

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Физический факультет



БИБЛИОТЕКА МЕДИЦИНСКОГО ФИЗИКА

П.Ю. Борщеговская, В.В. Розанов, Ф.Р. Студеникин

ВВЕДЕНИЕ В РАДИОБИОЛОГИЮ

Учебное пособие

*Рекомендовано методической комиссией
отделения ядерной физики
физического факультета МГУ*

Москва
2019

УДК 61:53(075.9)

ББК 53.6

Б 83

Б 83 Борщеговская П.Ю., Розанов В.В., Студеникин Ф.Р.
Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом:
Учеб. пособие — М.: ООП физического факультета МГУ,
2019. — 78 с.: с ил. — (Библиотека медицинского физика)
ISBN 978-5-6042768-8-4

Серия основана в 2017 году.

Редакционная коллегия: д. ф.-м. н. А. П. Черняев (главный редактор); д. б. н. В. В. Розанов (зам. главного редактора); д. т. н. Б. Я. Наркевич; к. ф.-м. н. С. М. Варзарь; к. ф.-м. н. А. В. Белоусов; к. ф.-м. н. П. Ю. Борщеговская; к. ф.-м. н. У. А. Близнюк; к. т. н. М. В. Желтоножская; Е. Н. Лыкова

Учебное пособие предназначено для слушателей программы профессиональной переподготовки по специальности медицинская физика. Оно может также оказаться полезным студентам, аспирантам, докторантам и специалистам, использующим ускорительную технику в радиобиологии и медицине, радиохимии и других смежных областях. В пособии вводятся основные понятия радиобиологии, рассматриваются вопросы взаимодействия ионизирующих излучений с веществом в биологических объектах, а также возникающие реакции клеток и тканей на облучение.

УДК 61:53(075.9)

ББК 53.6

ISBN 978-5-6042768-8-4

© Коллектив авторов, 2019

Содержание

Глава 1. Введение.....	4
Глава 2. Временной масштаб процессов в радиобиологии. Многостадийность действия ионизирующего излучения.....	14
Глава 3. Качество ионизирующего излучения.....	22
Глава 4. Лучевые реакции молекул и атомов.....	30
Глава 5. Концепция клоногенных клеток.....	36
Глава 6. Математическое описание механизмов воздействия ионизирующих излучений на живые объекты.....	39
Глава 7. Радиочувствительность клеток на разных стадиях клеточного цикла.....	50
Глава 8. Кислородный эффект.....	54
Глава 9. Регламентация облучения человека.....	62
Глава 10. Действие малых и больших доз ионизирующего излучения.....	67
Глава 11. Концепция толерантности нормальных тканей и терапевтический интервал.....	73
Литература.....	78

Глава 1.

Введение

Радиобиология (от лат. radio — излучать) — наука, изучающая биологическое действие ионизирующих излучений на живые организмы и их сообщества. Действие неионизирующих излучений изучает радиобиология неионизирующих излучений.

Ионизирующее излучение — электромагнитные и корпускулярные излучения, энергия которых больше «потенциала ионизации» (10–12 эВ), т.е. оно способно вызвать ионизацию атомов и молекул в облучаемом веществе.

При взаимодействии излучения с веществом происходит поглощение энергии кванта атомом или молекулой, приводящее к высвобождению электрона (*ионизации*).

В радиационной физике и химии за единицу энергии ионизирующего излучения принимается электрон-вольт (эВ, eV). 1 эВ — это энергия, приобретаемая одним электроном, движущимся в постоянном поле с разностью потенциалов в один вольт.

В зависимости от величины энергии электромагнитные излучения подразделяются на ионизирующие и неионизирующие излучения. Условной границей между ними принята энергия кванта в 12 эВ (потенциал ионизации или энергия ионизации), соответствующая длине волны около 100 нм — вблизи границы рентгеновского и ультрафиолетового излучений.

Соответственно, к ионизирующим электромагнитным излучениям относят рентгеновское и γ -излучения, а к неи-

Таблица 1.1

Спектр электромагнитных излучений

Излучения		Диапазон длин волн (λ), м	Полоса частот (f), Гц	Энергии квантов (E), эВ	Природные источники	
Тип	Вид					
Ионизирующие	γ -Излучения	10^{-10} – 10^{-15} и менее	$3 \cdot 10^{18}$ – $3 \cdot 10^{23}$ и более	$1,2 \cdot 10^4$ – $1,2 \cdot 10^9$ и более	Космические источники, вторичные космические лучи; взаимодействие ускоренных частиц с атомами; радиоактивный распад радионуклидов, ядерные реакции и космические процессы	
		Рентгеновские	10^{-7} – 10^{-11}	$3 \cdot 10^{15}$ – $3 \cdot 10^{19}$		12,4– $1,2 \cdot 10^5$
Оптические	Ультрафиолетовые	$4 \cdot 10^{-7}$ – 10^{-8}	$7,5 \cdot 10^{14}$ – $3 \cdot 10^{16}$	$3,1$ – $1,2 \cdot 10^2$	Солнце и Луна, звезды и туманности, другие космические источники; земные объекты; излучение молекул и атомов, излучение возбужденных атомов; любое нагретое тело	
	Видимые	$7,6 \cdot 10^{-7}$ – $4 \cdot 10^{-7}$	$3,95 \cdot 10^{14}$ – $7,5 \cdot 10^{14}$			1,6–3,1
	Инфракрасные	10^{-3} – $7,6 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{11}$ – $3,95 \cdot 10^{14}$			$1,2 \cdot 10^{-3}$ – 1,6
Микроволновые (МКВ)	Милли- и дециметровые	10^{-3} – 10^{-4}	$3 \cdot 10^{11}$ – $3 \cdot 10^{12}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$ – $1,2 \cdot 10^{-2}$	Солнце и Луна, планеты, звезды и др. космические объекты; разряды молний, полярные сияния; любые электрические и магнитные воздействия Земли, живые организмы и т. д.	
Радио	Высокочастотные	10^2 – 10^{-3}	$3 \cdot 10^6$ – $3 \cdot 10^{11}$	$1,2 \cdot 10^{-8}$ – $1,2 \cdot 10^{-3}$		
Частотные (РЧ)	Среднечастотные	10^3 – 10^2	$3 \cdot 10^5$ – $3 \cdot 10^6$	$1,2 \cdot 10^{-9}$ – $1,2 \cdot 10^{-8}$		
Сверхнизкочастотные (СНЧ)	Километровые, многокилометровые	10^8 – 10^3	0– $3 \cdot 10^5$	$1,2 \cdot 10^{-14}$ – $1,2 \cdot 10^{-9}$		

онизирующим — более низкочастотные (и, соответственно, более длинноволновые): ультрафиолетовое, видимый свет, инфракрасное, микроволновое, радиочастотное и низкочастотные излучения (см. Таблицу 1).

