

11. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ

Знание закономерностей биологического действия ионизирующих излучений необходимо для обоснования медицинских мероприятий при радиационных поражениях и для регламентирования радиационных воздействий на человека, работающего с радиоактивными изотопами, или оказавшегося в неблагоприятной экологической обстановке.

Данная глава посвящена воздействию ионизирующего излучения на живые организмы. Будут рассмотрены физические основы биологического действия ионизирующего излучения, механизмы радиобиологического эффекта и основные радиационные синдромы.

11.1. Радиобиология

Наука о действии всех видов ионизирующих излучений на организмы и их сообщества называется радиобиологией. Она разрабатывает средства защиты организма от излучения и пути его пострадиационного восстановления от повреждений, прогнозирует опасности для человечества повышения уровня радиации окружающей среды.

Существуют три основные области применения радиобиологии:

- защита от вредных эффектов облучения;
- совершенствование методов лучевой терапии;
- радиобиологические методы как инструмент изучения общебиологических закономерностей.

Парацельс в 1567 г. описал заболевание горняков, которое позднее было идентифицировано как рак лёгких. Это заболевание было вызвано воздействием ионизирующих излучений радиоактивного газа радона и короткоживущих продуктов его распада, накапливающихся в воздухе плохо вентилируемых шахт. В конце 19-го века были открыто рентгеновское излучение (1895) и явление радиоактивности (1896). В 1896 г. И.Р.Тарханов опубликовал данные, свидетельствующие о действии ионизирующих излучений на центральную нервную систему и на развитие животных. Некоторые врачи попытались применить лучевую терапию для лечения злокачественных новообразований. Одновременно появились сообщения о патогенных свойствах ионизирующих излучений: в 1896 г. – о дерматитах у лиц, подвергавшихся частому облучению, а в 1902 г. – о лучевом раке кожи. В 1895 г. помощник Рентгена В. Груббе получил радиационный ожог рук при работе с рентгеновскими лучами, а А. Беккерель - ожог кожи от излучения радия. В 1903 г. Е.С.Лондон продемонстрировал возникновение летальных исходов у мышей под влиянием воздействия на них ионизирующего излучения, а Г. Хейнеке обнаружил опустошение кроветворной ткани у животных, погибших в результате облучения. В 1907 г. было зарегистрировано семь смертей людей от ионизирующей радиации.

Практически сразу после открытия рентгеновских и γ -лучей стало известно, что они могут вызвать тяжёлые последствия для здоровья. Основные сведения о вредном действии ионизирующих излучений были

получены в исследованиях на животных и в наблюдениях за людьми, работавшими с источниками ионизирующего излучения: рентгенологами, радиологами, шахтерами урановых рудников, работницами, наносившими на циферблаты часов и приборов светящуюся массу, содержащую радий вещества. У них отмечалась повышенная заболеваемость злокачественными опухолями и лейкозами, что приводило к сокращению продолжительности их жизни.

Датой рождения радиационной генетики считается 1927 г., когда вышла статья Г.Меллера, в которой показано, что рентгеновские лучи вызывают повышенную частоту появления мутантных потомков у дрозофил, родителей которых подвергали облучению.

В 1945 г. впервые применено ядерное оружие: при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки погибло 200 тыс. человек. Наблюдения за жителями, выжившими после атомной бомбардировки, дали важную информацию о радиационных поражениях и отдаленных эффектах воздействия ионизирующих излучений на человека и животных. Разработка методов диагностики, профилактики и лечения острой лучевой болезни и радиационных поражений стали практическими задачами радиобиологических исследований. В наблюдения за пострадавшими при авариях ядерных энергетических установок были изучены особенности течения различных форм лучевых поражений у человека, апробированы средства их лечения и разработаны принципы диагностических и лечебных мероприятий.

Проведенные наблюдения обеспечили понимание механизма возникновения последствий облучения человека (однократного или хронического) в больших дозах – 1 Гр и более. В значительно меньшей степени изучено действие средних и малых доз облучения, которыми люди подвергаются в обычной жизни и на работе.

Ионизирующее воздействие рентгеновского и γ -излучения на биологический материал опосредованно: сами по себе они не может химически или биологически повредить клетку. Однако взаимодействие фотонов с атомами или молекулами в биологической ткани приводит к образованию высокоактивных короткоживущих свободных радикалов, которые проникают в критические структуры клетки, типа ДНК, и разрушают химические связи.

Чувствительность разных биологических материалов к действию ионизирующего излучения существенно различна.

Чем больше возникает изменений в ткани под влиянием радиации, тем ткань более радиочувствительна, и, наоборот, способность организмов или отдельных тканей не давать патологических изменений при действии ионизирующих излучений характеризует степень их радиорезистентности, т.е. устойчивости к радиации.

Наибольшей радиочувствительностью у человека обладают половые клетки (сперматозоиды и яйцеклетки) и белые кровяные тельца (лейкоциты). Очень чувствительны к действию ионизирующей радиации

костный мозг, селезёнка и лимфатические узлы, т.е. органы кроветворения. Весьма чувствителен также эндотелий желудочно-кишечного тракта. Известна высокая чувствительность центральной нервной системы к действию даже малых доз радиации на организм. Костная и мышечная ткани наименее чувствительны к действию излучений, т.е. они наиболее радиорезистентны.

Радиочувствительность клеток зависит от их физиологического состояния: при усилении функциональной активности повышается радиочувствительность. У клеток, находящихся в начальной стадии усиленного деления, радиочувствительность резко возрастает. На этом основан принцип лучевого лечения злокачественных опухолей. Среди зрелых форм клеточных элементов радиочувствительность тем меньше, чем старше клеточный элемент.

Эффекты действия ионизирующих излучений на живой организм делят на пороговые, т.е. детерминистские (нестохастические) и на беспороговые вероятностные (стохастические).

Детерминированные эффекты облучения – вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, в отношении которых предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует, а выше – тяжесть эффекта зависит от дозы.

Для возникновения детерминированных эффектов необходимо превышение определенной дозы, после которой могут возникнуть такие проявления, как лучевая болезнь, поражение кожи, катаракта. Тяжесть развития этих эффектов зависит от степени превышения пороговой дозы облучения.

Стохастические эффекты облучения (вероятностные или беспороговые) – вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна дозе и для которых тяжесть проявления не зависит от дозы.

К числу беспороговых стохастических эффектов радиации относится образование злокачественных опухолей и наследственные изменения. Здесь от дозы зависит только вероятность их возникновения, но не тяжесть заболевания.

11.2 Лучевые поражения

Радиация вредна для жизни. Малые дозы облучения могут «запустить» цепь событий, приводящих к раку или генетическим повреждениям. При больших дозах радиация может разрушать клетки, повреждать ткани органов и явиться причиной скорой гибели организма. Повреждения, вызываемые большими дозами облучения, проявляются в течение нескольких часов или дней. Раковые заболевания, однако, проявляются спустя много лет после облучения, — иногда через одно-два десятилетия. А врожденные пороки развития и другие наследственные болезни,

вызываемые повреждением генетического аппарата, проявляются лишь в следующем или последующих поколениях.

При воздействии ионизирующего излучения на биологический объект происходит гибель клеток. Количество гибнущих клеток возрастает с увеличением дозы. Поэтому большинство радиобиологов считает, что радиация является единственным естественным фактором, который нежелателен в любых количествах. Малые дозы радиации, хотя и не вызывают никаких заметных изменений, но они могут подтолкнуть те процессы изменений в организме, которые ведут к злокачественному перерождению ткани. Вероятность этих процессов возрастает с дозой, а потому желательна ее минимизация.

