

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

М. М. Филимонов Д. А. Новиков

РАДИОБИОЛОГИЯ

*Рекомендовано
Учебно-методическим объединением
по естественнонаучному образованию в качестве пособия
для студентов учреждения высшего образования,
обучающихся по специальностям
1-31 01 01 «Биология (по направлениям)»,
1-31 01 02 «Биохимия»*

МИНСК
БГУ
2015

УДК 577.346(075.8)

ББК 28.071я73

Ф53

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси *Е. И. Слобожанина*;
кандидат биологических наук, доцент *Н. В. Герасимович*

Филимонов, М. М.

Ф53 Радиобиология : пособие / М. М. Филимонов, Д. А. Новиков. –
Минск : БГУ, 2015. – 132 с.
ISBN 978-985-566-124-6.

В пособии изложены основные вопросы современной общей радиобиологии. Рассмотрены биологическое воздействие ионизирующей радиации, теоретические представления о механизмах развития радиобиологических эффектов, нестохастические (детерминированные) эффекты излучений и отдаленные (стохастические) последствия облучения, механизмы противолучевой защиты и радиопрофилактического эффекта в действии радиопротекторов, а также природная радиоактивность и естественный радиационный фон.

Для студентов учреждения высшего образования, обучающихся по специальностям 1-31 01 01 «Биология (по направлениям)», 1-31 01 02 «Биохимия».

УДК 577.346(075.8)

ББК 28.071я73

© Филимонов М. М.,
Новиков Д. А., 2015
© БГУ, 2015

ISBN 978-985-566-124-6

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предметом радиобиологии как научной дисциплины является действие различного рода излучений на живые организмы. Однако главное место в современной радиобиологии занимают исследования биологического воздействия именно ионизирующего излучения.

Сегодня проблемы радиобиологии затрагивают интересы всех людей без исключения. Поэтому эта дисциплина стала одним из необходимых элементов общего образования.

Цель настоящего пособия – дать студенту-биологу представление о современном состоянии радиобиологии как фундаментальной, комплексной, динамично развивающейся науки.

В первых трех разделах представлены наиболее важные общие вопросы радиобиологии, без четкого знания которых невозможно усвоение последующего разностороннего и многопланового материала, характеризующего эффекты облучения на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Последовательность изложения подчинена идее непосредственной взаимосвязи событий в облученном организме: от эффектов, сопровождающих поглощение энергии излучений различных видов, которые определяют особенности взаимодействия данного вида излучения с веществом и его относительную биологическую эффективность, к лучевым реакциям клетки и организма в целом на различных этапах развития радиационного поражения. Также здесь рассматривается проблема радиочувствительности – важнейшая в радиобиологии, поскольку господствующее представление понятия радиочувствительности как синонима радиопоражаемости входит в противоречие с находящей все

большее признание идеей радиационного гормезиса, который объясняется качественным отличием в реакции биологических объектов на облучение сверхмалыми мощностями дозы ионизирующей радиации.

В заключительных разделах пособия рассматриваются теоретические представления о механизме биологического действия ионизирующих излучений, природной радиоактивности и ее источников, а также основные механизмы защиты биологических объектов от поражающего действия радиации.

В конце пособия размещен терминологический словарь, который будет полезен для усвоения материала.

ВВЕДЕНИЕ

Все живое существует и развивается в мире излучений – от высокоэнергетических γ -квантов до низкочастотных радиоволн, т. е. для биосферы Земли излучения это: 1) источник энергии; 2) способ получения информации; 3) важнейший фактор изменчивости. Такие фундаментальные биологические процессы, как фотосинтез, фототаксис, фотопериодизм, зрение, радиационный мутагенез, в своей природе, в своей физической основе представляют особые случаи взаимодействия излучений с биологическими структурами.

Радиобиология – наука, исследующая действие *атомной радиации* на все живые организмы (начиная с простейших, растений, животных и кончая человеком), их сообщества и биосферу в целом.

Атомная радиация – понятие обобщенное. Оно включает в себя различные виды излучений, часть которых встречается в природе, другие получаются искусственным путем. Атомная радиация – тот физический фактор, который постоянно присутствует в окружающей среде и, подобно другим (теплу, гравитации, магнетизму, электричеству), непрерывно воздействует не только на мертвую, но и на живую природу нашей планеты. Зарождение жизни на Земле и ее последующая эволюция протекали в условиях постоянного воздействия радиации. Дискуссионным остается вопрос о том, шло ли развитие жизни наперекор постоянно скрытому патогенному действию радиации, или же способность ионизирующих излучений вызывать мутации и послужила основной причиной непрерывной эволюции биологических видов в сторону повышения уровня их организации.

Научные открытия в области ядерной физики, позволившие использовать атомную энергию в различных областях хозяйственной деятельности человека, в науке и технике, резко отразились на условиях жизни. Неизбежно увеличивается число лиц, имеющих непосредственный профессиональный контакт с радиоактивными веществами.

Кроме того, в ряде технологических процессов получения и применения ядерной энергии возможно поступление радиоактивных отходов в окружающую среду. Продолжающиеся в некоторых странах испытания атомно-водородного оружия образуют новый нерегулируемый фактор радиационного воздействия. Это с полным правом позволяет сказать, что при всех благах, которые несет человеку использование атомной радиации в мирных целях, оно содержит в себе потенциальную опасность переоблучения и загрязнения радиоактивными веществами окружающей среды.

Таким образом, актуальность исследования биологического действия ионизирующих излучений продиктована по крайней мере тремя обстоятельствами.

1. Все живые организмы подвергаются действию естественного радиационного фона, который составляют космические лучи и излучения радиоактивных элементов земной коры.

2. С появлением ядерных исследований и технологий и внедрением радиоактивных излучений в медицинскую практику возникла опасность облучения человека смертельными дозами радиации.

3. Разработка эффективных методов лучевой терапии опухолей и других патологических состояний невозможна без средств направленного изменения чувствительности клеток и тканей к радиационному воздействию.

Основной задачей, составляющей предмет радиобиологии, является вскрытие закономерностей ответа биологических объектов на радиационное воздействие, на основе которых можно овладеть искусством управления лучевыми реакциями организма. Решение этой задачи возможно лишь путем экспериментальных исследований, базирующихся на знаниях из целого ряда фундаментальных смежных дисциплин (биология, физика, химия, биофизика и биохимия, нормальная и патологическая физиология и др.). Следовательно, первой из особенностей радиобиологии является то, что это экспериментальная дисциплина. Ни одно утверждение в радиобиологии не принимается на веру, если оно не имеет четкого экспериментального подтверждения.

Способность радиации взаимодействовать с любыми молекулами и структурами клетки обуславливает другую особенность радиобиологии – необходимость проведения исследований на всех уровнях биологической организации, начиная от молекулярного и до популяционного.

Историю становления радиобиологии как самостоятельной научной дисциплины можно четко разбить на три основных этапа.

Первый этап – последние годы XIX и первые два десятилетия XX в. Это годы накопления фактов, большей частью еще разрознен-

ных, о действии рентгеновского излучения и излучения радиоактивных элементов на различные биологические объекты. Эти исследования проводились врачами, физиологами, зоологами, ботаниками и др. в рамках своих наук, и, несмотря на то, что многие результаты имели фундаментальное значение, в основном это были описательные работы, так как еще не существовало никакой теории, объясняющей механизм действия радиации на организм. Радиобиологии как самостоятельной науки еще не существовало.

Второй этап – 1920–30-е гг. и до начала Второй мировой войны. Это этап закладки фундаментальных теоретических разработок о механизме действия радиации. Он ознаменовался такими крупнейшими открытиями, как кислородный эффект, предположения о роли процессов восстановления и репарации в развитии лучевого поражения, установление мутагенного действия. Появляются и первые теории (теория точечного нагрева Дессауера, теория прямого действия радиации, принцип попадания и теория мишени, теория непрямого действия), однако к началу войны радиобиология как наука еще не оформилась, даже термин *радиобиология* существовал лишь среди узких специалистов. Еще не были известны потенциальные возможности атомной энергии, не существовало атомной энергетики, не было создано атомное оружие, а следовательно, даже в перспективе не просматривалась угроза массовой радиационной опасности.

Третий этап начался в 1940–50-х гг., когда были созданы, испытаны и использованы в Японии американские атомные бомбы. Проводились испытания ядерного оружия в ряде стран, возникла реальная опасность радиационного заражения биосферы. Резко возрос интерес к последствиям биологического действия ионизирующей радиации.

В эти годы радиобиология окончательно формируется как самостоятельная область науки. Было открыто радиозащитное действие различных веществ, экспериментально доказано явление пострадиационного восстановления клетки. Формируются радиобиологические центры. Перед радиобиологией встают новые проблемы и задачи: изучения радиационного поражения многоклеточного организма, причин различия радиочувствительности, роли ионизирующей радиации в возникновении вредных мутаций, снижении иммунитета, возникновении опухолей, сокращении продолжительности жизни. А после глобальных загрязнений Земли искусственными радионуклидами появились новые задачи: изучения миграции радионуклидов в биосфере, особенностей облучения за счет радионуклидов; проблема малых доз и хронического облучения.

Работы, выполненные в конце 1970-х и начале 1980-х гг., ничего принципиально нового в развитие радиобиологии не принесли. Более

того, в СССР и некоторых других странах в первой половине 1980-х наблюдались тенденции к свертыванию радиобиологических работ. Так, в Советском Союзе количество радиобиологических лабораторий к этому периоду уменьшилось по сравнению с 1960-ми гг. почти в 3 раза. Также была закрыта лаборатория радиационной биохимии Института физиологии АН БССР.

Все это можно было связать с некоторой самоуспокоенностью, обусловленной запретом испытаний ядерного оружия и снижением радиационного фона, недалёковидностью некоторых руководителей науки. Драматические события на Чернобыльской АЭС показали вред такого самоуспокоения. В частности, оказалось, что в стране мало квалифицированных специалистов-радиобиологов, низка радиобиологическая грамотность населения. Можно согласиться с той точкой зрения, что в настоящее время мы находимся в начале четвертого этапа развития радиобиологии, который начался 26 апреля 1986 г.

Современная радиобиология представляет собой не только самостоятельную комплексную дисциплину, но и имеет четко выделенные отдельные направления. Главные из них: общая радиобиология, радиационная биохимия и биофизика, радиационная цитология, радиационная генетика, радиационная экология, противолучевая защита и терапия радиационных поражений, космическая радиобиология, радиационная иммунология, радиационная гигиена и получившая активное развитие в настоящее время радиобиология опухолей. Последние 5 направлений могут быть с достаточным основанием объединены в одну крупную ветвь радиобиологии – медицинскую радиобиологию. Еще одним сравнительно новым направлением радиобиологии является радиобиология неионизирующих излучений.

В ряду научных направлений, определяющих сегодня развитие общей радиобиологии, особое место принадлежит радиационной биофизике и биохимии, в задачу которых входит изучение процессов, происходящих при поглощении лучистой энергии, приводящих в итоге к радиационному поражению или даже к гибели клетки и организма. Именно эти процессы лежат в основе *главного парадокса современной радиобиологии – несоответствия последствий воздействия атомной радиации величине поглощенной энергии*. Действительно, при получении летальной для млекопитающих дозы радиации поглощаемая их тканями энергия могла бы повысить их температуру всего на тысячные доли градуса. Ясно, что само по себе такое повышение температуры не могло бы вызвать столь выраженного эффекта поражения. Несомненно, что именно радиационная биофизика и биохимия в значительной степени способны ответить на этот и другие вопросы о причинности и следствии наблюдаемых радиационных феноменов в облученном организме.

1. ФИЗИКО-ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ

Ионизирующие излучения получили свое название по способности непосредственно или косвенно вызывать ионизацию атомов и молекул в облучаемом веществе (в противоположность другим, неионизирующим излучениям: электромагнитным с энергией фотона менее 13,6 эВ; радиоволнам, большинству излучений ультрафиолетового диапазона; инфракрасного и видимого света).

Действие ионизирующих излучений осуществляется путем передачи энергии живой материи. Передаваемая энергия выражается в электронвольтах (эВ) ($1 \text{ эВ} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ Дж}$); кэВ; МэВ; ГэВ и т. д. Эффекты такого действия на живые организмы, и в том числе человека, являются результатом последовательности ряда элементарных событий: физических взаимодействий, радиохимических реакций и молекулярных повреждений.

Эти элементарные явления приводят к последствиям, которые могут проявиться на уровне клеток, клеточных популяций, тканевом или органном уровнях.

Элементарный акт взаимодействия излучения с веществом – это поглощение энергии орбитальным электроном, приводящее к переходу атома или молекулы в возбужденное состояние вплоть до высвобождения электрона. Оставшаяся часть атома или молекулы, приобретая положительный заряд, становится положительным ионом. Свободный электрон, ассоциируясь с одним из нейтральных атомов, порождает отрицательный ион.

Измерение энергии, необходимой для образования пары ионов, показало, что в среднем эта величина при прохождении частиц через газы равна 34 эВ. Для различных типов частиц и их энергий, а также в зависимости от материала поглотителя она колеблется от 22 до 36 эВ.

В настоящее время для биологических тканей и для всех видов заряженных частиц средняя энергия на пару ионов принимается равной 34 эВ, что значительно больше средней энергии ионизации атома (10–15 эВ, потенциал ионизации), так как кроме ионизации энергия тратится на возбуждение и/или диссоциацию атомов и молекул. Если энергия, передаваемая веществу, меньше потенциала ионизации, происходит лишь возбуждение атомов или молекул.

1.1. ТИПЫ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Все ионизирующие излучения делятся на электромагнитные и корпускулярные. К электромагнитным излучениям относят рентгеновские лучи, γ -лучи радиоактивных элементов и тормозное излучение, возникающее при прохождении через вещество сильно ускоренных заряженных частиц. Электромагнитные излучения имеют ту же природу, что и видимый свет или радиоволны, отличаясь от них только меньшей длиной волны, или, как принято говорить, большей жесткостью. Благодаря этому энергия квантов коротковолнового излучения на четыре порядка больше, чем энергия световых квантов (рис. 1).

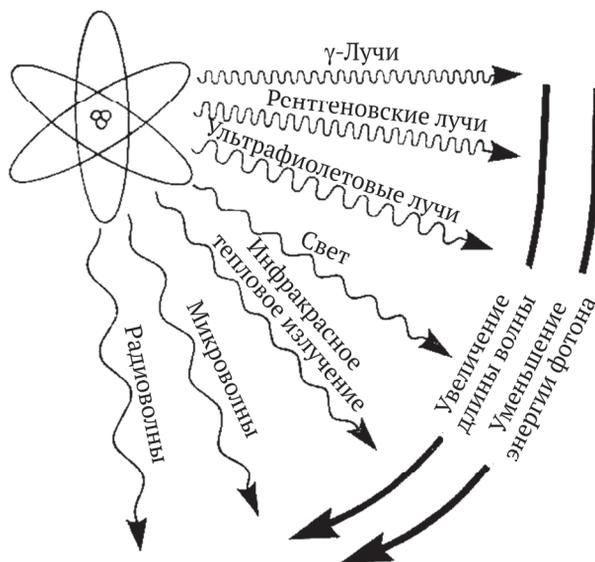


Рис. 1. Спектр электромагнитных волн

Все остальные виды ионизирующей радиации имеют корпускулярную природу, представляя собой элементарные ядерные частицы или сами ядра (корпускулы): 1) заряженные корпускулы (большинство) – β -частицы (электроны и позитроны); отрицательно заряженные π -мезоны; протоны (ядра водорода); дейтроны (ядра тяжелого водорода, дейтерия); α -частицы (ядра гелия) и тяжелые ионы – ядра других элементов, ускоренных до больших энергий в специальных ускорителях; 2) незаряженные корпускулы – нейтроны (ядерные частицы, не имеющие заряда).

Заряженные частицы с кинетической энергией, достаточной для производства акта ионизации, действуют на вещество, в котором они распространяются, выбивая электроны: следовательно, они относятся к *непосредственно* ионизирующим излучениям; их пробег в веществе всегда очень короткий – для α -частиц пробег в воздухе измеряется в см, для β -частиц – в м, а в воде – в мкм для α - и в мм для β -частиц. Они относятся к слабо проникающим излучениям, следовательно, малоопасным при внешнем облучении, но, являясь плотнoионизирующими, эти излучения особенно вредны при внутреннем облучении, т. е. когда их источник (радионуклид) находится внутри организма (в органах, тканях).

К *косвенно ионизирующим* излучениям относятся нейтроны и R- и γ -лучи (фотоны), которые могут создавать непосредственно ионизирующие частицы в результате процессов взаимодействия с веществом (электроны в случае фотонов электромагнитного излучения и протоны в случае нейтронов). Относясь к редко взаимодействующим излучениям, они способны глубоко проникать в вещество и поэтому являются опасными при внешнем облучении.

При этом следует иметь в виду, что и непосредственно ионизирующие частицы в процессе взаимодействия с веществом также могут создавать вторичные фотоны и частицы, относящиеся, в свою очередь, как к непосредственно, так и к косвенно ионизирующим.

1.2. ВИДЫ РАДИОАКТИВНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ИСТОЧНИКОМ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Ионизирующие излучения, испускаемые, в частности, естественными или искусственными радиоактивными элементами, различаются:

- физической природой этих элементов и величиной энергии, которую они испускают;
- периодом полураспада.

Радиоактивные элементы (радионуклиды) являются источником облучения, эффекты которого зависят:

- от вида испускаемого излучения;
- способа облучения, которое они производят;
- их радиоактивности.

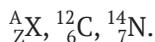
Облучение, каким бы оно ни было, характеризуется:

- частью облучаемого тела;
- дозой и мощностью дозы, по которым можно предвидеть эффекты.

1.2.1. Что такое радионуклид?

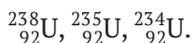
Любой химический элемент характеризуется своим *массовым числом* A (сумма протонов и нейтронов в ядре – ансамбль протонов и нейтронов – нуклоны) и своим *порядковым атомным номером* Z (число протонов в ядре, которое равно числу электронов, удерживаемых ядром).

Массовое число пишется сверху и слева от символа элемента, а порядковый номер (атомный номер) – слева внизу:



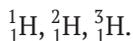
Химический элемент может иметь несколько *изотопов*: все они имеют тот же атомный номер и различаются только массовым числом; их химические свойства одинаковы, т. е. изотопы не могут быть химически различимы один от другого.*

Например: природный уран (Z 92) содержит три изотопа, которые в порядке уменьшения их процентного содержания в образце имеют массовые числа 238 (99,3 %), 235 (0,7 %), 234 (следы):



Эти пропорции постоянны, каково бы ни было географическое или геологическое происхождение образца.

Водород (легкий), дейтерий и тритий – это изотопы водорода:



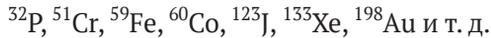
Некоторые изотопы элемента нестабильны, это и есть радиоактивные элементы – радионуклиды. Они способны к самопроизвольному

* Напротив, ядра, имеющие то же массовое число, но различные атомные номера, называют *изобарами*. Изобарные ядра соответствуют разным элементам, химические свойства которых резко отличаются. Пример: ${}^{14}_6C$ и ${}^{14}_7N$.

превращению с испусканием ионизирующих излучений и появлению дочернего элемента, который, в свою очередь, может быть стабильным или радиоактивным.

Небольшое число радионуклидов, именуемых естественными, или природными, существует и в природе: в частности, это некоторые тяжелые элементы (семейство урана 238, урана 235 и тория 232), «родоначальники» которых имеют очень большой период полураспада, сопоставимый с порядком возраста Земли, а также несколько «легких» элементов, таких как ^{14}C , возникающий в атмосфере в результате действия на ядра ^{14}N космического излучения, и ^{40}K с очень большим периодом полураспада, всегда присутствующий в теле человека.

Наибольшее же число радионуклидов (уже более 1500 за последние несколько лет) относится к искусственным, например плутоний. Некоторые из них производятся для медицинского применения (либо в таблетках, либо с помощью циклотронов):



Другим примером радионуклидов являются продукты распада и продукты активации в ядерных реакторах:



Различают несколько видов радиоактивных превращений, сопровождающихся α -, β - и γ -излучением, внутренней конверсией и захватом электронов.

*Радиоактивный распад** – это самопроизвольное превращение ядер атомов одних элементов в другие с испусканием ионизирующих излучений.

1. *Альфа-распад.* Данный тип распада характерен для естественных радиоактивных элементов с большими порядковыми номерами (т. е. для элементов с малыми энергиями связи). Реакция этого вида превращения может быть показана на примере распада ядра урана (U^{238}):



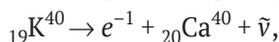
$$E_{\alpha} = 4,18 \text{ МэВ.}$$

Ядра атома гелия, испускаемые данным радиоактивным элементом, по своей энергии или однородны, или разделяются на небольшое число групп (E_{α} – 4–9 МэВ).

* Вместо самопроизвольного распада специалисты предпочитают говорить о самопроизвольном превращении или самопроизвольном (спонтанном) переходе.

Испускание α -частиц различной энергии ядрами одного и того же вида может происходить при наличии различных энергетических уровней частиц ядра. Поэтому при распаде могут возникать возбужденные и невозбужденные ядра (продукты распада), которые, переходя в основное состояние, испускают γ -кванты. Наблюдаемые в опыте значения энергий γ -квантов равны разности энергий соответствующих двух групп α -частиц (с учетом энергии ядра отдачи).

2. *Электронный β -распад.* Этот тип распада характерен как для естественных, так и для искусственных радиоактивных элементов. Он может быть показан на следующем примере:



т. е. ядро испускает электрон, при этом возникает ядро нового элемента при неизменном массовом числе. Энергетический спектр β -частиц непрерывный, так как вылет электронов сопровождается выбросом антинейтрино $\bar{\nu}$ – элементарной частицы, не имеющей заряда, с массой, равной $< 1/2000$ массы покоя электрона. Суммарная энергия β -частиц и антинейтрино равна максимальной энергии, характерной для данного изотопа.

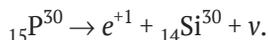
При испускании β -частиц ядра атомов могут находиться в возбужденном состоянии. Переход их в невозбужденное состояние сопровождается испусканием γ -квантов. Известен ряд β -активных изотопов (например, ${}_{15}\text{P}^{32}$), распад которых не сопровождается γ -излучением.

Выход из возбужденного состояния ядра может происходить и иначе путем *внутренней конверсии*, при которой энергия γ -квантов передается одному из внутренних орбитальных электронов. Электрон получает энергию, равную энергии γ -кванта минус энергия связи электрона.

Эмиссия этих электронов называется эмиссией *оже-электронов*.

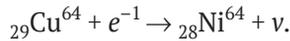
После внутренней конверсии будет испускаться характеристическое рентгеновское излучение, так как орбитальные электроны перестраиваются (перераспределяются), чтобы заполнить пустоты, оставленные конвертированными электронами.

3. *Позитронный β -распад.* Наблюдается у некоторых искусственных радиоактивных изотопов. Например:



Следовательно, при позитронном распаде испускается позитрон и нейтрино, порядковый номер распадающегося атома уменьшается на единицу, а масса практически не уменьшается. Аналогично спектру энергий электронного β -распада спектр энергий позитронного распада непрерывен.

4. *К-захват*. Это захват орбитального электрона ядром в нуклидах, где отношение нейтронов к протонам слишком низко для стабильности ядра. При этом процессе ядро захватывает электрон с К-оболочки и имеет такое же превращение, как и при позитронном распаде:



Позитронный распад и К-захват являются конкурирующими процессами. Если возможно испускание позитрона, то возможен и процесс К-захвата. При К-захвате возникает характеристическое рентгеновское излучение, а единственной вылетающей из ядра частицей является нейтрино.

5. *Самопроизвольное деление ядер*. Этот процесс наблюдается у радиоактивных элементов с большим атомным номером (например, U^{235} , Pu^{239} и др.) при захвате их ядрами медленных нейтронов. Вероятность осуществления самопроизвольного деления ядер по сравнению с вероятностью их α -распада незначительна.

Одни и те же ядра, захватившие медленный нейтрон, при делении образуют различные пары осколков, которые представляют собой ядра средних массовых чисел, например:

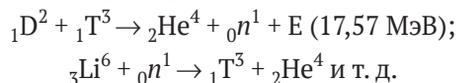


В результате деления тяжелых ядер образуются осколки с избыточным количеством нейтронов. Эти осколки часто претерпевают несколько последовательных β -распадов, например:



Возникающие при самопроизвольном делении тяжелых ядер ядра легких элементов имеют большую энергию связи, приходящуюся на одну частицу. Поэтому при делении ядра выделяется энергия, соответствующая разнице энергии связи частиц в ядрах тяжелого и легких элементов.

6. *Термоядерные реакции*. Это искусственный на нашей планете вид превращения ядер. Такие реакции возможны лишь при температурах, достигающих нескольких миллионов градусов. В этих условиях ядра легких элементов, двигаясь с большими кинетическими энергиями, будут сближаться на малые расстояния и объединяться в ядра более тяжелых элементов, например:



1.2.2. Закон радиоактивного распада и единицы радиоактивности

При изучении процесса радиоактивного распада было установлено, что не все ядра радиоактивного элемента распадаются одновременно. В каждую единицу времени распадается лишь некоторая доля от общего числа атомов радиоактивного элемента. Эта неизменная для каждого радиоактивного вещества величина, характеризующая вероятность распада атома данного радионуклида, была названа постоянной распада λ . Эта постоянная (константа) не может быть модифицирована ни физическими, ни химическими методами.

Закон радиоактивного распада может быть сформулирован так: количество атомов данного изотопа, претерпевающих ядерное превращение в 1 с, пропорционально общему их количеству; или иначе – в равные промежутки времени происходит ядерное превращение равных долей активных атомов изотопа.

Этот закон имеет следующее математическое выражение:

$$dN/dt = -\lambda \cdot N.$$

Интегрируя это уравнение, получим

$$\ln N = -\lambda \cdot t + \ln C, \text{ откуда}$$

$$N = C \cdot e^{-\lambda t}. \quad (1)$$

Постоянная интегрирования C определяется из начальных условий: $t = 0, N = N_0$. Подставив начальные условия в равенство (1), получим $C = N_0$. Поэтому в окончательном виде равенство (1) примет вид

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}. \quad (2)$$

Если принять, что $N_T = \frac{1}{2} N_0$, то получим

$$N_T/N_0 = e^{-\lambda T} = \frac{1}{2},$$

откуда, логарифмируя левую и правую части, получим $\ln 2 = \lambda \cdot T$, или $\lambda = 0,693/T$, где T – период полураспада – время, в течение которого распадается половина всех атомов данного радиоактивного изотопа ($T_{0,5}$).

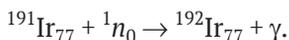
В зависимости от периода полураспада различают:

1) *короткоживущие* изотопы, период полураспада которых исчисляется долями секунды, минутами, часами, днями (десять тысячных секунды у полония 214; 110 мин у аргона 41; 8,06 сут у иода 131);

2) *долгоживущие* изотопы, период полураспада которых – от нескольких месяцев до миллиардов лет (4,5 млрд лет у урана 238 – продолжительность того же порядка, что и время жизни Земли). Радионуклид «исчезает» тем быстрее, чем короче его период полураспада. Поскольку каждому периоду полураспада соответствует число атомов радионуклида, деленное на два, то после 10 периодов число ядер следует делить на 1000 (точнее, на $2^{10} = 1024$), а после 29 периодов – на 1 000 000. Никакое внешнее воздействие не способно модифицировать период полураспада радионуклида.

Следовательно, период полураспада является главным фактором, обуславливающим проблему захоронения радиоактивных отходов, поскольку их радиоактивность уменьшается в функции периодов полураспада радионуклидов, которые они содержат.

При облучении стабильных или радиоактивных элементов нейтронами в ядерном реакторе можно получить новые элементы, период полураспада которых отличается. Именно так изготавливают радиоактивные изотопы, используемые в медицине, например, иридий 192, используемый в радиотерапии, производят из иридия 191 по реакции



Ученые работают над решением проблемы захоронения радиоактивных отходов с длинным периодом путем их превращения в элементы с более коротким периодом.

Источник излучения характеризуется *активностью* (скоростью ядерных превращений) радионуклида, который он содержит, т. е. числом ядерных превращений в секунду.

За единицу активности радиоактивного вещества принимается *Беккерель* (Бк) – одно превращение в секунду. Внесистемная (специальная) единица активности радиоактивных элементов – *Кюри* (Ки).

Кюри – это единица активности радиоактивных элементов, определяемая как активность препарата данного изотопа, в котором в 1 с происходит $3,7 \cdot 10^{10}$ ядерных превращений (активность 1 г радия 226).

Активность, отнесенная к единице объема или единице массы зараженного радионуклидами вещества, называется *удельной активностью вещества* (употребляют, например, кБк или мкКи на грамм: мкКи \cdot г⁻¹ или кБк \cdot г⁻¹). Активность, приходящаяся на единицу площади (объема), зараженной радионуклидами, называется *плотностью поверхностного (объемного) заражения* (Бк/см² или рКи/см², Бк/м³ воздуха).

Знание активности какого-либо источника не позволяет, однако, оценить значение дозы облучения, которую эта активность произведет,

поскольку доза будет зависеть, в частности, от концентрации радионуклида, способа облучения (путь поступления, физико-химическая форма, накопление в том или ином органе). К примеру, природная радиоактивность океанической воды в сумме соответствует сотням миллиардов кюри, но, будучи распределенной в огромном объеме, активность морской воды (удельная, объемная) равна, в среднем, 360 рКи (10^{-12} Ки) на литр. В то же время активность препарата, назначаемого пациенту при скинтиографическом исследовании щитовидной железы с использованием ^{131}I , в среднем равна десяткам мкКи (10^{-6} Ки); облучение пациента при этом значительно больше, чем железа получает от естественного радиационного фона, поскольку йод будет накапливаться в щитовидке.

Как показано выше, при радиоактивном распаде каждый радионуклид испускает строго определенное излучение с характерной энергией. По этим излучениям обычно узнают, с каким именно радиоизотопом имеют дело. Например, Cs^{137} при распаде излучает электрон с энергией 512 кэВ и γ -квант – 661 кэВ, превращаясь в стабильный изотоп бария. Si^{90} испускает электрон – 546 кэВ, но образует Y^{90} , тоже радиоактивный, который в свою очередь распадается с испусканием электрона, имеющего энергию 2270 кэВ. Pu^{239} излучает тяжелые α -частицы с очень большой (около 5 МэВ) энергией.

Между активностью в единицах Ки или Бк и массой радиоактивных веществ в граммах существует определенная связь. Общее количество активных атомов данного изотопа в массе препарата можно найти по формуле

$$N = C/\lambda,$$

где C – активность изотопа (распадов/с); λ – постоянная распада (с^{-1}).

Масса радиоактивного вещества Q (в граммах), с активностью C будет равна

$$Q = N \cdot A / 6,02 \cdot 10^{23},$$

где A – атомный вес изотопа; $6,02 \cdot 10^{23}$ – число Авогадро, или число атомов в одном грамм-атоме.

Отсюда понятно, что с уменьшением постоянной распада λ или возрастанием периода полураспада $T_{0,5}$ масса радиоактивного материала при одной и той же активности возрастает. Так, для I^{131} , у которого период полураспада равен 8,06 сут, масса 1 Ки составляет 0,008 мг, а масса 1 Ки U^{238} , для которого период полураспада равен 4,5 млрд лет, – около 3 т.

Таким образом, 3 т урана 238, 1,6 г плутония 239, 1 г радия 226, 0,00088 г кобальта 60 и 0,000008 г иода 131 – все они имеют активность в 1 Ки или $3,7 \cdot 10^{10}$ Бк (или 37 ГБк).*

1.3. ПРОНИКАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ВЕЩЕСТВОМ

Проникающая способность ионизирующих излучений зависит от природы лучей, наличия и величины заряда, энергии, а также от состава и плотности облучаемого вещества (рис. 2).

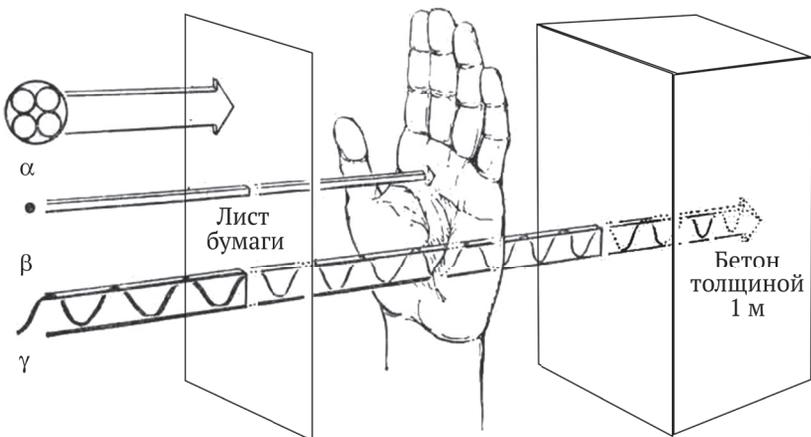


Рис. 2. Проникающая способность различных видов ионизирующих излучений

Если говорить о тканях живых организмов, то следует заметить, что мышечная ткань имеет такую же плотность, как и вода. Для жировой клетчатки плотность на 10 % меньше, чем для воды, а плотность костной ткани равна 1,85.