Корпускулярные излучения представляют собой потоки заряженных частиц: β -частицы (электроны и позитроны); ядра атомов водорода (протоны), дейтерия (дейтроны), гелия (α -частицы) и других химических элементов; ядерные частицы, не имеющие заряда, — нейтроны, а также многие нестабильные частицы, например π^+ , π^- , и π_0 -мезоны и др. Все эти виды излучения способны при действии на молекулы прямо или косвенно вызывать ионизацию и образование активных радикалов, которые могут инициировать окислительные свободнорадикальные процессы в клетках и организме.

В зависимости от характера воздействия могут возникать разнонаправленные биологические эффекты: облучение в больших дозах способно вызывать неустраняемые лучевые повреждения и гибель организма, а в малых дозах — $эф$ -

фекты «гормезиса», т.е. стимуляции клеточного деления, роста, развития организма и активации ряда биохимических и физиологических процессов.

Возникновение радиобиологии связано с тремя великими открытиями конца XIX столетия: открытие Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей (1895); открытие Анри Беккерелем естественной радиоактивности урана (1896); открытие Марией Склодовской-Кюри и Пьером Кюри радиоактивных свойств полония и радия (1898). Сразу же после обнаружения рентгеновских лучей началось всестороннее изучение биологического действия ионизирующих излучений. Всего за один год после открытия Рентгена было издано 49 книг и более 1000 статей об использовании X-лучей в медицине. Почти все первые исследователи, не знавшие природы и свойств открытых явлений и работавшие с ними без каких-либо предосторожностей, погибли. В «Книге почета», опубликованной в 1959 г., приведены фамилии 360 человек, умерших от радиационного поражения при работе с источниками ионизирующих излучений. Как самостоятельная наука радиобиология сформировалась в первой половине XX века благодаря быстрому развитию ядерной физики и техники.

Энергия ионизирующих излучений всегда превышает энергию межмолекулярных и внутримолекулярных связей, поэтому в природе не существует объектов, не подверженных действию ионизирующих излучений. Объектами изучения радиобиологии являются лучевые реакции биологических объектов всех уровней организации: макромолекул, фагов, вирусов, простейших, клеток, тканей и органов, многоклеточных растительных и животных организмов, человека, популяций, биоценозов, биосферы в целом.

Основной задачей радиобиологии является раскрытие общих закономерностей биологического ответа на ионизирующее воздействие.

Особенностью действия ионизирующих излучений на живые объекты является резкое несоответствие между малой величиной энергии, поглощенной биологическим объектом, и часто крайней степенью выраженности биологического эффекта, вплоть до летального исхода. Н. В. Тимофеев-Ресовский назвал это *несоответствие основным радиобиологическим парадоксом*. Так, независимо от вида ионизирующего излучения, тотальное облучение в дозе 10 Гр (7–10 Гр) является абсолютно смертельным для всех млекопитающих.

Грей является единицей измерения поглощенной дозы D , которая показывает какое количество энергии излучения поглощено в единице массы облучаемого вещества ($1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж}/1 \text{ кг}$). Если условно перевести эту энергию в тепловую, то окажется, что организм человека нагреется лишь на $0,001\text{--}0,002 \text{ }^\circ\text{C}$ (меньше, чем от стакана выпитого горячего чая).

Опасность для здоровья больших доз радиации с годами становилась все очевидней. Накапливалась статистическая информация о связи доз облучения с различными заболеваниями, в частности онкологическими. Причино-следственная связь между дозами облучения и состоянием здоровья становилась несомненной.

Не зная научных принципов дозирования излучений, врачи применяли рентгеновские лучи и препараты радия произвольно, в силу чего лечение бывало либо малоэффективным, либо сопровождалось серьезными осложнениями — лучевыми поражениями.

Любой живой объект может испытывать повреждающее действие ионизирующего излучения. Однако дозы, приводящие к гибели (летальные дозы) варьируются в широких пределах. Каждому биологическому виду свойственна собственная мера чувствительности к действию ионизирующих излучений. Эта мера характеризует его *радиочувствительность*

(радиопоражаемость). Альтернативой понятию радиочувствительности служит понятие радиоустойчивость (радиорезистентность). Впервые данное явление было отмечено французскими исследователями *И. Бергонье* и *Л. Трибондо*. На основании экспериментов с семяродными клетками в 1906 г. ученые сформулировали положения, вошедшие в историю и науку как закон Бергонье и Трибондо. Суть этих положений состоит в том, что клетки тем более радиочувствительны, чем большая у них способность к размножению и чем менее определено выражены их морфология и функция, т.е. чем они менее дифференцированы. Несмотря на ряд исключений, феноменологически это правило не утратило своего значения и по сей день.

Таким образом, уже в самый ранний период первоначальных наблюдений была подмечена наиболее важная особенность ионизирующих излучений — избирательность их действий, определяемая не столько характеристиками самих лучей, сколько свойствами тех или иных клеток.

В качестве примера крайне низкой радиочувствительности можно привести бактерии *Micrococcus radiodurens*, обнаруженные в канале ядерного реактора, где поглощенная доза за сутки составляла порядка 10^6 Гр. Степень радиочувствительности сильно изменяется в пределах одного вида, поэтому существует понятие «индивидуальная радиочувствительность». Для определенного индивидуума она зависит от возраста и пола. В пределах одного организма существуют клетки и ткани, отличающиеся высокой радиочувствительностью, а также устойчивые ткани, которые принято называть радиорезистентными.

Помимо поглощенной, в радиобиологии были введены понятия эффективной и эффективной эквивалентной доз. *Эквивалентная доза* ($D_{\text{ЭКВ}}$) определяется как произведение поглощенной дозы излучения на определенный коэффициент

Таблица 1.2

**Взвешивающие коэффициенты качества WR
для различных видов излучения**

Виды излучения	$W_R, \text{ЗвГр}^{-1}$
Фотонное излучение любых энергий	1
Электроны, позитроны, β -излучение	1
Нейтроны с энергией:	
<10 кэВ	5
от 10 кэВ до 100 кэВ	10
от 100 кэВ до 2 МэВ	20
от 2 МэВ до 20 МэВ	10
>20 МэВ	5
Протоны с энергией >2 МэВ (кроме протонов отдачи)	5
α -Излучение с энергией >2 МэВ	20
Тяжелые ядра отдачи, осколки деления ядер	20

качества излучения (WR), учитывающий неблагоприятные биологические последствия (тип ткани в этом случае не учитывается). Единицы измерения — зиверт.

Эффективная эквивалентная доза ($D_{\text{эфф}}$) — это величина, используемая для оценки меры риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и его отдельных органов или тканей с учетом их радиочувствительности; рассчитывается она путем умножения эквивалентной дозы на соответствующий коэффициент радиационного риска (WT) и последующего суммирования по всем тканям и органам.