Замечание. Некоторые ученые, наоборот, считают, что малые дозы радиации нужны и полезны для организма. Они, стимулируют деятельность организма, усиливают обменные процессы, стимулируют быстрый рост, созревание, зрелость.

В зависимости от вида излучений, дозы и способа облучения возможны различные виды лучевого поражения. Это острая лучевая болезнь (ОЛБ) — от внешнего облучения, ОЛБ — от внутреннего облучения, хроническая лучевая болезнь, различные клинические формы с локальным поражением отдельных органов, которые могут характеризоваться острым или хроническим течением; это отдаленные последствия, среди которых наиболее существенно возникновение злокачественных опухолей, катаракты, стерильности, склеротических изменений. Сюда же относят генетические последствия, наблюдаемые у потомков облученных родителей. Вызывающие их развитие ионизирующие излучения благодаря высокой проникающей способности воздействуют на ткани, клетки, внутриклеточные структуры, молекулы и атомы в любой точке организма.

Развитие лучевых реакций во многом зависит от дозы излучений. Различают: 1) воздействие малых доз 0,1 греи; 2) воздействие средних доз, применяемых с терапевтическими целями, которые граничат своим верхним пределом с воздействием высоких доз. При воздействии излучений различают реакции, возникающие немедленно, ранние реакции, а также поздние проявления. Конечный результат облучения зависит от мощности дозы, условий облучения и от природы излучений.

Тяжесть поражения организма зависит от того, получает ли организм одну и ту же дозу сразу — в течение нескольких минут или часов (острое облучение) или в несколько приемов (дробное, пролонгированное облучение) или в течение месяцев или лет (хроническое облучение). Большинство органов успевает в той или иной степени залечить радиационные повреждения и поэтому организм лучше переносит серию мелких доз и хроническое облучение, нежели суммарную дозу облучения, полученную за один прием. Эквивалентная доза в 4÷5 Гр, полученная за короткое время при облучении всего организма, приводит к смертельному исходу. Однако такая же доза, полученная человеком равномерно в

течение всей его жизни, не приводит к видимым изменениям его состояния.

Радиация по-разному действует на людей в зависимости от пола и возраста, состояния организма, его иммунной системы и т. п. Дети гораздо более чувствительны к действию радиации, чем взрослые. Это относится как ко всему организму, так и к отдельным органам. Так, сравнительно небольшие дозы, применяемые в лучевой терапии, могут замедлить или вовсе остановить у них рост костей, что приводит к развитиям аномалий скелета. Чем меньше ребенок, тем больше подавляется рост костей. Такое же облучение мозга может вызвать потерю памяти, развитие слабоумия. Многие органы взрослого человека переносят без существенных изменений весьма большие лучевые нагрузки: легкие до 10 Гр, почки до 20 Гр, печень до 40 Гр, мочевой пузырь до 55 Гр, зрелая хрящевая ткань до 70 Гр.

К радиационным эффектам облучения человека относятся:

- соматические эффекты: лучевая болезнь, локальные лучевые поражения, лейкозы, опухоли разных органов;
- генетические эффекты: генные мутации и хромосомные aberrации.

Очень большие дозы облучения (~100 Гр) вызывают настолько сильное поражение центральной нервной системы, что смерть наступает в течение нескольких часов. При дозах в десятки грей, поражение центральной нервной системы может оказаться не настолько серьезным, чтобы сразу привести к летальному исходу, но человек все равно умрет через одну-две недели от кровоизлияний в желудочно-кишечном тракте. При дозах от 5 до 10 Гр может не произойти серьезных повреждений желудочно-кишечного тракта, и, тем не менее, смерть наступает в течение месяца с момента облучения, из-за разрушения клеток красного костного мозга — основного компонента кроветворной системы организма. От дозы 3÷5 Гр возникает тяжёлая лучевая болезнь с резким нарушением кроветворной функции костного мозга и других органов, при которой в течение одного-двух месяцев погибает половина облучённых. При дозах 1÷2 Грея возникает лёгкая или средней тяжести лучевая болезнь: все облучённые могут быть спасены и даже со временем полностью вылечены.

Минимальная доза γ -излучения, вызывающая подавление способности к размножению некоторых клеток после однократного облучения, составляет 0,05 Гр. При длительных ежедневных воздействиях дозы в 0,0002÷0,0005 Гр наблюдаются начальные изменения крови, а доза в 0,0011 Гр — образование опухолей. Доза, удваивающая частоту спонтанных мутаций у человека, не превышает 1 Гр на поколение. При дозах в десятые доли грея общего облучения, лучевая болезнь не возникает, а происходящие функциональные изменения в системе кроветворения имеют временный характер. При меньших дозах они вообще не регистрируются.

Замечание. Естественные источники ионизирующего излучения (космические лучи, естественная радиоактивность почвы, воды, воздуха, а также радиоактивность, содержащаяся в теле человека) создают в среднем мощность эквивалентной дозой 0,00125 Гр в год.

Гораздо лучше переносит организм локальные облучения, хотя при этом важно, какой орган или система оказались в поле облучения и какая на них воздействовала доза. При местном облучении, например с целью лечения злокачественных опухолей, применяют (при защите всего организма) высокие дозы (60÷100 Гр за 3÷4 недели) рентгеновских или γ -лучей.

Эквивалентная доза в 0,05 Гр в год считается предельно допустимой дозой при профессиональном облучении.

Наиболее чувствительны к радиации репродуктивные органы, особенно семенники у мужчин. Однократное облучение семенников при дозе всего лишь в 0,1 Гр приводит к временной стерильности мужчин, а дозы свыше 2 Гр могут вызвать постоянную стерильность. Семенники являются единственным исключением из правил различных эффектов от равных доз острого и пролонгированного облучения. Во всех органах, кроме семенников, при дробном облучении возникают гораздо меньшие эффекты, чем при остром. В семенниках же в какой-то мере даже наоборот — дробные дозы формируют больший эффект. Яичники женщины менее чувствительны к действию радиации, но однократная доза 3 Гр и в них вызывает стерильность, хотя дробные дозы, которые они могут перенести, сохраняя функцию к деторождению, гораздо большие.

Высокой радиочувствительностью обладает хрусталик глаза. Накопленная за 10÷20 лет весьма вероятная профессиональная доза свыше 0,5 Гр приводит к увеличению плотности и помутнению хрусталика. Но самым радиочувствительным оказался плод, находящийся в утробе матери между восьмой и пятнадцатой неделями беременности. В этот период в нем формируется кора головного мозга и существует большой риск того, что в результате облучения матери (например, при некоторых видах рентгеновского обследования) родится умственно отсталый ребенок.

Биологическое действие ионизирующих излучений в живом организме можно подразделить на три уровня – молекулярный, клеточный и организменный.

При облучении водных растворов даже чистых химических веществ могут наблюдаться чрезвычайно сложные процессы. Тем более это относится к таким сложным молекулам, как белки или нуклеиновые кислоты, которые в результате облучения подвергаются различным химическим или физико-химическим изменениям.

При физическом взаимодействии ионизирующего излучения с живыми тканями в процессе превращения этого излучения в химическую энергию в организме зарождаются активные центры радиационно-химических реакций. Основным результатом поглощения энергии излу-

чения веществом является ионизация и возбуждение его атомов и молекул. При этом образуются высокоэнергетические и реакционноспособные частицы – осколки молекул: ионы и свободные радикалы. В дальнейшем происходит миграция поглощенной энергии по макромолекулярным структурам и между отдельными молекулами, разрывы химических связей, образование свободных радикалов и реакции между ними и другими, как уже поврежденными, так и исходными молекулами. При этом возникают молекулы нового, часто чужеродного для организма состава. Эти эффекты – следствия поглощения энергии излучения самими макромолекулами белков, нуклеопротеидов, структурами внутриклеточных мембран. В этом случае говорят о прямом действии излучения.

