молекул тканин, утворенню нових сполук,не властивих даним клітинам. Це викликає розлад в обміні речовин в самій клітині і запускає механізм нейрогуморальних порушень в тканинах,органах,системах. З цього починаються променеві ураження організму, які можуть затримуватись у часі. Існує нова гіпотеза ланцюгових ауто каталітичних реакцій в організмі іn vivo, які підсилюють первинну дію ІВ. Якщо енергія ІВ недостатня, то має місце збудження атомів, яке призводить до аналогічних наслідків – порушення клітинного метаболізму, що є біохімічним субстратом радіаційних ефектів.

2.Відомо, що живий організм на 80% складається із води, тому першочерговим є вплив ІВ саме на молекули води. Іонізація води називається радіолізом, в результаті чого з молекул води утворюються вільні дуже реакційні радикали (Н+, ОН–, Н2О2–, НО2, О--), які деградують білки, жири, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, що призводить до зсувів метаболізму в клітинах, тканинах, організмі (непряма дія радіації). Саме в цьому полягає особливість біологічної дії ІВ, суттєва роль в якій належить опосередкованому впливу через воду.

3.Непряма дія – це безпосередні реакції з субстратами клітин – білками, жирами, вуглеводами, нуклеїновими кислотами, мінералами, з яких побудовані клітинні структури. Вони деградують, навіть до загибелі, в залежності від інтенсивності дії. Утворюється багато органічних вільних радикалів, які своєю токсичною дією отруюють організм. Катаболізм починає превалювати над анаболізмом, все призводить до інтенсивної інтоксикації. Оскільки білки є матеріальним субстратом імунної системи, то їх розпад призводить до активації аутоімунних процесів. Єфект підсилюється імуносупресією та імунопатологією. Така приблизна патогенетична основа радіаційних порушень та радіаційно індукованої патології.

4.Як же вказані первинні порушення реалізуються на клітинах? Перш за все,слід ознайомитись з поняттям „радіочутливість”(РЧ). Його сенс – в різній реакції відповіді різних клітин на опромінення. Радіорезистентність означає, навпаки, стійкість до радіації. Таким чином, більш радіочутливими і менш радіорезистентними вважаються такі клітини:

-з гаплоїдним набором хромосом за рахунок меншої кількості ДНК;

-з високим рівнем метаболізму, швидкістю росту та поділу;

-в стані гіпоксії – нестача кисню зумовлює меншу активність вільно радикальних процесів.

Морфологія клітин, а також їх спеціалізація теж позначаються на РЧ. РЧ клітин і тканин зростає в такому порядку: нервові-кісткові, хрящеві, м’язові, сполучні – щитовидна залоза – травні залози – легені – шкіра, слизові – гонади – лімфоїдна, кровотворна система.

Зараз абсолютно доведено, що основною мішенню для ІВ є ядро клітини, де знаходиться генетичний апарат. Дія на спадкові структури призводить до мутацій – геном них і хромосомних аберацій, в основі яких лежить перебудова молекул ДНК. Високі рівні радіації можуть призвести до репродуктивної загибелі клітин внаслідок таких ушкоджень ядра:

1)одиночних (однониткових) розривів ДНК

2)подвійних (двониткових) розривів ДНК

3)порушень зв’язку ДНК з білком

4)порушення структури ДНК - мембранного комплексу

5)порушення ядерної мембрани

6)порушення мітохондріальної мембрани.

Пряма дія ІВ призводить до швидкого порушення функції мітохондрій,а значить і окисного фосфорилювання,енергетичного обміну в клітинах. Крім ядра, мішенню для ІВ є мембрани, деградація яких є причиною звільнення малігнізуються (онкопатологія з часом).

Слід зауважити, що результат дії ІВ на зародкові і соматичні клітини дещо різний. Зародкові клітини з мутаціями можуть давати потомство з вадами розвитку (тератогенні) ефекти. Соматичні клітини з мутаціями гинуть, що призводить до соматичної патології,хвороб.