* Следует отметить, что радиоактивность измеряется физическими методами с исключительной точностью: можно измерить одну тысячную Бк, т. е. один распад на тысячу секунд, тогда как в человеческом организме только благодаря присутствию ^{40}K происходит 6000 распадов в секунду. Можно измерять активности в миллион раз более слабые, чем те, которые способны вызывать биологический эффект: поэтому очень важно помнить, что присутствие какой-то активности в среде еще не означает наличие опасности для субъекта.

1.3.1. Электромагнитные излучения

В зависимости от источника получения электромагнитные излучения высоких энергий подразделяют на *тормозное излучение, характеристическое и излучение, возникающее при радиоактивных превращениях ядер атомов.*

Испускание ионизирующих излучений может быть моноэнергетическим или полиэнергетическим.

Энергия испускаемого ионизирующего излучения при его проникновении в вещество передается частями атомам вещества – в этом и проявляется способ действия ионизирующих излучений на живые организмы. Энергия выражается в электронвольтах эВ ($1 \text{ эВ} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ Дж}$), кэВ, МэВ, ГэВ и т. д.

Тормозное излучение возникает при торможении в поле ядра ускоренных заряженных частиц, обычно электронов (неупругое торможение). Например, движущийся в веществе анода рентгеновской трубки электрон, имеющий энергию, как правило, выше 1 МэВ, при прохождении вблизи ядра атома теряет скорость и энергию. При этом испускаются фотоны тормозного излучения в том же направлении, что и электрон. Так как электроны в кулоновском поле анода тормозятся по-разному, то и в энергию излучения переходит разная доля энергии электронов, поэтому спектр испускания тормозного излучения сплошной (полиэнергетический).

Характеристическое излучение возникает при переходе электрона с одной из внешних орбит атома на вакантное место, образовавшееся на внутренней орбите. При этом испускаются фотоны излучения с характерным для атомов данного элемента линейчатым (моноэнергетическим) спектром энергий (как правило, не более 100–200 кэВ).

Возникающее при радиоактивных превращениях ядер атомов излучение (γ -лучи) также моноэнергетично или характеризуется ограниченным числом фиксированных энергий (до нескольких МэВ).

Тормозное и характеристическое излучения обычно относят к R-лучам, а образующееся при ядерных превращениях – к γ -излучению. При таком разделении спектры рентгеновских и γ -лучей перекрываются. Нет принципиальных различий между ними и по физическим свойствам. Часто, независимо от происхождения, излучение с энергией фотонов до 250 кэВ относят к рентгеновскому, а выше 250 кэВ – к γ -излучению.

Фотоны γ - и R-излучения обладают наибольшей проникающей способностью. Не имея массы покоя и не обладая зарядом, они почти беспрепятственно проникают вглубь ткани. Пробег их главным образом

зависит от плотности вещества. Естественно, что при прочих равных условиях проникающая способность тем выше, чем больше энергия падающего фотона.

В процессах взаимодействия фотон либо поглощается целиком (истинное поглощение), либо теряет только часть своей энергии (рассеяние). Как в первом, так и во втором случае возникают вторичные корпускулярные и электромагнитные излучения.

В области энергий квантов от 60 кэВ до 50 МэВ имеют место три основных механизма передачи энергии электромагнитного излучения веществу: *фотоэлектрический эффект, комптоновское рассеяние и эффект образования пар.*

Фотоэлектрический эффект

При этом виде взаимодействия фотон влияет на атом как на целую систему, передавая свою энергию одному из связанных электронов атома. Если энергия фотона $h\nu$, то *фотоэлектрон* получает энергию

$$E_{\text{фэ}} = h\nu - E_c,$$

где E_c – энергия связи электрона на соответствующей оболочке атома (рис. 3).

Таким образом, если $E_c \ll h\nu$, то можно говорить о передаче всей энергии фотона электрону.

После испускания фотоэлектрона освободившееся место на соответствующей электронной оболочке заполняется электроном с более высокой оболочки, а разность энергий испускается в виде *характеристического излучения* или *оже-электронов*.

Очевидно, что моноэнергетическое γ -излучение создает линейчатые спектры энергии фотоэлектронов.

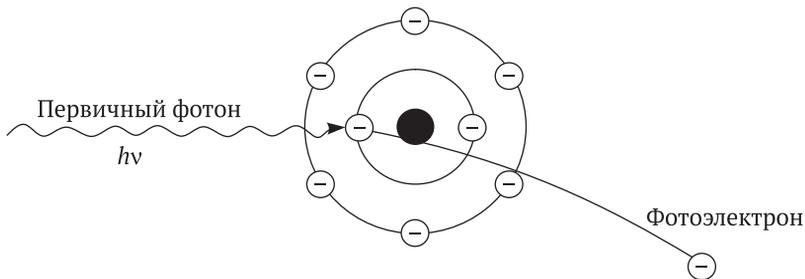


Рис. 3. Фотоэлектрический эффект

Фотоэлектрический эффект преобладает при энергиях падающих фотонов 60–500 кэВ и уменьшается с увеличением энергии фотонов. Для биологических объектов E_c не превышает 0,5 кэВ и можно говорить о полной передаче энергии фотона фотоэлектрону. Характеристическим излучением в этом случае можно пренебречь ввиду малой его энергии.

Направление вылета фотоэлектронов примерно перпендикулярно к направлению падения γ -квантов при малых энергиях последних. При больших энергиях γ -квантов это направление приближается к направлению падения квантов.

Комптоновское рассеяние

При этом процессе энергия излучения как поглощается, так и рассеивается (рис. 4).

Эффект имеет место на несвязанных электронах (внешние электроны атома, для которых энергия связи (E_c) $\ll h\nu$, могут рассматриваться практически как несвязанные). Для биологических объектов с малым значением эффективного атомного номера вещества практически все электроны атомов могут считаться несвязанными.

Итак, при рассматриваемом виде взаимодействия часть энергии первичного кванта будет поглощаться (*комптоновский электрон отдачи*, $E_{э0}$), а часть – рассеиваться ($h\nu_1$):

$$h\nu_n = E_{э0} + h\nu_1.$$

В отличие от фотоэлектронов электроны отдачи имеют линейное распределение энергии, поскольку угол рассеяния фотона может принимать любые значения от 0° до 180° .

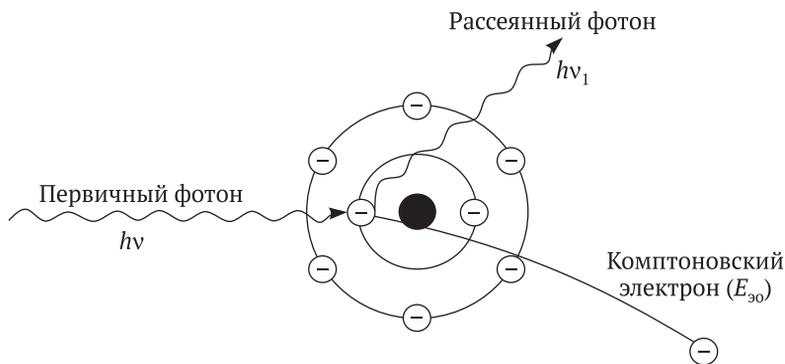


Рис. 4. Комптоновское рассеяние

Рассеянный или вновь образованный фотон ($h\nu_1$) может освободить оставшуюся часть энергии, взаимодействуя с другими атомами по типу фотоэффекта или посредством эффекта Комптона.

Для мягких тканей в области энергий падающих фотонов $0,5 < h\nu < 10$ МэВ комптоновский эффект является наиболее существенным процессом взаимодействия.

Образование пар

При энергии фотона $> 1,022$ МэВ возможно образование пар (электрон + позитрон) в поле ядра (рис. 5).

Энергия $1,022$ МэВ тратится на образование массы покоя электрона и позитрона, а избыток ее передается частицам упомянутой пары в виде кинетической энергии:

$$h\nu = 1,022 + E_{\text{к}}^{e^+} + E_{\text{к}}^{e^-}.$$

В указанном процессе ядро атома получает некоторую энергию отдачи, которая, однако, мала и может не учитываться.

Образование пары возможно и в поле электрона. В этом случае говорят о триплете – позитрон, созданный электрон и первичный электрон, получивший энергию отдачи.

После торможения в веществе поглотителя позитрон взаимодействует с электроном этого вещества и происходит процесс аннигиляции позитрона с преимущественным испусканием двух γ -квантов по $0,511$ МэВ.

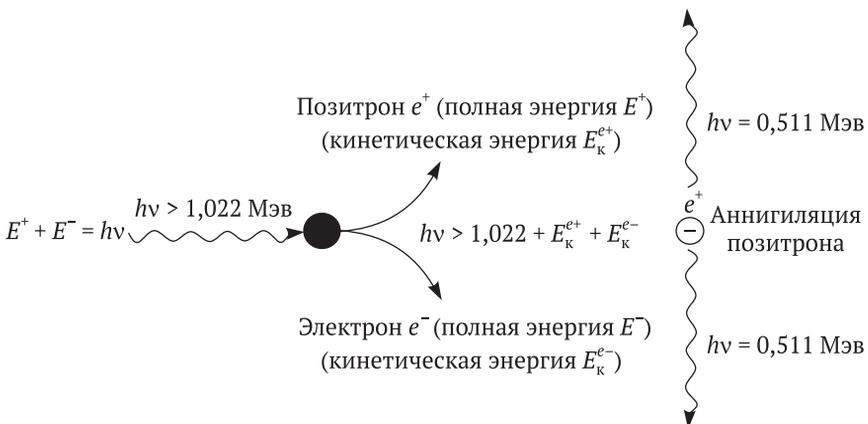


Рис. 5. Эффект образования пар

Образующиеся при поглощении фотонов электромагнитного излучения ускоренные заряженные частицы являются вторичным, но первостепенным по значимости фактором ионизации и возбуждения атомов и молекул вещества. Именно по этой причине R- и γ -излучения являются *косвенно ионизирующими излучениями*.

В соответствии с законом Бэра ослабление с толщиной мишени (x) интенсивности (или потока квантов) моноэнергетического γ -излучения происходит по экспоненциальному закону

$$J = J_0 \cdot e^{-\mu x},$$

где μ – коэффициент линейного ослабления.

Для немонаэнергетического потока квантов три рассмотренных выше процесса могут происходить одновременно, независимо друг от друга, поэтому полный коэффициент ослабления μ можно разбить на три части:

$$\mu = \mu_{\text{фэ}} + \mu_{\text{эк}} + \mu_{\text{пар}}$$

Ясно, что в зависимости от энергии падающего излучения преобладает тот или иной вид его взаимодействия с веществом (рис. 6).

В большинстве случаев при облучении биологических объектов энергия используемого электромагнитного излучения находится в ди-

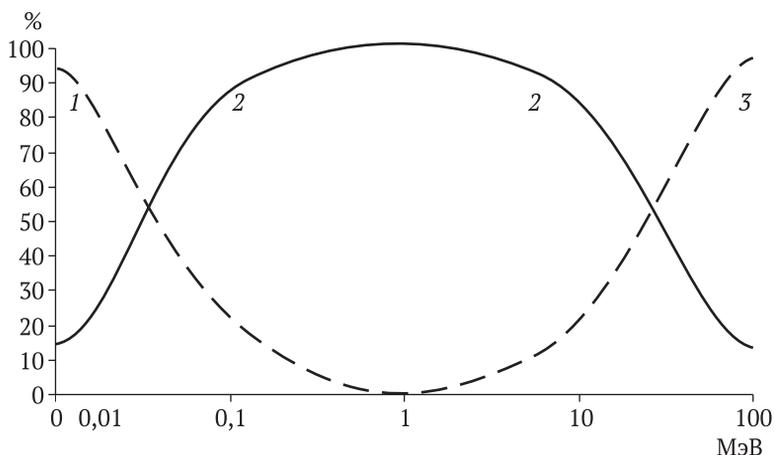


Рис. 6. Относительный вклад различных видов взаимодействия с веществом немонаэнергетического потока квантов электромагнитного излучения в зависимости от энергии квантов: 1 – фотозффект; 2 – комптон-эффект; 3 – образование пар

апазоне 0,2–2 МэВ, поэтому наибольший вклад вносит поглощение энергии путем комптон-эффекта.

Коэффициент ослабления веществом растёт с увеличением плотности вещества, а значит, и атомной массы входящих в вещество элементов. Поэтому наиболее эффективно экранируют от электромагнитных излучений материалы, содержащие тяжелые металлы. Например, для ослабления пучка рентгеновских лучей с энергией 250 кэВ в 100 раз достаточно 7–8 мм свинца, обладающего большой поглощающей способностью. Вот почему свинец и барий вводят в состав материалов, используемых при строительстве рентгенодиагностических и радиоизотопных отделений в лечебных учреждениях. Более легкие металлы (алюминий, медь, железо) используют в качестве фильтров, отсекающих мягкую (низкоэнергетическую) компоненту рентгеновских лучей, сильно поглощающуюся в веществе и вызывающую ожог кожи. Эта защита экранированием дополняется защитой расстоянием (основанной на обратной зависимости интенсивности излучения от квадрата расстояния до его источника) и защитой временем (минимизацией продолжительности лучевого воздействия).

1.3.2. Корпускулярные излучения

Тяжелые заряженные частицы

К этой группе излучений относятся α -частицы, протоны, дейтроны. Механизм потери энергии таких частиц в поглощающем веществе в основном обусловлен кулоновским взаимодействием со связанными электронами поглотителя. Таким образом, энергия частиц тратится *непосредственно* на ионизацию и возбуждение атомов. Чем больше масса летящей частицы, тем менее она отклоняется от первоначального направления, и имеет смысл говорить об определенной длине проникновения (линейном пробеге) в вещество.

Электроны

В основном энергия электронов тратится *непосредственно* на возбуждение и ионизацию атомов вещества, а также на тормозное излучение. В отличие от тяжелых частиц электронам не свойственна прямолинейная траектория и определенная длина проникновения в вещество.

Помимо рассеяния электронов на орбитальных электронах атомов может иметь место их рассеяние и на ядрах атомов. Поэтому путь

электрона в поглотителе весьма извилист и за меру пути принимают не его истинный путь, а толщину поглотителя, через которую электрон может пройти (рис. 7).

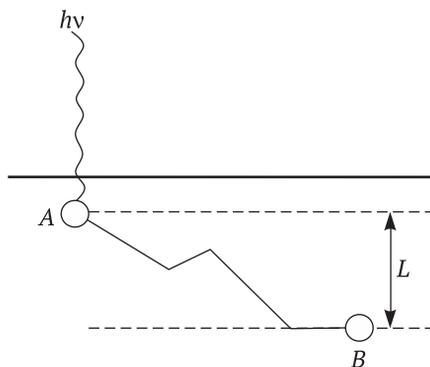


Рис. 7. Истинный путь (A–B) и средний линейный пробег (L) электрона

Таким образом, характеристикой проникающей способности частиц является *средний линейный пробег (L)*, т. е. среднее значение расстояния между началом и концом пробега частицы в данном веществе. Так, α -частицы с энергией 4–9 МэВ проникают в живые ткани на глубину всего 30–100 мкм, β -частицы 1,7–3,6 МэВ – на 8 мм и 19 мм соответственно.

Нейтроны

При рассмотренных выше взаимодействиях γ -лучей и заряженных частиц с веществом ядерные процессы играют относительно малую роль. В случае нейтронов имеет место совсем другая картина. Нейтрон не несет заряда и поэтому практически не взаимодействует с кулоновским полем орбитальных электронов. Основную роль здесь играют ядерные взаимодействия. Вероятность того или иного процесса взаимодействия нейтронов с веществом существенно зависит от энергии последних. В зависимости от энергии нейтроны принято делить на 3 основные группы: тепловые, надтепловые и быстрые. Тепловыми называются нейтроны, находящиеся в тепловом равновесии с окружающей средой. При 20 °С средняя энергия тепловых нейтронов (E_n) равна 0,025 эВ (холодные нейтроны). Нижней границей быстрых нейтронов считают условно 500 кэВ. Надтепловые нейтроны занимают промежуточное положение.

Нейтроны взаимодействуют с веществом посредством следующих основных процессов.

1. *Упругое рассеяние.* В этом процессе кинетическая энергия нейтрона распределяется между ним и ядром-мишенью. Чем легче ядро-мишень, тем большую долю энергии оно получает. На ядрах углерода, азота, кислорода и других элементов, входящих в состав тканей, нейтроны теряют лишь 10–15 % энергии, а при столкновении с почти равными по массе ядрами водорода (протонами) энергия нейтрона уменьшается почти втрое, передаваясь протону отдачи, обладающему сильной ионизирующей способностью (рис. 8).

Для биосубстратов рассмотренный процесс особенно важен. Чем выше энергия нейтронов (быстрые нейтроны), тем больше доля участия в ионизации вещества процессов упругого рассеяния.

Характер потери энергии при упругом рассеянии нейтронов на легких ядрах объясняет использование для защиты от нейтронного излучения веществ, содержащих большое количество атомов водорода (вода, парафин). В них нейтроны быстро теряют свою энергию и замедляются.

2. *Неупругое рассеяние ($n; n, \gamma$)* – после столкновения с ядром часть энергии нейтрона расходуется на возбуждение ядра атома отдачи. Этот процесс возможен с энергетической точки зрения только для быстрых нейтронов. Ядро – продукт реакции – образуется в возбужденном состоянии и разряжается путем испускания γ -лучей. Нейтрон же теряет часть своей энергии и замедляется, как и при упругом рассеянии.

3. *Радиационный захват ($n; \gamma$)* – нейтрон захватывается ядром атома и входит в его состав. При этом ядро переходит в возбужденное состояние, а затем, возвращаясь в основное состояние, испускает γ -квант.

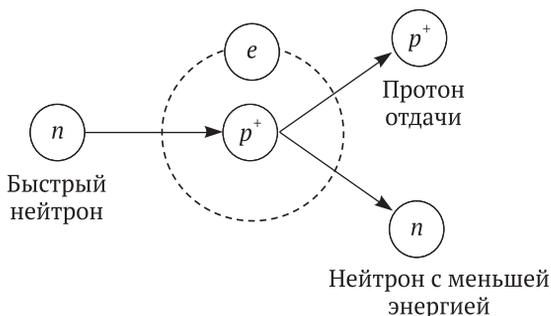
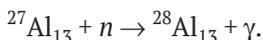


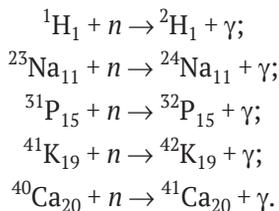
Рис. 8. Упругое рассеяние нейтронов

В результате этого процесса возникает изотоп того же элемента, но с атомной массой на единицу больше, например:



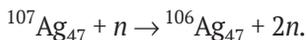
Этот процесс наиболее вероятен для тепловых и надтепловых нейтронов. Испускаемые γ -лучи имеют энергию несколько МэВ.

Для биологических объектов наибольшее значение имеют реакции захвата медленных нейтронов водородом, натрием, фосфатом, калием и кальцием:



Большое значение для повреждения биологических структур медленными нейтронами имеет взаимодействие с ядрами азота, при котором испускаются протоны с энергией 573 кэВ.

4. *Ядерные реакции с испусканием частиц.* Сюда относятся процессы типа $(n; p)$, $(n; \alpha)$, $(n; 2n)$ и др. Реакции с выходом заряженных частиц наиболее вероятны для легких ядер под действием быстрых нейтронов. Процесс $(n; 2n)$ начинается при $E_n > 10$ МэВ:



5. *Деление.* Этот процесс происходит под действием быстрых, а для ряда тяжелых ядер и медленных нейтронов. Под действием нейтронов с энергией $E_n > 100$ МэВ возможны процессы с множественным испусканием частиц.

Таким образом, биологическое действие нейтронов связано с возникающими вследствие их взаимодействия с веществом γ -квантами, протонами и другими ядрами отдачи, которые являются основным источником ионизации и возбуждения атомов и молекул. Вот почему нейтроны, как и γ -кванты, относятся к *косвенно ионизирующим излучениям*.

Итак, все виды ионизирующей радиации непосредственно или косвенно вызывают возбуждение и ионизацию атомов среды (поглощающей), и поэтому *качественная* сторона их радиобиологического эффекта не зависит от вида излучения.

Однако при облучении в равных дозах, но разными видами ионизирующей радиации возникают *количественно* разные биологические

эффекты, что связано с пространственным распределением энергии в облучаемом объеме.

Количественной характеристикой пространственного распределения энергии является частота актов ионизации (линейная плотность ионизации) и линейная передача энергии (ЛПЭ). Для малоразмерных биологических объектов (например, для клеток) при одной и той же поглощенной дозе излучения его биологический эффект тем больше, чем больше величина ЛПЭ. Однако для крупных объектов (организмов) такая зависимость нарушается, поскольку проникающая способность излучения находится, как правило, в обратной зависимости от ЛПЭ и при высоких значениях последней распределение энергии внутри облучаемого объема оказывается неравномерным.

Линейной передачей энергии называют энергию, передаваемую частицей веществу на единице ее пробега:

$$\text{ЛПЭ} = dE/dx.$$

Понятие ЛПЭ было введено в 1954 г. С того времени за единицу ЛПЭ принимают количество энергии излучения (кэВ), расходуемое частицей при своем прохождении 1 мкм в облучаемом материале. ЛПЭ зависит от вида излучения и плотности вещества. Значения этого показателя, приводимые в справочных таблицах, обычно соответствуют величине ЛПЭ конкретного излучения в воде.

Линейной плотностью ионизации (ЛПИ) или удельной ионизацией называют число пар ионов, возникающих на единицу пути частицы (или фотона) в веществе, или отношение числа ионов одного знака (dn), образованных ионизирующей частицей на элементарном пути (dl), к этому пути:

$$I = dn/dl.$$

В зависимости от этой величины все ионизирующие излучения, в том числе и электромагнитные, делят на *редко-* и *плотноионизирующие*. К редкоионизирующим в принципе можно относить все виды электромагнитных излучений и электроны, а к плотноионизирующим – протоны, дейтроны и более тяжелые заряженные частицы.

Однако это деление достаточно условное, так как величина ЛПЭ никак не связана с физической природой или массой частицы, а целиком зависит от скорости ее полета.

Например, в современных мощных ускорителях тяжелые частицы разгоняют до огромных скоростей и энергий, в результате чего они имеют ЛПЭ ниже, чем электроны, и их следовало бы относить к редкоионизирующим излучениям.

Поэтому в настоящее время к редкоионизирующим излучениям принято относить все виды излучений (независимо от физической природы), имеющих ЛПЭ менее 10 кэВ/мкм, а к плотноионизирующим – превышающие эту величину.

ЛПЭ зависит прежде всего от энергии (скорости) и заряда частицы, причем зависимость от величины заряда резко усиливается со снижением скорости частицы. Поэтому в конце пробега отдача энергии и удельная ионизация всякой заряженной частицей максимальна, что приводит к характерному распределению ионизаций, описываемому так называемой кривой Брэгга, с конечным максимумом – пиком Брэгга (рис. 9).

Эта особенность взаимодействия тяжелых заряженных частиц используется при лечении опухолей, так как позволяет сосредоточить значительную энергию на глубине при минимальном ее рассеянии в здоровых тканях по ходу пучка.

Между ЛПЭ и величиной заряда зависимость прямо пропорциональна. Поэтому при одинаковой скорости движения, которая зависит от исходной энергии, протоны и электроны имеют одинаковую ЛПЭ, так как обладают одинаковым по величине зарядом. ЛПЭ пропорциональна квадрату заряда; следовательно, α -частица, имеющая двойной заряд, вызывает появление ионов в 4 раза чаще, чем протон.

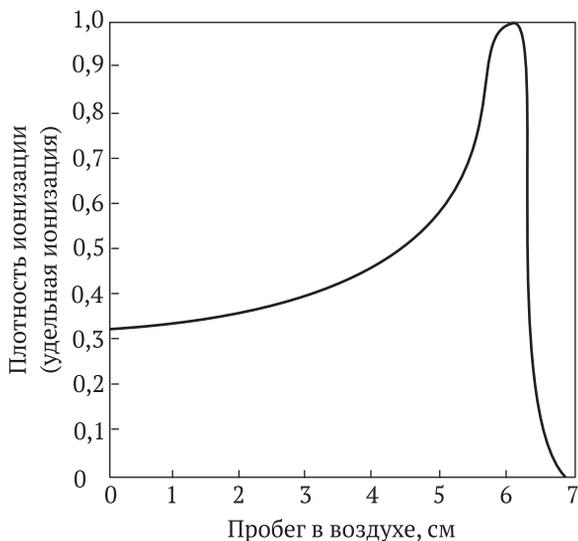


Рис. 9. Кривая Брэгга

Скоростью потери энергии определяется еще одно важное свойство ионизирующих излучений – *проникающая способность*. Глубина проникновения ионизирующих излучений зависит, с одной стороны, от состава и плотности облучаемого объекта, а с другой, – от природы и свойств излучения. Чем больше величина ЛПЭ, тем меньше проникающая способность излучения в данном веществе.

1.4. ДОЗА ИЗЛУЧЕНИЯ И ЕДИНИЦЫ ЕЕ ИЗМЕРЕНИЯ

Не требует доказательств утверждение, что степень, глубина и форма лучевых поражений, развивающихся среди биологических объектов при воздействии на них ионизирующей радиации, в первую очередь зависят от величины поглощенной энергии излучения. Для характеристики этого показателя используется понятие *поглощенной дозы* (D), т. е. энергии, поглощенной единицей массы облучаемого вещества; это измеряемая величина, которая переменна в поле облучения от одной точки измерения к другой:

$$D = dE/dm.$$

С 1975 г. в системе единиц (СИ) за единицу поглощенной дозы излучения принимается Грей (Гр): 1 Гр равен 1 Дж, поглощенному в 1 килограмме вещества (Дж/кг).

1 Дж/кг – поглощенная доза излучения, измеряемая энергией в 1 Дж любого ионизирующего излучения, переданная массе облучаемого вещества в 1 кг.

В радиационной биохимии, биофизике и радиационной медицине широкое применение получила внесистемная (специальная) единица поглощенной дозы – рад (radiation absorbed dose). 1 рад соответствует поглощенной дозе 10^{-2} Дж/кг (100 эрг/г). Соотношение между единицами (системной и несистемной)

$$1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг} = 100 \text{ рад}.$$

1 Грей представляет собой очень небольшое количество энергии, поскольку 1 Дж/кг повышает температуру 1 см³ воды на $2,4 \cdot 10^{-4}$ °С.

Для характеристики дозы по эффекту ионизации, вызываемому в воздухе, используется так называемая *экспозиционная доза* рентгеновского и γ -излучений, основанная на их ионизирующем действии. Эта доза выражается суммарным электрическим зарядом ионов одного знака, образованных в единице массы или объема воздуха в усло-

виях электронного равновесия. Именно таков физический смысл экспозиционной дозы (X), определяемой по формуле

$$X = dQ/dm,$$

где dQ – суммарный заряд ионов; dm – масса воздуха в этом объеме.

За единицу экспозиционной дозы рентгеновского и γ -излучений принимается кулон на килограмм (Кл/кг).

1 Кл/кг – экспозиционная доза рентгеновских лучей или γ -излучения, при которой сопряженная с этим излучением корпускулярная эмиссия на килограмм сухого атмосферного воздуха производит в воздухе ионы, несущие заряд в 1 кулон электричества каждого знака.

Внесистемной (специальной) единицей экспозиционной дозы рентгеновского или γ -излучения является рентген (Р).

1 Р – экспозиционная доза, при которой сопряженная корпускулярная эмиссия в 1 см³ (0,001293 г) воздуха производит в воздухе ионы, несущие заряд в одну электростатическую единицу количества электричества (1 СГСЭ) каждого знака.

По определению 1 Р = 1 СГСЭ = $n \cdot q$, где n – число ионов; q – заряд иона ($q = 4,8 \cdot 10^{-10}$ СГСЭ).

Таким образом, для образования одной электростатической единицы заряда требуется ионов

$$n = 1/4,8 \cdot 10^{-10} = 2,08 \cdot 10^9 \text{ пар ионов/см}^3.$$

При средней работе на один акт ионизации в воздухе, равной 34 эВ (1 эВ = $1,6 \cdot 10^{-12}$ эрг), единице экспозиционной дозы в 1 Р будет соответствовать

1 Р = $2,08 \cdot 10^9 \cdot 34 \cdot 10^{-6} = 7,06 \cdot 10^4$ Мэв/см³ = 0,114 эрг/см³, а в пересчете на 1 г воздуха = 87,7 эрг/г.

Эти величины принято называть *энергетическими эквивалентами рентгена*. С их помощью можно соотнести поглощенную и экспозиционную дозы и их единицы:

$$X (\text{Р}) = 0,877 \cdot D (\text{рад}).$$

Соотношение между системной и внесистемной единицами экспозиционной дозы

$$1 \text{ Кл/кг} = 3876 \text{ Р}; 1 \text{ Р} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}.$$

Поглощенная и экспозиционная дозы излучений, отнесенные к единице времени, называются *мощностью* поглощенной и экспозиционной доз. Непосредственно измеряют, как правило, мощность экспозиционной дозы. Ее единицей в СИ является Кл/(кг · с), т. е. А/кг. Часто пользуются внесистемной единицей экспозиционной дозы Р/ч

и ее производными (мР/ч, мкР/ч). Единицами мощности поглощенной дозы служат Гр/с, рад/с и их производные.

В зависимости от мощности дозы и времени действия ионизирующего излучения различают *кратковременное, пролонгированное и хроническое* облучения. Кратковременным облучением считается, например, импульсное воздействие излучения ядерного взрыва, а также облучение с мощностью дозы свыше 0,02 Гр/мин. Непрерывное радиационное воздействие в течение нескольких месяцев или лет называют хроническим, а промежуточное положение между кратковременным и хроническим занимает пролонгированное облучение.

Временные границы между кратковременным, пролонгированным и хроническим облучениями являются весьма условными. Если не менее 80 % всей дозы организм человека получает не более чем за 4 сут и перерывов в облучении нет или они очень непродолжительны (минуты, часы), то такое облучение называют *однократным* или *острым*. Острое облучение в больших дозах возможно при действии проникающей радиации ядерного взрыва, при преодолении зоны радиоактивного заражения местности, при нахождении вблизи разрушенного реактора. Если получаемая доза ионизирующего излучения разделена на части (фракции), чередующиеся с длительными промежутками времени, в течение которых облучение не происходит, то такое облучение называют *фракционированным*. Фракционированное облучение возможно, например, при многократном пересечении зон радиоактивного заражения местности или при лучевой терапии.

Из изложенного выше ясно, что одно и то же количество энергии можно сообщить биологическому объекту при облучении различными типами ионизирующих излучений (частиц). Так как число возбуждений и ионизаций определяется величиной поглощенной дозы излучения, можно было бы ожидать, что различные виды ионизирующих частиц приводят к одному и тому же биологическому эффекту при условии, что объект поглотил одинаковую дозу (энергию) излучения. В действительности это не так, поскольку приведенные выше определения не учитывают различной плотности ионизаций, характерной для разных видов излучений, т. е. величину ЛПЭ.

Величина ЛПЭ является важнейшей радиобиологической характеристикой излучения, показателем его *биологической эффективности* или, как иногда говорят, *качества*. Если движущаяся частица производит ионизации, значительно удаленные друг от друга, то вероятность возникновения нескольких ионов в пределах макромолекулы, субклеточной

органеллы или клетки в целом сравнительно невелика. Напротив, когда акты ионизации следуют непрерывно вдоль трека частицы, можно ожидать возникновения многих ионов в пределах одной субклеточной структуры, например двух ионизаций в комплементарных участках двухнитевой молекулы ДНК. Очевидно, что плотноионизирующие излучения (с высокой величиной ЛПЭ) должны значительно эффективнее поражать ДНК и связанные с ней клеточные функции (процессы), чем редкоионизирующие излучения.

Чтобы можно было сравнить различные виды излучения друг с другом, введено понятие *относительной биологической эффективности* (ОБЭ).

Под ОБЭ излучения понимают *его относительную (по сравнению с образцовым рентгеновским или γ -излучением) способность при заданной поглощенной дозе вызывать лучевое поражение определенной степени тяжести*.

ОБЭ образцового рентгеновского и γ -излучений определенной энергии (100–150 кэВ) принимается равной единице.

Образцовым ионизирующим излучением принято считать рентгеновое излучение, вторичная корпускулярная эмиссия (вторичные электроны) которого имеет ЛПЭ в воде, равную 3 кэВ/мкм, и мощность дозы 10 рад/мин; в настоящее время образцовым излучением считают γ -излучение Co^{60} .

Коэффициент ОБЭ (n) определяется как отношение поглощенной дозы образцового излучения (D_0), вызывающего определенный биологический эффект, к поглощенной дозе (D) рассматриваемого излучения, вызывающей тот же самый эффект:

$$n = D_0/D.$$

Величина коэффициентов ОБЭ в определенной степени зависит не только от ЛПЭ, но и от ряда физических и биологических факторов.

Физические: 1) уровни доз (с увеличением дозы быстрых нейтронов ОБЭ уменьшается);

2) кратность облучения (для тех же быстрых нейтронов при многократном облучении мышей ОБЭ = 3,5, а при остром облучении – 3,0);

3) распределение дозы во времени и др.