Поскольку у человека основную часть массы тела составляет вода (порядка 75%), первичные процессы во многом определяются поглощением излучения водой клеток, ионизацией молекул воды с образованием высокоактивных в химическом отношении радикалов.

При радиоллизе воды происходит сдвиг кислотно-щелочного баланса, изменения в окислительно-восстановительных процессах, приводящие к нарушению обмена веществ в организме. Продукты радиоллиза активно вступают в реакцию с белковыми молекулами, образуя токсичные соединения. Образовавшиеся вредные для организма и реакционноспособные перекисные соединения, запускают цепь биохимических реакций, и приводят к разрушению клеточных мембран. Это вызывает нарушения жизнедеятельности отдельных функций или систем организма в целом.

Повреждение биомолекул химически активными продуктами радиоллиза воды называют непрямым (косвенным) действием излучения. В зависимости от величины поглощенной дозы и индивидуальных особенностей организма, вызванные изменения могут быть обратимыми или необратимыми.

Прямое действие ионизирующего облучения может вызвать непосредственно гибель или повреждение (обратимое или необратимое) клеток организма. В дальнейшем под действием физиологических процессов в клетках возникают функциональные изменения, подчиняющиеся уже биологическим законам жизни и гибели клеток, и отклонения в жизнедеятельности организма.

Из многих начальных молекулярных повреждений наибольшее значение придают повреждениям уникальных структур ядерной ДНК, а также внутриклеточных мембран. Эти процессы осуществляются в три последовательно протекающие стадии: физическую, физико-химическую и химическую в течение чрезвычайно короткого промежутка времени (в пределах 1 мс) и являются общими для действия излучений, как на живую, так и на неживую материю. Последующая биологическая стадия – вторичные (радиобиологические) эффекты на всех уровнях организации живого, занимает значительно большее время, продолжается иногда в течение всей жизни (табл.2).

Молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), представляющие главную часть наследственного вещества высших организмов, имеют нитевидную форму в виде двойных спиралей. При облучении нити ДНК резко скручиваются, нарушается спиральное строение молекулы. Одновременно происходит разрушение двойных спиралей ДНК и внутримолекулярная полимеризация (образование молекулярных сеток), раскрытие двойных спиралей, разветвление и т. п. Молекулярный вес, так же как и радиус спиралей ДНК, изменяется в зависимости от величины дозы облучения, а также в зависимости от мощности дозы излучения.

Клеточный уровень воздействия включает в себя все нарушения и процессы, обусловленные изменениями функциональных свойств облученных клеточных структур. Количество клеток с радиационными повреждениями в облученной популяции находится в прямой зависимости от дозы облучения, блокирования процессов физиологической регенерации, жизнестойкости организма. Изменения на клеточном уровне приводят к нарушению наследственных структур, угнетению кроветворения, подавлению сперматогенеза, т.е. влияют на весь механизм жизнедеятельности организма многоклеточных и высших животных.

Табл. 2. Стадии действия излучений на биологические системы.

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

Повреждения внутриклеточных структур приводят к изменению метаболических процессов в клетках, следствием чего является появление новых нарушений уже после окончания воздействия радиации. Например, нарушения строения нуклеотидов и их последовательностей в ДНК и РНК ведут к дефициту необходимых для нормальной жизнедеятельности продуктов матричного синтеза, а также к наработке несвойственных клетке, чужих для нее продуктов. Нарушение структуры фер-

ментов приводит к замедлению ферментативных реакций, накоплению аномальных метаболитов, часть которых имеют свойства радиотоксинов. В результате возникают серьезные нарушения жизнедеятельности, и даже гибель клетки. Однако возникшие повреждения могут быть залечены с восстановлением нормальной жизнедеятельности клетки. Чем выше доза облучения, тем больше возникает первичных повреждений и тем меньше возможность их полного восстановления. Повреждение и гибель клеток лежат в основе развития поражения тканей, органов и организма при всех видах радиационных воздействий.

Функции обмена веществ в живом организме являются результатом многих взаимосвязанных реакций. Часто вещества, участвующие в реакциях, настолько изменяются, что образуется новое вещество. В результате прямого и косвенного воздействия излучений не только изменяются сами биомолекулы, но меняется скорость реакций, протекающих с участием ферментов, а также нарушается подвижное равновесие.

Функции обмена веществ у клеток всей популяции, которые после облучения полностью стали стерильными, тем не менее, могут быть в значительной степени сохранены. После восстановления такие клетки почти не отличаются от необлученных. Лишь при очень высоких дозах облучения, $\sim 10^3 \div 10^5$ Гр, в результате внезапно наступающих тяжёлых нарушений обмена начинается быстрая гибель, как одноклеточных организмов, так и клеток высших организмов.

Некоторые радиационно-биохимические изменения появляются уже после воздействия малых доз, другие – лишь в результате воздействия средних или высоких доз излучений. Среди нарушений обмена веществ, возникающих при воздействии радиации, важно нарушение самого радиочувствительного субстрата – нуклеиновых кислот. Другие виды обмена, например, углеводный, устойчивы к облучению. Так, изменения углеводного обмена после облучения становятся заметными лишь после воздействия доз 50÷200 Гр; нарушение клеточного дыхания обычно наблюдается в результате воздействия ещё больших доз – от 200 до 1000 Гр.

В клеточных популяциях с митотическим делением клеток после облучения сначала отмечается кратковременное увеличение частоты митозов, а затем падение до минимальной величины – «первичный эффект излучений». Вслед за этим число делящихся клеток снова увеличивается при условии, что величина дозы излучений была не очень велика и не все клетки потеряли способность к размножению. Минимальное число митозов и время их появления зависят от величины дозы излучений. В случае облучения раковых клеток минимальное число митозов наблюдается через несколько часов. Затем следует медленное повышение их числа, что определяется как «вторичный эффект излучений».

Среди молекулярных повреждений особое место занимает радиационное поражение ДНК. Если повреждения молекул других типов могут быть скомпенсированы за счёт оставшихся неповрежденными моле-

кул белков, полисахаридов и т.п., то в случае ДНК такой путь исключен. Однако в случае ДНК в **неделяющихся клетках**, повреждение каких-то участков её цепи может и не сказаться существенно на жизнедеятельности этих клеток. Для **делящихся клеток** повреждения ДНК весьма существенны. Если в результате облучения возникли повреждения ДНК, то нормальная репликация осуществиться не может. Эта форма гибели клеток в митозе называется репродуктивной гибелью.

Количество повреждений ДНК, возникающих в результате облучения, достаточно велико. Так, например, при облучении в дозе 1 Гр в каждой клетке человека возникает 1000 одиночных и 100÷200 двойных разрывов. Каждое из этих событий могло бы иметь фатальные последствия, если бы не существовало системы, способной ликвидировать большинство возникших повреждений ДНК. Существование в клетках механизмов и ферментных систем, обеспечивающих восстановление начальных повреждений ДНК, обусловлено необходимостью поддержания стабильности генома, восстановления от постоянно возникающих повреждений ДНК в результате воздействия радиационного фона, присутствия в среде химических мутагенов, нарушений, случайно возникающих в процессе жизнедеятельности клеток. Без таких механизмов организм не достигнет взрослого состояния, не оказавшись жертвой злокачественного образования или каких-то других последствий повреждения генетического материала.