**ТЕМА:Біологічна дія радіації на організм. Радіочутливість організму.**

*ЗМІСТ:1.Відмінності дії ІВ на організм.*

*2.Радіочутливість (РЧ) організму,закон Бергоньє-Трибондо*

*3.Критичні органи та РЧ.*

*4.Променеві реакції окремих органів та систем, зв”язок з РЧ.*

1.Реакція цілісного організму на дію ІВ більш складна і многогранна в порівнянні з реагуванням окремих клітин,оскільки:

- вражаються не всі клітини організму однаково в силу їх різної РЧ. Ясно,що це позначається на РЧ організму як інтегральній характеристиці дії радіації;

- величина поглинутої дози в різних тканинах різна,вона по-різному розподіляється в просторі організму і в часі;

- значущим є індивідуальні особливості організму,гомеостаз,що обумовлює індивідуальну РЧ.

Крім того, в організмі людини відсутні аналізатори ІВ, ІВ має кумулятивний ефект. До ІВ дуже чутливий генетичний апарат (спадковість); різні органи і у різних людей мають індивідуальну реакцію. Тканини,органи,системи,клітини яких знаходяться в стані поділу (червоний кістковий мозок, кров, легені, внутрішні органи) найбільш вразливі. Сюди відноситься і зародок і дитячий організм.

2.В 1906р. Був сформульований закон Бергоньє-Трибондо: РЧ тканин прямо пропорційна їх проліферативній (мітотичній) активності і обернено пропорційна їх диференціації. Тканини – це органічна сукупність клітин,так що даний закон пояснює РЧ організму,виходячи з РЧ клітин. Закон пояснює, чому лімфоїдна тканина, кістковий мозок як орган гемопоезу найбільш вразливі для радіації, кісткова, нервова, м’язова – найменше. До речі, в останніх радіаційні порушення «запам’ятовуються», і можуть проявлятись значно пізніше. Кров і її клітини реагують дуже швидко,особливо лімфоцити. Вони хоч і не діляться швидко гинуть,пояснюється це раннім ушкодженням мембран і ферментів, які контролюють ядерну ДНК і синтез лімфоцитів.

Результат дії ІВ на організм називають променевими реакціями,їх тип і значимість дуже різняться у кожної особи,і це зумовлює різну індивідуальну РЧ.

3.Для характеристики реакцій на ІВ в організмі існує поняття „критичні органи” – це життєво важливі органи або системи, які першими виходять з ладу в конкретному діапазоні доз, що призводить до загибелі організму в конкретні строки після опромінення. Таким чином, стверджується, що окремі органи, ситеми мають різну радіочутливість. Чому?Через різну здатність до поглинання енергії ІВ, тобто, чим більша поглинута доза енергії, тим орган скоріше гине. Загальнобіологічна закономірність: вихід з ладу критичних систем при опроміненні носить ступінчастий характер, потім настає відмирання клітин і загибель органу чи організму. В дослідах на мишах встановлені 3 етапи загибелі мишей від різних синдромів:

- кістково-мозкового (кровотворення) – 10Гр

-шлунково-кишкового – 10-100Гр

-церебрального синдрому – 100-1000Гр.

Чому так? Тобто при менших дозах організм здатен вижити при порушенні найбільш критичних систем. Тому, що система гемопоезу і слизові оболонки ШКТ здатні до швидшого самопоновлення клітин (активної проліферації), ніж ЦНС,а значить і здатністю до виживання. Саме відсутність клітинних втрат при опроміненні ЦНС через високу радіорезистентність високо диференційованих нейронів захищає нервову систему від ІВ; і лише надто високі дози призводять до фатальних наслідків. За вираженістю реакцій, їх швидкістю всі органи прийнято поділяти на 3 групи:

1 – все тіло, червоний кістковий мозок, гонади;

11 - м’язи, щитовидна залоза, жирова тканина, внутрішні органи;

Ш – кісткова тканина,шкіра,кисті,передпліччя,стопи. В залежності від того,які перерахованих органів вражаються і якою дозою ІВ, можливо прогнозувати реакцію всього організму. Для цього слід визначити такі параметри клітинних популяцій:

1)величину пулу стовбурових клітин,

2)РЧ клітин і здатність до відновлення, побудувавши дозові криві,

3)клітинну проліферацію за кількістю молодих клітин,

4)час функціонування зрілих елементів.