К факторам *биологической природы*, влияющим на величину ОБЭ, относятся такие, как вид животного, а также критерий, используемый для оценки биологического эффекта, возникающего вслед за облучением (например, коэффициенты ОБЭ по таким критериям, как средняя продолжительность жизни, атрофия яичек, частота прививок лей-

кемии экспериментальным животным и др., неравнозначны). Следует также учитывать, что одни органы и ткани более чувствительны к действию радиации, чем другие. Например, при одинаковой поглощенной дозе облучения вероятность возникновения рака в легких больше, чем в щитовидной железе. Облучение половых желез особенно опасно из-за риска генетических последствий. Поэтому дозы облучения органов и тканей также следует учитывать с различными коэффициентами.

Связь между ОБЭ и ЛПЭ, следовательно, различна для разных биологических эффектов и при разных условиях облучения.

В связи с изложенным выше коэффициенты ОБЭ используются только при сравнительной оценке действия различных видов излучений в радиобиологии, т. е. в научных целях. Для решения же практических задач в области радиационной защиты были предложены *коэффициенты качества $K(Q)$, которые показывают, во сколько раз эффективность биологического действия данного вида излучения больше, чем рентгеновского или γ -излучения при одинаковой дозе в тканях.* Коэффициенты качества различны для разных видов излучений и связаны определенным образом только с ЛПЭ последних (табл. 1).

Приведем коэффициенты качества, принятые для некоторых видов ионизирующей радиации при хроническом облучении всего тела:

- R- и γ -излучение 1;
- β -излучение 1;
- протоны (<10 МэВ) 10;
- α -излучение (<10 МэВ) 20;
- нейтроны (<20 кэВ) 3;
- нейтроны (0,1–10 МэВ) 10.

Таблица 1

Зависимость усредненной величины коэффициента качества излучения от величины линейной потери энергии

ЛПЭ кэВ/мкм в воде	$\leq 3,5$	7	23	53	≥ 175
$K(Q)$	1	2	5	10	20

Коэффициенты качества используются для расчета так называемых *эквивалентных доз*.

Эквивалентной дозой (H) называется произведение поглощенной дозы и среднего коэффициента качества:

$$H = D \cdot K(Q).$$

Поскольку K – безразмерный коэффициент, то эквивалентная доза имеет ту же размерность, что и поглощенная, но собственные названия единиц измерения.

В качестве специальной единицы эквивалентной дозы принят *бэр* (биологический эквивалент рада).

1 бэр – поглощенная доза любого вида ионизирующей радиации, которая имеет такую же биологическую эффективность, как 1 рад рентгеновского излучения со средней удельной ионизацией 100 пар ионов на 1 мкм пути в воде (удельная ионизация для образцового электромагнитного излучения):

$$1 \text{ бэр} = 100 \text{ эрг/г/К} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ Дж/кг/К} = 0,01 \text{ Гр/К} = 0,01 \text{ Зв},$$

где Зв (зиверт) – единица эквивалентной дозы в СИ.

$$1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр/К} = 1 \text{ Дж/кг/К} = 100 \text{ рад/К} = 100 \text{ бэр}.$$

Эквивалентная доза используется в мероприятиях по радиационной безопасности для учета вредных эффектов биологического действия различных видов ионизирующих излучений при хроническом облучении человека малыми дозами, не превышающими 250 мЗв в год (5 ПДД для профессионалов). Ее нельзя использовать для оценки последствий аварийного облучения человека.

Различные виды эквивалентных доз:

- *эффективная* эквивалентная доза (рассчитывается с учетом коэффициентов риска (КР) для отдельных органов) – Зв;
- *коллективная* эквивалентная доза (рассчитывается с учетом количества облученных в популяции) – Человеко-Зв;
- *ожидаемая* эквивалентная доза (рассчитывается с учетом продолжительности воздействия) – Зв;
- *полная* эквивалентная доза (рассчитывается с учетом всех видов ионизирующих излучений) – Зв.

С помощью приборов довольно просто можно измерить экспозиционную дозу. При определенных условиях измерению поддается и поглощенная доза, хотя сделать это гораздо труднее. Все остальные дозы приборами не измеряются, а рассчитываются и оцениваются с использованием косвенных радиометрических данных и разнообразных коэффициентов.

2. ПРОБЛЕМА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАДИОБИОЛОГИИ

Дозы излучения, приводящие к гибели, для разных объектов живой природы различаются в очень широких пределах. Лимфоциты, к примеру, гибнут при дозе в несколько десятков рад, а одноклеточные организмы выдерживают облучение порядка сотен тысяч рад. Можно утверждать, что каждому биологическому объекту свойственна своя мера чувствительности к действию ионизирующей радиации, которая в радиобиологии именуется *радиочувствительностью*. Есть определенная закономерность изменения радиочувствительности при сравнении различных таксономических групп организмов: теплокровные > холоднокровные > беспозвоночные > простейшие (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная
радиочувствительность
организмов по ЛД₅₀**

Объект	Гамма-лучи ЛД ₅₀ (рад)
Люди	250–300
Обезьяны	250–400
Крысы	700–900
Птицы	800–2000
Рыбы	
Насекомые	1000–100 000
Растения	1000–150 000
Простейшие	100 000–300 000

Примером крайне низкой радиочувствительности могут послужить бактерии, обнаруженные в канале американского ядерного реактора, где мощность дозы достигала 10^7 рад в сутки (*Micrococcus radiodurens*).

Имеется множество данных, указывающих на широкий *видовой* диапазон различий по радиочувствительности в природе.

Степень радиочувствительности сильно варьирует в пределах одного вида (*индивидуальная* радиочувствительность), а для определенного индивидуума зависит также от *возраста* и *пола*.

Кроме того, даже в одном организме различные *клетки* и *ткани* очень сильно различаются по радиочувствительности, и наряду с чувствительными (кровенворная система, эпителий слизистой тонкого кишечника) имеются устойчивые (мышечная, нервная, костная) ткани, которые принято называть *радиорезистентными*.

Проблема радиочувствительности занимает центральное место в радиобиологии, так как познание природы различий естественной радиочувствительности и радиорезистентности и механизмов ее регуляции имеет не только теоретическое общебиологическое значение, но и обещает важные практические результаты в области искусственного управления лучевыми реакциями тканей, т. е. возможности их ослабления, если речь идет о защите организма, или наоборот, селективного (локального) усиления – при облучении злокачественных опухолей.

Поэтому в интерпретации термина «радиочувствительность» должна быть предельная ясность. В литературе можно встретить рекомендацию различать понятия *радиочувствительности* и *радиопоражаемости* как отражающие якобы разные биологические явления. Следуя этой рекомендации, одна и та же ткань, например нервная, является одновременно и радиочувствительной, и радиоустойчивой. Это вносит путаницу и опасность неверной интерпретации результатов. Поэтому когда речь идет о сравнительной радиочувствительности биологических объектов, то понятие радиочувствительности является синонимом их радиопоражаемости. Альтернативным им является понятие *радиоустойчивости*, или *радиорезистентности*.

При сравнении радиочувствительности следует обязательно использовать адекватные методы и критерии.

На первый взгляд кажется, что радиочувствительность можно характеризовать любой регистрируемой реакцией на облучение, вне зависимости от ее значения для жизнеспособности определенного объекта. Тогда и сравнение различных объектов следует производить по степени проявления данной реакции. Между тем многие лучевые

реакции строго специфичны для определенных объектов (в частности, для определенных тканей и систем) и отсутствуют в других.

Например, такая универсальная реакция клеток на облучение, как задержка деления, легко выявляется в активно пролиферирующих тканях, но по вполне понятным причинам не может быть обнаружена в тканях, где клеточное деление выражено слабо или отсутствует.

Сравнительными показателями радиочувствительности не могут служить разнообразные функциональные реакции – проявление высокодифференцированных свойств отдельных тканей, органов и систем. К их числу относится активация и ингибирование специфического метаболизма, продукции определенных ферментов, гормонов и других экскретов и инкретов и т. п.

Обязательным требованием к используемому критерию является его строгая количественная зависимость от дозы излучения. В качестве такого наиболее интегрального критерия радиочувствительности обычно используют либо непосредственно *степень снижения выживаемости* изучаемых объектов в результате облучения в определенных дозах, либо такие количественные показатели поражения, которые в данном диапазоне доз однозначно связаны определенным отношением с выживаемостью.

Наиболее часто с этой целью используют величину LD_{50} , характеризующую дозу излучения, вызывающую гибель 50 % объектов. Величины LD_{50} в природе различаются довольно значительно не только между отдельными таксономическими рядами, но и внутри них и даже в пределах одного вида.

Современный уровень наших знаний не позволяет дать исчерпывающее объяснение различиям в радиочувствительности, хотя очень многие аспекты этого феномена изучены достаточно хорошо.

3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ

Как уже было сказано ранее, радиация является таким фактором внешней среды, последствия от воздействий которого, на первый взгляд, совершенно неэквивалентны величине поглощенной энергии. К тому же прямые нарушения в химических связях биомолекул в клетках и тканях, происходящие вслед за облучением, ничтожны. При дозе ЛД₅₀ для человека в 1 г ткани (10^{23} атомов или $\sim 10^{21}$ молекул) образуется примерно 10^{15} пар ионов. Предположив, что ионизация молекул всех размеров происходит равномерно, получим 10^{15} молекулярных ионов, т. е. 0,0001 % – ничтожное число, поскольку считается, что для видимого изменения клетки необходимо ионизировать от 1 до 10 % содержащихся в ней молекул.

Вместе с тем известно, что ни один из субстратов клетки *in vitro* не является столь радиочувствительным, как вся клетка в целом при облучении *in vivo*.

В связи с указанными обстоятельствами в настоящее время в радиобиологии выдвинуты гипотезы о возможности развития при облучении цепных автокаталитических реакций, усиливающих первичное действие, или о наличии в клетках систем положительных обратных связей, которые после их возникновения поддерживаются уже вне зависимости от существования породившей их причины.

В рамках этих представлений развитие событий в пораженном ионизирующей радиацией организме представляется сложным процессом, протекающим поэтапно: 1) физический этап (поглощение энергии); 2) химический этап (образование свободных радикалов, первичное действие излучений – прямое и косвенное); 3) биомолекулярные повреждения (биохимический этап, изменение белков, липидов и пр.); 4) биологические изменения (проявление первых детермини-

рованных эффектов, гибель клеток и т. д.); 5) физиологические изменения (нарушение функций и т. д.).

Эффекты воздействия ионизирующего излучения на различных этапах могут длиться от долей секунды до столетий.

1. Поглощение энергии: R, γ -, n - (10^{-24} – 10^{-4} с); заряженные частицы β -, p -, α - (10^{-16} – 10^{-8} с).

2. Физико-химическая стадия. Перенос поглощенной энергии с образованием ионизированных и возбужденных молекул (10^{-12} – 10^{-8} с).

3. Химические повреждения в результате прямого и косвенного действия излучений, приводящие к образованию свободнорадикальных продуктов, ионов, ион-радикалов (10^{-7} – 10^{-5} с, несколько часов).

4. Повреждение биомолекул. Искажение процессов обмена веществ (микросекунды, секунды, минуты, несколько часов).

5. Ранние биологические и физиологические эффекты в результате биохимических повреждений. Гибель клеток и отдельных животных (минуты, часы, недели).

6. Отдаленные биологические эффекты. Стойкое нарушение функций, генетические эффекты, действующие на потомство. Соматические изменения: рак, лейкоз, сокращение продолжительности жизни, гибель организма (годы, столетия).

Как на физико-химических, так и на биологических этапах действия радиации параллельно с процессами нарушения структур и их функций могут идти и обратные процессы – *восстановления* исходного состояния системы, процессы *репарации*.

Уже известно довольно много о физическом поглощении энергии и об эффектах, связанных с этим процессом. Меньше известно о химических и биохимических процессах, и еще меньше – о взаимосвязи этих процессов с биологическими эффектами проявления лучевого поражения.

3.1. ПЕРВИЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Явления, протекающие на физико-химических этапах рассматриваемого процесса, принято называть *первичными* или *пусковыми*, поскольку именно они определяют весь дальнейший ход биологических изменений.

Различают три типа пусковых событий: физические, радиохимические и молекулярные. Они развиваются в течение очень короткого промежутка времени и вызывают очень важные биологические

эффекты, которые происходят начиная с незначительного числа физических и химических модификаций. Предполагают, что ведущую роль в этих биологических эффектах играют повреждения в некоторых важнейших для функционирования клеток молекулах.

3.1.1. Физические взаимодействия

Первичным является столкновение между ионизирующими излучениями (фотонами, частицами) и электронами атомов, входящих в состав биологических молекул. Последние, вследствие энергии, сообщенной их электронам, либо возбуждаются, либо ионизируются, либо получают дополнительную тепловую энергию. Эта стадия очень короткая (10^{-14} с), и число модифицированных молекул ничтожно мало (одна молекула воды из 10 миллионов при дозе 10 Гр).

Главным явлением в этом первичном действии выступает ионизация, даже если число ионов, произведенных облучением, ничтожно по сравнению с их количеством, уже имеющимся на момент облучения. Действительно, в любой биологической среде, благодаря электролитической диссоциации молекул, в любой момент существует очень большое число ионов: если облучать сыворотку крови (300 мэкв/л, соответствующей $2 \cdot 10^{23}$ ионов на грамм) дозой 1 Гр, то только 1 ион появится дополнительно на 100 000 существующих.

Однако именно эти дополнительные ионы ответственны за биологические эффекты облучения. Дело в том, что ионы, производимые в ходе электролитической диссоциации, спарены, электронные орбитали каждого из них заполнены, и они в химическом отношении мало реакционно-способны. Напротив, радиация производит ионы химически очень активные за счет выбивания электрона из стабильной структуры:



где M^{\cdot} – радикал данной молекулы.

Таким образом, на периферической электронной орбитали радикала имеется один или несколько неспаренных электронов, наличие которых объясняет очень высокую реакционную способность этих молекул.

3.1.2. Радиохимические реакции

Эти реакции представляют собой второй этап, тоже очень короткий (10^{-9} с). Качественно все ионизирующие излучения вызывают одни и те же радиохимические реакции.

При облучении биологических объектов, содержащих в своем составе воду, находящуюся частично в свободном состоянии, а частично входящую в состав органелл соответствующих биологических систем, принято считать, что 50 % поглощенной дозы в средней клетке приходится на воду, другие 50 % – на ее органеллы и растворенные вещества.

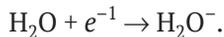
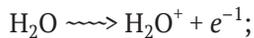
В соответствии с такой локализацией поглощенной энергии (в воде или в основном веществе) говорят о *непрямом* (косвенном) и *прямом* действии ионизирующего излучения.

Прямое действие – данная молекула испытывает изменение непосредственно при прохождении через нее ионизирующей частицы.

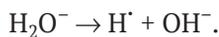
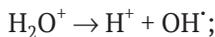
Косвенное действие – изменяемая молекула непосредственно не поглощает энергию падающего излучения, а получает ее в той или иной форме передачи от другой молекулы (например, от продуктов *радиолиза* воды). Количественно не прямое действие намного более значительное, чем прямое.

Радиолиз воды является результатом прямого действия ионизирующей радиации на молекулу воды.

При взаимодействии ионизирующей радиации с водой в конечном итоге происходит выбивание электронов из молекул воды с образованием *молекулярных ионов*, несущих положительный и отрицательный заряды:

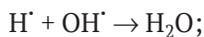


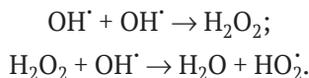
Возникающие ионы воды в свою очередь распадаются с образованием ряда радикалов:



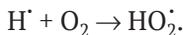
Свободные радикалы – это электрически нейтральные атомы или молекулы с неспаренным электроном на внешней орбите. Обычно они являются весьма реакционно-способными, поскольку имеют сильную тенденцию спаривать неспаренный электрон с аналогичным электроном в другом свободном радикале или вообще удалять электрон из атома. Таким образом, свободные радикалы могут быть акцепторами (окислителями) или донорами электронов (восстановителями).

Радикалы, образовавшиеся при распаде ионов воды, взаимодействуют между собой:

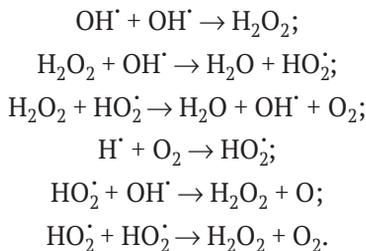




Считается, что основной эффект лучевого воздействия (при косвенном действии излучения) обусловлен такими радикалами, как H^\cdot , OH^\cdot и особенно HO_2^\cdot (гидроперекисный радикал). Последний радикал, обладающий высокой окислительной способностью, усиленно образуется при облучении воды в присутствии кислорода:



Выход этого радикала уменьшается пропорционально падению парциального давления кислорода. Этим объясняется *кислородный эффект* при облучении, проявляющийся в том, что при снижении концентрации кислорода в период облучения уменьшается эффект лучевого воздействия. Кислородный эффект отсутствует при облучении биологических объектов излучением с высоким значением ЛПЭ (например, нейтронами). Это явление объясняется тем обстоятельством, что при взаимодействии таких частиц с веществом (водой) создается высокая удельная плотность радикалов гидроксила, при которой протекают реакции образования гидроперекисного радикала из гидроксила:

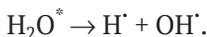


Таким образом, в этом случае кислород, необходимый для возникновения радикала HO_2^\cdot , продуцируется непосредственно в зоне поглощения энергии, поэтому количество возникающих в данном случае окислительных радикалов не зависит от степени насыщенности раствора кислородом.

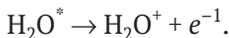
Кроме *ионизации* как источника возникновения в воде радикалов существует и другой способ их получения – *диссоциация сверхвозбужденных* молекул воды.

При рассмотрении оптического спектра поглощения воды установлено, что область сверхвозбуждения простирается от энергии, равной величине потенциала ионизации (12,6 эВ), до энергии около 30 эВ. Сверхвозбуждение возникает в результате примерно 63 % всех первичных событий, происходящих без ионизации.

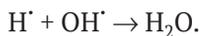
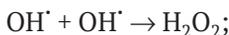
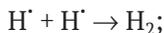
Сверхвозбужденные молекулы (H_2O^*) могут диссоциировать на два радикала:



Конкурирующий с этим процесс – аутоионизация сверхвозбужденной молекулы воды:



Ионы H_2O^+ могут находиться в различных электронных состояниях, одни из которых стабильны, а другие приводят к диссоциации $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^\cdot$, как было показано выше. Причем образующиеся свободные радикалы в данном случае пространственно не разобщены, поэтому они могут с большой вероятностью рекомбинировать с образованием молекулярных продуктов:



До середины 1960-х гг. считалось, что при облучении водных растворов косвенное поражение происходит за счет взаимодействия макромолекул с радикалами H^\cdot , OH^\cdot , HO_2^\cdot и перекисью водорода. Роль свободного электрона, возникающего в некоторых реакциях (например, при аутоионизации H_2O^*), оставалась до конца не выясненной. Дальнейшие исследования привели к открытию в облученной воде особой стабилизированной формы электрона, который получил название «гидратированный электрон» (e_{aq}^{-1}). Он возникает в результате стабилизации свободного электрона в «потенциальной яме», своего рода ловушке, образованной поляризованными молекулами воды (рис. 10), т. е. этот электрон, потеряв всю свою энергию во взаимодействиях с окружающими его молекулами, уже не может преодолеть электростатическое отталкивание электронного облака молекулы, через которую он проходит. В результате он стабилизируется близкодествующими силами отталкивания. Область радиальной поляризации, обладающая избыточным положительным зарядом около своего центра, служит ловушкой для электрона, вызвавшего поляризацию. Вместе они и формируют уникальное образование – гидратированный электрон, который в химическом отношении ведет себя как очень активный ион, вступая в реакции со многими веществами при первом же соударении.

Гидратированный электрон при нормальной (комнатной) температуре достаточно стабилен и может быть обнаружен по широкому спектру поглощения в области 720 нм.

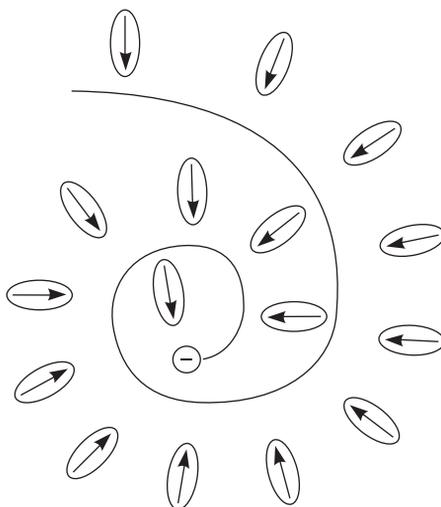


Рис. 10. Гидратированный электрон

Время жизни гидратированного электрона в высокоочищенной воде приближается к 1 мс. Такое большое время жизни позволяет ему диффундировать на значительные расстояния от трека первичной ионизирующей частицы и взаимодействовать с растворенными молекулами.

Первичные продукты радиолиза воды – радикалы H^\cdot , OH^\cdot , e_{aq}^{-1} – располагаются в пространстве достаточно близко друг от друга, образуя своеобразные скопления небольшого объема, средний диаметр которых около 3 нм (шпуры). В среднем на 1 шпур приходится около 6 радикалов. Именно в шпуре происходит рекомбинация радикалов с образованием молекулярных продуктов – H_2 , H_2O_2 (рис. 11).

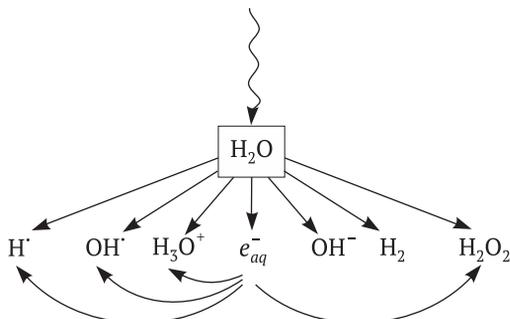


Рис. 11. Продукты радиолиза воды

Атаковать растворенные молекулы могут лишь те радикалы, которые не рекомбинируют, а выходят из шпура. Эти радикалы, а также молекулярные продукты радиолита называются *продуктами радиолита воды*, образование их отражает следующее суммарное уравнение:



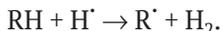
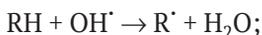
G – величина радиационно-химического выхода, равная числу образовавшихся продуктов радиолита воды или числу пораженных молекул на 100 эВ поглощенной энергии (табл. 3).

Таблица 3

**Радиационно-химический выход (G)
первичных продуктов радиолита воды**

Продукты радиолита	G
e_{aq}^{-1}	2,6
H	0,6
OH	2,6
H_2O_2	0,75
H_2	0,45

Известны и измерены реакционная способность радикалов и константы скорости реакций этих продуктов с молекулами различных веществ. Их химические свойства идентичны химическим свойствам свободных радикалов, и они, таким образом, способны вырывать атом водорода из органических молекул (RH):



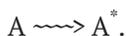
Эти реакции приводят к образованию новых радикалов. Как первичные, так и *вторичные* радикалы (R^\cdot) могут вступать в реакции с биологическими молекулами и приводить к радиобиологическому поражению. Вторичные радикалы более долгоживущие и поэтому обладают большей избирательностью действия.

Эти реакции – основа косвенного действия излучения. При таком действии свободные радикалы выступают в качестве посредников в переносе энергии излучения биологическим молекулам.

Следовательно, начиная с небольшого числа первичных свободных радикалов воды в конечном итоге могут быть поврежденными большое число растворенных в воде органических молекул.

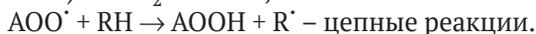
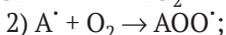
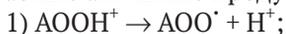
Продукты радиолиза воды способны вызвать все типы структурных повреждений, которые наблюдаются при прямом действии радиации.

Вместе с тем *прямое* действие радиации представляет собой сложную последовательность событий, происходящих от момента передачи энергии излучения макромолекуле и до появления стойких структурных и функциональных изменений. Условно этот процесс может быть поделен на несколько стадий: на первой, или *физической, стадии* энергия излучения переносится веществу, возникают возбужденные и ионизированные молекулы, неравномерно распределенные в пространстве:



Эти события происходят в первые 10^{-16} – 10^{-13} с. Возбужденные и ионизированные молекулы нестабильны и испускают избыток энергии либо путем эмиссии фотонов (флюоресценция) – совершается также электронная перестройка и молекула отдает или захватывает электроны, чтобы вернуться в исходное состояние, либо, главным образом, путем разрыва ковалентной связи и распада молекул на два свободных радикала с высокой химической активностью.

Таким образом, следующая, *физико-химическая, стадия* состоит из различного типа реакций, приводящих к перераспределению возбужденными молекулами избыточной энергии – появляются разнообразные активные продукты (ионы, радикалы):



Эти процессы протекают за время порядка 10^{-13} – 10^{-10} с. В течение физико-химической стадии облученные молекулы, находящиеся в различных электронно-возбужденных состояниях, имеют много возможностей для дальнейших превращений. Поэтому в веществе, состоящем даже из одного типа молекул, облучение генерирует ионы и радикалы с широким спектром химических свойств.

В течение третьей, или *химической, стадии* действия ионизирующего излучения ионы и радикалы взаимодействуют друг с другом и с окружающими молекулами, формируя вторичные свободные радикалы и перекиси, а также различные типы структурного повреждения. Реакции химической стадии заканчиваются в первые 10^{-6} – 10^{-3} с после облучения.

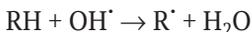
Конкурировать с перечисленными процессами поражения могут эффекты восстановления, к которым относятся люминесценция и преобразование энергии возбуждения в тепло.

В результате как прямого, так и косвенного действия радиации на биосубстрат возникают идентичные вторичные радикалы, что может послужить объяснением определенной специфичности радиационно-химических превращений.

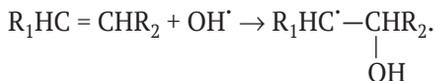
Сейчас невозможно точно указать, какая доля молекулярных повреждений в клетке после облучения связана с прямым, а какая – с непрямым действием радиации. Представляется, что роль прямого действия выше для относительно слабо гидратированных структур, таких, например, как ДНК хроматина. Непрямое действие радиации определяется содержанием в макромолекулах структурированной воды, когда поглощенная энергия при радиолизе воды может достигнуть важных надмолекулярных структур клетки и вызвать в них изменения. Наибольшая радиочувствительность среди органических веществ свойственна фосфолипидам, составляющим структурную основу клеточных мембран.

Так, гидратированный электрон способен присоединяться к органическим молекулам с образованием анион-радикала $R^{\cdot-}$, который характеризуется относительно высокой стабильностью. При воздействии продуктов радиолиза воды на аминокислоты, белки, углеводы, нуклеотиды, ДНК, фосфолипиды могут образовываться радикалы этих растворенных веществ.

В частности, при взаимодействии биомолекул с гидроксильным радикалом происходит отщепление водорода от органического вещества:

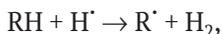


или, при наличии двойных ненасыщенных связей в веществе, – их разрыв:

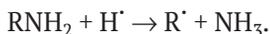


В результате реакций с участием гидроксильного радикала образуются нестабильные продукты, включая радикалы с большой реакционной способностью.

При взаимодействии с органическими веществами радикала водорода происходит отщепление водорода:

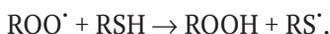
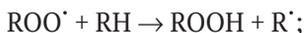
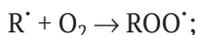


а при наличии свободной аминогруппы все завершается дезаминированием:



Образующиеся в результате как прямого, так и непрямого действия радиации органические радикалы обладают высокой реакционной способностью. Они могут вступать в следующие реакции:

- 1) гидроксилирования: $\text{R}^\cdot + \text{OH} \rightarrow \text{ROH}$;
- 2) гидрирования: $\text{R}^\cdot + \text{H} \rightarrow \text{RH}$;
- 3) образования гидроперекисных радикалов:



Переход органических радикалов в стабильное состояние может происходить путем следующих процессов:

- 1) диспропорционирования: $\text{R}^\cdot + \text{R}^\cdot \rightarrow \text{R}_1 + \text{R}_2$;
- 2) димеризации: $\text{R}^\cdot + \text{R}^\cdot \rightarrow \text{R} - \text{R}$;
- 3) полимеризации: $\text{R}^\cdot + \text{R} \rightarrow -\text{R} - \text{R}-$.

Возможно также связывание органических радикалов радиозащитными веществами:



Органические радикалы, вступая в разнообразные реакции, чаще всего инактивируются. Однако образовавшийся в результате облучения свободный радикал может прореагировать с нормальным радикалом, участвующим в важной ферментативной реакции, и инактивировать его. В этом случае повреждающее действие радикалов может быть связано с ингибированием соответствующей реакции.

Таким образом, ионизирующие излучения действуют через свободные радикалы, формируемые в результате ионизаций. Значимость эффектов этих свободных радикалов будет зависеть от их взаимодействия между собой (процессы рекомбинации), следовательно, от их концентрации и распространения в пространстве клетки. Однако эти пространственные распределения сами по себе являются функцией тех же ионизаций: это объясняет тот факт, что при одинаковой величине поглощенной энергии эффекты могут варьировать в зависимости от пространственного распределения ионизаций (ЛПИ). В этой связи концентрация активных ионов в очень ограниченных зонах клетки рядом с траекториями частиц имеет особую значимость, потому что частота взаимодействий с окружающими молекулами будет намного больше.

3.1.3. Молекулярные повреждения

Дальнейшие этапы развития радиационного поражения молекулярных структур и наиболее радиочувствительных надмолекулярных образований сводятся к изменениям белков, липидов, углеводов и других биологически важных соединений клетки в составе любых ее структурных элементов. Как уже упоминалось, различные молекулы испытывают изменения либо в результате прямого действия, либо, в особенности, посредством свободных радикалов. Эти эффекты разнообразны, они вызывают, в свою очередь, вторичные эффекты, третичные и т. д., которые продолжают уже после прекращения облучения. Они были очень хорошо исследованы в экспериментах *in vitro*, прежде всего на некоторых молекулах, биологическая значимость которых очевидна.

На самом деле, принимая во внимание относительно скромные модификации клеточной композиции даже при значительных дозах облучения, логичным было предположение, что повреждение таких молекул, роль которых очень важна для клетки, является причиной важнейших проявлений эффектов лучевого поражения.

Речь идет прежде всего о *повреждениях молекул ДНК*. Эксперименты с использованием микропучков α -излучения показывают, что облучение ядра клетки гораздо более эффективно, чем цитоплазмы; чтобы убить клетку, доза облучения на ядро может быть в 100 раз слабее, чем при облучении цитоплазмы. Имеется корреляция между количеством ДНК в ядре и клеточной радиочувствительностью.

Природа некоторых радиоповреждений ДНК точно установлена. Важнейшие из них:

- *разрыв* одной или, реже, двух цепей ДНК. В первом случае говорят о денатурации молекулы ДНК, во втором – о ее деградации;

- *модификация оснований*. Основания могут быть разрушены или модифицированы. Речь идет, в порядке понижения радиочувствительности, о тимине, цитозине, аденине, гуанине. Для каждого из оснований были описаны около 20 модификаций молекулярной структуры. Полагают, что имеется 2 или 3 таких изменения на каждые 10 однонитевых разрывов цепей ДНК;

- *повреждение углеводного компонента*. Гораздо менее изучены и немногочисленны. Чаще всего речь идет о разрыве фосфорнодиэфирной связи.

Позднее были доказаны другие повреждения; их называют *шивками* (понтаж или *cross links*). Эти повреждения не вызывают немедленных

изменений на уровне клеток, но задерживают их деление. В результате образования ковалентной связи между двумя участками в молекуле ДНП это могут быть сшивки ДНК – ДНК, ДНК – белок или димеры двух смежных оснований в одной цепи.

Перечисленные выше повреждения приводят к абберациям и генным мутациям. Отмечается также торможение синтеза ДНК.

Повреждение других клеточных компонентов.

Большую роль в развитии лучевого поражения и гибели клеток играют продукты перекисного окисления *липидов*. Эти продукты являются результатом протекания процессов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой), являющихся важнейшими компонентами клеточных мембран.

При общем облучении организма отмечается снижение содержания липидов и их перераспределение в различных тканях с повышением их уровня в печени и крови, что связывают с изменениями *углеводного обмена*.

Уменьшается молекулярная масса *белков*, изменяется растворимость, нарушается структура. Ферменты утрачивают способность выполнять специфические функции.

Поражение *ядра* приводит к синтезу измененных белков, злокачественному перерождению, образованию токсических продуктов, вызывающих старение и лучевую болезнь.

Наиболее опасными повреждениями клетки являются изменения механизма *митоза* и повреждение хромосомного аппарата. Количество клеток с такими повреждениями находится в прямой зависимости от дозы облучения.

Все разнообразие молекулярных повреждений приводит к разрушению различных субклеточных структур (например, нитей хроматина), разрывам углерод-углеродных связей, нарушениям ферментных систем синтеза ДНК, белка. Нарушаются обменные процессы в организме. Замедляется рост тканей, гибнут клетки. Продукты клеточного распада вызывают отравление организма, что, естественно, приводит к гибели тканевых элементов и преждевременному старению.