Ещё одним важным для организма результатом лучевого повреждения ДНК является возникновение наследуемых повреждений генетического материала – мутаций, следствием которых может быть злокачественное перерождение соматических клеток (*клетки тела*) или дефекты развития у потомства. Вызванная облучением дестабилизация ДНК, процесс репарации её повреждений могут способствовать внедрению в геном клетки или активации онковирусов, ранее существовавших в геноме в репрессивном состоянии.

Другая мишень действия радиации на клетки — внутриклеточные мембраны. Активация под влиянием облучения реакций свободнорадикального пероксидного окисления липидов приводит к деструктивным изменениям мембран, к нарушениям активного транспорта веществ через мембраны, снижению ионных градиентов в клетке, к выходу ферментов из мест их локализации, поступлению их в ядро и, как следствие этого, к дезорганизации ядерных структур и гибели клетки. По этому типу могут погибать как неделящиеся, так и делящиеся клетки. Важной причиной гибели клеток после облучения является активация процессов апоптоза, приводящих к запрограммированной смерти клетки при помощи внутренних механизмов.

В результате облучения могут наблюдаться различные клеточные реакции: угнетение деления, хромосомные аберрации и летальные эффекты. Угнетение клеточного деления относится к функциональным неспецифическим клеточным нарушениям, носит обратимый характер и

наблюдается как у одноклеточных организмов, так и у клеток, составляющих ткани высших организмов. Угнетение клеточного деления – результат воздействия малых доз излучения. При воздействии больших доз клеточное деление полностью прекращается, что приводит к бесплодию человека.

Под действием излучений может происходить образование раневой поверхности или разрыв хромосом. Обычно при этом клетки погибают, но иногда клетки с поврежденными хромосомами делятся и дают начало новой ткани, не свойственной облученному органу. В результате гибели клеток при прямом действии ткань не справляется со своими функциональными нагрузками, и возникают нарушения. Все ткани обладают способностью к восстановлению клеток на пораженном участке.

После разрушения клеток в ткани начинают ускоренно делиться здоровые клетки, восполняя утерянные. Однако регенерирующим способностям тканей есть предел. Пока доза облучения разрушает клетки в рамках регенеративных способностей ткани, ещё не заметно действие радиации, но как только доза вызывает разрушение клеток в количестве, превышающем регенеративные способности ткани, она не справляется со своими функциями так, что начинают проявляться функциональные расстройства. Это – порог дозы, после которого появляются детерминированные эффекты. Тяжесть этих эффектов прямо зависит от дозы облучения. Эти эффекты проявляются у всех облученных клеток после превышения порога дозы, и для каждого эффекта существует своя пороговая доза.

При низких дозах эти эффекты непродолжительны, а при больших дозах они носят устойчивый характер. При облучении в дозе более 1 Зв развивается лучевая болезнь лёгкой степени, при дозе 2 Зв – средней тяжести, при дозе свыше 3 Зв – тяжёлая форма, при дозе более 4 Зв – крайне тяжёлая форма, а доза разового облучения на всё тело 6 Зв считается абсолютно смертельной. К детерминированным эффектам можно отнести ещё и лучевые ожоги. Тяжесть заболевания зависит от облучённого органа. Наиболее тяжело проявляются последствия облучения всего тела по сравнению с облучением отдельных частей тела или органов. Поэтому различают облучение местное и общее. Указанные эффекты проявляются после определенного порога дозы (пороговая концепция). Исходя из наличия предела регенеративных способностей тканей, существует зависимость биологического эффекта действия радиации от времени, за которое получена одна и та же доза облучения. Чем меньше время, за которое получена доза, тем больше отрицательный эффект и тяжелее лучевое поражение. Например, доза в 2,50 Зв за сутки приведёт к развитию острой лучевой болезни средней тяжести, а равномерно растянутая на 50 лет не вызовет никаких изменений.

Суммарное воздействие этих соматических нарушений в деятельности органов и тканей вызывает возникновение очагов повышенной возбудимости в коре головного мозга, что приводит к нарушению связей

между нервной системой, железами внутренней секреции и другими системами организма.

11.3 Классификация последствий облучения

Рассмотрим подробнее разные виды последствий радиационного облучения.

Пороговые (детерминированные) эффекты возникают, когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором заметно нарушаются функции пораженных органов (табл.4).

Табл.4. Воздействие различных доз облучения на человеческий организм.

Доза, Гр	Причина и результат воздействия
$(0.7 \div 2) \cdot 10^{-3}$	Доза от естественных источников в год
0.05	Предельно допустимая доза профессионального облучения в год
0.1	Уровень удвоения вероятности генных мутаций
0.25	Однократная доза оправданного риска в чрезвычайных обстоятельствах
1.0	Доза возникновения острой лучевой болезни
3÷5	Без лечения 50% облученных умирает в течение 1-2 месяцев вследствие нарушения деятельности клеток костного мозга
10÷50	Смерть наступает через 1÷2 недели вследствие поражений главным образом желудочно-кишечного тракта
100	Смерть наступает через несколько часов или дней вследствие повреждения центральной нервной системы

Эти эффекты проявляются лишь при интенсивном однократном или многократном облучении, которое превышает определенный порог. При этом возникают незлокачественные локальные повреждения кожи – лучевой ожог, катаракта глаз, повреждение половых клеток (кратковременная или постоянная стерилизация) и др. Время появления максимального эффекта также зависит от дозы: чем выше доза, тем быстрее наступают последствия. Нестохастические эффекты проявляются лишь при высоком или аварийном облучении всего тела и отдельных органов, причём порог возникновения эффекта зависит и от того, какой орган подвергся облучению. Реакция организма на интенсивное облучение приведена в табл.5.

Эти дозы и эффекты применимы лишь к среднему индивидууму в популяции здоровых людей, но никак не к конкретному человеку, реакция которого может отличаться от средней. Например, у 1% населения может проявиться очень высокая радиочувствительность вследствие

врожденных генетических расстройств, ослабляющих иммунитет организма.

Хроническое облучение слабее действует на живой организм по сравнению с однократным облучением в той же дозе, что связано с постоянно идущими процессами восстановления радиационных повреждений. Считается, что 90% радиационных повреждений восстанавливается.

Табл.5. Значение дозы на органы и ткани, при которых возникают значимые нестохастические эффекты.

Орган, ткань	Нестохастический эффект	Доза, Зв
Все тело	Лучевая реакция	0,5
Все тело	Лучевая болезнь легкой степени	1,0÷1,5
Все тело	Лучевая болезнь средней степени	2,0
Все тело	Лучевая болезнь тяжелой и крайне тяжелой формы	3,0÷4,0
Все тело	50% летальность в течение 60 дней	4,0÷5,0
Кожа	Переходящая эритема, временная эпиляция	3,0
Легкие	Пневмония	5,0
Легкие	Смерть	10,0
Половые железы	Кратковременная стерилизация	0,2÷1,0
Уровень естественного фона, Зв/год		0,0007÷0,0045
Предельная доза профессионального облучения в год (до 1996)		0,05
То же, после 1996.		0,02

Табл. 6. Число случаев на 100000 человек при индивидуальной дозе облучения 10 мЗв.

Категории облучаемых	Смертельные случаи рака	Несмертельные случаи рака	Тяжелые наблюдаемые эффекты	Суммарный эффект:
Работающий персонал	4.0	0.8	0.8	5.6
Все население *	5.0	1.0	1.3	7.3

*Все население включает не только здоровый работающий персонал, но и критические группы (дети, пожилые люди).