Основная характеристика взаимодействия ионизирующего излучения со средой — это ионизационный эффект. В начальный период развития радиационной дозиметрии чаще всего приходилось иметь дело с рентгеновским излучением, распространившимся в воздухе. Поэтому в качестве

Таблица 1.3

**Взвешивающие коэффициенты W_T , установленные
Международной комиссией по радиологической защите
для различных органов и биологических тканей (на 2007 год)**

Органы или ткани	W_T
Красный костный мозг	0,12
Толстая кишка	0,12
Легкие	0,12
Желудок	0,12
Молочная (грудная) железа	0,12 ↑
Остальные ткани (надпочечники, экстраоракальные ткани (ЕТ), желчный пузырь, сердце, почки, лимфоузлы, мышечную ткань, слизистую оболочку рта, поджелудочную железу, простату (♂), тонкий кишечник (SI), селезенку, тимус, матку/шейку матки (♀))	0,12
Гонады	0,08 ↓
Мочевой пузырь	0,04
Пищевод	0,04
Печень	0,04
Щитовидная железа	0,04
Костная поверхность	0,01
Кожа	0,01
Головной мозг	0,01
Слюнные железы	0,01

количественной меры поля излучения использовалась степень ионизации воздуха. Количественная мера, основанная на величине ионизации сухого воздуха при нормальном атмосферном давлении, достаточно легко поддающаяся измерению, получила название *экспозиционная доза* ($D_{\text{экс}}$). *Экспозиционная доза излучения* $D_{\text{экс}}$ — доза рентгеновского или — излучения (в диапазоне энергий излучения от десятков кэВ до 3 МэВ), определяемая по ионизации воздуха. Она определяет ионизирующую способность рентгеновских и гамма-лучей, это отношение суммарного заряда всех ионов одного знака в элементарном объеме воздуха к массе воздуха в этом объеме. Общие сведения по всем типам доз приведены в таблице 1.4.

Необходимо различать *непосредственно* ионизирующее излучение и *косвенно* ионизирующее. Первое состоит из за-

Таблица 1.4.

Дозы и их краткое определение	Единицы		Соотноше- ния единиц
	внесис- темные	в Международ- ной системе (СИ)	
Поглощенная	рад	грей (Гр) 1 Гр = 1 Дж/кг	1 Гр = 100 рад
Экспозицион- ная	рентген (Р)	Кл/кг	1 Р = 2,58·10 ⁻⁴ Кл/кг
Эквивалентная	Бэр (биологиче- ский эквива- лент рентгена)	зиверт (Зв)	1 Зв = 100 бэр
Эффективная эквивалентная	бэр	зиверт (Зв)	1 Зв = 100 бэр

ряженных частиц (протоны, электроны и т.д.), второе — из незаряженных (фотоны, нейтроны). Косвенная ионизация происходит в два этапа: сначала энергия излучения превращается в кинетическую энергию вторичных заряженных частиц, затем эти заряженные частицы передают часть своей энергии среде, ионизируя или возбуждая атомы, другая часть энергии теряется в виде тормозного излучения.

Для оценки влияния косвенно ионизирующих излучений (фотонов, нейтронов) используется физическая величина, которую называют *керма* (K) (от *англ.* *kerma* — kinetic energy released in material); кинетическая энергия, освобожденная в веществе. *Керма* (K) — отношение суммы первоначальных кинетических энергий dEK всех заряженных ионизирующих частиц, образованных под действием косвенно ионизирующего излучения в элементарном объеме вещества, к массе dm вещества в этом объеме: $K = dEK/dm$

Единицы измерения кермы совпадают с единицами поглощенной дозы — Дж/кг или Гр.

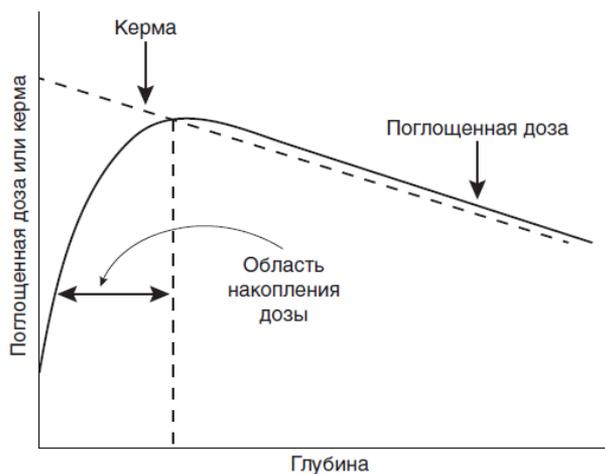


Рис. 1.1. Зависимость поглощенной дозы (D) и кермы (K) от глубины проникновения фотонов

Для фотонного облучения в качестве вещества, в котором определяется керма, используют воздух (воздушная керма). В условиях электронного равновесия значение кермы фотонов совпадает с поглощенной дозой. Это равенство справедливо для биологических тканей больших объемов, однако для тонких слоев (например, кожи) керма и поглощенная доза будут различными (рис.1.1).

Обращаясь к методам исследования в радиобиологии, можно сделать вывод, что в самом общем виде все они могут быть сведены к следующим операциям: облучение изучаемых объектов и учет их реакций. Радиобиология является экспериментальной дисциплиной, где любое утверждение обязательно проверяется опытным путем. Особенностью радиобиологии является также необходимость проведения исследований на всех уровнях организации живого — от молекулярного до биосферного. При этом результаты экспериментов экстраполируют на высшие уровни организации.

Наконец, существует возможность управления лучевыми реакциями биологических объектов при помощи радиомодифицирующих средств. Методологической основой радиобиологических исследований является количественное сопоставление рассматриваемого эффекта с дозой облучения, ее распределением во времени и объеме изучаемого объекта. Основной задачей здесь является выбор из множества проявлений лучевого воздействия основных, ключевых реакций, ответственных за проявление данного эффекта облучения.

Глава 2.

Временной масштаб процессов в радиобиологии. Многостадийность действия ионизирующего излучения

Воздействие ионизирующего излучения на биологические объекты генерирует последовательность процессов, разительно отличающихся друг от друга во временном масштабе (см. рис. 2.1).