Опасными являются и поражения *цитоплазматических структур*. С повреждениями клеточных мембран связаны изменения проницаемости и направленности движения продуктов обмена. Радиационное повреждение эндоплазматического ретикулула приводит к нарушению синтеза белков. Повреждение лизосом приводит к цитолизу, высвобождению ферментов, способных вызывать изменения

нуклеиновых кислот, белков, полисахаридов. Повреждение митохондрий обуславливает снижение уровня энергообеспечения клетки. Окислительное фосфорилирование – один из самых чувствительных к действию радиации процессов – вносит существенный вклад в развитие лучевой болезни. В результате всей совокупности этих процессов возникают серьезные нарушения жизнедеятельности и даже гибель клеток и организма.

Такой ход событий, инициируемый накоплением молекулярных повреждений, получил наименование *биологического усиления первичного радиационного повреждения*.

Многообразие *функциональных повреждений* клеток приводит к развитию большинства конечных эффектов воздействия ионизирующей радиации на организм. Проявлением этого поражения являются: подавление *органогенеза* в эмбриональной стадии развития, угнетение *гемопоеза* во взрослом организме, подавление *сперматогенеза* и *овогенеза*, угнетение *иммунореактивности*.

С другой стороны, может произойти восстановление клетки от возникших дефектов путем, например, удаления из нее поврежденных структур или их ферментативной репарации.

С увеличением дозы возрастает число повреждений и, следовательно, уменьшается вероятность восстановления от этих повреждений.

Таким образом, при действии ионизирующей радиации на живые организмы лучевые повреждения наблюдаются на всех уровнях биологической организации:

- молекулярный – повреждение ферментов, ДНК, РНК, нарушение обмена веществ;
- субклеточный – повреждение мембран, ядер, хромосом, митохондрий, лизосом;
- клеточный – остановка деления, гибель клетки, трансформация в злокачественную;
- тканевый, органнй – повреждение ЦНС, костного мозга, желудочно-кишечного тракта;
- организменный – сокращение продолжительности жизни, смерть;
- популяционный – накопление генетических дефектов и мутаций.

Далее рассмотрены некоторые наиболее характерные радиобиологические феномены, используемые в изучении механизма действия ионизирующей радиации на организм и на более простые биологические системы.

3.1.4. Эффект разведения как способ различения прямого и косвенного действия

Строго говоря, о прямом действии радиации речь может идти с известными оговорками лишь при облучении абсолютно сухого чистого материала, например сухого кристаллического фермента. Во всех других случаях относительная доля прямого и косвенного действия будет различной. Единственный способ, позволяющий количественно оценить относительный вклад прямого и косвенного действия радиации, состоит в использовании так называемого эффекта разведения, который можно наблюдать при облучении растворов разной концентрации.

Эффект разведения проявляется в том, что при заданной дозе облучения в случае косвенного действия излучения абсолютное число поврежденных молекул в растворе остается постоянным при его разведении, т. е. уменьшении концентрации растворенных молекул (рис. 12, а).

Это объясняется тем, что в объеме раствора образуется постоянное для данной дозы количество способных прореагировать свободных радикалов. Следовательно, при косвенном действии радиации независимо от разведения раствора постоянным остается абсолютное число поврежденных молекул, а изменяется их отношение к числу неповрежденных молекул (рис. 12, б). Лишь при очень сильном разбавлении часть радикалов, взаимодействуя друг с другом, не реагирует

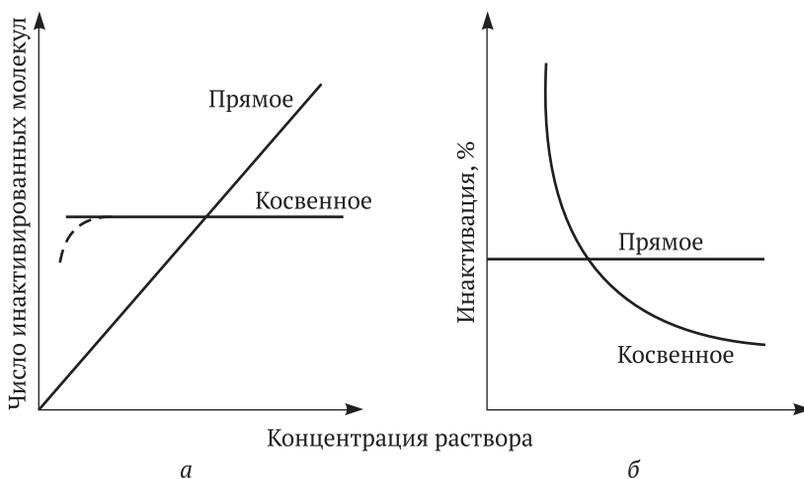


Рис. 12. Эффект разведения:
а – число инактивированных молекул;
б – процент инактивации растворенного вещества

с растворенным веществом, в связи с чем увеличивается величина удельной дозы ионизации.

При прямом действии число инактивированных молекул увеличивается с повышением концентрации раствора, а их отношение к числу неповрежденных молекул остается постоянным.

Таким образом, если при добавлении растворителя к облучаемой системе радиационный эффект увеличивается, то это обусловлено косвенным действием, относительную долю которого, равно как и прямого, можно вычислить.

Эффект разведения оказался весьма полезным для изучения различных систем *in vitro*, таких как макромолекулы, вирусы, фаги и т. д. Однако он неприменим по отношению к крупным клеткам. Действительно, при разбавлении их суспензии величина повреждающей дозы не уменьшается. Из этого, однако, не следует, что действие излучения оказывается прямым, так как разбавление не коснулось содержимого клеток, а свелось лишь к увеличению между ними количества воды, радикалы которой прореагировали между собой, не проникнув в клетку на достаточную глубину.

Поэтому для разграничения прямого и косвенного действия излучения на клетку были предложены другие критерии, основанные на предположении, что любой радиационный эффект, изменяющийся под влиянием внешних факторов, является следствием косвенного действия, поскольку повреждение, вызванное прямым действием, возникает одновременно с ионизацией и, следовательно, не может быть модифицировано. Отсюда усиление или ослабление радиационного эффекта различными агентами рассматривалось как доказательство косвенного действия. В последующем была доказана ошибочность такого представления, так как оказалось, что между первичным поглощением энергии и конечным химическим изменением облучаемого субстрата имеется много стадий, на каждой из которых возможна реверсия.

Следовательно, для клетки пока не существует корректной возможности непосредственно оценить относительную роль прямого и косвенного действия.

Однако данные некоторых экспериментов позволяют полагать, что при облучении клеток прямое действие играет если не основную, то во всяком случае весьма существенную роль. В частности, такие жизненно важные макромолекулы, как белки и нуклеиновые кислоты, повреждаются, по-видимому, в основном в результате прямого действия. В пользу этого приводятся два доказательства.

1. Если облучать *in vitro* растворы ДНК, то при анализе кривых эффекта разведения косвенное действие проявляется при концентрации

ДНК менее 2 %, тогда как в ядре клетки она составляет 10 % от массы и более.

2. При облучении *in vivo* для проявления одного и того же количества повреждений биологических макромолекул (ДНК, ферменты и др.) дозы на 2–3 порядка превышают те, которые вызывают аналогичные повреждения при облучении тех же макромолекул в разбавленных растворах. Снижение эффективности облучения *in vivo* можно объяснить тем, что большая часть продуктов радиоллиза воды поглощается клеточными метаболитами и не доходит до поверхности биологически активных макромолекул, т. е. за счет уменьшения вклада косвенного действия радиации в поражение этих макромолекул.

3.1.5. Кислородный эффект

Усиление эффекта радиации в присутствии кислорода впервые было обнаружено в 1921 г., и до сих пор этот факт остается общей закономерностью радиобиологии. Подобные эффекты были обнаружены как при радиационно-химических исследованиях *in vitro*, так и при облучении бактерий и культур клеток млекопитающих.

Выраженность кислородного эффекта оценивается величиной *коэффициента кислородного усиления* (ККУ), определяемого как отношение равноэффективных доз облучения в анаэробных условиях и при интересующем значении парциального давления кислорода. Обычно ККУ находится в пределах от 1 до 3.

При недостатке кислорода радиоустойчивость животных увеличивается. Не следует забывать, однако, что при гипоксии в организме наступает ряд физиологических изменений, которые сами по себе влияют на радиочувствительность. С другой стороны, кислород играет существенную роль в процессах восстановления.

Поскольку, как отмечено ранее, присутствие кислорода в воде в момент облучения увеличивает выход свободных радикалов (прежде всего HO_2), а также перекиси водорода, *эффект кислорода при облучении клеток и организма в целом следует рассматривать не как затрагивающий метаболические процессы, а скорее как влияющий на радиационно-биохимические реакции, которые разыгрываются в доли секунды после облучения*. Причем для проявления эффекта кислород должен присутствовать во время облучения.

Заметим также, что аноксия вызывает увеличение радиоустойчивости тканей и в таких условиях, при которых проявляется только прямое действие радиации. В данном случае радикалы молекул бел-

ков, липидов и прочие реагируют с газообразным кислородом с образованием перекиси ($R^{\cdot} + O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$), или же при захвате электрона образуется реакционно-способный супероксид-анион-радикал кислорода ($e^{-1} + O_2 \rightarrow O_2^{-\cdot}$).

Установлено, что радиочувствительность биологических объектов увеличивается при содержании в газовой фазе кислорода до 20 %, а затем наступает эффект насыщения. Отмечено также, что с увеличением ЛПЭ кислородный эффект проявляется слабо. Это может иметь значение для терапевтических целей. Так, некоторые опухоли содержат гипоксические некротизированные участки, которые при действии γ -лучей оказываются более радиоустойчивыми, чем окружающая ткань. Напротив, при воздействии радиации с высокой ЛПЭ, например нейтронов, это различие сводится к минимуму.

3.1.6. Температурный эффект

Радиочувствительность многих макромолекул зависит от температуры во время облучения (рис. 13).

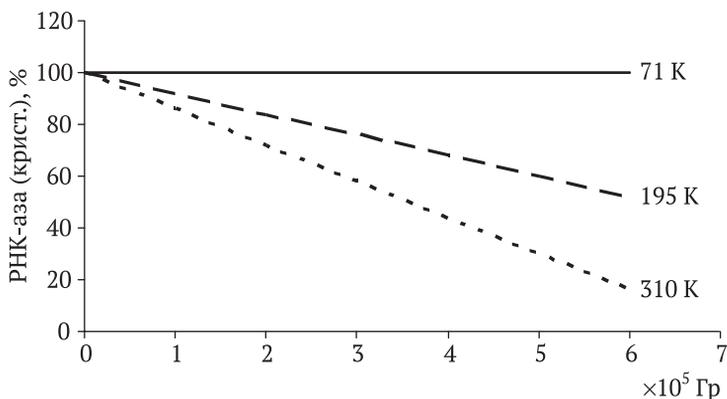


Рис. 13. Температурный эффект

Механизм температурного эффекта окончательно не установлен. Предполагают, что константы скоростей реакций, определяющих инактивацию макромолекул, зависят от температуры. По крайней мере, некоторыми из этих реакций могут быть взаимодействия макромолекул с атомарным водородом и другими малыми радикалами, которые высвобождаются при облучении органических материалов и, вероятно, атакуют непораженные молекулы.

Температурное последствие

В облученных белковых молекулах возникают скрытые повреждения, переходящие в явные при дополнительном тепловом воздействии, что выражается в инактивации фермента после обработки теплом облученного препарата. Тепловое воздействие оказалось эффективным и после аэробного облучения, что указывает на реализацию нагретом иных повреждений, отличных от тех, на которые способен воздействовать кислород.

3.1.7. Присутствие молекул примесей

Облучение белковых макромолекул в смеси с рядом низкомолекулярных веществ может либо уменьшить их радиочувствительность (*эффект защиты*), либо увеличить ее (*эффект сенсibilизации*). Наиболее выраженным защитным действием в сухих системах обладают вещества, содержащие сульфгидрильную группу или дисульфидную связь. В то же время добавление сахарозы увеличивает степень инактивации ферментов (например, рибонуклеазы в 2,6 раза). Аналогичным действием обладает ряд углеводов.

Выяснение механизма защитного и сенсibilизирующего эффектов послужило предметом радиационно-биохимического анализа. Обсуждается ряд гипотез о механизме защиты макромолекул низкомолекулярными соединениями. Во-первых, их действие может осуществляться за счет конкуренции за высокореактивные свободные радикалы (атомарный водород и другие фрагменты молекул и радикалы), которые могут вызывать структурные поражения макромолекулы. Во-вторых, защитный агент способствует восстановлению поврежденной макромолекулы за счет переноса водорода с защитного вещества на свободный радикал пораженной биомacroмолекулы:



Были предложены гипотезы, связывающие защитное действие низкомолекулярных веществ с процессами миграции энергии между молекулами; т. е. полагают, что в облученном межмолекулярном комплексе «макромолекула – примесная молекула» возможна миграция энергии и заряда, эффективность которой зависит от степени комплексообразования. Вероятно, за счет миграции энергии и заряда защитный агент отводит избыточную энергию, поглощенную облученной макромолекулой.

3.2. РОЛЬ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ В ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ОРГАНИЗМ

Эффект воздействия ионизирующей радиации на организм животных и человека зависит от ряда причин, главными из которых принято считать уровень поглощенных доз, время облучения и мощность доз, объем облучаемых тканей и органов, вид излучения и тип облучения (внешнее или внутреннее).

Уровень поглощенных доз – один из главных факторов, определяющих возможность реакции организма на лучевое воздействие. Так, однократное облучение собаки γ -лучами в дозе 3,5–4 Гр вызывает у нее лучевую болезнь тяжелой степени, однократное же облучение дозой 35 сГр приводит лишь к временному снижению числа лимфоцитов и нейтрофилов в крови.

Фактор времени в прогнозе возможных последствий облучения занимает важное место в связи с развивающимися после лучевого повреждения в тканях и органах процессами восстановления. Например, при однократном облучении собаки дозой 6,5 Гр самый вероятный исход облучения – гибель животного; облучение же дозой 7,8 Гр, но распределенной на год по 0,65 сГр в месяц, гибели животного не вызовет.

По данным большинства радиобиологических исследований, снижение *мощности дозы* излучения (при одной и той же поглощенной дозе) уменьшает биологический эффект, причем для каждого из критериев, положенных в основу оценки этой закономерности, существуют свои строго определенные диапазоны мощностей доз, при которых указанная выше закономерность справедлива. Так, усиление действия излучения по такому показателю, как эритемная реакция кожи человека, обнаружена при сравнении мощности доз, равных 4 и 20 Р/мин, а при мощности доз 75 и 20 Р/мин эффект оказался равнозначным.

Некоторые авторы говорят о так называемых «оптимальных» мощностях дозы. Так, по наблюдениям Г. Лангендорфа, уменьшение числа ретикулоцитов у мышей при облучении их дозой 200 Р было наибольшим, когда мощность дозы соответствовала 1 Р/мин; при мощностях дозы 0,5, 8 и 50 Р/мин был отмечен меньший повреждающий эффект.

Различия в биологическом действии ионизирующей радиации при одинаковых поглощенных дозах, но разных мощностях излучения находят свое объяснение в возможности восстановления поврежденного излучением организма. При малой мощности дозы скорость развития повреждений соизмерима со скоростью восстановительных процессов. С увеличением мощности излучения значимость процессов

восстановления уменьшается; это, в свою очередь, приводит к возрастанию биологического эффекта.

Уменьшение биологического эффекта при больших мощностях дозы объясняется тем, что при кратковременном воздействии ионизирующей радиации в процессе поглощения части дозы используется имеющийся в тканях кислород, а последующее облучение происходит уже в условиях его недостатка.

Степень лучевого поражения, развивающегося после облучения, в значительной степени зависит от того, *подвергается ли облучению все тело или только его какая-то часть*. Например, у собаки при облучении ее смертельной дозой достаточно экранировать живот, чтобы предупредить летальный исход. Другой пример: при лучевой терапии злокачественных новообразований у больных в пораженной опухоли ткани создается поглощенная доза, достигающая тысяч рад, т. е. доза, во много раз превышающая абсолютно смертельную для человека в случае тотального облучения.

Многочисленными исследованиями было показано, что эффект лучевого воздействия на организм зависит не только от поглощенной дозы и ее фракционирования во времени, но и в значительной степени от *пространственного распределения* поглощенной энергии, которое характеризуется ЛПЭ. Некоторые аспекты этой зависимости уже были рассмотрены выше при изучении понятия ОБЭ и коэффициента качества.

Повышенная по сравнению с внешним облучением *опасность внутреннего облучения* за счет инкорпорированных радионуклидов обусловлена несколькими причинами:

1) способностью некоторых радионуклидов избирательно накапливаться в отдельных органах и тканях, называемых «критическими» (например, 30 % иода депонируется в щитовидной железе, которая составляет лишь 0,03 % массы тела);

2) значительным временем действия облучения до момента выведения радионуклида из органа или его распада. Теоретически (т. е. при допущении, что выведение радионуклида происходит по экспоненциальному закону) скорость биологического выведения характеризуется постоянной $\lambda_б$, а эффективная скорость выведения $\lambda_{эф}$ – суммой постоянных $\lambda_{эф} = \lambda_б + \lambda_p$, где λ_p – постоянная радиоактивного распада ($\lambda_p = 0,693/T_{0,5}$). Тогда эффективный период полувыведения нуклида ($T_{эф}$) из организма равен

$$T_{эф} = 0,693/\lambda_{эф} = T_б \cdot T_{0,5}/(T_б + T_{0,5});$$

3) ростом опасности воздействия высокоионизирующих α - и β -излучений, которые не действительны или малодейственны для внутренних органов при внешнем облучении ввиду низкой проникающей способности.

Рассматриваются 3 пути проникновения радионуклидов в организм: 1) через органы дыхания; 2) через желудочно-кишечный тракт; 3) через кожу или повреждения кожи. Этими путями радионуклиды вначале попадают в кровь, а затем током крови разносятся по всему телу или преимущественно в критические органы.

Наиболее опасен первый путь, поскольку за шестичасовую рабочую смену человек, согласно расчетам, вдыхает 9 м^3 воздуха (за сутки 20 м^3), а с пищей потребляет лишь 2,2 л воды. Усвоение и отложение в организме радионуклидов в этом случае выше, чем при заглатывании. Усвоение через неповрежденную кожу в 200–300 раз меньше, чем через желудочно-кишечный тракт, и не имеет существенного значения по сравнению с первыми двумя путями.

Доля нуклида, попавшего в критический орган, колеблется от 0,01 % до 100 %. Это зависит от природы радионуклида, а также от различий химической формы (растворимое или нерастворимое соединение), а для легочного пути еще и от размеров (дисперсности) аэрозольных частиц.

По характеру распределения нуклидов в организме отчетливо видны 3 группы. Это радионуклиды, концентрирующиеся:

- 1) в костях (^{45}Ca , ^{90}Sr , ^{239}Pu и др.);
- 2) в печени (^{60}Co и др.);
- 3) во всем теле (^3H , ^{14}C , ^{137}Cs и др.).

Биологические периоды полувыведения (T_6) радионуклидов из различных органов могут составлять от десятков суток до практически бесконечности. Например: ^{137}Cs – 70 сут, ^{90}Sr – 50 лет, а ^{239}Pu – 200 лет. Эффективные периоды полувыведения ($T_{\text{эф}}$): ^{90}Sr – 18 лет, а ^{239}Pu – 200 лет.

3.3. ВАЖНЕЙШИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Все последствия, которые развиваются при облучении организма человека, могут быть условно разделены на две группы: *соматические* и *наследственные*. Радиационный эффект называется соматическим, если возникает в организме человека, который подвергнулся облучению, и наследственным (генетическим) – если связан с повреждением

генетического аппарата и проявляется в следующем или последующих поколениях человека, подвергшегося облучению.

При оценке вероятности развития возможных последствий облучения в последние годы стали широко применять такие понятия, как *стохастические* и *нестохастические* эффекты.

Стохастическими (вероятностными) называются такие эффекты, которые могут возникать при любых дозах излучения. Проявление таких эффектов обусловлено случайной (стохастической) природой взаимодействия излучения с молекулой ДНК. Взаимодействие кванта излучения с макромолекулой возможно при самых малых дозах, поэтому дозовый порог отсутствует, а вероятность эффекта пропорциональна дозе. С увеличением дозы повышается не тяжесть и исход этих эффектов (они не детерминированы дозой излучения), а вероятность (риск) их появления. Поэтому эффекты такого типа и называются *стохастическими*. Для количественной оценки частоты возможных стохастических эффектов принята консервативная гипотеза о линейной беспороговой зависимости вероятности отдаленных последствий от дозы облучения. В соответствии с этой гипотезой для стохастических эффектов облучения предполагается монотонно возрастающая, начиная с нуля, зависимость частоты эффекта от дозы. Часто это прямая, проходящая через начало координат (линейная зависимость от дозы). В некоторых случаях лучше подходит линейно-квадратичная или другая возрастающая зависимость, однако общим остается отсутствие дозового порога.

Нестохастическими (детерминированными, пороговыми) называются эффекты, для которых тяжесть поражения изменяется в зависимости от дозы и для которых поэтому может существовать *дозовый порог* действия. Подобные эффекты возникают, когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором проявляются нарушения функций пораженных органов. При малых дозах облучения вероятность возникновения таких эффектов практически равна нулю, но выше определенного дозового порога она быстро возрастает с дозой вплоть до единицы (проявление эффекта детерминировано порогом дозы). При дозах облучения выше некоторого порога эффект наблюдается у всех индивидов, а степень его выраженности возрастает с увеличением дозы (степень тяжести поражения детерминирована величиной дозы).

Ниже приведены примеры нестохастических эффектов.

1. *Лучевая болезнь*. В случае одномоментного тотального облучения человека значительной дозой или распределения ее на короткий срок эффект от облучения (симптомы лучевой болезни) наблюдается уже

в первые сутки, а степень поражения зависит от величины поглощенной дозы. Зависимость частоты возникновения острой лучевой болезни (ОЛБ) от дозы начинается с нуля при пороговой дозе 0,5 Гр и достигает единицы (100 %) около 1,5 Гр, при средней величине порога (50 % частоте возникновения) около 1 Гр. Если доза менее 1 Гр, то, как правило, отмечаются лишь легкие реакции организма, проявляющиеся в сдвигах в формуле крови, изменении некоторых вегетативных функций. При дозах облучения более 1 Гр развивается лучевая болезнь, тяжесть течения которой зависит от дозы облучения. Первая степень лучевой болезни (легкая) возникает при дозах 1–2 Гр, вторая степень (средней тяжести) – при дозах 2–4 Гр, третья степень (тяжелая) – при дозах 4–6 Гр, четвертая (крайне тяжелая) – при дозах свыше 6 Гр. Дозы однократного облучения более 6 Гр при отсутствии медицинской помощи считаются абсолютно смертельными. ОЛБ представляет собой «нозологическую форму, характеризующуюся совокупностью поражений ряда органов и тканей, в результате чего формируются основные клинические синдромы заболевания – костномозговой, кишечный или церебральный, а также переходные формы или их сочетания» (А. К. Гуськова, 2001).

2. *Лучевые ожоги.* В зависимости от поглощенной дозы ионизирующей радиации имеют место реакции I степени (при дозе 8–12 Гр) – эритематозный дерматит; II степени (при дозе 12–30 Гр) – влажный эпидермит; III степени (при дозе 30–50 Гр) – язвенный дерматит, и IV степени (при дозе свыше 50 Гр) – дерматит с явлениями некроза. Степень реакции проявляется в разных формах – от выпадения волос, шелушения кожи и легкой пигментации (при I степени ожога) до язвенно-некротических поражений с образованием длительно незаживающих трофических язв (при IV степени лучевого ожога).

3. При длительном, повторяющемся внешнем или внутреннем облучении человека в малых дозах, но существенно (в 10 раз и более) превышающих уровни, допустимые для профессионалов, возможно развитие *хронической лучевой болезни*. При этом уровень доз, необходимый для развития хронической лучевой болезни, должен превышать 0,1 Гр в год и суммарно достигать величины не менее 0,7–1,5 Гр. В зависимости от клинического течения различают 3 степени тяжести хронической лучевой болезни.

4. Развитие *катаракты*. Наблюдалось у лиц, переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, у ряда физиков, работавших на циклотронах, у больных, глаза которых подвергались облучению с лечебными целями. Одномоментная катарактогенная доза ионизирующей радиации, по мнению большинства исследователей, лежит

в пределах 2 Гр. Скрытый период до появления первых признаков развития поражения обычно составляет от 2 до 7 лет.

5. *Сокращение продолжительности жизни* в результате воздействия ионизирующей радиации на организм было обнаружено в экспериментах на животных (предполагают, что это явление обусловлено ускорением процессов старения и увеличением восприимчивости к инфекциям). Продолжительность жизни животных, облученных дозами, близкими к летальным, сокращается на 25–50 % по сравнению с контрольной группой. При меньших дозах срок жизни животных уменьшался на 2–4 %/Зв.

Было показано, что длительное хроническое облучение крыс в дозах 0,5 Р/сут также дает достоверное сокращение продолжительности их жизни. Напротив, меньшие дозы могут (по сообщениям некоторых авторов) увеличить срок жизни экспериментальных животных. Последнее, как полагают, обусловлено общим стимулирующим действием малых доз облучения, повышением устойчивости животных к инфекциям.

Острое лучевое поражение, проявляющееся в форме острой лучевой болезни, по общему мнению, приводит к сокращению продолжительности жизни человека, однако количественная зависимость этого явления еще не выявлена. Достоверная информация о сокращении сроков жизни человека при длительном хроническом облучении малыми дозами к настоящему времени отсутствует, и пока нет научно обоснованных данных, чтобы утверждать, что малое повышение окружающего естественного радиационного фона вредно для населения с точки зрения продолжительности жизни.

6. *Стимуляционные эффекты* при действии ионизирующих излучений и *радиационный гормезис*. Понятие гормезиса (инверсии, обращения эффекта) заимствовано из фармакологии и означает способность многих веществ при их введении в организм оказывать, в зависимости от дозы, диаметрально противоположное действие. Термин «радиационный гормезис» был предложен в 1980 г. американским исследователем Т. Д. Лакки и прочно вошел в радиобиологию после его публикации.

Имеется большое число наблюдений и критериев в пользу существования радиационного гормезиса:

- 1) стимуляция прорастания семян и роста многочисленных видов растений;
- 2) повышение активности отдельных ферментов и их комплексов;
- 3) стимуляция физиологической деятельности бактериальных клеток и изолированных клеток млекопитающих;

4) увеличение продолжительности жизни гидробионтов, мучного хрущака и дрозофил при однократном облучении, а мышей и крыс – в условиях хронического облучения при крайне низкой мощности дозы;

5) увеличение резистентности к повторному облучению в поражающих дозах – явление, получившее название *адаптивный ответ*;

6) снижение смертности от рака у человека;

7) отсутствие каких-либо проявлений ухудшения здоровья, сокращения продолжительности жизни и повышения онкологической заболеваемости среди населения, проживающего в условиях резко повышенного природного радиационного фона;

8) ухудшение ряда физиологических показателей при содержании биологических объектов в условиях уменьшения естественного радиационного фона, создаваемого с помощью экранирования.

Этот далеко не полный перечень наблюдений, свидетельствующих о стимулирующих эффектах сверхнизких уровней облучения, указывает, что кривая «доза – эффект» в ее самой начальной части, не поддающейся пока адекватному изучению, может отклоняться от линейной зависимости.

Гормезис при воздействии атомной радиации на биоту, по мнению А. М. Кузина (1995), является критерием для определения области малых доз. По его выражению, «малыми дозами (мощностями) по избранному критерию конечного радиологического эффекта для данного вида живых организмов следует считать те дозы (мощности облучения), при которых проявляется эффект, диаметрально противоположный наблюдаемому при действии больших доз».

К *стохастическим* эффектам относятся все наследственные последствия действия облучения, а также некоторые соматические эффекты, и в первую очередь *возникновение злокачественных новообразований*, которые обуславливают главный соматический риск облучения в небольшой дозе. Последний тип стохастических эффектов радиации определяется поражением соматической клетки и индукцией опухолевого роста. Наследственные же эффекты обусловлены радиационным повреждением генетического аппарата половой клетки. В результате передачи нарушенной информации последующим поколениям возникают наследственные дефекты и болезни самых различных типов.

В соответствии с линейной беспороговой концепцией проявление наследственных эффектов, как и опухолей, возможно при любых дозах облучения: порог дозы отсутствует.

Количественная оценка зависимости «доза – эффект» для выхода *злокачественных новообразований* в достаточно широком диапазоне доз (от нескольких десятков до тысяч рад) осуществлена на об-

ширном материале. Результаты обследования около 100 000 человек в Хиросиме и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку; жителей Маршалловых островов, подвергшихся воздействию радиоактивных осадков после испытательного взрыва ядерного устройства США; врачей-рентгенологов; лиц, подвергшихся облучению с лечебной целью; шахтеров урановых рудников и других групп населения позволили получить достоверные сведения об увеличении частоты смерти от злокачественных новообразований по сравнению с контрольными группами. Так, было обнаружено, что в отдаленные сроки после облучения (в среднем через 9–11 лет) возрастает частота случаев возникновения лейкозов и других лимфо- и гемобластозов. Средний латентный период развития других злокачественных образований при этом оказался равным 20–25 лет. Указанные материалы позволили оценить зависимость между дозой облучения всего тела и отдельных органов и риском возникновения радиогенного рака.

Следует заметить, что базирующаяся на всех этих исследованиях оценка вероятности заболевания людей раком в результате облучения все-таки не вполне надежна. Имеется много полезных сведений, полученных в экспериментах на животных, однако и они не могут в полной мере заменить сведения о действии радиации на человека. Чтобы оценка риска заболевания раком для человека была достаточно надежна, полученные в результате обследования людей сведения должны удовлетворять целому ряду условий: 1) должна быть известна величина поглощенной дозы; 2) излучение должно равномерно попадать на все тело либо, по крайней мере, на ту его часть, которая изучается в данный момент; 3) облученное население должно обследоваться в течение десятилетий, чтобы успели проявиться все виды рака; 4) диагностика должна быть достаточно качественной; 5) важно иметь хорошую контрольную группу людей, сопоставимую во всех отношениях. Эти группы должны быть достаточно многочисленны. Ни один из имеющихся материалов не удовлетворяет этим требованиям полностью.

С позиций концепции беспороговости и линейной зависимости от дозы конечный эффект – количество индуцированных излучением опухолей – зависит не от величины индивидуальных доз и их распределения, а в первую очередь от популяционной (коллективной) дозы.

Преимущественно под *биологическим риском облучения* понимают оценку угрозы соматических последствий облучения человека и более конкретно – риск заболевания лейкозами и раком. Эти оценки имеют смысл при угрозе или наличии облучения больших коллективов (популяций) лиц дозами, сопоставимыми или несколько превышающими

ми дозу естественного радиационного фона, т. е. речь идет об облучении малыми дозами одномоментного или хронического воздействия ионизирующей радиации.

Несмотря на то, что о канцерогенных свойствах радиации известно больше, чем о свойствах любого другого фактора окружающей среды, все же риск развития рака вследствие действия низких доз ионизирующих излучений остается предметом научных споров. Одна из причин – невозможность прямого доказательства развития рака в результате действия излучения очень низкого уровня. Например, для четкого выявления дополнительного количества случаев рака молочной железы в результате разового рентгенологического обследования, при котором каждая железа получает дозу 0,01 Зв, необходимо обследовать 100 млн женщин. Согласно расчетам, при этой дозе возможно около 6 случаев на 1 млн в год сверх нормального уровня заболеваемости, который составляет ~ 1910 случаев на 1 млн. Понятно, что обследование 100 млн женщин нереально.

Поэтому приходится решать проблему путем наблюдения за гораздо меньшей группой людей, подвергнутых действию намного большей дозы. Однако в этом случае возникает вторая трудность – как экстраполировать эффект высоких доз на низкие. Простейшее решение – воспользоваться линейной зависимостью между дозой и полученным эффектом, допуская, что риск развития рака пропорционален полученной дозе радиации. В таком случае, если доза 1 Зв вызывает, допустим, 600 дополнительных раковых заболеваний в данной популяции людей, тогда доза 0,01 Зв должна будет вызвать 6 случаев. Но и теоретические расчеты, и эксперименты на животных показывают, что этот подход не может быть широко использован. Оказалось, что радиационный эффект рентгеновских лучей редко прямо пропорционален дозе. По мере снижения дозы облучения ее способность вызывать рак становится непропорционально меньше, делаясь не линейной, а скорее линейно-квадратичной или другой еще более сложной. Однако, несмотря на отсутствие уверенности в точности линейной экстраполяции, многие считают такой подход оправданным в надежде, что такая позиция приведет к более строгим мерам, обеспечивающим порог радиационной безопасности.

Противоположной точки зрения придерживаются те радиобиологи, которые считают, что результаты экспериментов в общем соответствуют квадратичной зависимости. Если это так, то риск развития рака будет зависеть от квадрата значения дозы, причем риск при действии

низких уровней радиации будет намного меньше того, который прогнозируется в соответствии с линейной моделью.