Стохастические (вероятностные) эффекты, такие как злокачественные новообразования, генетические нарушения, могут возникать при любых дозах облучения. С увеличением дозы повышается не тяжесть

этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Для количественной оценки частоты возможных стохастических эффектов принята гипотеза о линейной беспороговой зависимости вероятности отдалённых последствий от дозы облучения с коэффициентом риска около $7 \cdot 10^{-2} / \text{Зв}$ (табл. 6).

Стохастическими эффектами являются канцерогенные и генетические. Поскольку эти эффекты имеют вероятностный характер и длительный скрытый период, измеряемый годами и десятками лет после облучения, их трудно обнаружить. К канцерогенным эффектам относятся поражения крови, кроветворных органов, новообразования и опухоли. Генетические эффекты — врожденные физические и психические уродства — возникают в результате мутаций и других нарушений в половых клеточных структурах, ведающих наследственностью. Выход обоих эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой. Предсказание появления эффекта у отдельного человека практически невозможно. Выход их определяется коллективной дозой (табл. 7).

Табл. 7. Коллективная доза, необходимая для получения 95% вероятности обнаружения увеличения частоты развития раковых опухолей.

Контингент, заболевание	Чел.Зв	Период наблюдения, лет	Контингент, заболевание	Чел.Зв	Продолжительность наблюдения, лет
Дети			Взрослые		
Лейкемия	3100	10	Лейкемия	1000	20
Рак щитовидной железы	7000	10	Рак молочной железы	4200	20
Прочие виды рака	3100	10	Прочие виды рака	120000	20

11.4 Лучевая болезнь

Лучевая болезнь представляет собой заболевание, возникающее в результате воздействия ионизирующих излучений и характеризующаяся симптомами, зависящими от вида поражающего излучения, его дозы, локализации источника радиоактивных веществ, распределения дозы во времени и теле человека. Острая лучевая болезнь (ОЛБ) — заболевание, возникающее при внешнем, относительно равномерном облучении дозой более 1 Гр в течение короткого времени.

У человека лучевая болезнь может быть обусловлена внешним облучением и внутренним — при попадании радиоактивных веществ в организм с вдыхаемым воздухом, через желудочно-кишечный тракт или через кожу и слизистые оболочки, а также в результате инъекции.

Лучевая болезнь возникает при воздействии на организм ионизирующих излучений в дозах, превышающих предельно допустимые. У человека возможны молниеносная, острая, подострая и хроническая лучевая болезнь, которая проявляется поражением органов кроветворения, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др.

При однократном облучении дозы радиационного воздействия, опасные развитием лучевой болезни, равны для общего облучения 1 Зв, а для местного 10 Зв. При продолжительном общем облучении ОЛБ развивается при дозах $1 \div 1,5$ Зв. Наиболее важным следствием летального повреждения клеток при облучении в высоких дозах является развитие ОЛБ. В её патогенезе ведущая роль принадлежит прямому радиационному поражению клеток критических систем организма. В зависимости от дозы облучения в роли критических выступают разные системы, что и определяет клиническую форму. Какая система окажется критической, зависит как от уровня её радиочувствительности, так и от скорости развития смертельных исходов при несовместимом с жизнью повреждении данной системы.

Другими последствиями летального повреждения большого числа клеток являются: хроническая лучевая болезнь, дерматит, пневмония и т.п. Отрицательные последствия облучения в невысоких дозах связаны с нелетальными повреждениями клеток, с возникновением передающихся по наследству повреждений генетического аппарата, следствием которых может оказаться возникновение злокачественных новообразований или генетические аномалии у потомков облучённых родителей.

Лучевую болезнь можно подразделить на острую и хроническую.

Тяжесть течения острой лучевой болезни зависит от дозы облучения:

- церебральная форма (>80 Гр смерть на 3 сут после облучения);
- токсемическая форма ($20 \div 80$ Гр, смерть на 7 сут после облучения);
- кишечная форма ($10 \div 20$ Гр, смерть на $16 \div 18$ сут в результате интоксикации продуктами кишечного содержимого);
- костномозговая (типичная) форма – 10 Гр, летальность 50%; протекает в четыре стадии: стадия первичной общей реактивности (первые минуты): тошнота, рвота, недомогание, уменьшение артериального давления, нейтрофильный лейкоцитоз; стадия кажущегося клинического благополучия: субъективное улучшение состояния, снижение количества тромбоцитов; стадия выраженных клинических проявлений: анемический синдром; геморрагический синдром; развитие инфекции: пневмония; кишечный синдром; изменение электролитного баланса; стадия восстановления.

Чем больше поглощенная доза радиации, тем раньше наблюдается клиническое проявление и тем оно характернее.

Хроническая лучевая болезнь (общее заболевание организма, развивающееся в результате длительного действия ионизирующего излуче-

ния в относительно малых, но превышающих допустимые уровни дозах) может быть вызвана:

- воздействием общего внешнего излучения или радиоактивных изотопов с равномерным распределением их в организме;
- действием изотопов с избирательным депонированием, либо местным внешним облучением.

В развитии хронической лучевой болезни выделяют три периода:

- период формирования, или собственно хроническая лучевая болезнь;
- период восстановления;
- период последствий и исходов лучевой болезни.

Первый период, или период формирования патологического процесса, составляет 1÷3 года – время, необходимое для формирования при неблагоприятных условиях труда синдрома лучевой болезни с характерными для него проявлениями. По выраженности последних различают четыре степени тяжести: I – лёгкую, II – среднюю, III – тяжёлую и IV – крайне тяжёлую. Все четыре степени являются лишь разными фазами единого патологического процесса.

Второй период, или период восстановления, определяется через 1÷3 года после прекращения облучения или при резком снижении его интенсивности. Заболевание может закончиться полным восстановлением здоровья, восстановлением с дефектом, стабилизацией бывших ранее изменений или ухудшением.

Для хронической лучевой болезни характерно поражение различных органов и систем

В этом случае происходят структурные изменения в железах внутренней секреции, центральной и периферической нервных системах, желудочно-кишечном тракте. Наблюдаются нарушения в органах кроветворения. Морфологически в крови в начальных стадиях болезни отмечается сочетаемость процессов деструкции и регенерации. При продолжающемся облучении имеют место нарушение регенерации и задержка созревания клеток. Особенностью воздействия ионизирующего излучения является его онкогенная направленность.

Хроническая лучевая болезнь характеризуется медленным развитием отдельных симптомов и склонностью к прогрессированию. Такое заболевание, обусловленное общим облучением, встречается у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации в течение 3÷5 лет, если разовая и суммарная дозы у них превысили предельно допустимые.

Одно из ранних проявлений этой формы – неспецифические реакции вегетативно-сосудистых нарушений, протекающих на фоне функционального изменения центральной нервной системы с обязательными изменениями в крови. Больные жалуются на общее недомогание, головную боль, повышенную раздражительность, кровоточивость десен, и т. п. Однако в этот период все жалобы носят преходящий характер. В дальнейшем, если больной продолжает работать в условиях воздействия ионизирующего излучения, происходит формирование болезни, прохо-

дящей все этапы своего развития. Появляются и прогрессируют симптомы общей астенизации организма, нарушение обменных процессов и различные нервно-трофические расстройства. Могут наблюдаться симптомы угнетения секреторной и моторной функций желудка и кишечника, снижение функции половых желез, трофические нарушения кожи и ногтей. Резко снижается сопротивляемость организма, что способствует возникновению различных инфекционных осложнений. Особенностью является развитие лейкозов и злокачественных новообразований.