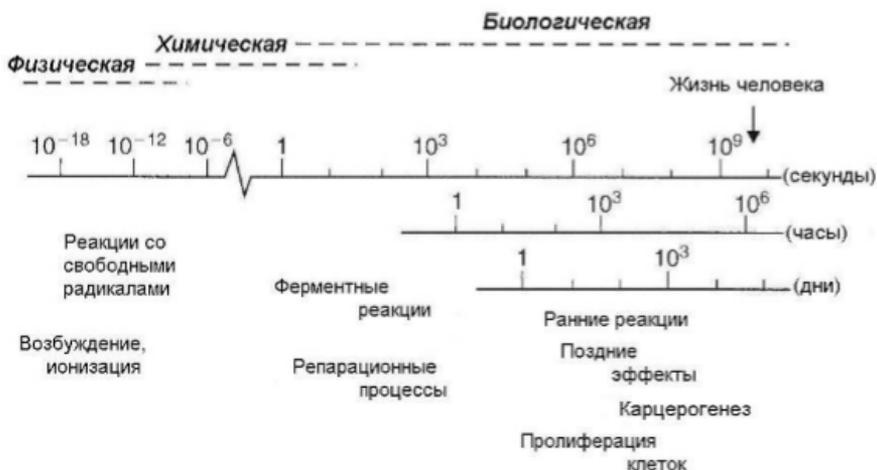


Рис. 2.1. Временной масштаб процессов, происходящих в биологических системах при их облучении ионизирующим излучением (процессы разделены на стадии)

Физическая стадия (10^{-16} – 10^{-18} с) включает взаимодействие между заряженными частицами и атомами, из которых состоит ткань. Происходит поглощение энергии ионизирующих излучений биомолекулами и компонентами окружающей их среды (молекулами воды и других веществ). В результате этого возникают возбужденные, сверхвозбужденные и ионизированные атомы и молекулы.

Движущемуся с большой скоростью электрону требуется $\sim 10^{-18}$ с для пересечения объема, занимаемого молекулой ДНК, и $\sim 10^{-14}$ с, чтобы пройти через биологическую клетку. При движении в среде электрон взаимодействует в основном с орбитальными электронами, передавая им часть своей энергии. В результате эти вторичные электроны или вырываются из атома (процесс ионизации), или переходят на более высокий энергетический уровень внутри атома (процесс возбуждения молекул). Если вторичные электроны имеют достаточно энергии, то они, в свою очередь, начинают ионизировать другие атомы. При поглощенной дозе, равной 1 Гр, в объеме клетки диаметром 10 мкм происходит 10^8 ионизаций.

В первой части химической стадии можно выделить период *физико-химической стадии* (10^{-13} – 10^{-10} с), который включает внутренние перестройки в облученных молекулах за счет миграции энергии и заряда внутри молекулы или между молекулами. В этот период возникают первично поврежденные биомолекулы и продукты их деградации — ионы и химические радикалы, короткоживущие свободные радикалы воды и органических молекул. Радикалы имеют, как правило, неспаренные электроны и обладают поэтому высокой химической активностью. Примерно 50% всех возникающих радикалов образуется из молекул воды, составляющих около 60%–80% массы живых организмов.

В основе первичных радиационно-химических изменений молекул могут лежать два механизма: 1) *прямое*

действие, когда данная молекула испытывает изменения (ионизацию, возбуждение) непосредственно при взаимодействии с излучением; 2) *косвенное действие*, когда молекула непосредственно не поглощает энергию ионизирующего излучения, а получает ее путем передачи от другой молекулы, радикала или иона. Прямое действие излучения ответственно за 10–20% лучевого поражения. Косвенное действие излучения ответственно за 80–90% лучевого поражения. При этом прямое и косвенное действия ионизирующего излучения на биомолекулы не суммируются, а усиливают одно другое.

Примером косвенного действия радиации является эффект «свидетеля» (коммунальный или абскопальный эффект) — поражение клеток, находящихся вне зоны действия радиации, но контактирующих (любым образом) с облучаемыми клетками. Механизм явления мало изучен и относится к «немишенным эффектам» облучения.

«Эффект свидетеля» может быть обусловлен по крайней мере двумя механизмами:

Межклеточными контактами («gap junction»), включающими Tr53 -опосредуемый путь проведения сигнала повреждения.

Другой механизм, не обусловленный непосредственными межклеточными контактами, может быть связан с секрецией биологически активных факторов в культуральную среду и схож с действием цитокинов.

Относительную долю прямого и косвенного излучения выявляют с помощью «эффекта разведения» (эффекта Дейла) (см. рис.2.2). В растворе существуют молекулы-мишени:

- если преобладает прямое действие излучения на макромолекулы, то с ростом концентрации (больше мишеней) должно увеличиваться число пораженных молекул, так как увеличивается вероятность попадания;

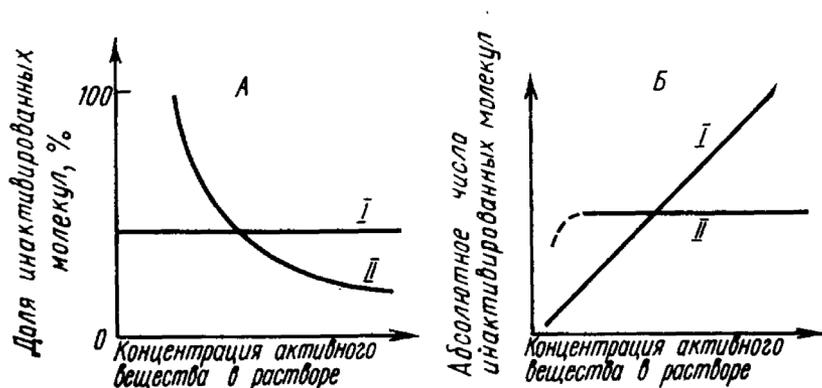
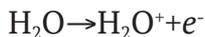


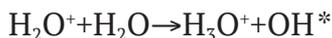
Рис. 2.2. Зависимость доли инактивированных молекул (А) и абсолютного числа инактивированных молекул от концентрации активного вещества в растворе. Прямое (I) и не прямое (косвенное) (II) действие ионизирующих излучений в одной и той же дозе на фермент или вирус в растворе.

- если преобладает косвенное действие излучения (инактивация происходит вследствие взаимодействия макромолекул с активными продуктами радиолиза воды), то важно не число объектов в растворе (концентрация), а количество образующихся радикалов воды, которое зависит лишь от дозы излучения.

Химическая стадия (10^{-10} – 10^{-3} с) включает процесс, в котором «поврежденные» атомы и молекулы реагируют с другими компонентами клетки в быстрых химических реакциях. Ионизация и возбуждение приводят к разрыву химических связей и образованию «расколотых» молекул, известных как «свободные радикалы». Эти высоко активные радикалы вовлекаются в последовательную цепочку реакций. Рассмотрим их для воды:



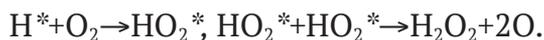
Ион радикал реагирует с нейтральной молекулой воды:



в результате образуется высокореактивный радикал гидроксила. Электрон из первой реакции взаимодействует с окружающими молекулами воды, при этом возникает возбужденная молекула, которая диссоциирует с образованием двух радикалов Н и ОН:



В присутствии кислорода образуются и другие продукты радиолиза: гидропероксидный радикал HO_2^* , пероксид водорода H_2O_2 и атомарный кислород:



Ионы и химически активные радикалы по месту их образования и на некотором удалении от него (в среднем 300–350 нм) атакуют биомолекулы, повреждая их. В результате возникают *вторично (химически) поврежденные биомолекулы*. В результате реакция свободных радикалов друг с другом, с ДНК и органеллами клетки, происходит образование *первичных повреждений* (одно- и двунитевых разрывов ДНК, сшивок разного рода, повреждений оснований).