Це знаходить практичне використання при плануванні променевої терапії.

4.Променеві реакції окремих органів,тканин,систем залежать,перш за все від їх РЧ. Пам”ятаємо, що вона найбільша у активно проліферуючих, молодих, незрілих або мало диференційованих клітин. Отже,можна привести такі дані :

-шкіра та її похідні швидко ушкоджуються- проявляється як еритема,дерматити,виразки,рак,епіляція є наслідками контакту з РН.

-сіменники та яєчники характеризуються високою РЧ. Страдає сперматогенез, дози 1-2-4Гр призводять до стерильності у мишей, щурів. Але зрілі сперматозоїди стійкі, і на статеву потенцію впливу не виявлено. У жінок страдає генеративна функція, якщо ІВ призводить до загибелі яйцеклітин, спостерігаються зміни в гормональному фоні, фізіологічних циклах (Д =0,3 -0,6 до 1Гр).

-орган зору реагує запальними процесами, формуванням катаракти, причому дози різні – у тварин – 3-10 Гр,у людей – 6Гр.

-органи травлення, особливо чутлива слизова оболонка кишковика. (кишковий синдром – діарея). Печінка вважається резистентною, але печінкові проби змінюються). Тривалість життя людини при отриманні дози 10-50 Гр, що викликає ШК-синдром становить біля 7діб, потім – смерть.

-серцево-судинна вважається менш чутливою, ніж ШКТ, гемопоез. При 5-10Гр порушується мікро циркуляція за рахунок розпаду колагену судин, утворюються тромби.

Органи дихання, виділення, опори і руху, нервова та ендокринна система є також більш резистентними, але це не означає, що вони не відповідають певною патологією;ще раз слід наголосити, що все залежить від дози, виду ІВ, експозиції, а також методів і критеріїв оцінювання радіо ефектів. Так, опромінення голови 50-100Гр призводить до летального кінця десь через 2 доби, а 150Гр- означає миттєву смерть людини.

-органи кровотвореня віднесені до критичних, які відразу і бурхливо реагують на опромінення спустошенням і розвитком кістково- мозкового синдрому. Дози від 1 до 10 Гр призводять до променевої хвороби, патогенез якої ґрунтується саме на вказаних порушеннях гемопоезу.

**ТЕМА: Закономірності біологічної дії ІВ та її наслідки.**

*ЗМІСТ:1.Фізичні та біологічні особливості радіаційної дії.*

*2.Типи та різновидності радіаційних біоефектів*

*3.Особливості впливу опромінення людей в залежності від віку*

*4.Променева хвороба*

1.За період існування РБ як науки,практичного впровадження накопичених знань і досвіду використання джерел ІВ стали відомі основні закономірності радіаційної дії, пов’язані з фізикою та біологією радіації. Доцільно на них зупинитись.

- Радіація не має запаху, смаку, не дає первинних відчуттів при опроміненні,так як відсутні рецептори для її сприйняття, тобто, вона підступна.

- Існує,як правило,прихований період виявлення її дії: чим менша доза, тим він довший, причому індивідуально визначається.

- Характерна кумуляція ефектів та післядія.

- Розмаїття ефектів та наслідків як в часі, так і в характері ефектів, які залежать від дози та режиму опромінення, але такі залежності часом важко спостерігати в натурних умовах і можливо виявити лише в експериментальних дослідженнях.

- Для радіації введене поняття РЧ,яке проявляється на клітинах, тканинах, органах, організмах. РЧ зумовлює біологічну відповідь на опромінення, має індивідуальну варіабельність, нею можна керувати.

- РЧ може носити видову приналежність,що зумовлює різні ефекти на окремих представників флори,фауни,людину.