Имеющиеся результаты исследований говорят о том, что при остром облучении в дозах ниже чем 0,25 Зв и хроническом ниже чем 1 Зв за год не доказано появление опасности возникновения радиационного канцерогенеза. Это значит, что и повышение среднего естественного радиационного фона в 10–100 раз, т. е. до 0,2 Зв в год, не представляет реальной опасности для населения с точки зрения риска возникновения онкологических заболеваний.

Вот некоторые из наиболее надежных оценок риска развития лейкозов, рака щитовидной и молочной желез, а также других видов рака как результата общего облучения организма: лейкоз – 1,5–2,5 случаев на 1000 чел/Зв; рак щитовидной железы – 5–15 случаев; рак молочной железы – 5–20 случаев; другие всевозможные виды рака – 1 случай смерти от рака на 1000 облученных чел/Зв (НКДАР ООН, 1977 г.).

В настоящее время принята оценка риска летального радиогенного рака величиной от 4,5 до 7,1 % на 1 Зв (коллективной дозы). Если принять эту оценку, число дополнительных смертельных исходов в результате рака вследствие аварии на ЧАЭС равно (коллективная доза = 1 200 000 чел/Зв)

$$0,045 \div 0,071 \cdot 1\,200\,000 = 54\,000 \div 85\,200 \text{ чел.}$$

Даже если коллективная доза в данном случае занижена, выявить такое число дополнительных летальных исходов от рака непросто, ибо по статистике примерно 20 % всех людей умирает от рака.

Таким образом, возможно лишь приблизительно оценивать ту опасность, с которой человечество сталкивается в результате покорения и использования атома в мирных целях.

3.3.1. Радиация и наследственность человека

Цитогенетические (стохастические) эффекты облучения рассматривают отдельно для зародышевых и для соматических клеток.

Для зародышевых клеток эти эффекты состоят в образовании гамет с измененным набором хромосом. Это выражается в гибели зигот, эмбрионов и плодов на разных стадиях развития (несостоявшаяся беременность, самопроизвольные аборт, мертворождения) или в рождении детей с хромосомными болезнями. Поэтому одним из показателей действия радиации на половые клетки человека является частота рождения детей с хромосомными болезнями. Можно считать, что число

хромосомных больных до известной степени отражает частоту мутационных актов. Однако фактический материал пока еще недостаточен и противоречив.

Дело в том, что генетические дефекты от облучения невозможно отличить от тех, которые возникли совсем по другим причинам. Около 10 % всех живых новорожденных имеют те или иные генетические дефекты, от дальтонизма, многопалости и до синдрома Дауна, хореи Гентингтона и других пороков развития.

Протекание естественного мутационного процесса более чем в 1500 локусах, вызывающих определенные наследственные заболевания, обусловило такое накопление вредных мутаций в популяциях человека, что каждый человек несет в своем генотипе в гетерозиготном состоянии как минимум 2–3 такие мутации.

Накопление мутаций привело к тому, что выщепление гомозигот по рецессивным мутациям и эффект доминантных мутаций обуславливают появление в каждом поколении людей около 4 % детей, страдающих наследственными болезнями.

Значительная часть естественных мутаций у человека, равная приблизительно 6 %, обусловлена действием естественного фона радиации. Из закона о пропорциональной зависимости генетических нарушений от дозы радиации следует, что устойчивое повышение радиации в среде, окружающей человека, например, на величину в 1 мЗв приведет в последующих поколениях к поражению наследственными заболеваниями дополнительно 0,04 % человек. Среди 2,5 млрд человек это составит 1 млн.

Многочисленные эксперименты на животных позволили выявить количественную зависимость появления наследственных заболеваний от дозы облучения. Удваивающая доза находится в диапазоне 0,5–2,5 Зв. На дрозофилах эта доза оказалась на порядок ниже – 0,05 Зв. По-видимому, радиация – слабый мутаген в отношении млекопитающих. К тому же показано, что распределение получаемой дозы во времени, т. е. снижение мощности дозы, приводит к образованию гораздо меньшего числа мутаций. Таким образом, снижается опасение о кумулятивном действии радиации по этому показателю при хроническом облучении малыми дозами.

Вводя ряд поправочных коэффициентов, ученые оценивают риск генетических повреждений и для человека. При облучении в 1 Зв достаточно большой популяции людей следует на тысячу новорожденных ожидать появления 3–6 с генетическими повреждениями. При больших дозах соответственно будет возрастать и число неполноценных младенцев. С целью снижения этой опасности мужчинам, облученным в дозе 1 Зв и более, рекомендуется в течение года после облучения

не заводить детей. Как показали исследования на животных, облучение женщин менее опасно в отношении генетических последствий.

Данные о действии радиации на геном *соматических* клеток не имеют прямого значения при оценке генетических последствий облучения для будущих поколений. Однако они очень важны для прогнозирования вреда непосредственно для облученного индивидуума, так как определено показана роль облучения в таких отдаленных последствиях, как злокачественные новообразования и раннее старение. Ряд факторов подтверждает мутационную теорию рака (клоновое происхождение опухолевых клеток, случайный характер их возникновения, близкий порядок частот появления мутантных и малигнизированных клеток).

При облучении наиболее часто возникает лейкемия, рак легких, рак груди у женщин. Остальные виды рака (печени, желудка и пр.) наблюдаются значительно реже. Обычно между облучением и заболеванием проходит значительное время – 15–20 лет. Конечно, не все облученные обязательно заболеют: среди 100 000 облученных в дозе 3 Зв вероятно заболевание 100–120 человек различными формами рака. Причем, как теперь показано, эта вероятность зависит не только от дозы облучения, но и от других причин, действующих в этот длительный период между облучением и заболеванием. Выявлено, что воздействие на облученный организм многих канцерогенных веществ, присутствующих в окружающей нас среде даже в таких количествах, которые сами по себе безвредны, во много раз увеличивает вероятность заболевания раком.

Пример: курение увеличивает вероятность рака легкого в 2 раза (~ 30 сигарет в день). Шахтеры урановых рудников имеют незначительную вероятность заболевания раком легких, однако у шахтеров-курильщиков она возрастает уже в 10 раз.

3.3.2. Генетическое действие ионизирующих излучений

Мутагенное действие ионизирующей радиации впервые было установлено советскими исследователями Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым в 1925 г. в опытах на дрожжах. В 1927 г. это открытие было подтверждено Г. Дж. Меллером на классическом генетическом объекте – дрозофиле.

Дальнейшие исследования показали, что ионизирующие излучения способны вызывать все виды наследственных перемен или мутаций: *геномные* мутации (кратные изменения гаплоидного числа хромосом), *хромосомные* мутации, или хромосомные аберрации (структурные или численные изменения хромосом), и *точковые*, или

генные, мутации (изменения молекулярной структуры генов). Причем спектр мутаций, индуцированных ионизирующими излучениями, не отличается от спектра спонтанных мутаций.

Генные мутации. На основании количественного учета генных мутаций была установлена зависимость частоты их возникновения от дозы облучения. Показано, что частота летальных мутаций в половых клетках исследованных лабораторных животных возрастает прямо пропорционально дозе ионизирующего излучения:

$$N/N_0 = k \cdot D,$$

где N_0 – число спонтанных мутаций; N – общее число мутаций за вычетом контроля; D – доза облучения; k – коэффициент пропорциональности возрастания мутаций (рис. 14).

Графическое выражение этой зависимости показывает, что экстраполяция теоретической кривой, построенной по экспериментальным точкам, проходит через нулевую точку координат. Это свидетельствует о том, что любая сколь угодно малая доза ионизирующей радиации приводит к повышению частоты мутаций по сравнению с уровнем спонтанных мутаций.

Согласно оценкам НКДАР (1977), 10 мГр вызовут в популяции, насчитывающей 10^6 новорожденных, 63 случая генетических заболеваний в первом поколении – 0,06 % от частоты спонтанных мутаций (10,5 %), а всего полностью – 185 случаев (0,17 % от числа естественных заболеваний). Эти определения очень неточны, зависят от таких спорных мо-

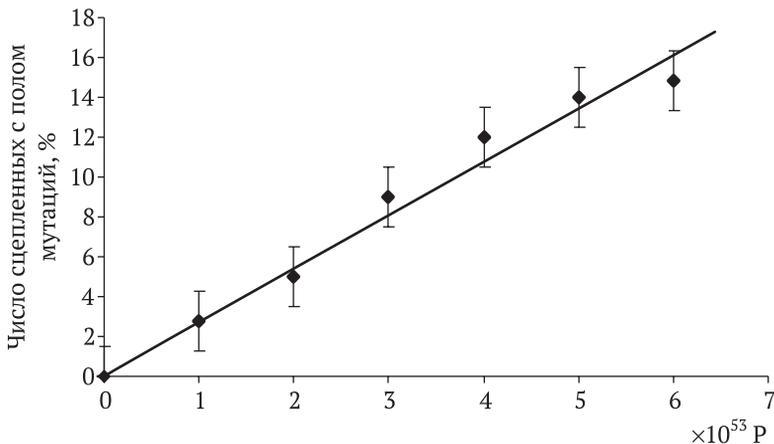


Рис. 14. Зависимость частоты летальных мутаций в половых клетках лабораторных животных от величины поглощенной дозы

ментов, как сравнимость спонтанных и радиационных мутаций и частота, с которой вновь возникшие мутации элиминируются из популяции.

Исследования, проведенные на облученных мышах, показали, что между индукцией первичного повреждения и его конечной реализацией имеет место репарация и что удлинение экспозиции или фракционирование дозы значительно уменьшают выход мутаций.

Известно, что мощность дозы менее $8 \text{ мГр} \cdot \text{мин}^{-1}$ (до $0,007 \text{ мГр} \cdot \text{мин}^{-1}$) при воздействии на сперматогонии мышей вызывает $1/3$ числа мутаций, образуемых при облучении с большей мощностью дозы.

Реализованные генные мутации, однажды возникнув, могут иметь стойкий характер вследствие конвариантной редупликации ДНК. Они передаются во всех последующих клеточных поколениях или сохраняются во временно не размножающихся клетках.

Хромосомные мутации. В результате действия ионизирующей радиации на хромосомы возникает большое количество хромосомных перестроек. Разные типы хромосомных перестроек по-разному зависят от дозы. Частота хромосомных перестроек, происходящих в результате одиночного разрыва (например, делеции – нехватки), находится в линейной зависимости от дозы (в 2–2,5 раза реже, чем частота изменений азотистых оснований ДНК при данной дозе). Частота же хромосомных перестроек, возникших в результате двух независимых одновременных разрывов и, соответственно, основанных на них двухударных перестроек (например, транслокаций), возрастает пропорционально квадрату дозы вследствие того, что вероятность одновременного возникновения двух независимых событий равна произведению вероятностей каждого события (в 1,5 раза реже, чем частота одиночных разрывов при заданной дозе).

Прямыми цитологическими исследованиями – подсчетом клеток с нарушенными хромосомами – показано, что возникновение хромосомных аберраций зависит от плотности ионизаций. Излучения с меньшей энергией и большей плотностью ионизации более эффективно вызывают хромосомные перестройки. Нейтроны, обладающие, например, энергией 7,5 МэВ, вызывают больше хромосомных перестроек, чем нейтроны с энергией 15 МэВ. Еще менее эффективны рентгеновские и γ -лучи. Таким образом, корпускулярные излучения вызывают хромосомные перестройки чаще, чем электромагнитные. Эти различия объясняются разницей в плотности ионизации, которую они производят.

Показано, что облучение, например, дрозофилы в атмосфере чистого кислорода повышает частоту обнаруживаемых мутаций, а облучение в атмосфере азота – снижает ее. Повышение концентрации кислорода во время облучения от 0 до 21 % линейно увеличивает чис-

ло хромосомных перестроек, дальнейшее повышение концентрации кислорода оказывается менее эффективным.

Эти явления подтверждают положение о том, что хромосомные перестройки возникают в результате обратимого нарушения в ядре клетки, вызванного облучением. Во время воздействия ионизирующей радиации на ядро клетки могут возникать истинные и потенциальные разрывы хромосом. Последние, в зависимости от условий, складывающихся в клетке после облучения, могут реализоваться в истинные разрывы или совсем не реализоваться. Число фиксированных мутаций определяется двумя факторами: количеством первичных поврежденных хромосом, возникающих в момент радиационного воздействия, и вероятностью перехода первичного изменения в конечную мутацию.

На основании многочисленных исследований сложилось представление о том, что способность разорванных концов хромосом к соединению в новой комбинации или восстановлению исходной структуры зависит от ряда факторов: фазы митотического и мейотического циклов клетки; специфики объекта; характера излучения (величина, мощность дозы, ЛПЭ) и от биохимических условий микроокружения.

Из сказанного следует, что наличие хромосомных aberrаций у популяций, облученных даже малыми дозами, может служить надежным тестом для суждения о дозе, полученной организмом (биологическая дозиметрия); однако их нельзя использовать в качестве критерия риска, вреда, нанесенного популяции при этих дозах. Дело в том, что всегда в норме ткань содержит какое-то количество хромосомных аномалий (0,1 до 2 %). Для нормального существования ткани, по видимому, необходимо постоянное отмирание отдельных клеток. Известно, что в ткани тимуса взрослого животного погибает 10–15 % клеток. Постоянно гибнут лимфоциты крови. За два года их популяция полностью возобновляется за счет поступающих в кровь молодых лейкоцитов. Следовательно, для нормального существования, развития организма необходима гибель отдельных клеток тканей, а также наличие спонтанно возникающих хромосомных aberrаций, ведущих к этой гибели. Отсюда естественно допустить, что небольшое их возрастание при облучении в малых, стимулирующих развитие, дозах будет отражать (до некоторого предела) не вредное действие радиации, а благоприятное для организма в целом.

С другой стороны, в научной литературе по проблемам действия малых доз радиации растет число публикаций о том, что при действии очень малых доз радиации отмечается снижение уровня мутаций по сравнению с исходным (спонтанным, фоновым). Например, по данным Х. Старла (1982), для клеток млекопитающих доза,

снижающая спонтанный уровень мутаций, лежит в области 0,02 Гр. При дозе 0,05 Гр отмечается повышение уровня aberrаций хромосом в лимфоцитах крови по сравнению с нормой. По другим данным, на растительном объекте (скерда) доза, снижающая уровень aberrаций хромосом, составляет величину порядка 0,05–0,1 Гр. Авторы склонны объяснять снижение количества мутаций в клетках индукцией очень малыми дозами излучений процессов молекулярной репарации ДНК.

Итак, принципиальной разницы в механизме действия радиации на соматические и зародышевые клетки нет. Одинаково поражаются и те, и другие. Однако исходы поражений разные.

Когда повреждаются *зародышевые* клетки, возникающие мутации (генные, хромосомные) с той или иной скоростью, зависящей от степени доминантности и от степени снижения жизнеспособности, элиминируются из популяции. Эта элиминация далеко не всегда бывает быстрой. Многие мутации, особенно рецессивные, в результате различных генетических процессов, таких как, например, дрейф генов или эффект родоначальника, в популяциях могут размножаться. Это способствует увеличению случаев врожденных уродств, аномалий обмена и т. д.

Мутационные события в *соматических* клетках могут привести к гибели клеток (клеточные летали) или выразиться в приобретении клеткой новых наследственных свойств, выводящих ее из под контроля организма. Это находит свое выражение в процессах малигнизации.

Как уже отмечалось выше, с точки зрения сторонников беспорогово-линейной гипотезы blastогенеза (канцерогенеза), при малых дозах облучения даже одной мутации в проонкогенном локусе ДНК достаточно, чтобы вызвать опухоль. Так как эту мутацию может вызвать 1 квант атомной радиации, следует, что любые как угодно малые дозы повышают риск лучевого канцерогенеза. И если нет возможности доказать это экспериментально, то только потому, что требуется слишком большая величина выборки.

Однако исследования последних лет показали полную необоснованность подобных рассуждений. Прежде всего, в настоящее время уже общепризнанно, что малигнизация – многоступенчатый процесс. Возникновение мутаций должно произойти не в одном, а по крайней мере в 7 локусах, дающих информацию для синтеза различных полипептидов, являющихся ростовыми факторами для деления клетки. Уже одно это снимает теоретическое обоснование беспороговости лучевого канцерогенеза.

Таким образом, повреждения ядерного аппарата клетки, связанные с нарушениями обмена нуклеиновых кислот, представляют собой один из важнейших элементов общего лучевого поражения.

4. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Радиобиология – экспериментальная научная дисциплина, поэтому в историческом аспекте возникновение и судьба гипотез и теорий о механизмах радиобиологических эффектов теснейшим образом связаны с возможностью интерпретации новых экспериментальных фактов.

При анализе основных этапов формирования взглядов на природу радиобиологического эффекта можно выделить два основных направления. Первое выражается в стремлении установить общие, преимущественно формальные, но обязательно количественные закономерности, которые характеризуют первичные (пусковые) звенья радиобиологических реакций. Это теоретическое направление объединяет гипотезы, составляющие основу *количественной* радиобиологии.

Второе направление пытается объяснить все многообразие сложных лучевых реакций биологических объектов от момента поглощения энергии и до проявления конкретных радиобиологических эффектов. Отсюда преимущественно *качественный* (описательный) характер объединяемых в этом направлении гипотез.

Из количественных концепций в пособии рассмотрена основанная на принципе попаданий теория мишени, стохастическая гипотеза и вероятностная модель радиационного поражения клетки, а из качественных – гипотеза первичных радиотоксинов и цепных реакций и структурно-метаболическая гипотеза.

4.1. ПРИНЦИП ПОПАДАНИЙ И ТЕОРИЯ МИШЕНИ

В связи с необходимостью объяснения основного энергетического парадокса в действии радиации исторически первыми были сформулированы два положения, которые являются основой наиболее ранних

теоретических представлений в радиобиологии. Первое из них – *принцип попаданий* (Ф. Дессауэр, Д. Ли) – основан на дискретности событий поглощения энергии, квантованности взаимодействия излучений с веществом и вероятности распределения поглощаемой энергии в пространстве. Второе – *принцип мишени* (Д. Ли, Н. В. Тимофеев-Ресовский, К. Циммер) – учитывает высокую гетерогенность физического и функционального состояния различных клеточных структур.

Ф. Дессауэр в 1922 г. изложил свои представления о том, что хотя облучаемый биологический объект в целом получает ничтожную суммарную энергию, в его микрообъемах она поглощается в огромном количестве, но в виде отдельных порций (квантов). Событие поглощения этой энергии приводит к микролокальному разогреву и изменениям в этих микрообъемах; отсюда и ее название – *гипотеза точечного тепла*. Учитывая наличие в клетке более существенных для жизни и менее существенных структур и микрообъемов, а также чисто случайное распределение точечного тепла, Ф. Дессауэр пришел к выводу о том, что исход клеточной реакции зависит от *случайных* попаданий дискретных порций энергии именно в жизненно важные микрообъемы – *мишени*.

Основные положения *принципа попадания* заключаются в следующем:

1) ионизирующие излучения обладают очень малой объемной плотностью по сравнению с другими видами излучения, например с тепловым, т. е. переносят энергию в дискретном виде и попадают в некий объект концентрированными порциями;

2) фотоны и частицы ионизирующего излучения обладают огромной дискретной энергией, величина которой значительно превосходит энергию любой химической связи;

3) за время первой, физической стадии воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты происходит поглощение, перераспределение и деградация энергии;

4) энергия поглощенных живой системой фотонов или заряженных частиц полностью (непосредственно или косвенно) расходуется на возбуждение и ионизацию атомов и молекул;

5) вероятность переноса энергии к молекуле не зависит от ее химической структуры, она определяется суммарной электронной плотностью вещества, имеющей примерно равные значения для различных элементов клетки.

В основу принципа мишени положено представление о том, что структура и функции живой системы неравноценны, гетерогенны и различаются в ответах на одно и то же попадание. Если радиация одинаково безразлична к облучаемым субстратам (не выбирает их),

то повреждение отдельных элементов биологических систем имеет неодинаковую значимость для судьбы клетки.

Основные положения принципа мишени:

1) высокая энергия, дискретно поглощаемая в клетке, и отсутствие избирательности действия позволяют ионизирующим излучениям вызывать изменения любой молекулы в составе любого структурного компонента биологической системы. В биологических объектах не существует молекул или систем, испытывающих преимущественное поглощение энергии излучения;

2) неоднородные элементы клетки, поглотившие одну и ту же энергию излучения, по истечении времени (различного для каждого элемента живой системы) претерпевают изменения, приводящие к различным по степени и биологической значимости повреждениям;

3) кривые «доза – эффект» являются отражением квантованности характера взаимодействия ионизирующего излучения с веществом и наличия в клетке высокочувствительных объемов – мишеней.

Исходя из принципов попадания и мишени, была предложена *теория мишени*. В этой теории в качестве клеточных мишеней рассматриваются высокочувствительные объемы, лучевые повреждения которых могут быть ответственны за летальные исходы.

Приводятся две принципиальные модели для объяснения действия ионизирующего излучения на популяции клеток:

- модель одноударная (одна летальная мишень);
- модель клеточная многоударная (n сублетальных мишеней).

Эти модели не воспроизводят реально биологические механизмы действия, но дают о них упрощенное представление.

В первом случае предполагают, что каждая клетка содержит одну чувствительную структуру, или мишень, поражение которой ионизирующим излучением приводит к гибели клетки.

Во втором случае представляют, что каждая клетка содержит n чувствительных структур (объемов), или мишеней, и, чтобы имела место клеточная гибель, должны быть поражены все мишени, называемые здесь сублетальными (или требуется n сублетальных попаданий в чувствительный объем, если мишень единственная).

Достоинства любой теории механизма биологического действия ионизирующих излучений можно оценить путем выявления ее возможностей для объяснения экспериментальных фактов. В первую очередь подлежат количественному осмысливанию кривые выживания, отражающие изменение в клеточной популяции фракции S выживших клеток в зависимости от величины дозы. Каждой из моделей соответствует своя кривая выживания.

В соответствии с принципами теории мишени количество попаданий должно быть прямо пропорционально дозе излучения. Поэтому в определенном диапазоне доз число пораженных мишеней строго пропорционально дозе, или числу попаданий, так как поражается лишь некоторая их часть из общего количества. В связи с этим кривая зависимости эффекта от дозы имеет вид прямой. С повышением дозы излучения вероятность поражения одной и той же мишени несколькими попаданиями увеличивается вплоть до того, что число попаданий может превысить общее число мишеней. Поэтому, хотя общее число попаданий остается пропорциональным дозе, их эффективность уменьшается и количество пораженных мишеней возрастает медленнее, асимптотически приближаясь к 100 %. При этом для первой (одноударной) модели кривая зависимости доли выживших мишеней от дозы будет экспоненциальной (рис. 15, а).

Наиболее простой способ проверки экспоненциальной кривой, получаемой в эксперименте, состоит в логарифмировании числа выживших объектов на ординате; если при этом получается прямая линия, то

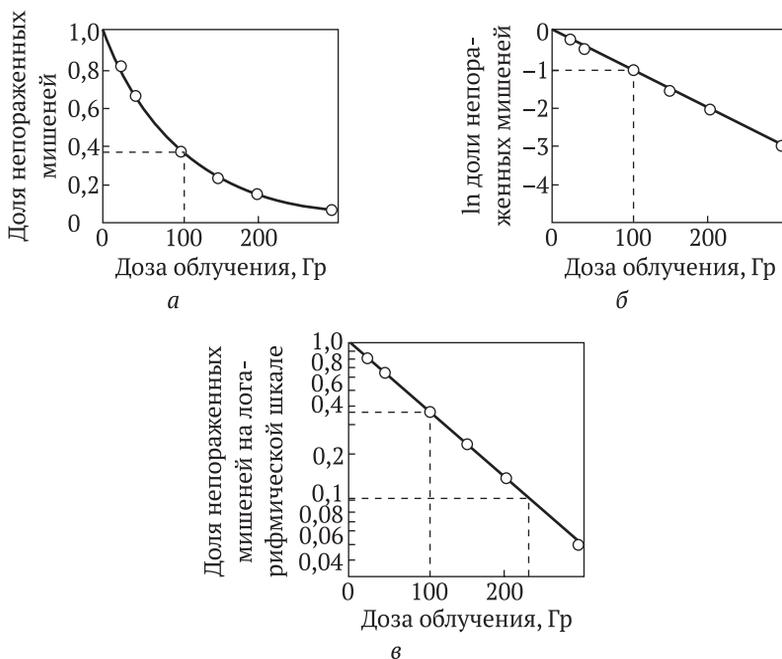


Рис. 15. Кривые выживания для одноударной модели

проверявшаяся экспериментальная кривая выживания действительно экспоненциальная (рис. 15, б, в).

Для простейшего случая одноударного процесса, когда попаданием считают одиночный перенос некоторого количества энергии, тестируемый эффект наступает тогда, когда определенное количество энергии поглощено чувствительной областью – мишенью.

Рассмотрим математическое обоснование соответствия одноударной модели принципам теории мишени.

Пусть облучаемая система состоит из N_0 объектов, где N – число объектов, не пораженных дозой D , в этом случае выход из строя определенной доли объектов dN/N_0 при приращении дозы dD выразится уравнением

$$dN/N_0 = dD/D_0,$$

где D_0 – доза, при которой на каждый объект приходится в среднем одно попадание (D_0 – среднелетальная доза).

При интегрировании данного уравнения получим

$$\ln(N/N_0) = -D/D_0;$$

$$N = N_0 \cdot e^{-D/D_0}.$$

Экспоненциальная функция дозы (S) может быть представлена зависимостью

$$S = N/N_0 = e^{-D/D_0}. \quad (1)$$

При $D = D_0$ выполняется соотношение

$$N/N_0 = e^{-1} \cong 0,37$$

(так как e – основание натурального логарифма, равное 2,718, и $1/2,718 \cong 0,37$), т. е. выживает 37 % облученных клеток, а 63 % гибнет.

Это соответствует распределению Пуассона: так как при дозе D_0 часть попаданий приходится в уже погибшие клетки, то 37 % клеток не испытывают ни одного попадания. D_0 определяет радиочувствительность клеток и является тем меньшей, чем клетки более радиочувствительны. Если $1/D_0$ отражает радиочувствительность данного типа клеток, следовательно, вероятность поражения мишени равна $dN = -1/D_0 \cdot N_0 \cdot dD$ и после интегрирования приходим к выражению (1). Такой тип кривой (одноударная, экспоненциальная) чаще всего встречается, когда речь идет о популяции вирусов или бактериальных клеток (рис. 16).

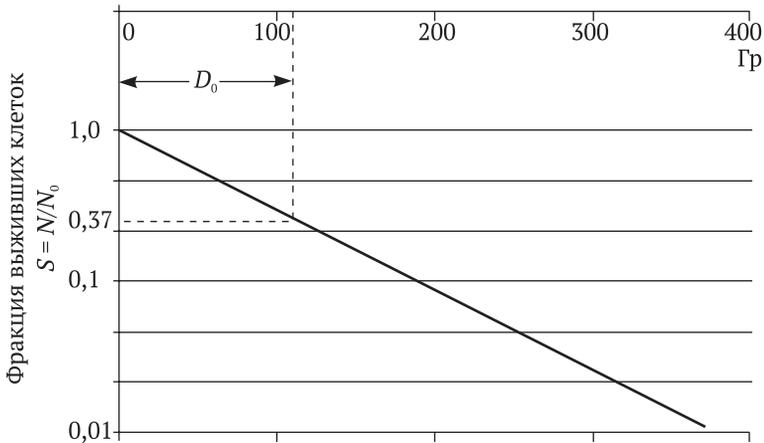


Рис. 16. Экспоненциальная зависимость фракции выживших клеток ($S = N/N_0$) от дозы

В природе чаще встречается другой тип кривых, характерных для большинства клеток растительного и животного происхождения. В нормальных координатах они имеют сигмовидную форму (рис. 17).

При рассмотрении таких зависимостей с позиций теории попаданий приходится говорить о многоударном процессе, имея в виду, что для инактивации нужно не одно, а два и более попаданий в мишень или поражение двух и более мишеней. Верхний – горизонтальный – участок такой сигмовидной кривой отражает малую вероятность многоударного поражения одной и той же мишени или нескольких мишеней при малых дозах; с повышением дозы скорость инактивации нарастает вплоть до насыщения. В полулогарифмических координатах она приобретает плечо, переходящее в прямолинейный участок, наклон которого совпадает с наклоном соответствующей одноударной кривой (клеточная многоударная модель для n сублетальных мишеней).

Линейный участок характеризуется дозой D_0 , как и для экспоненциальной кривой. Вероятность поражения одной сублетальной мишени выражается $1/D_0$. Вероятность выживания для одной мишени будет такой же для той же дозы e^{-D/D_0} ; вероятность поражения одной из n мишеней является, следовательно, $1 - e^{-D/D_0}$; а вероятность поражения n сублетальных мишеней равна выражению $[1 - e^{-D/D_0}]^n$. Экстраполированием прямолинейного участка к нулевой дозе на оси ординат отсекаются отрезки, соответствующие ударности мишеней или

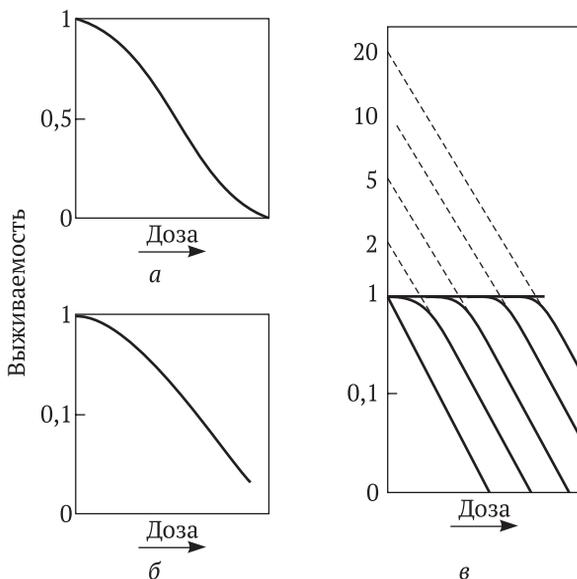


Рис. 17. Методы графического изображения экспериментальных данных, характеризующих многоударные радиобиологические эффекты: а – обычный; б, в – полулогарифмический масштаб

их числу, обозначаемому через n (рис. 18). Это число отражает также долю клеток от N_0 , пораженных при дозе D ; выход выживших клеток в этом случае равен

$$S = N/N_0 = 1 - [1 - e^{-D/D_0}]^n, \quad (2)$$

что говорит о сигмовидной кривой выживания.

Число n называют *экстраполяционным* числом, что подчеркивает чисто формальный характер данной величины. Дело в том, что имеющиеся многочисленные экспериментальные факты свидетельствуют об изменении величины n при применении самых различных модифицирующих факторов или при изменении условий жизнедеятельности облучаемых объектов, что само по себе не должно сказываться на числе мишеней. Уже по одной этой причине интерпретация конкретных многоударных кривых затруднительна. Вероятно, в связи с этим возможность строгого применения теории мишени уже в самом начале ее зарождения была ограничена основоположниками (Д. Ли, 1946) областью анализа одноударных эффектов.

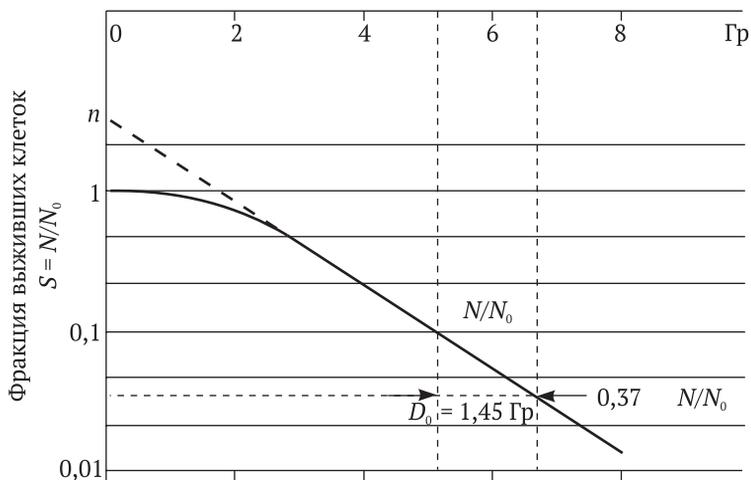


Рис. 18. Сигмовидная кривая выживания в полулогарифмических координатах

Во всех других случаях и, в частности, при анализе многоударных кривых теория мишени требует многих допущений, а поэтому, как правило, неприменима.

Теория мишени в ее классическом виде бессильна объяснить действие облучения на сложные биологические объекты, так как:

1) инактивация по экспоненциальной кривой получается лишь в исключительных случаях;

2) очень часто не выполняется и другое условие для признания одноударного механизма – независимость эффекта от мощности дозы;

3) попытка связать мишень с реальными или гипотетическими структурами клетки, полностью объяснить с позиции теории мишени генетическое действие ионизирующего излучения провалилась;

4) оказалось, вместе с тем, что форма кривой «доза – эффект» не есть нечто постоянное, она меняется при разных условиях облучения, например в зависимости от pH или температуры, а это означает, что размеры мишени разные;

5) в ее рамки не укладывается, что после облучения возможны процессы восстановления или, напротив, усиления поражения;

6) с ее классической теорией несовместимо доказательство наличия в живых организмах косвенного действия радиации;

7) с ее позиций невозможно объяснить кислородный эффект при действии ионизирующих излучений.