Свободные радикалы являются крайне нестабильными. Они вступают в реакции с другими близлежащими молекулами, тем самым передавая им химическое повреждение. Реакции, в которых участвуют свободные радикалы, завершаются за время ~1 мс. Важной характеристикой химической фазы является конкуренция между реакциями «вымывания», например, соединения серы инактивируют свободные радикалы, и «фиксирующими» реакциями, которые приводят к образованию стабильных химических изменений в биологически важных молекулах.

Биологическая стадия (10^{-3} –10 лет) включает все последующие процессы, показанные на рис. 2.1. Они начинаются

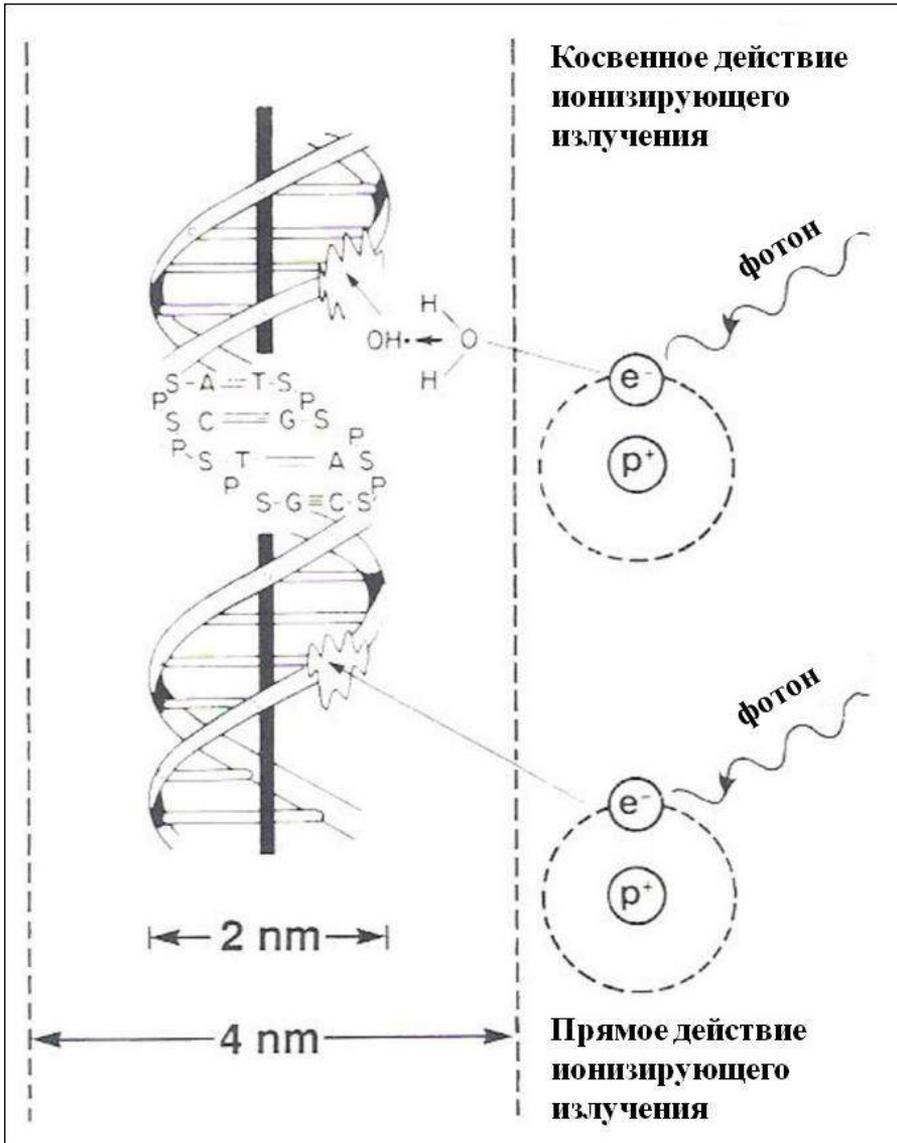


Рис. 2.3. Иллюстрация прямого и косвенного действия ионизирующего излучения на молекулу ДНК

с ферментных реакций, которые оказывают действие на сохранившиеся химические повреждения. Подавляющая часть повреждений, например, в ДНК, успешно репарируются.

Некоторые репарации оказываются неуспешными, что приводит со временем к гибели клетки. Однако требуется время, чтобы клетка погибла.

Сроки формирования биологических реакций от 10^{-3} до многих лет. В основе развивающихся в этот период процессов лежат изменения внутриклеточного(промежуточного) обмена веществ. В зависимости от силы лучевого воздействия внутриклеточный обмен веществ нарушается в различной степени — от небольших сдвигов с последующим восстановлением до полного и стойкого срыва, приводящего к гибели клетки.

При высоких дозах облучения из-за нарушения метаболизма гибнет большое число клеток. Возникают морфологические и функциональные изменения в тканях, органах и системах. Это приводит к развитию общего заболевания организма.

Завершением стадии биологических реакций (у людей, перенесших общую стадию заболевания) являются отдаленные последствия (соматические и генетические) и раннее старение организма, также выраженные в различной степени в зависимости от дозы облучения (тяжести поражения).

Формирование общего лучевого поражения начинается с молекулярного уровня, проходит клеточный, тканевой, органный и системный уровни биологической интеграции и заканчивается уровнем целостного организма.

После получения не очень большой дозы клетка может испытать несколько делений, прежде чем погибнет. При гибели стволовых клеток в последующем возникает нехватка клеток, что может привести к раннему проявлению повреждений нормальных тканей (в течение первых недель

и месяцев после облучения). Примером являются нагноение кожи или воспаление слизистой оболочки, эрозия кишечника и повреждение кровеносных органов. Через определенное время после облучения нормальных тканей проявляются так называемые поздние реакции. Они включают фиброз (разрастание соединительной ткани) и телеангиэктазию (расширение сосудов) кожи, повреждение спинного мозга и кровеносных сосудов. К поздним проявлениям радиационных повреждений относится и образование вторичных опухолей (радиационный канцерогенез). Временной масштаб наблюдаемых после облучения биологических эффектов может распространяться на многие годы.

Глава 3.