-Радіацію можна вважати універсальним чи не найпоширенішим шкідливим фактором навколишнього середовища і фізичного і хімічного походження, яке може діяти на живе ззовні, безконтактно, і зсередини при потраплянні РН в організм (інкорпорація РН).

- Специфіка радіаційної дії – іонізація,радіоліз води,утворення вільних радикалів – є надто ушкоджу вальною і часто фатальною для організмів. Дія радіації має глобальні наслідки для людської популяції через індукування віддалених генетичних, тератогенних та онкологічних ефектів.

2.Біологічні,медичні та екологічні наслідки дії радіації називаються радіаційними біоефектами біоефектами. Вони можуть бути ранніми та пізніми або віддаленими.

Ранні ураження великими дозами призводять до смерті або променевої хвороби (гострої, хронічної), вони, як правило, соматичні. Пізні – соматико-стохастичні (випадкові, ймовірні), які позначаються на здоров’ї майбутніх популяцій,скороченні тривалості життя. Канцерогенез та мутагенез також вважаються віддаленими наслідками. Є також генетичні, які призводять до порушень спадковості, генофонду, спадкових (хромосомних) хвороб. Все залежить від дози, експозиції, накопичення дози і ефектів, а також РЧ як на клітинному, так і на організменному рівні.

За часом прояву біоефектів вони можуть бути хронічними та гострими. Хронічне опромінення є довготривалим і невеликими дозами ( до 1Гр), воно має місце і зараз після 24 років авріїї на ЧАЕС. Гостре – це короткочасна дія великих рівнів ІВ, наприклад, внаслідок аварії.

За способом і видом опромінення його поділяють на зовнішнє, внутрішнє, комбіноване, а також сумісна дія ІВ з іншими шкідливими факторами.

3.Особливості дії радіації на дитячий організм пов’язані з більшою РЧ,так як в дитячому організмі більше проліферуючих клітин,інтенсивні процеси росту і розмноження,що дає можливість прямої дії. За рахунок більшого питомого об’єму води йде напряма дія ІВ. Але з тих же причин і відновні процеси в дитячому організмі активніші.

Старі організми теоретично менш радіочутливі, але з віком в них накопичується множинна патологія,на фоні якої радіаційна дія є суттєвою,а репаративні процеси уповільнені.

4.Променева хвороба (ПХ) відноситься до соматичних ефектів. Встановлено поріг дози – 1Зв,вище якого виникають різні форми променевої хвороби, а саме:гостра і хронічна. Гостра ПХ має 4 ступені тяжкості:

-1-й –легкий (Д-1-2Зв):інкуб.період 3-5тижнів, відсутні первинні ознаки,буває блювання. Закінчується видужанням.

-2-й –середньоважкий (доза -2-4Зв):в перші 2-3 доби первинна реакція, потім – затишок 5-20 днів і погіршення стану, в 20%випадків –смерть,одужання можливе через 2-6 місяців.

-3-й ступінь -важкий (доза -4-6Зв):за місяць летальний кінець в 50% випадків.

-4-й ступінь-дуже важкий (доза –більше 6Зв):через кілька діб смерть від розладу ШКТ і гемопоезу. До речі, в сучасних клініках можливе виліковування ПХ при опроміненні 10 Зв.

**ТЕМА: Відновлювальні процеси (репарація) при радіаційних ушкодженнях.**

*ЗМІСТ:1.Клітинна репарація при різних типах ушкоджень*

*2.Процеси репарації в опроміненому організмі.*

*3.Дослідження радіаційних ушкоджень і репарації на різних рівнях.*

*4.Дозові залежності біоефектів, криві „доза-ефект” та їх використання.*

1.Багато радіаційних ушкоджень здатні відновлюватись внаслідок репарацій на різних рівнях структурної організації. В основі – репарація молекул ДНК-мішені ушкодження. Процес репарації залежить від типу ушкоджень ДНК і вихідного стану клітин. При опроміненні можуть мати місце:

- потенційно летальні ушкодження,які встигають відновитись до моменту синтезу нової ДНК;

- сублетальні ушкодження,які відновлюються частково,внаслідок фракціонування дози опромінення;

- летальні ушкодження не репаруються – це подвійні розриви ДНК.