Диагностировать хроническую лучевую болезнь очень трудно, особенно в ранней стадии. Ни один из выявляемых в этом периоде симптомов не обладает специфичностью – они могут быть обусловлены рядом разнообразных причин, не имеющих отношения к воздействию радиации. Больным хронической лучевой болезнью необходимо проводить комплексное лечение в зависимости от степени выраженности заболевания. При ранних проявлениях болезни назначают общеукрепляющие мероприятия: пребывание на воздухе, лечебная гимнастика, полноценное питание, витаминизация, а также водные процедуры. Из успокоительных средств назначают бром, а также глицерофосфат кальция, фитин, пантокрин, женьшень и т. д. Если поражён кроветворный аппарат, показаны средства, стимулирующие кроветворение. При неглубоких и нестойких нарушениях кроветворения назначают витамин В₁₂.

При лучевой болезни II (средней) степени, особенно в период обострения, рекомендуется лечение в стационаре. Больному рекомендуют аскорбиновую кислоту, витамины В₆, В₁₂, Р, К; препараты кальция, анаболические гормоны и др. Если возникают инфекционные осложнения, вводят антибиотики. При тяжелых формах лучевой болезни лечение прибегают к трансплантации костного мозга. Чрезвычайно сложная задача – выведение из организма радиоактивных веществ. При наличии в организме продуктов деления урана для этой цели используют щёлочи, мочегонные и адсорбирующие средства. Рекомендуются также специальные диеты: щёлочная – при инкорпорировании урана, магниевая – при инкорпорировании стронция. Для связывания и ускорения выведения изотопов назначают комплексоны.

11.5 Онкологические заболевания

Онкологические заболевания представляют собой злокачественные опухоли, возникающие из клеток эпителия, в органах и тканях организма. Эпителиальные клетки обладают способностью быстрого деления и размножения. Онкологические заболевания развиваются при перерождении обычных клеток в опухолевые. Злокачественная опухоль — опухоль, свойства которой (в отличие от свойств доброкачественной опухоли) делают её крайне опасной для жизни организма. Злокачественная опухоль состоит из злокачественных клеток.

Рак — наиболее серьезное из всех последствий облучения человека при малых дозах. Обширные обследования, охватившие 100000 чело-

век, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, показали, что рак является единственной причиной повышенной смертности в этой группе населения. Рак через 10÷20 лет после облучения развивается у незначительного числа людей, но каждый облученный имеет дополнительный шанс заболеть раком, зависящий от полученной дозы.

Замечание. Наблюдения за пострадавшими в атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки не выявили злокачественных новообразований при дозах ниже 0,2 Гр.

На основании радиационно-эпидемиологических исследований больших групп разнообразных контингентов облученных лиц была оценена степень риска отдаленных последствий возникновения рака в облученных контингентах в зависимости от дозы. Определено, что в любом по численности группе контингента (в десятки, сотни тысяч или миллионы человек), подвергшемся облучению коллективной эффективной дозой 10 тыс. чел.-Зв (1 млн. чел. бэр) за все время жизни людей возникнет дополнительно к спонтанному уровню раковых заболеваний не связанных с радиацией, ещё 359 случаев злокачественных опухолей (из них 126 смертельных и 233 несмертельных, т. е. излечимых заболеваний), 77 случаев смертельных генетических повреждений и 15 случаев смерти от повреждения эмбриона и плода во время беременности. Спонтанный уровень рака составляет 0,3% в год, т. е. 3000 случаев на 1 млн. человек. За 70 лет жизни из 1 млн. человек 210 тыс. умрут от рака. В результате облучения указанной выше дозой к ним добавится еще 359 случаев, которые будут постепенно возникать в течение 20÷30 лет по 10÷15 случаев в год. Очевидно, что статистика не заметит этого изменения менее чем в 1 %, т. к. ежегодная флуктуация обычно составляет несколько процентов.

В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования вероятность заболевания людей раком в результате облучения не известна.

Комитет по изучению радиационных эффектов при ООН (НКДАР) в своих оценках опирается на два основных допущения. Согласно первому не существует никакой пороговой дозы, за которой отсутствует риск заболевания раком. Любая сколь угодно малая доза увеличивает вероятность заболевания раком для человека, получившего эту дозу, и всякая дополнительная доза облучения еще более увеличивает эту вероятность. Второе допущение заключается в том, что вероятность, или риск, заболевания возрастает прямо пропорционально дозе облучения: при удвоении дозы риск удваивается, при получении трехкратной дозы утраивается и т.д. При таком допущении возможна переоценка риска в области малых доз, но вряд ли возможна его недооценка.

Относительная среднестатистическая вероятность заболевания раком после получения однократной дозы в 0,01 Гр рассчитана для равномерного облучения всего тела. Обычно после двухлетнего скрытого периода развиваются лейкозы, достигая максимальной частоты через шесть-семь лет; затем частота плавно уменьшается и через 25 лет стано-

вится практически равной нулю. Солидные опухоли начинают развиваться через 10 лет после облучения.

11.6 Генетические изменения при облучении

Еще в 30-тых годах 20-го века было обнаружено, что рентгеновские лучи вызывают повышенную частоту появления мутантных потомков у дрозофил, родителей которых подвергали облучению. К 60-м годам были сформулированы некоторые общие принципы действия радиации на живые системы:

1. принцип отсутствия пороговой дозы;
2. принцип накопления дозы в течение жизни особи;
3. принцип удваивающей дозы.

Первый принцип свидетельствует о том, что абсолютно безопасных для живых организмов доз излучения не существует, и любое радиационное воздействие может вызвать генетические изменения у потомков облученного родителя. Суть второго принципа состоит в том, что дозы, полученные организмом в течение жизни, накапливаются, поэтому, чем больше продолжается облучение, тем более тяжёлые последствия как для организма, так и его потомства следует ожидать. Принцип удваивающей дозы введён для сопоставления относительного эффекта генетических нарушений, возникших в результате естественного мутационного процесса при радиационном воздействии. Так, для растений количество энергии, необходимое для удвоения количества мутаций по сравнению с естественным уровнем мутирования, лежит в диапазоне $0,08 \div 3,90$ Гр. Удваивающая доза для человека равна $0,1$ Гр.

Все данные по радиационной мутации были получены в опытах с дрозофилой. Эти результаты попытались перенести на млекопитающих, и, естественно, человека. Считалось, что закономерности радиационного мутагенеза, установленные на дрозофиле, имеют универсальный характер. Эксперименты, проведенные на млекопитающих, пошатнули эту идею. Самцов мышей облучали в трёх поколениях (в каждом поколении доза $3,5$ Гр). Однако влияния этих облучений на продолжительность жизни потомства обнаружить не удалось. Не было найдено генетических изменений и после облучения животных большими дозами — от 5 до $7,2$ Гр. Несмотря на огромные усилия, не удалось обнаружить каких-либо генетических последствий у пострадавших от взрывов атомных бомб в Японии и их потомков. Генетики и врачи, обследовав 72216 детей, родители которых пережили бомбардировку, не выявили ни увеличения числа случаев врожденных дефектов, ни аномалий хромосом, ни увеличения количества раковых заболеваний по сравнению с нормой. Единственный эффект, возникший у людей, облученных в широком диапазоне доз ($0,01 \div 17$ Гр), — изменение в соотношениях полов у потомства облученных.

В последующие годы исследования также не подтвердили концепцию о глобальном влиянии радиационного воздействия на генетический

аппарат человека. Чернобыльский инцидент не привел к каким-либо генетическим последствиям: мутаций у человека обнаружить не удалось.