Качество ионизирующего излучения

Экспериментальные исследования показывают, что при одинаковых значениях поглощенных доз воздействие разных видов излучений приводит к различным биологическим эффектам. Это свойство излучения называют качеством. С точки зрения качества все используемые ионизирующие излучения обычно разделяют на три класса:

- 1) γ -излучение радионуклидов, тормозное излучение, создаваемое в линейных ускорителях электронов, и электроны;
- 2) легкие частицы, включающие протоны, нейтроны и α -частицы;
- 3) тяжелые частицы, включающие ионы углерода, неона, кремния или аргона.

Ионизирующая способность излучения оценивается *линейной плотностью ионизации (ЛПИ)* — числом ионов одного знака, образованных ионизирующей частицей (количество актов ионизации) на элементарном пути.

Проникающая способность оценивается *средним линейным пробегом* (длиной свободного пробега) — среднее расстояние, которое проходит частица в данном веществе, пока она еще способна вызывать в нем ионизацию. *Максимальный пробег* — толщина слоя вещества R , в котором задерживаются все частицы. Ионизационный след заряженной частицы в веществе, или ее путь можно наблюдать по треку частиц — (у косвенно ионизирующих частиц

трека нет, он проявляется под действием вторичных частиц).

Прохождение ионизирующего излучения через вещество характеризуется величиной удельных ионизационных потерь энергии — отношение энергии dE заряженной частицы, теряемой на ионизацию среды при прохождении отрезка dx , к длине этого отрезка — dE/dx (знак минус часто не ставится). Его еще называют линейными потерями энергии (ЛПЭ).

Иногда говорят о *линейной передаче энергии* (ЛПЭ) $= -\frac{\Delta E}{\Delta l}$, включая сюда все заряженные частицы, фотоны и нейтроны (для незаряженных частиц используется значение ЛПЭ их вторичных частиц). Обычно принимается, что вещество — это вода с плотностью 1 г/см^3 , и поэтому ЛПЭ измеряется в единицах кэВ/мкм.

Связь ЛПЭ и ЛПИ:

$$\frac{\text{ЛПЭ}}{\text{Величина энергии, необходимая для образования 1 пары ионов}} = \frac{S}{W} = \left(-\frac{dE}{dx}\right)/W$$

Плотноионизирующие частицы (с высокой ЛПЭ $> 10 \text{ кэВ/мкм}$) должны значительно эффективнее поражать ДНК и связанные с ней клеточные функции, чем *редкоионизирующее* (ЛПЭ $< 10 \text{ кэВ/мкм}$) излучение. Так как с ростом линейной плотности ионизации (ЛПИ) возрастает вероятность «двунитевого» разрыва ДНК.

Прохождение через вещество ионизирующего излучения может привести к поглощению части энергии этим веществом. В радиобиологии выполняется общий *принцип Гроттгуса*: только та часть энергии излучения может вызвать изменения в веществе, которая поглощается этим веществом; энергия отраженного или проходящего сквозь вещество излучения не оказывает действия.

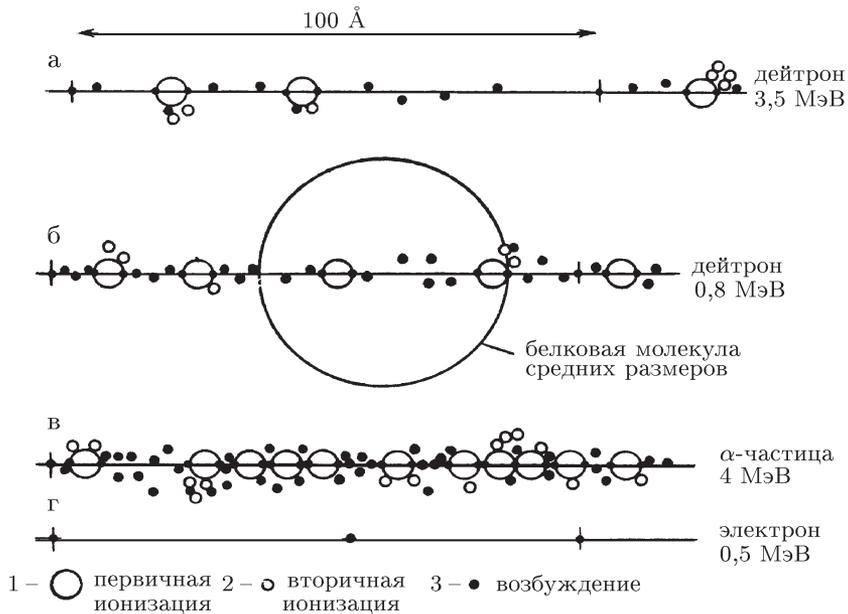


Рис. 3.1. Сферическая молекула белка (радиусом в 310 нм) на пути участков треков частиц. Показано распределение актов возбуждения и ионизации, произведенных частицами вдоль направления своего движения.

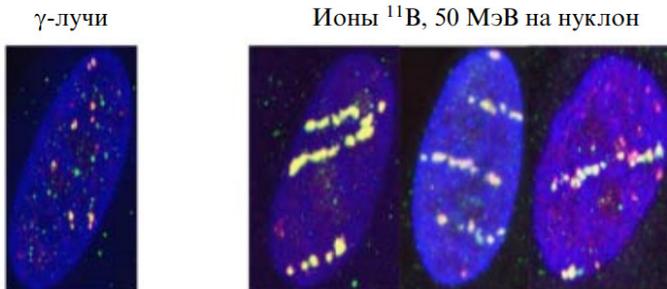


Рис. 3.2. Формирование ДНК-фокусов в клетках человека при γ-облучении и действии ускоренных ионов бора (Красавин Е. А. и др.).

При прохождении ионизирующих излучений в веществе выделение энергии происходит в отдельных, микрообъемах. Обмен энергией между излучением и атомами поглотителя носит дискретный вероятностный характер. Во многих облучаемых областях излучение вообще не передает энергию веществу. Эти области, испытывают только вторичное воздействие измененных структур, поглотивших энергию.

Для количественной оценки качества излучения введено понятие *относительной биологической эффективности* (ОБЭ). Эта величина определяется следующим образом:

$$\text{ОБЭ} = \frac{\text{доза от стандартного излучения}}{\text{доза от тестируемого излучения}},$$

где обе величины дозы приводят к одинаковому биологическому эффекту.

Коэффициент относительной биологической эффективности (ОБЭ) или коэффициент качества — коэффициент, который показывает эффективность данного типа излучения по сравнению с стандартным, для конкретной биологической системы. За стандартное излучение обычно берется 250 кВ рентгеновское излучение (В последнее время за стандартное принимается γ -излучение. ОБЭ γ -излучения 0,8–0,9).