На разі радіо біологи вивчають молекулярні механізми ушкодження і відновлення ДНК,знайдено дореплікативна, постреплікативна та реплукативна ДНК, досліджується їх роль в після радіаційному виживанні клітин. Поки що не відомо,чи позначається „поломка”, хоч і відремонтована, на потомках клітин.

2.Після гострого опромінення,що призводить до спустошення клітинного пулу,йде проліферація за рахунок виживших і життєздатних клітин,тобто поповнюється втрата популяції клітин в критичних органах. Це так звана,популяційна репарація. Згодом відновлюється їх функція. Деякий вклад дають і репаровані клітини, і здорові клітини. Це загальне правило.

Крім того, в живому організмі процеси репарації протікають з різною швидкістю в різних місцях,причому в більш радіо чутливі тканини і швидше регенеруються. Червоний кістковий мозок,шлунково-кишковий тракт як активно проліферуючі системи є одночасно і вразливими і високо репаративними. Вказане пов’язане з метаболізмом: чим він активніший в клітинах,тканинах, тим краще йде відновлення і структур і функцій.

Велика роль належить фізіологічній регенерації,яка є компенсаторною в сис- темі загального захисту організму від будь-яких факторів. Вона забезпечує максимальне збереження клітин,особливо стовбурових, які дають начало новим елементам крові.

В органах з низьким рівнем проліферації (кістках, м’язах, печінці) також можливе відновлення, але є особливості. Так, кістки, сухожилля після відновлення більш травматичні і заживлення знижене, відмічається кумуляція ефекта при розподілі дози в часі.

Дослідженнями встановлено,що рівень гепатоцитів з хронічними абераціями з часом знижається,що вказує на можливість репарації по цитогенетичним критеріям. Фракціонування дози,а також хронічна дія ІВ також зменшують цитогенетичні ефекти в печінці. Загалом, РЧ та РЗ –поняття досить неоднозначні, їх степінь ще залежить від вибраного критерія оцінки, так же, як і вираженість біоефектів радіації.

3.Біологічну дію ІВ,РЧ,репарацію можна вивчати кількісно за цитокінетичними та функціональними змінами (показниками) в критичних органах та системах. Слід враховувати основні закономірності репарації:

а)репарація можлива на всіх рівнях і у всіх органах,але її швидкість різна,

б)її можна контролювати і регулювати в певних межах, в залежності від дози,режиму дії,виду ІВ. Нейтрони частіше викликають нерепаровані ушкодження, навіть печінкових клітин,

в)деякі ушкодження, хоча і репаруються, але після них не зберігається повноцінність функцій (Даренська, Акаєв,1970).

г)існує поняття „незворотня компонента променевого ушкодження організму”.

4.Кількісне вивчення біоефектів радіації, репарації означає знаходження залежності між ефектом і дозою ІВ, через побудову кривих „доза-ефект”. Характер цих кривих може бути різним, залежить від показника, який вибрано в якості критерія ушкодження. Найчастіше це такі показники:

- кількість виживших клітин,

- кількість клітин з хромосомними абераціями різних видів,

- число клітин з морфологічними змінами,

- смертність клітин після опромінення,

- час настання біохімічних змін в організмі після дії ІВ, їх відновлення

- тривалість життя опромінених організмів,

- кількість віддалених стохастичних, соматичних наслідків (хвороб).