К началу 21-го века генетики убедились в необходимости пересмотра многих положений, укрепившихся в радиационной генетике 30÷50 годов. Методологическая ошибка заключалась в том, что выводы о последствиях облучений, экстраполированные на человека, были получены в экспериментах на дрозофиле. Особенности метаболизма насекомых и млекопитающих глубоко различны, поэтому утверждение «что справедливо для дрозофилы справедливо и для человека» некорректно.

В проекте «Грандиозная мышь» (США) количество использованных животных составило ~7 миллионов. Результаты этой грандиозной работы показали: 1) Различия в индивидуальной чувствительности разных особей к радиационному воздействию достигали 20-кратных значений. 2) Если доза облучения была растянута во времени, то одномоментное облучение вызывало более значительный эффект, чем та же доза, полученная через определенные периоды – т.е. на протяжении времени радиационный эффект не накапливался и принцип аккумуляции дозы, установленный на дрозофиле, на млекопитающих не распространяется. 3) Особи мужского пола более чувствительны к радиационным последствиям облучения, чем самки. 4) Чем больше промежуток времени между временем облучения и оплодотворением, тем меньшее количество мутаций вызывает радиация у потомства. Для млекопитающих достаточно шести месяцев, чтобы свести к минимуму генетические последствия, вызванные радиационным воздействием. Удвоенные частоты самопроизвольных, спонтанных мутаций находится в диапазоне 0,5÷2,5 Зв. На дрозофиле величина удваивающей дозы всего 0,05 Зв. Таким образом, в отличие от дрозофилы, данные, полученные на млекопитающих в течение почти 30-летнего эксперимента, характеризуют радиацию как слабый мутаген в отношении млекопитающих.

11.7 Радиационный гормезис

Напомним, что гормезис — стимуляция какой-либо системы организма внешними воздействиями, не приводящими к вредным последствиям. Отсюда радиационный гормезис — благоприятное воздействие ультрамалых доз облучения.

Сейчас существуют два направления в радиобиологии, которые характеризуются разными подходами к оценке влияния на биоту малых доз радиации. Первый подход постулирует, что проблемы малых доз не существует и все закономерности больших доз можно экстраполировать на малые. Второй — малые дозы по эффекту принципиально отличаются от больших.

Отсутствие мутаций можно ожидать только при отсутствии радиационного фона. Однако средняя годовая эффективная доза от естественных источников радиации составляет 2 мЗв, причём в разных районах земного шара эта величина варьирует от 0.3 мЗв в Европе и Японии до

250 мЗв в Бразилии, недалеко от Сан-Паулу. Для сравнения, дозы радиации от медицинских источников равны 0.4 мЗв в год. Так что полностью освободиться от естественной радиации, и избавиться полностью от мутационного процесса не удастся.

Понятие «радиационный гормезис» постулирует, что если большие дозы радиации оказывают неблагоприятные эффекты на живые организмы — угнетают деление клеток, рост и развитие, то малые дозы стимулируют практически все физиологические процессы. Конкретные величины малых доз зависят от видовой характеристики; для млекопитающих они лежат в диапазоне до 0.5 Гр. Установлено, что под влиянием малых доз ионизирующих излучений естественная продолжительность жизни животных увеличивается на 10÷12% по сравнению с контролем. Атомная радиация является естественным, постоянно действующим на организм фактором, без которого нормальное существование невозможно.

Естественный радиационный фон — не только один из важнейших факторов эволюции живого на Земле, но и необходимое условие существования биологических объектов. Имеется физиологический уровень воздействия излучений, благоприятный для жизнедеятельности. Если инфузории изолировать от радиационных воздействий в свинцовом контейнере, то у них резко замедляется процесс деления клеток. После помещения в контейнер с культурой радиоактивного источника, воспроизводящего фоновый уровень радиации, митотическая активность нормализуется. Гамма-облучение в малых дозах стимулирует прорастание семян, вызывает увеличение вегетативной массы растений. Малые дозы активируют иммунную систему и ключевые мембраносвязанные ферменты, активируют репарационные системы и повышают устойчивость клеток и организма к последующим более высоким дозам облучения. Противоречие между целебным воздействием радоновых ванн, широко используемых в бальнеологии радоновыми ваннами, целебные эффекты которых очевидны, и опасностью радонового облучения давно обсуждается в медицинской литературе, однако до понимания механизмов этих эффектов ещё далеко.

Сокращение продолжительности жизни животных, содержащихся при повышенном уровне воздействия ионизирующих излучений, наблюдалось лишь при суточных дозах, превышавших 0,01 Гр. При меньших уровнях доз, продолжительность жизни даже существенно повышалась. Ежедневное облучение крыс на протяжении всей жизни γ -лучами в дозе 8 мГр привело к повышению продолжительности их жизни на 25÷30 %. Облучение грудной клетки обезьян в дозе 1 Гр повышало устойчивость животных к дифтерийному токсину. Облучение мышей в дозах 0,05÷2 Гр понижало летальность после заражения вирусом инфлюэнцы свиней. Важное проявление радиационного гормезиса — повышение устойчивости различных биологических объектов к воздействию поражающих доз радиации в случае предварительного облучения в малой

(0,01 Гр) дозе. Этот эффект проявляется при облучении клеток по выходу хромосомных aberrаций, по выходу мутаций, при облучении животных по критериям, характеризующим поражение критических систем, по выживаемости животных и т.д.

Проявления стимулирующих эффектов малых доз свидетельствуют о повышении при их воздействии надежности механизмов гомеостаза, в частности, за счет активации восстановительных процессов в разных системах. Если гибель клетки после облучения связана с повреждением уникальных генетических структур, то в реализации стимулирующего действия радиации большее значение имеет оживление регуляторных метаболических процессов, связанных с мембранными структурами. Одним из вероятных механизмов, по которым включается эффект гормезиса, является индукция при воздействии малых доз систем репарации ДНК. Благодаря этому могут устраняться не только индуцированные облучением, но и спонтанные повреждения ДНК, что снижает вероятность развития рака, вызванного не только облучением, но и другими воздействиями.

Наличие феномена радиационного гормезиса позволяет предположить, что риск возникновения рака при малых дозах облучения может реально оказаться ниже, чем рассчитанный сейчас путём экстраполяции от высоких доз (1 случай на 20 чел·Зв).

11.8 Управление радиобиологическим эффектом

Существуют факторы, способные изменять (ослаблять или усиливать) радиочувствительность клеток, тканей и организма. Они называются радиомодифицирующими агентами, т.к. ослабляют или усиливают реакции биологических объектов на действие ионизирующих излучений. На их использовании основан способ управления радиочувствительностью путём изменения условий, в которых происходит облучение того или иного организма.

Радиобиологическим эффектом можно управлять двумя способами: введением в организм чуждых ему веществ (например, радиопротекторов) и направленным стимулированием защитных функций организма (введение веществ, свойственных данному организму, иммуномодуляторов, методы гипоксии и др.).

Средства защиты от поражающего действия ионизирующего излучения (радиозащитные средства) бывают химическими, биологическими или физическими.

В поисках эффективных модификаторов лучевого поражения к настоящему времени апробированы тысячи препаратов. Некоторые из них ослабляют поражение при однократном введении в организм до облучения, но они неэффективны в пострadiационный период. Такие препараты получили общее название радиопротекторов.

В настоящее время неизвестны вещества, способные полностью защитить человека от действия излучения, но есть частично защищаю-

щие организм от радиации. К ним относятся азид и цианид натрия, вещества, содержащие сульфгидрильные группы и другие радиопротекторы, под которыми понимают вещества, введение которых перед облучением в среду с биологическими объектами или в организм животных и человека снижает поражающее действие ионизирующего излучения.