Однако отказ от теории мишени как общей теории биологического действия ионизирующих излучений не означает отрицания возможности прямого действия излучения и признания того, что в клетках и организмах могут быть менее и более чувствительные к облучению структуры и системы. Все это обусловило появление в конце 1960-х гг. новой количественной гипотезы – *стохастического действия излучений*, призванной, согласно определению ее авторов (О. Хуг, А. М. Келлерер), «изложить теорию попаданий на основе стохастического принципа».

4.2. СТОХАСТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Эта гипотеза, в отличие от статической теории мишени, рассматривает любой биологический объект, в частности клетку, как лабильную динамическую систему, постоянно находящуюся в состоянии перехода из одного состояния в другое. Вследствие крайней сложности системы любой такой переход сопровождается и связан с множеством комплексных и элементарных сопряженных реакций отдельных клеточных органелл и макромолекул. Совершенно ясно, что в процессе жизнедеятельности, благодаря влиянию самых разнообразных, не подлежащих учету факторов и малейших неопределенностей исходного состояния, возникает *вероятность* отказов в элементарных звеньях, а вследствие этого и/или независимо от них – крушение всей системы. Поэтому любое критическое событие, например митоз или гибель клетки, можно предсказать лишь с известной неточностью. Зная это и стремясь к достижению желаемой точности, обычно оперируют средними значениями вероятности события. Таким образом, любым критическим событиям в живой нативной системе свойственна некая изначальная биологическая стохастичность.

На биологическую стохастичность (вероятность) *первого порядка* при облучении объекта накладывается стохастика *второго порядка* вследствие случайного взаимодействия излучения с веществом, что резко увеличивает вероятность крушений системы, происходящих со значительно меньшей скоростью и в необлученном контроле.

В этом случае классические представления об отдельных попаданиях и дискретных мишенях теряют первородное значение – мишенями в этом случае служат все компоненты живой системы, а регистрируемая реакция обусловлена взаимодействием самых различных первичных пусковых событий.

Весьма вероятно, что случайное удачное попадание в одну из уникальных структур клетки приведет ее к гибели, и формально это может быть описано с классических позиций теории попаданий. Однако ясно, что такие ситуации должны быть достаточно редкими, а следовательно, положения теории попаданий – лишь простейшие частные случаи стохастической схемы.

Первая особенность стохастической гипотезы – то, что она учитывает как физиологические, так и индуцированные облучением процессы. В то же время классические положения теории попаданий не только не учитывают спонтанные физиологические процессы, но и сами процессы, индуцированные облучением, рассматривают как строго детерминированные первичными актами абсорбции энергии.

Вторая (проистекающая из первой) очень важная особенность стохастической схемы – ее стремление описать кинетику индуцированных излучением изменений в динамическом аспекте, тогда как классическая теория попаданий рассматривает изменения, возникающие только в статической системе, что является заведомым упрощением, особенно при анализе клеточных лучевых реакций.

Таким образом, стохастическая концепция предлагает простую, но более биологическую интерпретацию кривых «доза – эффект» по сравнению с их объяснением с позиций теории попаданий, хотя ее основная мысль, что эти кривые определяются в основном случайной природой абсорбции энергии, остается незыблемой.

Например, рассматривая с позиций стохастического принципа формы кривых «доза – эффект», им можно придать более биологическое понятие, введя такое определение, как *компенсационная способность* объекта. То есть при анализе дозовых кривых с учетом функциональной лабильности биологических объектов стохастическая гипотеза приводит к выводу о том, что *экспоненциальная* кривая указывает на систему без компенсаторных механизмов, а *сигмовидная* соответствует системам, обладающим такими механизмами, эффективность которых исчерпывается при возрастании дозы облучения. *Экстраполяционное* число же следует рассматривать как количественное выражение компенсационной способности облучаемого объекта, а не как число мишеней. Вот как выглядит схематически принцип многих попаданий (X_1, X_2, \dots, X_n) с учетом фактора времени, при котором происходят восстановительные процессы (λ) во время самого облучения и способствующие поэтому ослаблению его действия (по Хугу и Келлереру):

$$X_0 \leftrightarrow \underset{\lambda}{X_1} \leftrightarrow \underset{\lambda}{X_2} \leftrightarrow \dots \leftrightarrow \underset{\lambda}{X_{n-1}} \rightarrow \downarrow$$

Естественно, что роль восстановительных процессов в конечном эффекте должна усиливаться с уменьшением мощности дозы.

Для количественного учета фактора времени и связанных с ним восстановительных процессов предложены специальные уравнения, дающие возможность рассчитать дозовые кривые.

В последнее время были произведены расчеты некоторых результатов с использованием рекомендуемых количественных характеристик, при этом оказалось, что для инактивации клеток млекопитающих редкоизионизирующим излучением в среднем необходимо совместное действие не менее четырех событий абсорбции энергии.

Подводя итоги изложению классической теории попадания и стохастической гипотезы, необходимо подчеркнуть, прежде всего, их основное общее достоинство – строго количественный принцип. Более того, стохастическая гипотеза стала логическим следствием классических представлений с того момента, как они перестали удовлетворительно объяснять многообразие радиобиологических феноменов. Стохастическая гипотеза учитывает современные данные о микрораспределении энергии, вариабельности радиочувствительности биологических объектов, роль репарационных процессов. Тем самым она значительно расширяет круг явлений, которые можно интерпретировать с новых позиций. Она более биологична по своей природе.

За пределами объяснений данной гипотезы остался большой круг явлений, прежде всего из области модификации радиобиологического эффекта. Не ясно, как использовать новую гипотезу для интерпретации результатов радиационно-генетических экспериментов. Концепция биологической стохастики не позволяет объяснить также зависимость биологического эффекта от ЛПЭ.

4.3. ВЕРОЯТНОСТНАЯ МОДЕЛЬ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ КЛЕТКИ

Вероятностная модель радиационного поражения клетки предложена Ю. Г. Капульцевичем в 1978 г. на основе анализа количественных закономерностей различных реакций дрожжевых клеток на облучение. В предлагаемой модели принцип попаданий дополняется предположением о вероятностном характере повреждений.

Согласно этой модели разные клетки, подвергнутые облучению в одной и той же дозе, поражаются в разной степени в соответствии с принципом попадания, но, в отличие от классических представлений,

и потенциальные, и реализованные повреждения проявляются с вероятностью меньше единицы. Реализованные повреждения (или индуцированные ими изменения) наследуются при делении клеток и с некоторой вероятностью, зависящей от числа этих повреждений, приводят к торможению клеточного деления. При этом вероятность проявления повреждения может зависеть как от биологических (генетических) особенностей клеток, так и от условий их культивирования, увеличиваясь от ухудшения этих условий. Вероятностная модель, в значительной степени основанная на принципе попадания, имеет много общего с классическими моделями. В тех случаях, когда вероятность проявления повреждения равна единице, вероятностная модель переходит в классическую одноударную модель. При количественном анализе экспериментальных данных, который ограничивается средними характеристиками популяции облученных клеток, вероятностная модель зачастую приводит к таким же результатам, как и многоударная. Следовательно, классические модели теории попаданий можно считать частными случаями вероятностной модели, проявляющимися при определенных ограничениях.

Главное отличие вероятностной модели от классических представлений состоит в том, что, согласно последним, радиочувствительность клетки определяется лишь объемом мишени и критическим числом попаданий. С позиций же вероятностной модели проблема радиочувствительности представляется более сложной. Процесс радиационного поражения клетки предлагается формально разделить на три этапа.

Первый этап – осуществление событий попадания, в результате которых формируются *первичные потенциальные повреждения*. Вероятность образования первичного повреждения на единицу дозы излучения зависит от величины эффективного объема V и от величины энергии, необходимой для образования первичного повреждения. Поскольку не всякое выделение энергии в эффективном объеме может привести к образованию первичного повреждения, то клетка, по-видимому, способна восстанавливаться от него еще на стадии формирования потенциальных повреждений. Итак, на этой стадии радиочувствительность определяется величиной эффективного объема и вероятностью p образования потенциального повреждения при локальном выделении в эффективном объеме энергии E . Оба этих параметра, V и p , могут зависеть как от биологических особенностей объекта, так и от условий облучения, например от температуры, влажности, концентрации кислорода и т. п.

Второй этап радиационного поражения – реализация потенциальных повреждений. Так как клетки способны восстанавливаться, то реа-

лизированными оказываются не все возникшие потенциальные повреждения, а лишь часть их. Следовательно, радиочувствительность клетки определяется и вероятностью реализации потенциального повреждения g . Все три параметра V , p , r определяют частоту b реализованных повреждений на единицу дозы излучения $b = V \cdot p \cdot r$ и среднее число a реализованных повреждений при дозе D , т. е. $a = b \cdot D$. С помощью параметра b вероятностная модель учитывает зависимость радиобиологических эффектов от дозы излучения, ЛПЭ и продолжительности восстановления.

Третий этап радиационного поражения – различные вторичные нарушения нормального протекания внутриклеточных процессов, вызываемые реализацией повреждений. По-видимому, и на этом этапе возможно восстановление клеток от последствий реализованных повреждений или их компенсации. Поэтому *вероятность проявления данного реализованного повреждения* не равна единице, а характеризуется величиной α , которая зависит от биологических особенностей клетки и условий культивирования.

Таким образом, радиочувствительность клетки, о которой судят по кривой выживания, определяется четырьмя параметрами V , p , r и a , достаточными, однако, не только для описания формы кривой, но и всего разнообразия проявления действия излучений на репродуктивную способность клеток, зависимости радиобиологических эффектов от условий культивирования клеток и физических характеристик излучения.

Таковы достоинства рассмотренной вероятностной модели, которую можно считать логическим звеном в развитии количественной радиобиологии.

Однако впоследствии сам автор модели указал на ряд ее ограничений, свидетельствующих о необходимости дальнейшего совершенствования теоретических представлений.

Прежде всего, ни сама модель, ни производимый с ее помощью анализ реакций клеток на облучение не позволяют выявить природу повреждений, лежащих в основе этих реакций, ибо для этого необходимы специальные методы исследования. Кроме того, нельзя забывать, что сделанные выводы справедливы для изученных эффектов только применительно к дрожжевым клеткам. Если говорить о клетках млекопитающих, то до сих пор детальное распределение их по формам инактивации количественно не изучено, что затрудняет проверку применимости вероятностной модели к описанию лучевых реакций этих клеток.

Характерная черта *качественных гипотез* состоит в том, что они придают определяющее значение в первичных процессах лучевого поражения неким высокореакционным продуктам, образующимся в биосубстрате вслед за поглощением энергии излучения, которые и инициируют множественные реакции повреждающего типа. Эти продукты, называемые *радиотоксинами*, и служат предметом изучения, идентификации, а также кинетики их образования и последующих превращений.

Основной радиобиологический парадокс несоответствия малых количеств поглощенной энергии с разительным биологическим эффектом с позиций данных гипотез объясняется наличием различных биофизических и биохимических механизмов усиления первичных элементарных процессов размена энергии излучения.

Предположения о лучевом поражении как своеобразном радиотоксикозе, возникающем вследствие накопления в облученных клетках и в крови токсических веществ, высказывались еще на самых ранних этапах изучения биологического действия ионизирующих излучений. Наиболее активное развитие этих представлений относится к началу 1950-х гг., когда началась атака на теорию мишени в связи с появлением большого числа экспериментальных данных, не укладывавшихся в рамки классических представлений, особенно в связи с установлением возможности ослабления радиационных эффектов с помощью различных химических соединений.

Большой вклад в изучение роли токсического компонента лучевого поражения внесли Е. Н. Кричевская, П. Д. Горизонтов, Г. П. Груздев, А. Г. Свердлов и др., причем значительное число соответствующих работ были выполнены на организменном уровне.

Природа токсинов точно не определена. Высказывается предположение о том, что они являются продуктами распада белковых и липидных компонентов облученных клеток и возникновения аутоиммунных реакций. Детально эти взгляды развиваются в работах А. М. Кузина, Б. Н. Тарусова, Ю. Б. Кудряшова.

Многолетние исследования А. М. Кузина и его сотрудников выявили, что под влиянием облучения растительных и животных объектов в их клетках и тканях появляется большое количество активных продуктов, проявляющих свойства радиотоксинов. Наиболее подробно ими изучены продукты окисления фенолов – хиноны и их производные. На основе этих исследований была сформулирована *структурно-метаболическая гипотеза*.

Б. Н. Тарусов и Ю. Б. Кудряшов придают первостепенное значение в радиобиологическом эффекте возникновению токсических метаболитов липидной природы, так называемым липидным радиотоксинам.

4.4. ГИПОТЕЗА ПЕРВИЧНЫХ РАДИОТОКСИНОВ И ЦЕПНЫХ РЕАКЦИЙ

Еще в 1950-х гг. сотрудниками Б. Н. Тарусова (А. С. Мочалина, Ю. Б. Кудряшов и др.) было обнаружено, что водно-солевые вытяжки из печени облученных животных вызывают гемолиз, в связи с чем ими было высказано предположение, что под влиянием облучения в печени образуется некий гемолитический фактор. Позднее были разработаны количественные методы его идентификации, в результате чего была установлена липидная природа образующегося цитотоксического агента, названного *липидным радиотоксином* (ЛРТ). Оказалось, что ЛРТ обнаруживается в первые часы после облучения животных не только в печени, но и в других органах: в тонкой кишке, семенниках, почках, желудке, в крови. Подобные эффекты обнаружены также при облучении растений и микроорганизмов.

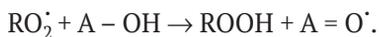
Как выяснилось, ЛРТ представляют собой лабильный комплекс продуктов окисления ненасыщенных жирных кислот: гидроперекисей, эпоксидов, альдегидов и кетонов. Было показано, что ЛРТ вызывают не только гемолиз, но и ряд реакций, характерных для лучевого поражения – торможение клеточного деления, нарушение кроветворения, повреждения хромосомного аппарата некоторых объектов и т. д. В связи с этим ЛРТ был назван *естественным радиомиметиком*, т. е. агентом, имитирующим биологическое действие ионизирующих излучений.

С целью изучения удельного значения вклада в поражающее действие каждого из веществ, изменяющихся после облучения в печени крыс (холин, хиноны, гистамин, продукты автолиза, ЛРТ), Ю. Б. Кудряшов изучал их взаимоотношение после экзогенного введения. При этом оказалось, что введение экстрагированных из облученных тканей ЛРТ интактным животным вызывало у них фазные изменения хинонов и всех других радиотоксинов, тогда как после инъекции хинонов или любого другого радиотоксина ЛРТ не образовывались. На этом основании ЛРТ были названы *первичными радиотоксинами*, а все остальные – *вторичными*.

Как же первичные радиотоксины участвуют в развитии начальных пусковых радиобиологических эффектов?

Согласно выдвинутой Б. Н. Тарусовым и Н. М. Эмануэлем концепции, решающую роль в первичных процессах лучевого поражения играют цепные окислительные реакции свободно-радикального типа, наиболее подходящим субстратом для которых являются липиды. Так как липиды являются структурными элементами клеточных мембран, то вследствие их поражения нарушается регуляция химизма живой клетки вплоть до уровня, несовместимого с жизнью.

Возникновению цепных реакций способствует вызываемое облучением разрушение или ингибирование природных антиокислительных (антиоксидантных) систем, которые в клетках необлученных организмов предохраняют липиды от самопроизвольного окисления. Повышенный уровень антиокислительной активности липидов характеризуется: 1) увеличением относительного количества полярных фракций фосфолипидов (фосфатидилинозита и фосфатидилсерина) в мембранах клеточных органелл; 2) замедлением выхода и накопления наиболее окисляющихся фракций липидов. Главную роль в реакциях окисления органических соединений, как теперь известно, играют перекисные радикалы $RO_2\cdot$. Молекулы антиоксидантов реагируют с этими радикалами с образованием малоактивных радикалов молекул антиоксидантов, не способных энергично продолжать цепь. Поэтому реакция окисления замедляется или останавливается:



Окислительные процессы, развивающиеся в норме на низком уровне в липидных фазах клеток и находящиеся в стационарном режиме, в результате действия ионизирующей радиации выходят в нестационарный режим и развиваются с самоускорением. Выход реакции окисления в нестационарный режим обуславливается радиационным разрушением в клетке естественных антиокислителей, в первую очередь фосфолипидов (Б. Н. Тарусов, 1966).

В рамках этой концепции под ЛРТ следует понимать продукты окисления ненасыщенных высших жирных кислот, всегда присутствующих в тканях. Под влиянием облучения их содержание лишь увеличивается вследствие поражения антиоксидантов, что способствует развитию самоускоряющихся окислительных реакций радикального типа. В этом, согласно точке зрения авторов данной гипотезы, и состоит участие ЛРТ в зарождении и развитии первичных механизмов лучевого поражения.

В качестве доказательства справедливости отстаиваемой гипотезы Ю. Б. Кудряшов приводит следующие экспериментальные фак-

ты: 1) обнаружение в момент облучения ЛРТ в свободно-радикальной форме с продолжительностью жизни радикалов не более 8 мс; 2) усиление радиоллиза каротина радикалами продуктов окисления ненасыщенных жирных кислот, образующимися при облучении системы «каротин – жирные кислоты»; 3) возможность защиты от интоксикации, вызванной инъекцией ЛРТ, эффективными радиопротекторами, и ее усиление кислородом.

Концепция цепных реакций не противоречит теории попаданий и мишени. Если теория мишени рассматривает элементарные первичные события абсорбции энергии, то гипотеза цепных реакций стремится описать круг последующих явлений, развивающихся после этих событий. Если первая теория ограничивается чисто формальным количественным анализом дозовых кривых, то вторая, исходя из представлений об определяющей роли радиотоксинов, приводит в качестве доказательств результаты качественных экспериментов. Если диапазон применения теории мишени ограничен относительно простыми биологическими объектами и она, как отмечалось, непригодна для анализа радиационных эффектов у многоклеточных организмов, то радиотоксическая гипотеза претендует, прежде всего, на интерпретацию последних. И, наконец, легко заметить, что концепция ЛРТ и цепных реакций постулирует наличие мишеней в виде определенных фракций липидов, ибо именно их первичное поражение якобы способствует развитию всех последующих событий, включая и поражение генетического аппарата.

Анализ современных экспериментальных данных не дает основания для признания данной концепции в качестве универсальной теории биологического действия ионизирующих излучений: 1) цепные разветвленные реакции *in vivo* пока еще не зарегистрированы, а возможность их развития и длительного протекания без обрыва цепи в живой метаболизирующей многокомпонентной структурированной системе вообще маловероятна; 2) накопление и количество ЛРТ не зависит от ЛПЭ, тогда как ЛПЭ, как известно, в основном определяет ОБЭ ионизирующих излучений; 3) пока отсутствуют четкие количественные временные характеристики зависимости эффекта от интенсивности образования даже ЛРТ при разных дозах излучения, не говоря уже обо всех других веществах, именуемых радиотоксинами.

Таким образом, гипотезу первичных радиотоксинов и теорию цепных реакций следует рассматривать лишь как попытку объяснить одно звено в сложном патогенетическом комплексе лучевых реакций, удельную роль которого еще предстоит оценить в качественном и особенно в количественном отношении.

4.5. СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Для того чтобы иметь какую-то общую динамическую схему развития взаимосвязанных процессов, возникающих в клетке под влиянием поглощения энергии ее многочисленными структурами, структурно-метаболическая гипотеза биологического действия ионизирующих излучений пытается обобщить огромный экспериментальный материал на молекулярном и клеточном уровнях.

В основе этой гипотезы лежит идея о том, что вслед за физическим поглощением энергии в клетке не только развиваются чисто радиационно-химические процессы, но и, благодаря включению *биохимических механизмов усиления*, возникают дополнительные высокорезонансные продукты, приводящие к повреждению биологически важных макромолекул и к образованию *низкомолекулярных токсических метаболитов*.

В рамках данной гипотезы решающее значение отводится не только радиационному поражению ядерных макромолекул, но и нарушениям цитоплазматических структур, нормальное функционирование которых (а следовательно, и клетки в целом) осуществляется благодаря присущей им строгой упорядоченности. Повреждение такой строго упорядоченной и скоординированной системы в одном или нескольких звеньях, усугубляемое упомянутым биохимическим механизмом усиления, приводит к нарушениям мембран и сопряжения важных метаболических процессов, активации ферментов, расстройству систем регуляции и прочим тяжелым последствиям.

В качестве токсических метаболитов особая роль, как и в предыдущей гипотезе, придается *первичным радиотоксинам* (ПРТ), которыми «...называют вещества, образующиеся в клетках облученных организмов тотчас или в ближайшие часы после облучения и обладающие свойством вызывать основные радиобиологические эффекты при действии на клетки или организмы...» (А. М. Кузин, 1970).

Множество радиотоксинов, образующихся на поздних стадиях лучевого поражения, в отличие от ПРТ, имеют в рамках гипотезы *вторичное* происхождение, и, хотя им и отводится важная роль в исходе поражения организма, они не существенны для понимания первичных процессов.

Полагают, что ПРТ – это комплекс веществ, обладающих близкими свойствами, хотя и относящихся к разным классам химических соединений. Некоторые из них всегда содержатся в нормальной клетке, но в меньшем количестве, возрастающем значительно выше нормы в ре-

зультате радиационно-химических процессов; другие, вследствие тех же процессов, образуются заново.

Многолетними работами А. М. Кузина и его сотрудников показано, что в водных или спиртово-водных вытяжках из облученных растительных объектов увеличивается содержание веществ, которые идентифицированы как *хиноны* или *ортохиноны*. Эти же данные свидетельствуют о том, что зависимость концентрации хинонов от дозы и от времени после облучения носят экспоненциальный характер. Основываясь на результатах многочисленных экспериментов, постулируется следующее: 1) образование ПРТ начинается в момент облучения, т. е. это один из первичных процессов, возникающих при действии радиации на биологический объект; 2) образование ПРТ продолжается и после облучения вследствие активации ферментных систем окисления, что является примером реализации механизма биохимического усиления начальных процессов.

Основные причины возможности экспоненциального нарастания концентрации ПРТ с дозой облучения и со временем авторы видят в начальной активации ферментов, в первую очередь липоксидаз, полифенолоксидаз и пероксидаз.

На основании роли ПРТ в формировании поражения развитие острого лучевого поражения организма представляется следующим образом:

1) поглощение энергии излучения водой, белками, липопротеидами и другими веществами клетки. Образование активных радикалов, ионов, возбужденных состояний молекул;

2) возникновение первичных радиационно-химических реакций в присутствии кислорода, преимущественно реакций радиационного окисления (кислородный эффект). Образование следов перекисей, свободнорадикальных семихинонов;

3) сопряжение первичных радиационно-химических процессов с активацией ферментативных реакций окисления (за счет изменения структуры фермента, повреждения мембран и т. п.);

4) усиление и искажение ферментативных окислительных процессов, ведущих к нарастанию содержания химически и биологически активных веществ: свободнорадикальных семихинонов, хинонов, перекисей ненасыщенных жирных кислот и др. Все эти вещества, обладающие способностью активно реагировать с ДНК и ДНП и воздействовать на внутренние мембраны клеток, объединяются под общим названием *первичные радиотоксины*. Уровень ПРТ в каждый данный момент обусловлен активностью ферментных систем, наличием

предшественников и скоростью распада, связывания и удаления радиотоксинов;

5) диффузия радиотоксинов к хромосомам и химическое взаимодействие их с ДНК (формирование цитогенетических эффектов). Вероятность такого взаимодействия зависит от места образования ПРТ (она будет максимальной при возникновении радиотоксинов непосредственно в клеточном ядре и наименьшей при их образовании на периферии клетки), от перехвата другими веществами, проницаемости мембран и защищенности ДНК белками, т. е. от стадии клеточного цикла. Реакция ПРТ с ДНК будет легче осуществляться в участках, которые в данный момент наименее защищены гистонами, т. е. находятся в состоянии, подготовленном для транскрипции;

6) диффузия ПРТ к мембранам, взаимодействие с ними и нарушение их свойств. Следствием этого является, например, выход лизирующих ферментов из лизосом (ДНК-аза, РНК-аза, протеазы и др.) или нарушение сопряженных реакций окислительного фосфорилирования из-за повреждения митохондриальных мембран;

7) развитие *вторичных* процессов, являющихся следствием изменения запаса информации, заключенной в ДНК, и нарушения механизмов ее передачи, изменения сорбируемости и проницаемости клеточных мембран, изменения активности ферментных систем (формирование *вторичных радиотоксинов*);

8) появление видимых, обычно регистрируемых, радиационных эффектов как следствие развития перечисленных вторичных процессов.

Картина получается в значительной степени сходной со схемой развития лучевого эффекта по гипотезе первичных радиотоксинов. И в то же время между этими гипотезами можно отметить существенное различие. Структурно-метаболическая гипотеза пытается рассмотреть участие радиотоксинов во всем многообразии лучевых реакций организма вплоть до отдаленных последствий, тогда как в рамках гипотезы ПРТ рассматривается лучевой токсический эффект, преимущественно обусловленный возникновением ЛРТ и не претендующий на объяснение конкретных лучевых реакций.

Заканчивая изложение основ структурно-метаболической гипотезы, следует указать на сформулированные А. М. Кузиным (1970) шесть общих принципов, на которых она основана.

1. Дискретный характер передачи энергии ионизирующих излучений веществу клетки.

2. Прямое и не прямое (косвенное, дистанционное) действие радиации на молекулы и структуры клетки, ответственные за тот или иной радиационный эффект.

3. Микрогетерогенная структура и метаболическая организация клетки и неоднозначность функций различных структур.

4. Макромолекулярная матричная система хранения и передачи метаболической и генетической информации, лежащей в основе самоуправления жизнедеятельностью клетки.

5. Единство клетки и взаимосвязь всех ее структур и обменных процессов как необходимые условия существования этой простейшей формы жизни.

6. Формирование во времени любого радиобиологического эффекта.

Совокупностью изложенных в этих принципах факторов объясняется и основной радиобиологический парадокс. Легко заметить, что два первых принципа полностью отражают первое положение принципа попадания (в его современном виде), а три следующих – второе положение, отличаясь от него, однако, признанием множественности клеточных структур. Очень важным является последний принцип – формирование повреждения во времени, его кинетика, которой придается большое значение в рамках стохастической гипотезы.

По существу, основные положения структурно-метаболической и стохастической гипотез сходны. Различие в том, что стохастическая гипотеза, оперируя количественными категориями при анализе дозных кривых, лишь намечает пути качественной интерпретации конкретных радиобиологических явлений, тогда как структурно-метаболическая гипотеза стремится с чисто качественных позиций последовательно описать кинетику радиационного поражения клетки и организма, отводя решающую роль токсическому компоненту.

Структурно-метаболическая гипотеза не может быть признана в качестве универсальной теории биологического действия излучения по ряду причин:

1) нет убедительных экспериментальных подтверждений наличия причинно-следственных отношений между накоплением ПРТ в данном объекте и исходом его поражения;

2) не ясно, исчерпывается ли список ПРТ хинонами и липидными радиотоксинами, даже если признавать их важную роль в первичных процессах лучевого поражения.

Вместе с тем стоит еще раз отметить большую прогрессивную роль постоянно отстаиваемых структурно-метаболической гипотезой

принципов признания решающего значения в первичных процессах лучевого поражения нарушения характерной для клетки в целом строгой упорядоченности и структурированности в любом ее звене.

Что касается роли в первичных процессах радиобиологического эффекта радиотоксинов вообще и конкретных ПРТ в частности, то этот вопрос пока еще далек от своего разрешения как в количественном, так и в качественном аспекте.

Таким образом, решение проблемы создания общей теории механизма биологического действия ионизирующих излучений невозможно без признания решающей роли совокупности массы повреждений в отдельных звеньях многокомпонентной и строго упорядоченной в структурном и функциональном отношении динамической системы, каковой является живая клетка, а тем более многоклеточный организм в целом.

В этом плане весьма привлекательны соответствующие представления стохастической и структурно-метаболической гипотез, тем более что они связывают первичные процессы с исходом лучевого поражения объектов на всех уровнях биологической организации.

5. ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в настоящее время самостоятельных направлений современной радиобиологии и экологии является *радиационная экология*. Ее основная задача – изучение влияния на биосферу в целом и на показатели здоровья человеческой популяции в частности, радиационных факторов окружающей среды, возможностей предотвращения или хотя бы ограничения вредного действия радиации на живые организмы, включая человека. Значимость связанных с этим проблем непрерывно возрастает в связи с расширяющимся применением источников ионизирующих излучений, увеличением объема захоронения радиоактивных отходов, загрязнением среды в результате радиационных аварий. Опасны как недооценка реально существующего риска радиационных воздействий для здоровья и жизни человека в связи с изменением естественного радиационного фона, так и неоправданная радиофобия, мешающая разумному использованию ядерной энергии на благо людей.

Под *радиационным фоном* подразумевают ионизирующее излучение различного происхождения, постоянно воздействующее на человека. Принято различать естественный, технологически измененный естественный и искусственный радиационный фон.

Естественный (природный) радиационный фон – ионизирующее излучение, состоящее из космического излучения, излучения естественных радиоактивных веществ, находящихся в земных породах, воде, воздухе, и излучения естественных радионуклидов, содержащихся в растительном и животном мире и в организме человека.

Технологически измененный естественный радиационный фон формируется за счет излучений естественных радионуклидов, извлеченных

из недр Земли вместе с полезными ископаемыми или содержащихся в строительных материалах.

Искусственный радиационный фон является результатом загрязнения окружающей среды искусственными радионуклидами при испытаниях ядерного оружия, а также за счет выброса атомными электростанциями благородных газов, углерода и трития.

Основную часть облучения население земного шара получает от естественных источников радиации. Искусственный радиационный фон составляет в среднем 1–3 % естественного радиационного фона.

Мерой радиационного фона на местности является мощность экспозиционной дозы, а мерой оценки влияния на человека – годовая эффективная эквивалентная доза.

Среднегодовая эффективная доза облучения населения Земли составляет около 2,4 мЗв, для США \approx 3,6 мЗв, в Великобритании – около 2,5 мЗв.

5.1. ЕСТЕСТВЕННЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ ФОН

Более 5/6 годовой эффективной эквивалентной дозы, получаемой населением, происходит от земных источников радиации, а остальную часть в формирование дозы от естественных источников ионизирующих излучений вносят космические лучи.

Космическое излучение имеет три источника своего происхождения:

1) радиационные пояса Земли – циркулирующие вокруг Земли слои заряженных частиц (пояса Ван Аллена);

2) галактическая радиация отдаленных районов космоса вне Солнечной системы и даже вне нашей галактики (по гипотезе И. С. Шкловского, из туманностей, возникших в результате вспышек сверхновых звезд);

3) так называемые солнечные корпускулярные события.

Радиационные пояса Земли являются источником радиационной опасности лишь при космических полетах.

Высокоэнергетические частицы галактической радиации также не опасны для людей, живущих на земле. Большая часть из них отклоняется под влиянием геомагнитного поля, а остальные формируют первичное космическое излучение, средняя энергия космических частиц которого составляет 10^{10} эВ (максимальная до 10^{19} эВ). Первичное космическое излучение состоит из протонов (92 %), α -частиц (7 %), ядер

атомов лития, бериллия, углерода, азота и кислорода (0,78 %) и ядер атомов с зарядом более 10 (0,22 %).

Определенный вклад в общий поток космических частиц, падающих на поверхность Земли, вносит Солнце – при резком увеличении солнечной активности возможно нарастание интенсивности первичного космического излучения на 4–100 %.

При падении космических частиц на поверхность Земли происходит их взаимодействие с атомами и молекулами атмосферы. Возникает вторичное космическое излучение, которое состоит из электронов, нейтронов, мезонов и фотонов. По мере приближения к поверхности Земли интенсивность первичного космического излучения уменьшается; интенсивность вторичного излучения достигает максимума на высоте 20–30 км; на меньшей высоте процессы поглощения этого вида излучения оказываются преобладающими над процессами его генерирования. На уровне моря интенсивность первичного излучения составляет около 0,05 % первоначальной величины. Вторичное же излучение состоит из мезонов (80 %) и электронов (20 %). Следует отметить, что уровень космического излучения в определенной степени зависит от геомагнитной широты, возрастая от экватора к полюсам (на уровне моря до 14 %). Наконец, имеет место барометрический эффект, сущность которого заключается в том, что повышение атмосферного давления приводит к уменьшению космического фона (0,35 % на 1 мм рт. ст.).

Люди, живущие на уровне моря, из-за космических лучей получают в среднем 300 мкЗв в год. Для людей, живущих на уровне выше 2000 м над уровнем моря, эта величина в несколько раз больше.

Природная радиоактивность обусловлена радиоактивными изотопами естественного происхождения, присутствующими во всех оболочках Земли: литосфере, гидросфере, атмосфере и биосфере. Сохранившиеся на нашей планете радиоактивные элементы (часть элементов, имеющих период полураспада до 10^8 лет, к настоящему времени распалась) условно могут быть разделены на 3 группы:

1) радиоактивные изотопы, входящие в состав радиоактивных семейств, родоначальниками которых являются уран (^{238}U), торий (^{232}Th) и актиноуран (^{235}AcU);

2) генетически не связанные с ними радиоактивные элементы: калий (^{40}K); кальций (^{48}Ca); рубидий (^{87}Rb) и др.;

3) радиоактивные изотопы, непрерывно возникающие на Земле в результате ядерных реакций под воздействием космических лучей. Наиболее важные из них – углерод (^{14}C) и тритий (^3H).