Одной из главных причин разницы в значениях ОБЭ является различие в *линейной потере энергии* (ЛПЭ). По величине ЛПЭ первый класс излучений относят к излучениям с низким ЛПЭ или редко ионизирующим (~ 1 кэВ/мкм). Для частиц второго и третьего классов величина ЛПЭ существенно зависит от энергии и вида частиц. Так для протонов с энергиями 1.0 и 200.0 МэВ ЛПЭ равна, соответственно, 25.8 и 4.45 кэВ/мкм, для α -частиц с энергиями 2.5 и 26.0 МэВ ЛПЭ равна 165.0 и 25.0 кэВ/мкм. Частицы второго и третьего класса относят к частицам с высоким ЛПЭ или плотно ионизирующим.

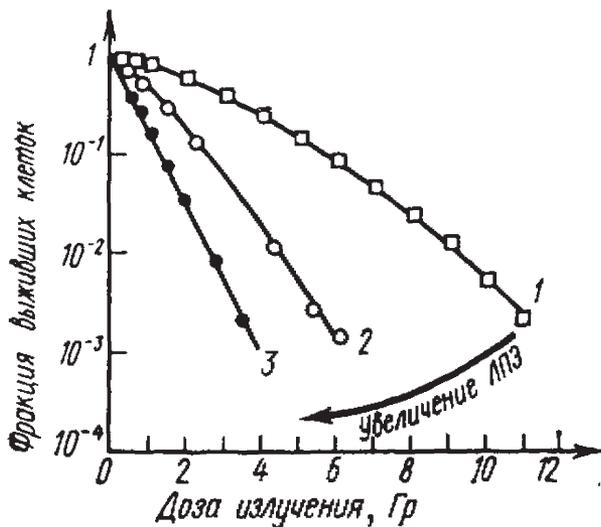


Рис. 3.3. Кривые выживаемости клеток, подвергнутых облучению: 1 — рентгеновское, 2 — нейтронное, 3 — α -излучение (Ярмоненко, 1984)

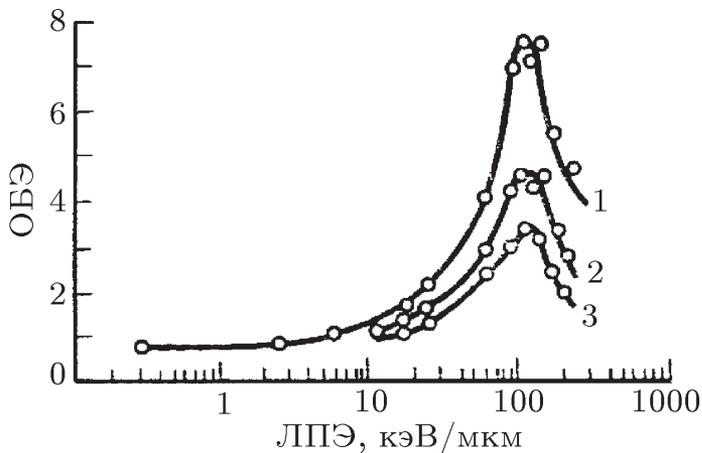


Рис. 3.4. Зависимость ОБЭ излучения от ЛПЭ по критерию выживаемости клеток почек человека в культуре: 1, 2, 3 — результаты облучения в дозах, при которых доля выживших клеток составляет соответственно 80%, 10% и 1%.

При увеличении ЛПЭ ионизирующее излучение приводит к гибели большего числа клеток. На рис. 3.3 показана зависимость выживаемости *in vitro* клеток почки человека от поглощенной дозы для излучений с разными ЛПЭ. С ростом ЛПЭ увеличивается наклон кривых, сокращается плечо репарации, повышается поражаемость клеток и снижается их способность к восстановлению. Уменьшение плеча свидетельствует либо о повышении отношения летальных к потенциально летальным повреждениям, либо об уменьшении вероятности корректной репарации ДНК.

На рис. 3.4 приводится зависимость ОБЭ от ЛПЭ для клеток почки человека, полученная из данных фракции выживших клеток от дозы излучения.

С ростом ЛПЭ излучений (от 0,2 до 100 кэВ/мкм), растет повреждение клеток, увеличивается ОБЭ ионизирующих частиц. При значениях ЛПЭ выше 90–100 кэВ/мкм кривая проходит максимум и снижается. В клетке возникает «критическое» число ионизации, достаточное для ее гибели. Дальнейшее увеличение плотности ионизации неэффективно (клетка уже гибнет) (рис. 3.5.).

Разница ОБЭ при воздействии редкоионизирующего и плотноионизирующего излучения показана на рис. 3.6.

При однократном облучении кривая доза-эффект для рентгеновского облучения имеет большое плечо репарации

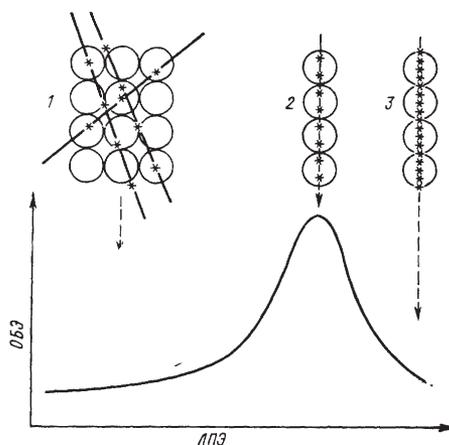


Рис. 3.5. Эффект «перепоражения» (overkill)

Таблица 3.1.

Относительная биологическая эффективность ионизирующих излучений (ОБЭ)

Вид излучения	к, Зв/Гр
Рентгеновское и γ -излучение, $\bar{\nu}$; e^+ ; β -излучение	1
Нейтроны с энергией < 20 кэВ	3
Нейтроны с энергией 0,1 -10 МэВ	10
Протоны с энергией < 10 МэВ	10
α -излучение с энергией < 10 МэВ	20
Тяжелые ядра отдачи	20

на начальном участке, в отличие от кривой для нейтронного облучения. Но последняя кривая имеет более крутой наклон конечного участка. В результате ОБЭ оказывается максимальной при меньших дозах (в зоне плеча) и снижается с ростом дозы.

При фракционированном облучении ОБЭ растет по мере увеличения числа фракций. При дроблении дозы редкоизионизирующего излучения каждый раз происходит частичное восстановление жизнеспособности клеток, что почти не наблюдается при фракционировании плотноионизирующего излучения. По мере увеличения числа фракций облучения возрастает различие доз редко- и плотноионизирующего облучения, вызывающих равный биологический эффект. В результате фракционирования также возрастает ОБЭ плотноионизирующего излучения. Иными словами, один и тот же биологический эффект может быть достигнут при фракционированном облучении в меньших суммарных дозах плотноионизирующего облучения (по сравнению с суммарной дозой редкоизионизирующего облучения), чем при однократном облучении. Это явление используется при лучевой терапии опухолей с использованием плотноионизирующих излучений, характеризующихся большой ЛПЭ.