**ТЕМА: Стохастичні та детерміністичні ефекти радіації**

*ЗМІСТ:1.Вивчення безпорогової та порогової концепції біологічної дії радіації,її практичне значення*

*2. Проблема малих доз в РБ.*

*3. Сумісна дія радіації*

*4.Віддалені наслідки радіаційної дії*

1. Слід зазначити, що для оцінки радіації як фактора біологічної дії в світі НКДАР зараз прийнята безпорогова концепція біологічної дії, тобто будь-яка доза для живого організма є небезпечною,починаючи від нуля. Існує ще й порогова концепція, згідно з якою прийнято безпечний поріг ІВ. На цьому грунтується нормування ІВ для окремих категорій людей – А.Б.В (Норми радіаційної безпеки, 1987). Зараз прийнята за безпечну гранично допустима доза (ГДД) загального річного опромінення – це доза, яка не повинна викликати значних ушкоджень організму протягом життя людини, які б виявлялись сучасними методами. Для працівників вона становила 5 бер/рік (0,05 Зв/рік або 5 сЗв/рік) до аварії на Чорнобильській АЕС. Зараз, згідно НРБ-97, прийняті не такі жорсткі нормативи – 20мЗв,2 мЗв для різних категорій персоналу. ГДД не враховує віддалені риски (генетичні, канцерогенні, стохастичні), а також дози від природних та медичних джерел.

2. До малих доз в науковій літературі відносять дози до 1Гр(1Зв) при постійній дії радіації, при однократному опроміненні – 0,04-0,05Гр. Описані різні ефекти малих доз – збільшення цитогенетичних, канцерогенних порушень в популяції, відсутність різких змін біохімічних, гематологічних, фізіологічних показників, збільшення вільно радикальних процесів, можливі явища гормезизу- стимулюючої дії – деяких доз на імунну систему, кров, навіть тривалість життя. Особливості дії малих доз полягають в повільному розвитку патології, чималому інкубаційному періоді,широкому діапазоні неспецифічних змін з індивідуальними коливаннями. При хронічній дії невеликих доз спостерігається фазність дії: спочатку – відсутність ушкоджень, потім – наявність зворотніх функціональних змін, далі – напруження компенсаторних механізмів, деяка активізація органів, систем, 4 фаза – явна патологія: структурні, органічні зміни, захворювання, канцерогенез. Біоефекти малих доз носять стохастичний, вірогідний характер і виявляються, здебільшого, на великих групах живих об’єктів, в динаміці спостереження.

3.В довкіллі існують безліч шкідливих факторів різного походження:

-фізичних

- хімічних

-біологічних

-соціально-політичних.

Вони діють на людей комбіновано і сумісно, ефекти їх дії модифікуються. Адитивний ефект означає підсилення дії ІВ, РЧ при дії СВЧ-поля, високих температур, або зниження – в умовах високогір”я (кисневий ефект). Сумація або потенціювання, синергізм означає більший ефект радіації на фоні дії токсикантів, психічних і фізичних перевантажень, хронічних хвороб.

Дуже важко і відповідально досліджувати сумісну дію факторів, виділити саме той, що призводить до даних біоефектів. Така методологія існує.

4.Ранні наслідки радіаційного опромінення є детерміністичними, невірогідними, викликаються гострою дією ІВ – коротка експозиція і високі рівні ІВ. Це: променева хвороба, радіаційні синдроми (кишковий,кістково-мозковий, церебральний). Пізні, або віддалені наслідки є вірогідними, так як можуть бути у окремої особи а можуть і не бути. Досліджуються на групах, вибірках, реєструються у людей через 10-15 і більше років, у мишей та щурів – через кілька місяців після опромінення (післядія радіації) або в його процесі. Стохастичні ефекти наступні:

1) скорочення тривалості життя

2) виникнення пухлин, зокрема злоякісних. За даними НКДАР, оцінка ризиків раку для людських популяцій ґрунтується на безпороговій концепції,крива „доза- ефект” є прямолінійною

3)радіаційна катаракта (2Гр –поріг)

4)радіо ембріологічні ефекти – тератогенна та ембріотоксична дія

5)генетичні наслідки, спадкові хвороби.