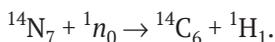
Количество радиоактивных элементов, содержащихся в *почвах*, в значительной степени определяется концентрацией радиоактивных веществ в материнской породе. Глинистые почвы за счет высокого содержания коллоидных фракций, хорошо сорбирующих и удерживающих радиоактивные изотопы, всегда богаче радиоактивными элементами, чем песчаные. Как правило, в почве отсутствует равновесие между предшественником и дочерним нуклидом вследствие их неодинаковых химических свойств. Вместе с тем повсюду отмечается избыточное (по отношению к ^{226}Ra) количество ^{210}Pb в верхнем горизонте почв (0–5 см). Основная причина накопления ^{210}Pb – атмосферные выпадения.

В отдельных районах земного шара отмечаются зоны с повышенным содержанием радиоактивных элементов в горных породах и почвах. Так, в Индии, в штате Керала, где проживает 100 000 человек, в породе отмечается высокое (до 0,1 %) содержание тория и его дочерних продуктов. В штате Рио-де-Жанейро (Бразилия), где проживает до 50 000 человек, в районе монацитовых песков содержание ThO_2 в песках достигает 6,15 %. Например, жители бразильского городка Гуарупари (13 000 чел.) получают годовую дозу радиации, в 26 раз превосходящую дозу среднего европейца. Ежегодно около 30 000 туристов приезжают на отдых в этот курортный город. Никто из них не подозревает, что за час пребывания на пляже каждый получает в 250 раз больше облучения от тория, радона и их дочерних радионуклидов, чем тот же отдыхающий на пляжах Неаполя или Черного моря.

Средняя эквивалентная доза внешнего облучения, которую человек получает за год от земных источников радиации, составляет примерно 350 мкЗв, т. е. чуть больше, чем от космического излучения на уровне моря.

Естественная радиоактивность *воздуха* обусловлена: 1) наличием радиоактивных изотопов, возникающих в атмосфере в результате воздействия космического излучения; 2) эманацией радиоактивных газов в атмосферу из верхних слоев коры и их дочерних продуктов; 3) поступлением радиоактивных изотопов в результате жизнедеятельности человека и т. д.

Радиоактивные изотопы, возникающие под воздействием космического излучения, обязаны своим происхождением вторичному космическому излучению, имеющему в своем составе нейтроны различных энергий. Большая часть нейтронов, взаимодействуя с ядрами азота воздуха, дает начало радиоактивному углероду ^{14}C , период полураспада которого равен 5568 лет:



Следует отметить, что подобного рода процессы наблюдаются только на высоте 9000 м над уровнем моря.

В результате воздействия космического излучения на азот атмосферы на нашей планете ежегодно возникает около $10 \text{ кг } ^{14}\text{C}$, а общее количество его в атмосфере планеты составляет около 80 т. Если считать, что интенсивность космического излучения была постоянной в течение последних 30 000 лет, то в настоящее время имеется равновесие между процессами образования радиоактивного углерода и его распада. Однако в результате испытаний ядерного оружия, которое сопровождалось возникновением дополнительного количества радиоактивного углерода, общее количество его в биосфере несколько возросло. При атомных взрывах образуются продукты деления ядерного горючего, так называемые осколки деления, и некоторое количество самих расщепляющихся материалов. Осколки деления – сложная смесь радиоактивных веществ, образующихся при делении атомных ядер.

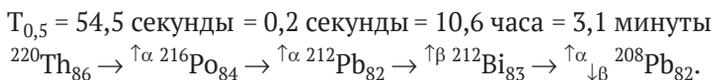
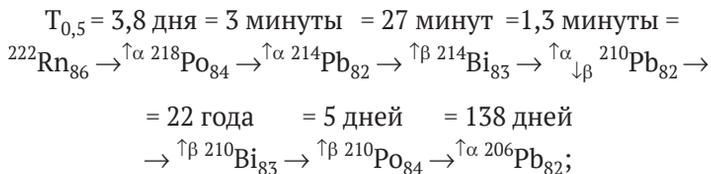
Наиболее потенциально опасными осколками, ввиду их активного включения в биологический цикл и большого периода полураспада, считают ^{90}Sr и ^{137}Cs .

Наведенная активность возникает также при захвате нейтронов деления и медленных нейтронов ядрами атомов элементов, входящих в состав воздуха, почвы или воды. При этом образуются такие радиоактивные изотопы, как ^{24}Na , ^{27}Mg , ^{31}Si , ^{32}P и др., имеющие короткие периоды полураспада (от нескольких минут до нескольких дней).

Другим радиоактивным изотопом, возникающим под воздействием космического излучения, является тритий (^3H). Его образование протекает главным образом по реакциям $^{14}\text{N}(n, ^3\text{H})^{12}\text{C}$; $^{16}\text{O}(n, ^3\text{H})^{14}\text{O}$. Так же, как и для ^{14}C , содержание трития в окружающей среде в целом постоянно и очень мало, достигая отношения к стабильному изотопу водорода 10^{-14} .

В результате непрерывного поступления газов из грунта (эманация газа с изотопами) в атмосферу наибольшие концентрации их обнаруживаются в приземном слое. Например, распыленные в природе радий и торий, постоянно распадаясь, выделяют газообразные нуклиды – радон-222 и торон-220 – невидимый, без цвета и запаха тяжелый газ (в 7,5 раза тяжелее воздуха). Они представляют собой короткоживущие радионуклиды, в основном α -излучатели. Радон, при всех прочих равных условиях, имеет большую возможность выхода в атмосферу по сравнению с тороном, так как период его полураспада составляет 3,8 сут, тогда как для торона он равен 54 с. Долгое время им не придавали большого значения в облучении человека. Распадаясь, они, в свою

очередь, дают цепь радиоактивных дочерних элементов, в основном тоже короткоживущих α -нуклидов:



Благодаря постоянному присутствию этих газов в окружающем воздухе при дыхании они достаточно сильно облучают поверхности легочных трахей и альвеол, постоянно действуют на поверхность кожи. Когда были проведены соответствующие расчеты, оказалось (учитывая эффективность действия высокоэнергетичных α -частиц), что их вклад в среднюю эффективную дозу превышает вклад всех других компонентов естественного радиационного фона.

Согласно оценкам НКДАР ООН, радон вместе со своими дочерними продуктами радиоактивного распада ответствен примерно за 75 % годовой эффективной эквивалентной дозы облучения, получаемой населением от земных источников радиации, и примерно за половину этой дозы от всех естественных источников радиации. Большую часть этой дозы человек получает от радионуклидов, попавших в его организм вместе с вдыхаемым воздухом, особенно в непроветриваемых помещениях.

Эффективная эквивалентная доза облучения от радона и его дочерних продуктов составляет в среднем около 1 мЗв/год, т. е. около половины всей годовой дозы от всех естественных источников радиации.

Содержание радиоактивных веществ в *природных водах* зависит от условий их формирования.

Метеорные воды обычно малоактивны. Они содержат следы ${}^3\text{H}$, ${}^{14}\text{C}$, ${}^7\text{Be}$, возникающих в результате взаимодействия космического излучения с атомами и молекулами атмосферного воздуха, а также ${}^{40}\text{K}$, ${}^{238}\text{U}$, которые входят в состав растворимых солей, попадающих в атмосферу в связи с ветровой эрозией земной поверхности.

Радиоактивность подземных вод зависит от условий их нахождения. Воды первого водоносного горизонта имеют меньшую радиоактивность, чем воды, глубоко залегающие и более минерализованные. Имеет место пропорциональное увеличение удельной активности

с нарастанием общей концентрации солей. Радиоактивность подземных вод в основном обусловлена присутствием ^{40}K , ^{226}Ra , ^{222}Rn .

Радиоактивность воды открытых водоемов суши зависит от химического состава пород и климатических условий. Радиоактивность речной воды обусловлена в основном присутствием ^{40}K , ^{226}Ra . Особенно высока радиоактивность солевых озер.

Воды морей и океанов в зависимости от гидрологических и климатических условий имеют различную характеристику по солевому составу. Определенные колебания обнаруживаются и в составе радиоактивных веществ.

Радиоактивность *растительного и животного мира* обусловлена практически всеми теми радиоактивными изотопами, которые встречаются в природе, причем все они могут быть условно разделены на 2 группы. К одной группе, сравнительно малочисленной, следует отнести такие радиоактивные изотопы, которые находятся в смеси со стабильными элементами, активно участвующими в обмене веществ и обеспечивающими функционирование всех органов и систем живой материи (например, ^{40}K , ^{14}C , ^3H). В связи с этим уровень содержания этой группы изотопов в организмах зависит от степени накопления стабильных элементов. Например, в горохе содержится 0,9 % калия, а в сливочном масле – 0,014 %, поэтому удельная активность гороха за счет ^{40}K примерно в 74 раза выше, чем таковая сливочного масла. Другие радиоактивные изотопы (например, ^{238}U , ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{210}Pb , ^{210}Po) могут быть отнесены в такую группу, значимость которой в обменных процессах в настоящее время недостаточно изучена.

Главным источником поступления в организм человека естественных радиоактивных веществ является рацион, в котором преобладают продукты растительного происхождения.

Радиоактивность *тела человека* обусловлена присутствием в организме всех тех радиоактивных изотопов, которые встречаются в биосфере. Радиоактивность всего ряда урана и тория с дочерними продуктами довольно высока, однако уровень радиоактивности в отдельных органах и тканях тела человека определяется в первую очередь присутствием изотопов тех элементов, которые обязательно входят в состав живых структур и без которых немислимо существование организма. Это калий, углерод и водород.

Суммарное содержание K^+ в организме взрослого человека (весом 70 кг) составляет 0,19 % (130 г). Особенно богаты калием ткани и органы, обладающие высокой функциональной активностью. К их числу относятся: скелетная мускулатура, нервная ткань, сердце, печень,

селезенка и др. Больше всего калия содержится в мышечной ткани. Ввиду того, что ^{40}K встречается в природе в смеси со стабильными изотопами в количестве 0,0119 %, удельная радиоактивность органов и тканей тела человека по ^{40}K определяется содержанием в них стабильного изотопа.

Как показали результаты многих исследований, содержание K^+ , а следовательно и ^{40}K , в организме человека зависит от пола, возраста, массы тела, характера мышечной деятельности и т. д. У мужчин содержание K^+ в мышцах обычно выше, чем у женщин, большие концентрации K^+ обнаруживаются у лиц, выполняющих тяжелую физическую работу. Дистрофические изменения в тканях при старении организма сопровождаются снижением уровня калия.

В среднем человек получает около 180 мкЗв/год за счет ^{40}K .

Общее содержание углерода в теле взрослого человека достигает 18 %, т. е. около 12,6 кг. Учитывая равномерное распределение углерода в тканях, можно считать, что удельная радиоактивность их по ^{14}C примерно одинакова.

Количество трития в организме практически постоянно и определяется содержанием стабильного изотопа (около 10,2 % в мышцах и 6,4 % в костях). Удельная активность мягких тканей тела человека за счет трития примерно на два порядка ниже таковой по ^{40}K и ^{14}C .

Биологическая роль присутствующих в организме в ничтожно малых количествах радиоактивных изотопов, условно относимых ко второй группе, до сих пор не известна. Однако с колебаниями их удельной радиоактивности в тканях необходимо считаться. Например, с воздухом в легкие человека в течение суток поступает около 0,02 нКи ^{210}Po ; у человека, выкуривающего одну пачку сигарет в сутки, в легкие поступает до 2 нКи ^{210}Po .

Как уже упоминалось выше, основным источником радиоактивных элементов, поступающих в организм человека, являются пищевые продукты. Вода в этом отношении имеет второстепенное значение, и только в случае повышения активности по радию до $1 \cdot 10^{-12}$ Ки/л и более обнаруживается ее определенная роль в формировании радиоактивности тела человека.

Радиоактивные вещества рассеяны в биосфере и повсеместно присутствуют в земных породах, воде, воздухе, пищевых продуктах и теле человека. Важность этого явления в первую очередь обусловлена теми дозами фонового облучения, которому подвергается население нашей планеты.

5.2. ФОНОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА

В зависимости от положения источников ионизирующих излучений фоновое облучение человека подразделяется на *внешнее* и *внутреннее*.

К источникам *внешнего* облучения относятся космические лучи, γ -излучение радиоактивных веществ, содержащихся в породах, почве и строительных материалах, в воздухе. Считается, что β -излучение в этом случае можно не учитывать в связи с тем, что уровень ионизации воздуха за счет β -частиц невысок, а эффективный телесный угол облучения менее 2π . Органические вещества на поверхности земли, а также облицовочные материалы в помещениях, которые обладают малой удельной β -активностью, поглощают β -потoki от минералов и строительных конструкций.

Излучение естественных радиоактивных веществ, содержащихся в атмосфере, вызывает ионизацию воздуха примерно на 2 порядка меньше по сравнению с γ -излучением пород и почвы, поэтому оно имеет ничтожный вклад в суммарный эффект.

Внутреннее облучение организма человека создается за счет ^{40}K , ^{14}C , ^{226}Ra , ^{222}Rn , ^{210}Po и других радиоактивных элементов, содержащихся в организме. При вычислении мощности дозы, создаваемой тем или иным изотопом, исходят из средних количеств содержания их в теле стандартного человека.

Годовые дозы ионизирующей радиации естественного происхождения, оказывающие воздействие на гонады, кости и костный мозг, по данным научного комитета ООН по изучению действия радиации на организм человека, в сумме по внешнему и внутреннему облучению составляют: гонады – 993 мкЗв/год; остеоциты – 986 мкЗв/год; костный мозг – 853,3 мкЗв/год.

Суммарная мощность поглощенной дозы, создаваемая в большинстве органов и тканей человека от источников естественного излучения, довольно сильно варьирует в разных районах земного шара (от 0,7 до 3,5 мЗв/год). Вместе с тем, например, в штате Керала (Индия) около 100 000 чел. постоянно проживают при уровне облучения от 13 и до 116,4 мЗв/год. Работающие в этих районах специальные медицинские группы пока не дали оснований считать, что состояние здоровья населения по каким-либо демографическим показателям существенно отличается от адекватных контрольных групп.

В среднем мощность эффективной эквивалентной дозы составляет для усредненного жителя нашей планеты 2,4 мЗв/год (0,28 мкЗв/ч).

Современная геология и космогония утверждают, что в период истории развития человека величина естественного радиационного фона не претерпела существенных изменений. Поэтому можно считать, что облучение, которому человечество подвергалось в течение десятков тысячелетий, является безопасным, так как в результате естественного отбора человек к нему приспособился.

При загрязнении внешней среды радиоактивными продуктами в результате испытаний ядерного оружия или в процессе поступления в нее радиоактивных отходов возникают условия дополнительного внешнего и внутреннего облучения населения свыше тех доз, которые обусловлены естественным радиационным фоном. Дополнительное облучение может иметь место в случае накопления радиоактивных веществ на поверхности земли, при этом, в основном, доза облучения будет обусловлена γ -излучателями или прохождением над населенным районом радиоактивного облака. Дополнительное внутреннее облучение возможно при попадании радиоактивных веществ в организм при вдыхании загрязненного воздуха и алиментарным путем: при использовании загрязненных радиоактивными веществами воды и пищевых продуктов.

После запрещения испытаний ядерного оружия в трех средах (1963 г.) в течение последующих 4 лет уровень радиоактивных выпадов снизился более чем в 30 раз. Начиная с 1973 г. значимость выпадов, обусловленных взрывами, произведенными Китаем и Францией, начинает преобладать.

Расчеты, основанные на концепции линейной зависимости и беспороговости канцерогенного действия ионизирующей радиации, показали, что за 1963–1975 гг. дозовые нагрузки за счет глобальных выпадений могли вызвать около 4000 дополнительных случаев смерти за счет индуцированных облучением новообразований, т. е. не достигая 1/1000 доли от смертности, обусловленной спонтанной заболеваемостью раком.

Оценивая генетические последствия от популяционной дозы за 1963–1975 гг. для двух поколений, большинство ученых считают, что они составят сотую долю процента от уровня спонтанных мутаций.

Таким образом, вклад облучения за счет глобальных выпадений в смертность от злокачественных новообразований и дополнительное появление наследуемых аномалий человека ничтожен. Вместе с тем имеющиеся данные исследований свидетельствуют о своевременности запрещения испытаний ядерного оружия в трех средах.

5.3. ДОЗОВЫЕ ПРЕДЕЛЫ ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

По мере накопления и уточнения сведений о биологическом действии ионизирующей радиации на протяжении нескольких десятилетий допустимые уровни внешнего облучения человека постепенно снижались:

- 1) В. Роллинз (1902) – *безопасная* доза – 10 Р/сут;
- 2) Г. Матчеллер (1925) – *толерантная (переносимая)* доза – 100 мР/сут;
- 3) Международная комиссия по защите от рентгеновского излучения и радия (1934) – *толерантная* доза – 200 мР/сут;
- 4) Международная комиссия по защите от рентгеновского излучения и радия (1936) – *толерантная* доза – 100 мР/сут;

5) в связи с получением и накоплением научных сведений об отдаленных последствиях облучения и кумулятивном эффекте при действии радиации Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) (1948) рекомендует заменить термин «толерантная доза» на более осторожный – *предельно допустимая доза (ПДД)* – 50 мР/сут;

6) накопленные в дальнейшем экспериментальные материалы исследований в области радиационной генетики позволили прийти к заключению об отсутствии порога действия ионизирующих излучений. Было установлено, что доза, удваивающая спонтанные мутации у человека, находится в пределах 10–100 бэр. Исходя из генетической опасности ионизирующих излучений, в конце 1958 г. МКРЗ, а в 1959 г. Международный конгресс радиологов приняли решение об утверждении новых *предельно допустимых уровней* облучения (ПДУ) – 100 мР/нед (≈ 17 мР/сут). Таким образом, за период с 1934 по 1959 гг. предельно допустимые уровни были трижды пересмотрены и снижены в 12 раз;

7) в последующие десятилетия имело место дальнейшее уточнение отдельных положений системы радиационной безопасности. На основании этих материалов, а также данных советских исследователей Национальная комиссия по радиационной защите в СССР разработала «Нормы радиационной безопасности (НРБ-69)», которые были пересмотрены и в законодательном порядке утверждены в 1976 г. (НРБ-76).

В этом документе, в котором нашли отражение рекомендации 26-й публикации МКРЗ (1977), *отсутствует предел дозы для всего населения*. Обусловлено это тем, что сохранение предела дозы для населения можно было бы расценивать как признание приемлемости более высоких по сравнению с реальными значениями доз облучения всего населения на сегодняшний день. Для лиц же, работающих с излучением, задачи радиационной защиты, по мнению МКРЗ, определяются

не только тем, чтобы не допустить превышения установленных пределов при облучении, но и свести к минимуму вероятность возникновения (риск) отдаленных соматико-стохастических и генетических эффектов. Даже в случаях, когда обычно имеющая место доза излучения ниже установленных пределов, необходимо предусматривать, разрабатывать и постоянно проводить мероприятия по радиационной защите, способствующие поддержанию дозовых нагрузок на таких низких уровнях, каких только возможно достигнуть с учетом экономических и социальных факторов.

Следует заметить, что во всех публикациях МКРЗ, в том числе 103-й, в основу нормирования положена концепция линейности и беспороговости лучевых эффектов. Несмотря на некоторое снижение значений номинальных коэффициентов риска, МКРЗ предлагает сохранить существующие пределы доз для персонала и населения. Вспомним, что злокачественное перерождение клетки определяется в радиобиологии как один из основных соматико-стохастических эффектов облучения при сколь угодно малой дозе. Вероятностным является и процесс полного восстановления исходной структуры ДНК, поскольку нельзя полностью исключить ошибки в процессе репарации. Следовательно, теоретически нельзя исключить и вероятность гибели всего организма от изменений ДНК всего в одной клетке, вызванных несколькими событиями ионизации.

Однако в структуре этих логических рассуждений не учитывается тот факт, что в клетке, помимо репарации, действует и система надзора за структурой ДНК, которая при обнаружении повреждений приводит клетку к апоптозу, инициируемому специальными белками при прохождении данной клеткой сверхточных точек клеточного цикла, расположенных в периодах G_1 и G_2 .

Таким образом, организм имеет несколько уровней защиты от последствий изменений ДНК, вызванных различными причинами, и наряду с упомянутой выше возможностью гибели от нескольких событий ионизации ДНК одной клетки можно говорить о принципиальной возможности снижения вероятности такого процесса до столь низкого уровня, при котором практически существует порог дозы.

В настоящее время нет убедительных экспериментальных данных, на основании которых можно было бы видеть, убывают ли неблагоприятные последствия облучения *линейно* с дозой вплоть до нуля или зависимость «доза – эффект» в области малых доз *нелинейна*, так что существует пороговая доза, ниже которой облучение не причиняет вреда.

В этих условиях регламентация уровней облучения основывается на установлении некоторых предельных значений доз, ниже которых вред, причиняемый облучением, настолько мал, что становится приемлемым как для общества, так и для отдельных людей. Предел дозы выбирают на основе опыта работы. Как было видно из истории нормирования, предел дозы уменьшался несколько раз, пока не остановился на уровне, сохраняющемся практически неизменным с 1955 г., причем прошедшие с тех пор годы мировой практики подтверждают надежность принятых величин.

Тем не менее следует признать далеко не безупречным принятый МКРЗ метод прогноза стохастических последствий низких уровней облучения, основанный на линейной беспороговой концепции. Эта концепция, как уже отмечалось ранее (Р. Моул, 1975), не имеет достаточно-го теоретического обоснования, а принимаемые на ее основе решения носят скорее административный, а не научный характер.

Регламентация предельно допустимых уровней облучения человека ставит своей целью максимальное обеспечение радиационной безопасности при низких уровнях мощности доз и по существу сводится к минимизации отдаленных стохастических эффектов.

6. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ОТ ПОРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Как уже говорилось ранее, впервые эффект химической защиты от поражающего действия ионизирующей радиации был установлен на водных растворах при изучении непрямого эффекта радиации и роли свободных радикалов и перекисей водной среды в первичных лучевых процессах. Исследуя механизмы непрямого действия ионизирующей радиации на растворы ферментов, В. Дейл (1940–1942) показал, что тиомочевина, коллоидальная сера, формиат способны снижать радиолит ферментов. Он предположил, что наблюдаемый эффект защиты осуществляется в результате конкуренции за свободные радикалы воды, возникающие при ее радиолитзе.

На животных эффект химической противолучевой защиты был открыт только в 1949 г., когда Г. Патт с сотрудниками обнаружили, что цистеин защищает крыс от лучевого поражения, а А. Эрве и З. Бак показали на мышах радиозащитное действие цианида. В 1950 г. Г. Лимперс и В. Мошер получили данные о защите мышей тиомочевинной от действия ионизирующей радиации. З. Бак с сотрудниками (1950–1952) опубликовал работы о высоком противолучевом действии на животных цистеина, серотонина, гистамина, триптамина, норадrenalина, тирамина. Все исследованные препараты были эффективными только при введении до облучения, поэтому они получили название *радиопротекторов*, а противолучевая защита – *радиопротективной*.

К 1965 г. было изучено около трех тысяч радиопротекторов, относящихся к разным классам соединений, однако наибольший радиопротективный эффект вызвали представители лишь двух классов: аминотиолов и индолилалкиламинов.

Прежде чем приступить к рассмотрению различных механизмов радиопрофилактического эффекта, необходимо остановиться на принятых в радиобиологии количественных критериях радиомодифицирующего действия того или иного агента.

6.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ КРИТЕРИИ РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА

К модификаторам радиационного эффекта принято относить вещества и агенты как ослабляющие поражающее действие ионизирующего излучения (*эффект защиты*), так и повышающие чувствительность биологического объекта к радиации (*эффект сенсibilизации*). При этом предполагается, что идеальные сенсibilизаторы и протекторы сами по себе не влияют на конечный эффект облучения.

При исследовании радиомодифицирующего эффекта различных соединений и агентов (в том числе и при оценке противолучевой активности радиопротекторов) независимо от избранного показателя поражения используются различные количественные критерии:

1) абсолютная величина разности между значениями показателя в опыте (облучение + модификатор) и контроле (облучение);

2) индекс эффекта (отношение значений показателя в опытной и контрольной группах);

3) коэффициент защиты (КЗ), представляющий собой отношение разности между значениями показателя поражаемости в контроле и опыте к величине поражаемости в контроле;

4) фактор изменения дозы (ФИД) – отношение двух равнозначных по показателям поражаемости доз облучения (как правило, при $LD_{50/30}$) в опыте и контроле.

Величина ФИД (ранее также называвшаяся ФУД – фактор увеличения или фактор уменьшения дозы) является наиболее полной характеристикой эффективности модификатора. Для ее определения нужно располагать дозовыми зависимостями исследуемого эффекта, например кривыми выживания в опыте и контроле.

Согласно общепринятым представлениям, радиопротекторы как бы уменьшают эффективность дозы излучения. Например, если при введении какого-либо протектора перед облучением животных их $LD_{50/30}$ повышается с 5 до 10 Гр, то фактор изменения дозы ФИД = 2,0.

Для упомянутых выше аминотиолов и индолилалкиламинов характерна выраженная зависимость их защитного действия от химической

структуры; даже небольшое изменение последней приводит к ослаблению или утрате защитного эффекта. У индолилалкиламинов диапазон эффективных концентраций значительно превышает таковой у тиолов, причем защитный эффект достигает максимума уже при незначительных концентрациях, в результате чего кривая зависимости степени защиты от дозы препарата достигает максимума очень быстро. Напротив, диапазон эффективных доз тиолов узок, причем защитный эффект, нарастающий с дозой препарата, достигает максимума одновременно с проявлением токсического действия, вызывающего гибель контрольных животных.

ФИД в отношении большинства детерминированных эффектов облучения животных колеблется от 1,2 до 3,0 в зависимости от конкретных использованных протекторов или их сочетаний, а также от критериев оценки.

Эффективность противолучевой защиты установлена на разных видах животных – мышах, крысах, морских свинках, собаках и обезьянах, однако практическое применение протекторов человеком пока весьма ограничено, и эта проблема требует дальнейшей разработки.

6.2. МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ

В основу многочисленных представлений о механизмах защиты неизменно привлекалась идея о снижении радиопротекторами первичных процессов лучевого поражения, т. е. процессов радиолитической модификации воды в период, когда патологические изменения в организме еще не успевают развиться.

Гипотеза *перехвата радикалов*, развитая в работах З. Бака и П. Александера (1955), объясняет радиопрофилактический эффект способностью радиопротекторов вступать в клетке в конкурентные реакции за гидроперекисные радикалы и снижать тем самым дальнейшее развитие первичных лучевых реакций. Инициированный этой идеей ряд гипотез отстаивал точку зрения об общем механизме действия протекторов, состоящем в уменьшении косвенного действия радиации путем перехвата и инактивации свободных радикалов и других активных продуктов радиолитической модификации воды.

Главным противоречием противорадикальному механизму является тот факт, что локальное внутриклеточное содержание протекторов значительно ниже, чем их эффективные концентрации в облучаемых растворах, а способность реагировать с радикалами у них не выше,

чем у различных клеточных метаболитов. Серьезным возражением является также то, что радиочувствительность ферментов, нуклеиновых кислот и других биологически важных соединений резко снижается при переходе от растворов к клетке и организму.

Выяснение механизмов радиопрофилактического эффекта позволяло вести направленный поиск радиозащитных препаратов, и только обилие существовавших гипотез затрудняло выбор единственного пути синтеза новых противолучевых соединений и, скорее всего, свидетельствовало о множественности способов реализации химической защиты биологических объектов.

Неудачными также оказались попытки использовать выводы, полученные на радиационно-химических моделях, для оценки радиобиологических эффектов на клетках, а также на более высокоорганизованных объектах. Неудовлетворенность одним только физико-химическим подходом для объяснения реакции биологических объектов на облучение и механизмов противолучевого эффекта заставляет радиобиологов искать общебиологические закономерности.

Сама идея химической профилактики позволяет предполагать возможность предварительной подготовки системы к облучению.

Современные представления о процессах лучевого поражения послужили основанием для появления различных гипотез об опосредованном механизме радиопрофилактического эффекта. Сюда относятся гипотезы: биохимического шока, комплексного биохимического механизма, эндогенных тиолов, эндогенного фона радиорезистентности, которые являются попытками установить и экспериментально обосновать значимость тех или иных биохимических изменений в организме при радиопрофилактическом эффекте. Согласно этим гипотезам, радиопротектор способен вызывать в биологической системе к моменту облучения такие изменения, которые приводят ее в состояние повышенной радиорезистентности.

В 1964 г. З. Бак и П. Александер предложили гипотезу *биохимического шока*, в соответствии с которой серосодержащие протекторы, различные по своей химической природе, могут защищать биологические объекты по единому механизму – в результате глубоких изменений физиологических процессов в клетке в предлучевой период. По мнению авторов, для объяснения радиомодифицирующего эффекта недостаточно изменения уровня тиолов в биологическом объекте только за счет экзогенно введенных сульфгидрильных групп. Имеющийся фактический материал позволил З. Баку и П. Александеру прийти к выводу, что введенный в организм серосодержащий протектор уже через несколько минут связывается с белками, а количество небелковых

тиольных групп медленно возрастает благодаря накоплению эндогенных сульфгидрильных веществ.

По мнению З. Бака, основную роль в механизме противолучевого эффекта играет не физико-химический процесс, а физиологическая и биохимическая перестройка в предрадиационный период. Эта перестройка (биохимический шок) характеризуется подавлением процессов ферментативного синтеза, изменением проницаемости мембран, угнетением углеводного обмена, выбросом (или расходом) из митохондрий печени факторов сопряжения, что приводит к особому типу набухания митохондрий, не восстанавливаемому при добавлении АТФ. После введения серосодержащих протекторов возрастает содержание аскорбиновой кислоты и других неидентифицируемых восстановителей в крови, резко изменяется дыхание клеток и др.

Как известно, под шоковым состоянием подразумевается общее тяжелое расстройство жизнедеятельности организма, вызываемое каким-либо сильным стрессорным воздействием. В данном случае это реакция организма на введение серосодержащих радиопротекторов, совпадающая во времени с обратимым переходом клеток в состояние повышенной радиорезистентности.

В гипотезе *комплексного биохимического механизма действия радиозащитных средств* (Е. Ф. Романцев, 1971) эта идея находит свое развитие. По мнению автора гипотезы, радиопротекторы способны переводить в состояние повышенной радиорезистентности целый комплекс наиболее радиочувствительных биохимических систем, таких как синтез ДНК, ядерное фосфорилирование, окислительное фосфорилирование в митохондриях и др.

В дальнейшем было показано, что биохимический шок возникает не только при защите клеток SH-соединениями, но и при действии других радиозащитных агентов, что дало основание предположить, что его связь с модификацией повреждения клеток не случайна. Вне связи с механизмом биохимического шока З. Бак предположил, что из-за общего замедления клеточного метаболизма увеличивается продолжительность периода репарации, чем и объясняется повышение радиорезистентности клеток.

Биофизический механизм этого явления, приводящий к увеличению объема ферментативной репарации потенциальных поврежденных клеток, вскоре был предложен Л. Х. Эйдусом (1977). Согласно его представлениям, состояние биохимического шока представляет собой частный случай *общей неспецифической реакции клеток* на повреждающее воздействие, известной по работам Д. Г. Насонова и В. Я. Александрова (1940). Действие повреждающих факторов (так же как и радио-

протекторов) вызывает изменение мембранного транспорта веществ, что приводит к нарушению существующих в клетке градиентов низкомолекулярных органических веществ. Локальное увеличение их содержания в компартаментах клетки способствует адсорбции дополнительных количеств этих соединений на макромолекулах, в результате чего происходит снижение их конформационной подвижности и, соответственно, потеря биологической активности. В конечном итоге наступает состояние паранекроза, которое обратимо при умеренных повреждающих воздействиях. При этом изменяется соотношение скоростей конкурирующих между собой процессов репарации и реализации скрытых повреждений, вызванных ионизирующей радиацией.

При развитии неспецифической реакции замедляется скорость как реализации, так и репарации потенциальных повреждений, однако в разной степени, в зависимости от природы действующего агента и условий его применения. В случае большего торможения процессов реализации доля репарируемых повреждений увеличивается (защита). В противоположном случае повреждение усиливается.

Таким образом, ослабление и усиление радиационного повреждения клеток не просто сводятся к физико-химическим процессам, а связаны с метаболическими изменениями, зависящими, в свою очередь, от многих генетических и биологических особенностей клеток и факторов среды.

6.2.1. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности

Ранее отмечалось, что радиопрофилактический эффект в значительной степени сводится к торможению первичных процессов поражения. Возникли предположения, что повышенная устойчивость биологических объектов к облучению в условиях противолучевой защиты может быть связана не только с мобилизацией и накоплением *природных (эндогенных) радиопротекторов*, но и с подавлением систем, активно участвующих в развитии первичных лучевых процессов, т. е. с инактивацией *эндогенных радиосенсибилизаторов*, например продуктов перекисного окисления липидов.