Относясь к веществам разных химических классов и обладая различными механизмами противолучевого действия, они имеют сходство в характере влияния на клеточный метаболизм: эти препараты всегда отклоняют физиологические параметры метаболизма за пределы нормального функционирования и обладают побочным действием. «Биохимический шок» обусловлен высокой токсичностью радиопротекторов при введении в радиозащитных дозах, особенно при многократном введении.

Радиопротекторы частично предотвращают возникновение химически активных радикалов, которые образуются под воздействием излучения. Некоторые из них вступают в химическую реакцию с радионуклидами, образуя вещества, легко выводимые из организма. Одни радиопротекторы действуют в течение короткого промежутка времени, время действия других более длительное.

В случаях внезапности или продолжительности возможного облучения, когда радиозащитные средства необходимо вводить многократно и длительно, радиопротекторы не применимы. Радиопротекторы выпускаются в виде таблеток, порошков или растворов.

Радиопротекторы — достаточно вредные для организма вещества, поэтому им ищут замену, в частности, на вещества, свойственные организму. В ходе поиска менее токсичных препаратов, пригодных для систематического приёма, были получены препараты, дающие небольшой, но зато не сопряжённый с неблагоприятным побочным действием радиозащитный эффект. Такие противолучевые средства выделены в самостоятельную группу средств повышения радиорезистентности организма. Препараты, влияющие на развитие начальных стадий лучевого поражения и тем самым ослабляющие его тяжесть при введении в ранние сроки после облучения, называются: «средства ранней патогенетической терапии лучевых поражений». В отдельную группу выделяют средства борьбы с проявлениями первичной реакции на облучение.

Некоторые пищевые вещества обладают профилактическим радиозащитным действием или способностью связывать и выводить из организма радионуклиды. К ним относятся полисахариды (пектин, декстрин, липополисахариды, находящиеся в листьях винограда и чая), фенольные и фитиновые соединения, этиловый спирт, жирные кислоты, микроэлементы, витамины, ферменты, гормоны. Радиустойчивость организмов повышают некоторые антибиотики и наркотические средства.

К радиозащитным соединениям относятся «витамины противодействия», например, витамины группы *B* и *C*. Сама аскорбиновая кислота не обладает защитным действием, но она усиливает действие витаминов *B* и *P*. Совместное действие витаминов *P* и *C* восстанавливает нормаль-

ную эластичность и проницаемость стенок кровеносных сосудов. Витамины B_1 , B_3 , B_6 , B_{12} улучшают регенерацию кроветворения, ускорение восстановления эритроцитов и лейкоцитов. Если излучение снижает свертываемость крови, то витамины P и K_1 нормализуют протромбиновый индекс. Повышает устойчивость организма к развитию лучевой болезни парааминобензойная кислота (улучшает показатели крови, способствует восстановлению веса).

Фенольные соединения растений – наиболее перспективные источники активных противолучевых средств. Они повышают прочность кровеносных сосудов, регулируют работу желез внутренней секреции. Например, хорошо лечит местные лучевые повреждения кожи прополис, что связано с его фенольными компонентами. Из ряда фенольных веществ наибольший интерес вызывают флавоноиды, способствующие удалению радиоактивных элементов из организма. Источниками флавоноидов являются мандарины, черноплодная рябина, облепиха, боярышник, пустырник, бессмертник, солодка. Этиловый спирт обладает выраженным профилактическим радиозащитным действием на разнообразные организмы: человека, животных, бактерий. При введении в питательную смесь этилового спирта выживаемость бактерий повышается на 18%, спирт защищает от гибели мышей, облученных рентгеновскими лучами в дозе 6 Гр.

Угнетенное кроветворение — одно из наиболее серьезных последствий радиационного облучения человека. Поэтому в терапии лучевых поражений важную роль играют процедуры и лекарственные средства, способные восстановить кроветворные функции организма. Для этого применяют пересадку костного мозга, переливание крови, а также препараты, приготовленные на основе экстрактов разных органов и тканей животных: тимуса, селезенки, печени, костного мозга. В поисках эффективных средств для радиотерапии исследователи обратили внимание на животных, чей организм особенно устойчив к облучению. В этом отношении интересна среднеазиатская черепаха с её феноменальной радиорезистентностью. Оказалось, что терапевтическим действием обладают экстракты эмбриональной печени, селезенки и клеток крови черепахи.

Существуют вещества, внутриклеточное содержание которых усиливает радиобиологический эффект. Это кислород, гидропероксиды липидов и хиноны, действующие как радиотоксины. Другие эндогенные вещества – тиолы, амины, липофильные антиоксиданты – напротив, проявляют радиозащитные свойства. Идея о зависимости лучевого эффекта от соотношения концентрации некоторых из этих веществ легла в основу концепции «эндогенного фона радиорезистентности». Целенаправленное изменение эндогенного фона радиорезистентности важно в условиях длительного облучения организма, когда предъявляются повышенные требования к безвредности применяемых радиозащитных средств.

Ферментативное восстановление кислорода даёт организму более 90% энергии, поэтому оно не может не влиять на исход радиационного поражения. Присутствие во всех биосредах делает кислород важнейшим фактором радиочувствительности организма человека. Из многообразных проявлений радиомодифицирующих свойств кислорода первым было обнаружено ослабление поражения биообъекта при снижении концентрации кислорода в окружающей среде во время облучения. При малых содержаниях кислорода (как, например, в тканях млекопитающих) даже незначительные изменения оксигенации сопряжены со значительными сдвигами радиочувствительности биообъектов. Напротив, при содержании кислорода в среде, близком к его парциальному давлению в атмосферном воздухе при нормальных условиях, радиочувствительность максимальна и уже не может быть увеличена дальнейшим повышением содержания кислорода во внешней среде. Радиосенсибилизирующее действие кислорода проявляется в отягощении не только ближайших, но и отдаленных последствий облучения.

Известны следующие проявления радиомодифицирующего действия кислорода:

- кислород, присутствующий в среде во время облучения, повышает чувствительность биообъектов к ионизирующим излучениям;
- зависимость радиочувствительности биообъектов от напряжения кислорода имеет параболический характер, причём при уровнях оксигенации, характерных для биотканей, эта зависимость весьма существенна;
- радиозащитная эффективность гипоксии у млекопитающих снижается по мере увеличения продолжительности гипоксического воздействия сверх 5 минут;
- пострadiационная гипоксия обладает действием, усиливающим радиационное поражение биообъектов.

Для обеспечения эффективной противолучевой защиты организма путем создания газовой гипоксии необходимо значительное снижение уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, которое неблагоприятно отражается на функциональном состоянии организма.

Более удобным для практического использования является метод снижения оксигенации тканей, основанный на нарушении их кровоснабжения. С этой целью применяют препараты, обладающие сосудосуживающим действием – индоллилалкиламины и фенилалкиламины. Возможно применение индукторов гипоксии, например, оксида углерода.

Целенаправленное снижение напряжения кислорода во внутриклеточной среде может быть достигнуто путём интенсификации потребления диффундирующего в клетки кислорода в ходе процессов окислительного фосфорилирования. Преимуществом такого подхода является отсутствие побочных эффектов, обусловленных угнетением биоэнергетических процессов в тканях. Одним из препаратов, интенсифицирующих клеточное дыхание при введении в организм и обладающих проти-

волучевыми свойствами, является сукцинат натрия, применяемый в качестве действующего начала ряда пищевых добавок.