**ТЕМА: Принципи захисту,профілактики та лікування радіаційних ушко день.**

*ЗМІСТ: 1.Механізми протипроменевого захисту.*

*2.Радіопротекторні засоби,класи.*

*3.Оцінка захисту,радіо протекція критичних органів.*

*4.Захист віддалених наслідків і радіопротектори.*

1.Суть захисту від радіаційної дії полягає в підвищенні радіорезистентності або зниженні радіочутливості організму,тканин,клітин. Захист ґрунтується на використанні певних закономірностей радіобіологічної дії та фармако-хімічних засобів,які називають радіопротекторами (РП) (Бак,1949).

Згадаємо про кисневий ефект ІВ – гіпоксія тканин знижує РЧ. Саме кисневий ефект визнаний в РБ універсальним механізмом для керування РЧ різними методами. В 1960р. Граєвський Е.Я. висловив думку,що всі РП мають загальний механізм дії,ланки якого такі:

- зниження дії ІВ за рахунок перехвату та інактивації вільних радикалів радіолізу води;

- зміна оксно-відновного потенціалу клітин;

- підвищення рівня толових груп(SH-) як ендо-, так і екзогенних;

- підвищення біологічного фону радіорезистентності за рахунок утворення тіолів, дофамінів,серотоніну і інших біологічно активних сполук в організмі, що отримує РП. Вони блокують метаболізм, або викликають „біохімічний шок”(Бак,Александер,1964;Романцев,1971), призводять до гіпоксії, порушення синтезу ДНК, гліколіза, мембран (Кудряшов,Гончаренко,1980).;

- РП збільшують період, об’єм репарації за рахунок ферментів;

забезпечується зниження тиску кисню в клітинах, тобто гіпоксія, що особливо важливо на першому фізико-хімічному етапі опромінення, через що РП слід давати до опромінення. Після нього кисень потрібний для ферментативної репарації.

Єдиного механізму протипроменевого захисту поки що не існує.

2.В 1949р. З.Бак відкрив можливість хімічного захисту від радіації. Перша речовина запропонована для захисту – ціанід натрію,друга – цистеїн,амінокислота(1949,Патт). Введення їх мишам перед опроміненням в летальних дозах збільшувало їх виживання.

Зараз найбільш ефективними вважаються два класи сполук:

- 1 –Індолилалкіламіни:триптамін, серотонін,гексамін

11-Меркаптоалкіламіни:цистеїнамін (МЕА-меркамін),цистамін (дисульфід МЕА),аміноалкілтіофосфати.

3.Незалежно від молекулярних і клітинних механізмів самого акту захисту РП, вважається, що вони начебто зменшують ефективну дозу опромінення. Це характеризує величина ФЗД – фактор зміни дози – показник оцінки захисної дії РП. Так,якщо за ЛД 50/30 поглинена доза становила 10Гр (без РП) при опроміненні групи тварин, а застосування РП знизило дозу до 6Гр, то ФЗД =1,7.Крім ФЗД, РП оцінюють за терапевтичним індексом, який є відношенням ЛД50(характеризує токсичну дію препарату) до терапевтичної дози Дтерап., тобто захисної.

Слід відмітити, що тіоли - 11група РП- дуже токсичні в радіозахисних дозах і не пов’язані з кисневим ефектом,як правило. 1 група РП при малих концентраціях мають добрий захист: кисневий ефект-судино звужувальна дія-гіпоксія. Тому раціональним є сумісне використання обох груп РП (Жеребченко,1971). Дослідженнями показано, що комбінація 1 і 11групи РП потенціює захисний ефект,причому різні РП диференційовано діють на різні критичні органи. Наприклад, комплекс АЕТ (11) та мексамін (1) має сінергічну дію, в той же час, АЕТ захищає кістковий мозок і кишечник однаково, а гексамін – лише кістковий мозок.

4.Чи можливо захистити організми від віддалених наслідків радіації? Даних з приводу цього чимало, але вони суперечливі, стосуються кожного випадку окремо. Так, Мезен встановив,що багатокомпонентний захист (АЕТ.глутатіон,цистеїн,серотонін,МЕА) збільшує тривалість життя мишей, опромінених ІВ в дозі до 10Гр. Загальна гіпоксія ( дихання гіпоксичними сумішами) затримує розвиток лейкемії у мишей.