Эти предположения легли в основу *гипотезы эндогенного фона радиорезистентности*, учитывающей комплексные изменения эндогенных сенсибилизаторов и протекторов при формировании устойчивости биологических объектов к поражающему действию ионизирующей радиации (Ю. Б. Кудряшов, Е. Н. Гончаренко, 1980), т. е. за счет мобилизации защитных ресурсов организма создается эндогенный биохимический фон радиорезистентности. Под этим, в частности, понимается,

с одной стороны, наблюдаемое под влиянием протекторов увеличение содержания эндогенных аминов, обладающих радиозащитной активностью – серотонина, дофамина и гистамина, а с другой – снижение содержания продуктов окисления липидов, обладающих радиомиметическим действием. Первые из них рассматриваются как эндогенные протекторы, а вторые – как эндогенные сенсibilизаторы.

Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности не противоречит ряду других современных представлений о механизме радиозащитного эффекта, она обобщает их и ставит в основу формирования радиорезистентности биологического объекта суммарные изменения в нем эндогенных модификаторов лучевого поражения, а также намечает пути реализации создавшегося фона в процессе противолучевой защиты.

Следует заметить, что эндогенный фон создается не только при радиопрофилактическом эффекте. Имеющиеся экспериментальные данные позволяют говорить о качественно ином фоне, возникающем в ответ на действие ионизирующей радиации; происходит резкое возрастание в начальный период лучевого поражения продуктов перекисного окисления липидов, участвующих в развитии лучевого токсического эффекта, и незначительное кратковременное повышение уровня биогенных аминов, возникающее в результате компенсаторной ответной реакции организма на облучение. Изменения при дальнейшем течении лучевого поражения носят обычно фазовый характер.

Существуют также данные о том, что и при других экстремальных воздействиях (например, при температурных влияниях, действии ядов, токсинов, неионизирующей коротковолновой электромагнитной радиации и др.), при патогенезе различных заболеваний (атеросклероз, воспалительные процессы, злокачественные новообразования и др.) в клетках и тканях организмов могут наблюдаться изменения уровней продуктов перекисного окисления липидов, биогенных аминов, тиолов. Все это позволяет говорить о том, что затрагиваемые гипотезой вопросы выходят далеко за рамки радиобиологии и могут быть обобщены в единое представление об общебиологическом действии факторов окружающей среды.

6.2.2. Защита и кислородный эффект

Разнообразие предлагаемых теорий о принципах радиозащитного эффекта объясняется в первую очередь тем, что они отражают лишь отдельные стороны этого явления, что является следствием отсутствия единой теории биологического действия ионизирующих излучений.

Среди многочисленных попыток представить общую схему действия противолучевой защиты, предпринятых на протяжении последних десятилетий XX в., внимания заслуживает механизм, обусловленный *кислородным эффектом*.

Универсальность кислородного эффекта оправдывает стремление исследователей так или иначе связать с ним действие большинства протекторов, тем более что, как оказалось, максимальная величина кислородного эффекта и фактор изменения дозы (ФИД) при защите эффективными протекторами близки друг другу.

Данные многочисленных экспериментальных исследований показали, что механизм защитного действия всех протекторов из класса индолилалкиламинов, а также других биологически активных соединений, обладающих радиозащитным эффектом (адреналин, гистамин, β -фенилэтиламин, морфин, героин, окись углерода, нитрит натрия, унитиол и др.), в организме в той или иной степени связан с кислородным эффектом.

В предположении Л. Х. Эйдусом и Ю. Н. Корыстовым *общем механизме модификации репродуктивной гибели клеток* рассматриваются два вида потенциальных повреждений в клеточных мишенях (М): чувствительные (M_0) и нечувствительные (M_n) к модифицирующему действию кислорода.

За M_0 кислород конкурирует с тиолами, которые способны либо элиминировать M_0 -повреждение, восстанавливая исходное состояние мишени (модификация с изменением количества повреждений), либо переводить поврежденную мишень в состояние M_n . Вероятность выживания клетки с потенциальными повреждениями M_n (ϕ) обеспечивается действием ферментов репарации. Однако с вероятностью $1 - \phi$ повреждение может превратиться в потенциально летальное, которое, в свою очередь, с вероятностью δ также может репарироваться ферментативными системами, обеспечивая выживаемость клетки, или с вероятностью $1 - \delta$ приводить клетку к гибели.

В присутствии кислорода образуется промежуточный продукт MO_2 , который репарируется с вероятностью γ или превращается в потенциально летальное повреждение с вероятностью $1 - \gamma$.

Нечувствительные к действию кислорода повреждения M_n могут подвергаться ферментативной репарации с вероятностью λ или переходить в потенциально летальные повреждения с вероятностью $1 - \lambda$.

В предлагаемой схеме под потенциально летальными повреждениями понимаются поражения, возникающие в ходе ферментативной репарации первичных потенциальных повреждений.

В эксперименте на микроорганизмах обнаружена зависимость величины кислородного эффекта от генотипа (меньшая величина коэффициента кислородного усиления у мутантов по сравнению с клетками дикого типа), обусловленная разной эффективностью репарации M_0 и M_n . Дефектность клеток по репарации MO_2 γ увеличивает коэффициент кислородного усиления (ККУ), в то время как уменьшение эффективности ферментативной репарации λ проявляется в уменьшении величины кислородного эффекта. ККУ зависит лишь от эффективности процессов, репарирующих повреждения, которые возникают на физико-химическом этапе поражения (MO_2 и M_n), в то время как более поздние процессы репарации вторичных повреждений (потенциально летальных) на величине ККУ не сказываются.

В описанном механизме два звена в очевидной форме связаны с химической модификацией первичного повреждения: 1) при взаимодействии с тиолами эндо- или экзогенного происхождения; 2) при фармакологическом изменении концентрации кислорода. Однако не следует забывать, что при использовании различных радиомодификаторов химической и физической природы затрагиваются и другие звенья этого механизма: 1) концентрация небелковых SH-групп и кислорода вблизи клеточной мишени; 2) эффективность ферментативной репарации.

В опытах *in vitro* соотношение тиолов и кислорода в клетках может изменяться подавлением дыхания или его активацией, усилением процессов микросомального окисления, восстановлением кислорода в среде (тиолы, нитрит натрия и др.), введением экзогенных SH-групп, веществ, блокирующих тиоловые группы и т. д.

In vivo тиолы не способны уменьшить содержание кислорода из-за его поступления в организм при внешнем дыхании. В то же время изменение напряжения кислорода легко осуществляется при вдыхании гипер- или гипоксических смесей, применении индолилалкиламинов и других соединений, приводящих к циркуляторной гипоксии или влияющих на интенсивность тканевого дыхания. Внутриклеточная концентрация тиолов может быть также изменена в обе стороны введением меркаптоалкиламинов или соединений, блокирующих SH-группы.

Репаративное звено рассматриваемого механизма работает как *in vitro*, так и *in vivo*, ибо ферментативная репарация всегда присутствует при действии любых химических модифицирующих агентов. Не менее важно участие кислорода и в пострadiационной репарации потенциальных повреждений, поскольку для их восстановления также необходим кислород.

Таким образом, если кислород во время облучения усиливает поражение, то после облучения он защищает, ибо необходим для ферментативной репарации.

6.3. ЗАЩИТА ОТ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ

В настоящее время защита от отдаленных последствий облучения значительно менее изучена, чем от острых детерминированных эффектов радиационного поражения. Причем, по имеющимся в литературе данным, эффективность действия защитных химических соединений, особенно тиолов, в этом случае намного ниже. К тому же результаты этих работ противоречивы. В одних публикациях отмечается значительное ослабление многих отдаленных последствий, в других – усиление канцерогенного действия радиации. В большинстве работ защитный эффект не обнаружен, однако имеются данные даже об избирательности модифицирующего эффекта.

Защита от отдаленных последствий наиболее четко показана в отношении лейкозов, лимфобластозов, эпиляции и поседения волос, т. е. для активно пролиферирующих тканей, тогда как в большинстве соматических тканей организма защита от возникновения других опухолей и преждевременного старения выражена неубедительно. Протекторы малоэффективны или не защищают вовсе от целого ряда серьезных нарушений в облученном организме, часть из которых является следствием рецессивных мутаций, а другие могут иметь и эпигеномную природу. Примером последних могут быть отдаленные иммунологические последствия облучения, такие как снижение иммуногенеза и подавление естественного иммунитета, нормализация которых происходит очень медленно и поэтому отражается на состоянии организма в целом, и в том числе на продолжительности жизни.

6.4. ПРОТИВОЛУЧЕВАЯ ЗАЩИТА ЧЕЛОВЕКА

Установление на разных видах животных возможности в 1,5–2 раза ослабить поражающее действие радиации (в большинстве экспериментов ФИД ≈ 2) давало основание рассчитывать на успешное использование изученных протекторов человеком. Однако на этом пути возникло много трудностей и ограничений, преодоление которых остается актуальным и сегодня.

Одно из главных ограничений использования фармакохимических средств для противолучевой защиты человека состоит в том, что они эффективны только при предварительном применении перед облучением.

Тем не менее область применения радиозащитных средств достаточно широка: 1) с целью ослабления поражения нормальных тканей при лучевой терапии опухолей; 2) для защиты человека от радиационной опасности в космосе, особенно в случае солнечных вспышек.

Другим препятствием в практическом использовании радиопротекторов является их весьма высокая токсичность, причем разность между токсичными и эффективными дозами препаратов невелика.

С учетом того, что (как было показано в экспериментах на животных) эффективность радиопрофилактического эффекта протектора с течением времени сильно падает, гарантированный успех их применения ограничен минимальным отрезком времени между введением протектора в организм и облучением.

У одного из самых эффективных из применяемых в настоящее время средств противолучевой защиты человека – индралина (α -адреномиметик, В-190) – интервал времени для достижения радиозащитного действия после его приема внутрь в виде таблеток составляет около 5 минут.

Таким образом, разработка средств и способов биологической противолучевой защиты остается актуальной и сложной задачей радиобиологии человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность и степень проявления радиобиологических эффектов дозозависимы. В подавляющем большинстве случаев с ростом дозы поражение усиливается. Отклонения от этого правила имеют место у единичных объектов в ограниченном диапазоне доз (радиационный гормезис).

Радиационное повреждение клетки может быть как ослаблено (эффект защиты), так и усилено (эффект сенсбилизации) при применении различных модифицирующих агентов.

На клеточном уровне критической мишенью радиационного поражения является прежде всего ДНК. Радиационные поражения клетки могут быть обратимыми благодаря ферментативной репарации ДНК, которая проявляется в способности восстановления клетки от сублетальных и потенциально летальных повреждений.

При снижении мощности дозы или ее фракционировании эффективность облучения, как правило, уменьшается благодаря более полной временной реализации процессов восстановления. Наблюдаемые в отдельных случаях эффекты оптимальных мощностей дозы объясняются модифицирующим эффектом кислорода.

На организменном уровне лучевые реакции являются следствием поражения клеток критических органов и при значительных (сверхпороговых) дозах проявляются как нестохастические (детерминированные) эффекты, степень тяжести которых зависит от величины поглощенной дозы. При малых дозах (субпороговых) наблюдаются переходящие, клинически не значимые лучевые реакции, не требующие медицинского вмешательства.

В отличие от лучевых реакций на клеточном уровне вероятность и, в особенности, выраженность проявления эффектов в организме опосредуется действием неспецифических механизмов регуляции,

приобретенных и эволюционно закрепленных как универсальный способ смягчения влияния любых неблагоприятных факторов среды. Эти особенности проявления и выраженности нестохастических радиобиологических эффектов на уровне целостного организма определяют некорректность прямых экстраполяций с клеточного уровня на организм.

Напротив, отдаленные стохастические последствия облучения, теоретически не имеющие порога дозы (злокачественные новообразования и наследственные болезни), характеризуются строгой линейной зависимостью роста вероятности их возникновения с увеличением дозы радиации. Причем снижение мощности дозы или ее фракционирование уменьшает вероятность этих эффектов значительно слабее, чем нестохастических.

Анализ сходства и различий между стохастическими и нестохастическими эффектами облучения в зависимости от времени их проявления и уровня лучевого воздействия указывает на различия в механизмах их формирования.

В отличие от результатов, полученных в экспериментах на животных, случаев индуцированных радиацией наследственных заболеваний в потомстве человека до сих пор достоверно не зарегистрировано, что не дает оснований для проведения прямых экстраполяций с животных на человека.

Тем не менее минимизация риска отдаленных стохастических эффектов, в первую очередь риска радиогенного рака, оправдывает необходимость жесткой регламентации облучения отдельных категорий людей – профессионалов и населения – не только в обычной жизни и их профессиональной деятельности, но и в условиях, возникающих при неконтролируемых радиационных ситуациях, в частности при авариях. Существующие на сегодняшний момент регламенты радиационной безопасности, несмотря на недостаточную научную обоснованность, не только обеспечивают решение этой задачи, но и обладают большим запасом прочности.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Активация – превращение стабильного элемента в радиоактивный под действием потока нейтронов.

Активность массовая – активность, отнесенная к единице массы.

Активность нуклида – число радиоактивных превращений в единицу времени; в Международной системе единицей активности является беккерель (Бк), при активности в 1 Бк в данном количестве радионуклида происходит 1 распад в секунду; внесистемная единица активности – кюри (Ки).

Активность объемная – активность, отнесенная к единице объема.

Активность поверхностная – активность, отнесенная к единице площади.

Альфа-частицы, α -частицы – α -лучи. Ядра атома гелия (${}^4_2\text{He}$), плотноионизирующее, но очень слабо проникающее излучение (пробег частицы в воде – 30–100 мкм). Лист бумаги задерживает их проникновение.

Атомный номер (Z) – классификационный номер элемента в периодической системе элементов. Равен числу протонов или числу электронов.

Беккерель (Бк) – единица активности в СИ, равная одному распаду в секунду. Заменяла кюри (Ки), которая равна 37 миллиардам распадов в секунду.

Бета-частицы, β -частицы – β -лучи. Электроны или позитроны, вылетающие из ядер при радиоактивном распаде (пробег частицы в воде – 10–20 мм). Экраном может служить алюминиевая фольга.

Брэгга пик (по имени Л. Брэгга) – повышение линейной передачи энергии на единицу пути заряженной частицы в среде к концу ее пробега.

Бэр (биологический эквивалент рада) – старая единица эквивалентной дозы, равная 0,01 зиверта.

Возбуждение – поглощение энергии атомом, недостаточное чтобы разорвать связь электрона с ядром, но способное модифицировать электронную структуру атома; электрон переходит при этом со своего основного уровня (орбитали) на уровень (орбиталь) возбужденного состояния.

Восстановление – восстановление исходной жизнеспособности клетки, ткани, органа, системы, организма после облучения.

Гамма-излучение, γ -излучение – электромагнитное излучение, обладающее высокой проникающей способностью, но низкой удельной ионизацией. Для защиты от γ -излучения необходимы экраны из бетона или свинца.

Гипоксия – состояние пониженного содержания кислорода в среде без указания на степень такого понижения.

Грей (Гр) – единица поглощенной дозы в Международной системе единиц (в СИ, Системе Интернациональной), равная одному джоулю на килограмм; внесистемная единица – рад.

Дейтрон – ядро атома дейтерия (Д или ${}^2_1\text{H}$, изотоп водорода).

Доза поглощенная – энергия любого вида излучения (в джоулях), поглощенная облученным объектом, в расчете на единицу его массы (1 кг).

Доза летальная (ЛД) – летальная доза 50 или ЛД₅₀ – доза, которая вызывает 50 % гибель облученных организмов (биологических объектов) при отсутствии всякого лечения. ЛД_{50/30} или ЛД_{50/60} – доза, которая вызывает гибель каждого второго из облученных объектов по истечении 30 или 60 дней после облучения.

«Доза – эффект» кривые – кривые, описывающие зависимость повреждения объекта от поглощенной дозы.

Зиверт (Зв) – единица эквивалентной дозы в Международной системе единиц (в СИ, Системе Интернациональной). Один зиверт равен 100 бэр.

Излучение – процесс передачи энергии в форме корпускулярной (движущиеся частицы) или электромагнитной (волновой).

Излучение ионизирующее, ионизирующая радиация – излучения электромагнитные или корпускулярные (частицы), способные при своем движении в веществе производить непосредственно или косвенно ионы (атомы или молекулы с электрическим зарядом, отличным от нуля).

Излучение электромагнитное – излучение, порождаемое ассоциированным распространением электрического и магнитного поля, изменяющимся по величине с различной скоростью, и характеризующееся длиной волны. Примеры (в порядке уменьшения длины волны): радиоволны, инфракрасное излучение, видимый свет, излучение ультрафиолетовое, γ -излучение.

Излучения рентгеновские (Р-лучи) **и гамма** (γ -лучи) – электромагнитные ионизирующие излучения, обладающие высокой проникающей способностью, но низкой плотностью ионизаций (редкоионизирующие). Их длины волн порядка нанометра и меньше. Они возникают в результате физических явлений, протекающих для Р-лучей – на электронных орбиталях атома, а для γ -лучей – на уровне ядра атома.

Изотопы – элементы, атомы которых обладают одинаковым количеством электронов и протонов, но различным количеством нейтронов в ядре;

изотопы не различаются по химическим свойствам и характеризуются небольшими различиями физических свойств, а также различной стабильностью ядер.

Ион – атом или молекула, потерявшие или захватившие один или несколько электронов, в результате чего ставшие носителем электрического заряда, отличного от нуля.

Ионизация – физическое событие, в результате которого один или несколько электронов испускаются (или захватываются) атомом или молекулой, которые при этом превращаются в ионы.

Источник излучения – аппарат или вещество, способные испускать ионизирующие излучения.

Коллективная доза – доза, полученная группой людей от какого-либо источника радиации. Измеряется в человеко-зивертах.

Комптон-эффект – рассеяние электромагнитного излучения на свободном или слабо связанном электроне, при котором фотон в результате упругого соударения с электроном передает ему часть своей энергии; в итоге из атома вылетает электрон (т. е. происходит его ионизация), а фотон с уменьшенной энергией меняет свое направление (рассеивается).

Коэффициент кислородного усиления (ККУ) – коэффициент, показывающий, во сколько раз доза облучения в аноксических или гипоксических условиях должна быть больше, чем доза облучения в стандартных условиях, для получения одного и того же эффекта.

Критический орган – орган, поражение которого ионизирующим излучением наиболее вредно для организма. Чаще всего, но не всегда, это орган, в котором аккумулируется наибольшая концентрация рассматриваемого радиоактивного вещества.

Кюри (Ки) – активность какого-либо радиоактивного вещества, количество радиоактивных превращений в секунду которого равно $3,7 \cdot 10^{10}$. Эта старая (внесистемная) единица активности заменена (в СИ, Системе Интернациональной) на беккерель ($1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$).

ЛД₅₀ (Летальная доза 50) – доза излучения, вызывающая гибель 50 % облученных особей.

Лейкозы – группа заболеваний крови, характеризующихся неуправляемым размножением лимфоцитов; наиболее ранние проявления канцерогенного действия радиации.

Линейная передача энергии (ЛПЭ) – потеря энергии на микрометре пути, выраженная в электронвольтах.

Лучевая болезнь – клинический синдром, развивающийся вследствие общего облучения.

Массовое число (А) – число нейтронов и протонов, содержащихся в ядре.

Мощность поглощенной дозы – доза, поглощенная в единицу времени, или отношение величины поглощенной дозы в течение какого-то време-

ни к этому времени. Единица мощности поглощенной дозы в единицу времени – $\text{Гр} \cdot \text{с}^{-1}$ (или кратные ей), а также $\text{Рад} \cdot \text{с}^{-1}$ (или кратные ей).

Мощность эквивалентной дозы – величина эквивалентной дозы в единицу времени или отношение величины эквивалентной дозы за какой-то промежуток времени к этому времени. Единица мощности эквивалентной дозы – $\text{зиверт} \cdot \text{год}^{-1}$ (и кратные ей), а также $\text{бэр} \cdot \text{год}^{-1}$ (и кратные ей).

Мощность экспозиционной дозы – отношение величины экспозиционной дозы в течение какого-либо времени к этому времени. Единица мощности экспозиционной дозы – $\text{кулон} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ($\text{ампер} \cdot \text{кг}^{-1}$) (и кратные ей), а также $\text{рентген} \cdot \text{с}^{-1}$ (и кратные ей).

Нейтрон – основная ядерная частица, не обладающая зарядом, с массой, почти равной массе протона.

Нуклеид (нуклид) – атом, определенный массовым числом A , атомным номером Z и энергетическим состоянием ядра.

Нуклон – общее название для нейтрона и протона, т. е. основных ядерных частиц, составляющих ядро. Массовое число указывает на число нуклонов.

Облучение – воздействие ионизирующей радиации на биологические объекты.

Облучение внешнее – от наружных источников излучения.

Облучение внутреннее – от инкорпорированных в организме радионуклидов.

Облучение локальное (местное) – облучение отдельных участков (сегментов) тела.

Облучение многократное (фракционированное) – облучение несколькими отдельными фракциями через различные промежутки времени.

Облучение общее (тотальное) – облучение всего тела.

Облучение острое – облучение, длительность которого не превышает нескольких часов или минут.

Облучение пролонгированное – облучение, продолжающееся в течение многих дней, месяцев и лет.

Облучение хроническое – длительное при низкой мощности дозы.

Облучения отдаленные последствия – развивающиеся через несколько месяцев или лет после облучения нестохастические эффекты – эпилепсия, катаракта, стерильность, сокращение продолжительности жизни; стохастические эффекты – злокачественные новообразования, наследственные эффекты.

ОБЭ (относительная биологическая эффективность) ионизирующих излучений – отношение равноэффективных по биологическому действию доз рассматриваемого излучения и γ - или рентгеновских излучений, которые считаются стандартными (образцовыми).

Пи-минус мезоны (π^-), отрицательные π -мезоны – отрицательно заряженные элементарные частицы с массой, в 273 раза превышающей массу электрона; π -мезоны создают в месте их захвата большое локальное энерговыделение (микровзрыв).

Поглотитель – вещества (химические элементы или материалы), способные помешать проникновению излучения (рентгеновские излучения, например, поглощаются свинцом), или захватывать нейтроны (поглотители, содержащие бор, кадмий).

Позитрон – электрон, имеющий положительный заряд.

Полная эффективная коллективная доза – коллективная доза, которую получат поколения людей от всех источников за время их существования.

Поражения сублетальные – поражения клеток, которые могут быть репарированы.

Пороговая доза – доза, ниже которой не отмечено проявления данного эффекта облучения.

Принцип попаданий и мишени – формальное объяснение первичных механизмов биологического действия ионизирующих излучений, в том числе явления, называемого **радиобиологическим парадоксом**: принцип попаданий характеризует особенности действующего агента – дискретность поглощения энергии, а принцип мишени учитывает особенности облучаемого объекта – клетки – высокую гетерогенность и значимость ее структур в морфологическом и функциональном отношении, а следовательно, различие в ответе на одно и то же попадание.

Продукты распада (дочерние продукты) – в абсолютном большинстве случаев это радиоактивные продукты, образующиеся при делении ядра.

Протон (p) – основная ядерная частица, обладающая положительным зарядом и массой, практически равной массе нейтрона.

Рад (rad – radiation absorbed dose) – старая (внесистемная) единица поглощенной дозы, соответствующая поглощению энергии 10^{-2} Дж · кг⁻¹; в Международной системе единиц используется грей (Гр); 1 Гр = 100 рад.

Радиационная безопасность – система мероприятий, направленных на минимизацию последствий облучения, регламентацию радиационного воздействия в виде международных рекомендаций и национальных санитарных правил и норм радиационной безопасности для работников атомной промышленности и населения.

Радиационная защита (противолучевая) – 1) система регламентации воздействия ионизирующих излучений, направленная на защиту населения и профессиональных работников; 2) измерение степени ослабления воздействия облучения; 3) химические и биологические способы ослабления поражающего действия ионизирующих излучений.

Радиационное старение – отдаленное последствие облучения, проявляющееся в склерозировании сосудов, поседении, ослаблении эластических свойств кожи и сокращении продолжительности жизни.

Радиация (ионизирующая) – электромагнитное или корпускулярное излучение, способное при взаимодействии с веществом прямо или косвенно (опосредованно) вызывать в нем образование ионов (рентгеновское излучение, фотоны, заряженные ядерные частицы, нейтроны).

Радикалы свободные – продукты радиолиза воды и органических молекул, содержащие неспаренные электроны, легко реагирующие с окружающими молекулами, что приводит к их повреждению.

Радиоактивность – способность нестабильных элементов к распаду с выделением энергии в форме фотонов (γ -излучение) или частиц (электроны, α -частицы и др.); единицей радиоактивности в Международной системе единиц служит беккерель (Бк) – одно ядерное превращение в 1 с.

Радиобиологический парадокс – несоответствие между ничтожным количеством поглощенной энергии и крайней степенью реакции биологического объекта, вплоть до летального исхода.

Радиомодификация – искусственное изменение радиочувствительности с помощью радиомодифицирующих агентов.

Радиомодифицирующие агенты – химические и фармакологические средства ослабления (или усиления) биологического действия ионизирующего излучений.

Радиорезистентность (радиоустойчивость) – низкая чувствительность к поражающему действию ионизирующих излучений.

Радиотоксины – различные гуморальные токсические агенты, образующиеся в тканях под действием облучения, в частности продукты распада тканей, возможно, определяющие дистанционное действие излучений.

Радиочувствительность – относительная восприимчивость клеток, тканей, органов или организмов к воздействию ионизирующего излучения, мерой которой служит доза излучения, вызывающая определенный уровень гибели облучаемых объектов: для инактивации клеток – показатель D_{37} или D_0 на кривой выживаемости, для организмов – доза, вызывающая гибель 50 % особей за определенный срок наблюдения.

Рентген (единица экспозиционной дозы) – экспозиция равна 1 рентгену (1 Р), если электроны, приведенные в движение в массе воздуха, равной 0,001 293 грамма (1 см^3), создают в воздухе путем ионизации на своих траекториях количество электрических зарядов каждого знака, равное 1 единице (электростатическая единица заряда). Эта экспозиция соответствует количеству электрических зарядов ионов, созданных эмиссией вторичных электронов под действием Р- или γ -лучей в этой массе воздуха. Единица экспозиционной дозы в Международной системе единиц – кулон на килограмм (Кл/кг). $1 \text{ Р} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}$.

Репарация ДНК – биохимические процессы, ведущие к восстановлению исходного состояния ДНК после разрыва в ней межатомных связей, вызванных воздействием ионизирующего излучения.

СИ – единственная система физических единиц измерения, принятая в Республике Беларусь – Международная система единиц, в которой основные единицы – это метр, килограмм, секунда и ампер. Эта система когерентна, так как фактор пропорциональности между единицами различных физических величин равен единице: таким образом 1 Гр (единица поглощенной дозы) равен 1 Дж (единице энергии) на килограмм (единице массы).

Сома (соматический) – все клеточные образования тела, за исключением половых клеток.

Стохастический – кажущийся случайным, синоним – вероятностный.

Тритий – изотоп водорода с массовым числом, равным 3 (H^3).

Тяжелые ядерные частицы – протоны, нейтроны, π^- -мезоны, ядра тяжелого водорода (дейтерий), α -частицы (ядра гелия) и тяжелые ионы (ядра других элементов).

Фотон – квант электромагнитного излучения (например, γ - или рентгеновского).

Фотоэлектрический эффект – механизм размена энергии излучения, при котором в результате поглощения энергии падающего фотона появляются новые электроны с энергией падающего кванта, за вычетом работы выхода данного электрона из атома.

Экспозиция – характеристическая физическая величина ионизации, производимой в воздухе в данной точке электромагнитным излучением (γ - и Р-) и только им. Экспозиция – это отношение суммарного электрического заряда всех ионов одного знака, произведенных в воздухе (положительных и отрицательных), когда все электроны, выбитые фотонами из атомов в объеме или массе воздуха, остановлены, к этому объему или массе.

Электрон – элементарная частица в ядерной физике, которая имеет отрицательный заряд и массу, равную $1/1837$ от массы протона (или нейтрона).

Электронвольт (эВ) – энергетическая единица, равная изменению энергии электрона под действием напряженности поля в 1 вольт: $1 \text{ эВ} = 1,60219 \cdot 10^{-19}$ Дж; кратные единицы: кэВ, МэВ, ГэВ.

Электрон-позитронная пара – взаимодействие электромагнитного излучения с веществом, при котором γ -квант большой энергии ($>1,022$ МэВ) в поле атомного ядра превращается в пару заряженных частиц – электрон и позитрон.

Эффект детерминированный – эффект, у которого с увеличением дозы облучения возрастает тяжесть (степень) проявления; обычно возникает после превышения некоего дозового порога; часто рассматривается как ранний эффект облучения.

Эффект стохастический – эффект, у которого с увеличением дозы облучения возрастает только частота появления, но не тяжесть (степень) проявления.

Ядра отдачи – протоны, образующиеся в облучаемом нейтронами веществе в результате упругого рассеивания быстрых нейтронов на ядрах водорода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бак, З.* Основы радиобиологии : пер. с англ. / З. Бак, П. Александер. – М., 1963.
- Вайль, Ю. С.* Свойства ионизирующих излучений : учеб. пособие / Ю. С. Вайль, Г. М. Черняков. – СПб., 1998.
- Кудряшов, Ю. Б.* Основные принципы в радиобиологии / Ю. Б. Кудряшов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 531.
- Кузин, А. М.* Структурно-метаболическая теория в радиобиологии / А. М. Кузин. – М., 1986.
- Ли, Д. Е.* Действие радиации на живые клетки / Д. Е. Ли. – М., 1963.
- Мазурик, В. К.* О некоторых молекулярных механизмах основных радиобиологических последствий действия ионизирующих излучений на организмы млекопитающих / В. К. Мазурик, В. Ф. Михайлов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 91.
- Нормы радиационной безопасности – НРБ-99. – М., 1999.
- Основы медицинской радиобиологии / Н. В. Бутомо [и др.] ; под ред. И. Б. Ушакова. – СПб., 2004.
- Филимонов, М. М.* Радиобиология : курс лекций / М. М. Филимонов. – Минск, 2008.
- Ярмоненко, С. П.* Радиобиология человека и животных : учеб. для биол. спец. вузов / С. П. Ярмоненко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 1988.
- Ярмоненко, С. П.* Радиобиология человека и животных : учеб. пособие / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М., 2004.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ФИЗИКО-ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ	9
1.1. Типы ионизирующих излучений	10
1.2. Виды радиоактивных превращений, являющиеся источником ионизирующих излучений	11
1.2.1. Что такое радионуклид?	12
1.2.2. Закон радиоактивного распада и единицы радиоактивности	16
1.3. Проникающая способность различных ионизирующих излучений и особенности их взаимодействия с веществом	19
1.3.1. Электромагнитные излучения	20
1.3.2. Корпускулярные излучения	25
1.4. Доза излучения и единицы ее измерения	31
2. ПРОБЛЕМА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАДИОБИОЛОГИИ	37
3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ	40
3.1. Первичные процессы при действии ионизирующих излучений	41
3.1.1. Физические взаимодействия	42
3.1.2. Радиохимические реакции	42
3.1.3. Молекулярные повреждения	51
3.1.4. Эффект разведения как способ различения прямого и косвенного действия	54
3.1.5. Кислородный эффект	56
3.1.6. Температурный эффект	57
3.1.7. Присутствие молекул примесей	58
3.2. Роль условий облучения в действии ионизирующей радиации на организм	59
3.3. Важнейшие реакции организма человека на действие ионизирующей радиации	61
3.3.1. Радиация и наследственность человека	68
3.3.2. Генетическое действие ионизирующих излучений	70
4. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ	75
4.1. Принцип попаданий и теория мишени	75
4.2. Стохастическая гипотеза	83
4.3. Вероятностная модель радиационного поражения клетки	85
4.4. Гипотеза первичных радиотоксинов и цепных реакций	89
4.5. Структурно-метаболическая гипотеза	92

5. ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ....	97
5.1. Естественный радиационный фон	98
5.2. Фоновое облучение человека	105
5.3. Дозовые пределы облучения человека	107
6. МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ОТ ПОРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ	110
6.1. Терминология и количественные критерии радиомодифицирующего эффекта	111
6.2. Механизмы противолучевой защиты	112
6.2.1. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности	115
6.2.2. Защита и кислородный эффект	116
6.3. Защита от отдаленных последствий облучения	119
6.4. Противолучевая защита человека	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

Учебное издание	Подписано в печать 23.03.2015.
Филимонов Михаил Михайлович	Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Новиков Дмитрий Алексеевич	Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,67.
	Уч.-изд. л. 8,3. Тираж 200 экз.
	Заказ 223.
РАДИОБИОЛОГИЯ	Белорусский государственный университет.
Пособие	Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/270 от 03.04.2014.
	Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.
Редактор <i>О. Н. Зорина</i>	Республиканское унитарное предприятие
Художник обложки <i>Т. Ю. Таран</i>	«Издательский центр Белорусского государственного университета».
Технический редактор <i>Т. К. Раманович</i>	Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 2/63 от 19.03.2014.
Компьютерная верстка <i>С. Н. Егоровой</i>	Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.
Корректор <i>М. А. Харчевник</i>	