На сьогодні існує проблема практичного використання фармако-хімічних засобів протипроменевого захисту, так як:

а)вони ефективні лише при умові застосування перед опроміненням,

б)ефективність захисту дуже знижується з часом,

в)в радіозахисних кількостях РП дуже токсичні, тобто терапевтичний індекс низький. І це є головним, що обмежує їх практичне використання для людей.

Тому, РП назначають перед променевою терапією для захисту критичних органів, а також в космічній радіобіології для захисту космонавтів від космічної радіації. Екстраполювати дані з експериментальних тварин на людей прямо недопустимо, оскільки радіозахисні дози РП можуть відрізнятись на кілька порядків.

**ТЕМА: Методологія радіобіологічного експерименту.**

*ЗМІСТ:1 Основні етапи радіобіологічного дослідження.*

*2.Оцінка виживання клітин,тварин*

*3.Екстраполяція результатів на людину.*

*4.Математичні методи в РБ.*

1.Виконання будь-якої роботи,дослідження починається з планування.

Перед усім необхідно вивчити і проаналізувати літературу в даній галузі знань, вибрати найбільш актуальні проблеми і можливі шляхи їх вирішення в даних конкретних умовах (наукових,матеріально-технічних,часових). Це дасть можливість визначити тему наукової роботи, її мету, з обов’язковою наявністю новизни і практичного використання результатів. Програма, плани роботи формуються згідно вимог до структури і змісту, повинна складатись з наступних етапів і розділів:

- Вступ

- Огляд літератури

- Методи та матеріали ,об’єм досліджень

- Результати власних досліджень,експериментальні дані,їх аналіз

- Обговорення отриманих даних,їх узгодження з даними літературних джерел

- Заключна частина,висновки,рекомендації

- Перелік використаної літератури.

2.Найбільш відповідальним є постановка і планування радіобіологічного експерименту - вибір виду ІВ, режимів, доз, вибір лабораторних живих об’єктів, вивір методик, адекватних поставленій меті та задачам дослідження.

Важливою умовою досліду є його відтворення при повтореннях, через те досліди слід ставити попарно (дослід і контроль) і повторювати досить часто до відтворення результатів. При вивченні виживання клітин для побудови кривих „доза-ефект” беруть велику кількість тварин, кілька доз і кілька повторів,щоб встановити закономірність,а не випадковість. Технічні умови опромінення також мають бути уніфікованими.

3.Перенесення результатів виживання клітин на цілісний організм некоректне,так же, як з іn vitro на in vivo,в силу різних реакцій і РЧ. Організм є багатофакторною інтегральною системою,особливо організм людини з індивідуальними параметрами реакцій, ушкодження, відновлення тощо, які далеко не завжди можливо врахувати. В 1980р. НКДАР прийняв положення, що лінійна концепція вірна для індукції раку на рівні клітин, але на рівні організму існує квазі поріг; індукція пухлин в організмі при дії ІВ є, але при менших дозах,ніж у ізольованих клітин.

Скорочення тривалості життя у осіб після атомного бомбардування на узгоджується з дослідами на мишах. В літературі описані помилки невірного трактування даних, механізмів дії ІВ, викривлення результатів і висновків при прямій екстраполяції з клітин на організм, з тварин різних видів, на людей. Між іншим, саме на екстраполяції з тварин на людей ґрунтується радіаційно-гігієнічне нормування і концепція ризику від малих доз, безпорогова їх дія.

4.Надійним засобом, що дозволяє виключити помилки, є повторні експерименти, а також правильний аналіз результатів за допомогою статистичної обробки та математичного моделювання .

Якщо розподіл аналізуємої вибірки нормальний, то можна використати прості параметричні методи варіаційної статистики. При цьому має бути досить велика вибірка. При малій кількості спостережень користуються логарифмами величин, непараметричних методів, які зараз доступні завдяки комп’ютерам. Загалом, краще використати компетенцію математиків при моделюванні та аналізі отриманих експериментально цифрових даних.