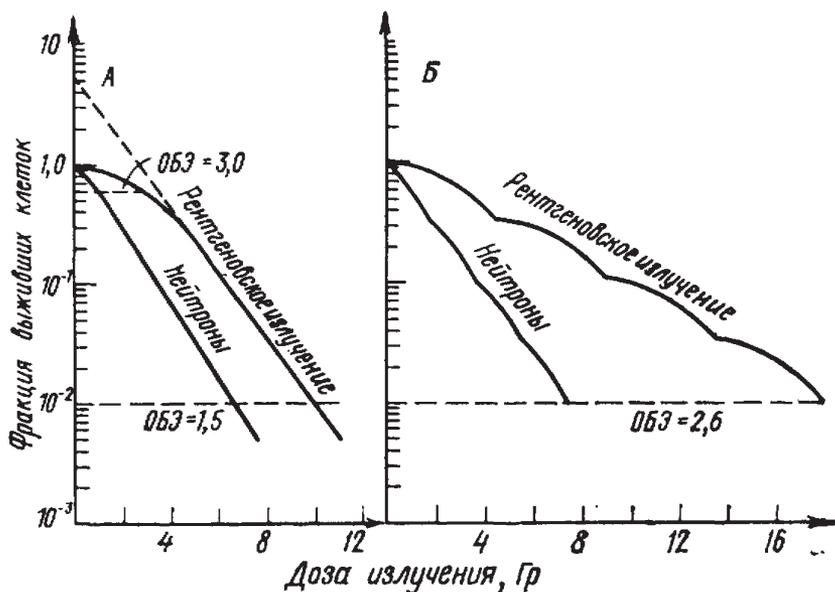


Рис. 3.6. Зависимость фракции выживших клеток от дозы излучения для рентгеновского и нейтронного излучения: А) при однократном облучении, Б) при фракционированном облучении

ОБЭ зависит от ЛПЭ, величины дозы, числа фракций, мощности дозы, особенностей тестируемой биологической системы. Комитет по ОБЭ МКРЗ Международной комиссии по радиологической защите (International Commission on Radiological Protection (ICRP)) предложил оставить концепцию ОБЭ только тогда, когда могут быть строго учтены все условия эксперимента, а различия в биологическом действии сравниваемых видов излучения определяются лишь свойствами излучений.

Глава 4.

Лучевые реакции молекул и атомов

Клетки организма даже в пределах одной ткани имеют различную радиочувствительность. Это зависит от стадии их развития, возраста, функционального состояния. Радиочувствительность компонента самой клетки также сильно варьируется; наибольшая чувствительность свойственна ядру. Немедленных морфологических изменений в клетках при облучении в дозах до 1000 Р не обнаруживается; в зависимости от величины дозы они появляются на 2–3 сутки. В цитоплазме после облучения происходит:

- изменение вязкости, при малых дозах она снижается, при больших — повышается;
- вакуолизация цитоплазмы (отчетливо просматривается у клеток крови, красного костного мозга);
- повышение проницаемости мембран для электролитов и воды — из клетки выходит калий, а в ней накапливается натрий.

Существует группа лучевых повреждений клетки, которые она легко переносит: повреждение множественных структур клетки, нарушение метаболизма (в том числе ингибирование нуклеинового обмена, окислительного фосфорилирования и др.). Эти преходящие клеточные реакции называют физиологическими или кумулятивными эффектами облучения. Они проявляются в ближайшее после облучения время и вскоре исчезают. Универсальным примером преходящих

лучевых реакций клеток является радиационная блокировка митозов. Еще на заре становления радиобиологии было замечено, что количество делящихся клеток в популяции после облучения резко снижается. Отсюда возникла идея лучевого подавления развития опухолей. В настоящее время доказано, что время задержки митозов строго зависит от дозы облучения и этот эффект проявляется у всех клеток, независимо, выживут они после облучения или погибнут. В опытах на синхронизированных культурах клеток было получено, что задержка деления составляет примерно 1 час на 1 Гр, причем с увеличением дозы облучения возрастает не доля реагирующих клеток, а величина реакции (продолжительность задержки деления) каждой облученной клетки.

Из-за различий времени задержки митозов восстановление митотической активности пула происходит волнообразно, так, любая делящаяся ткань представляет собой асинхронную клеточную популяцию. Вскоре после первичного падения митотический индекс резко повышается, а затем снова снижается. Это начальное повышение — не истинное увеличение числа митозов, не возврат к норме, а одновременный митоз сильно- и слабо заторможенных клеток. Так образуется компенсаторная волна деления. Радиационная блокировка митозов является защитной реакцией клеток на облучение.

Задержку митозов следует отличать от их полного подавления, когда клетка сохраняет жизнеспособность, но утрачивает способность делиться.

Под клеточной гибелью в радиобиологии понимают утрату клеткой способности к пролиферации (разрастание ткани путем размножения клеток делением), а выжившими называют клетки, которые после облучения сохранили способность к неограниченному делению (клонообразованию). Одной из форм клеточной гибели является слияние

двух клеток и образование гигантской клетки. Такие клетки способны к 2–3 делениям до гибели (они нежизнеспособны).

Основной причиной репродуктивной гибели клеток является повреждение ДНК. В результате прямой ионизации самой молекулы ДНК и ее атаки свободными радикалами происходит разрыв химических связей между атомами.

Разрыв одной из нитей называют — *одиночным разрывом*. Совпадение разрывов противоположных нитей ДНК в одной точке приводит к появлению — *двойных разрывов*. Интересно, что одиночные разрывы возникают в клетке в нормальных условиях и без всякой связи с облучением в результате теплового движения молекул, окислительных процессов и др.

При дозе ионизирующего излучения в 1 Гр в ядре каждой клетки создается около 2×10^5 ионизаций, приводящих к ~ 1000 одиночных разрывов ДНК, 40 двойных разрывов и ~ 500 повреждений оснований.

Однако в клетке существует специальный ферментативный механизм, который непрерывно мониторирует целостность ДНК, распознает повреждения и успешно репарирует подавляющую часть разрывов. Репарационные процессы настолько эффективны, что, несмотря на все повреждения, большая часть клеток выживает.

Типы лучевых повреждений ДНК:

- одиночные и двойные разрывы (именно они ответственны за летальный исход облучения);
- повреждение азотистых оснований нуклеотидов с последующим их удалением из ДНК;
- внутри- и межмолекулярные сшивки типа ДНК–ДНК, ДНК–белок.

Существуют и более детальные классификации радиационно-индуцированных ДНК повреждений (рис. 4.2). Непрерывной линией на рисунке указан сахаро-фосфатный

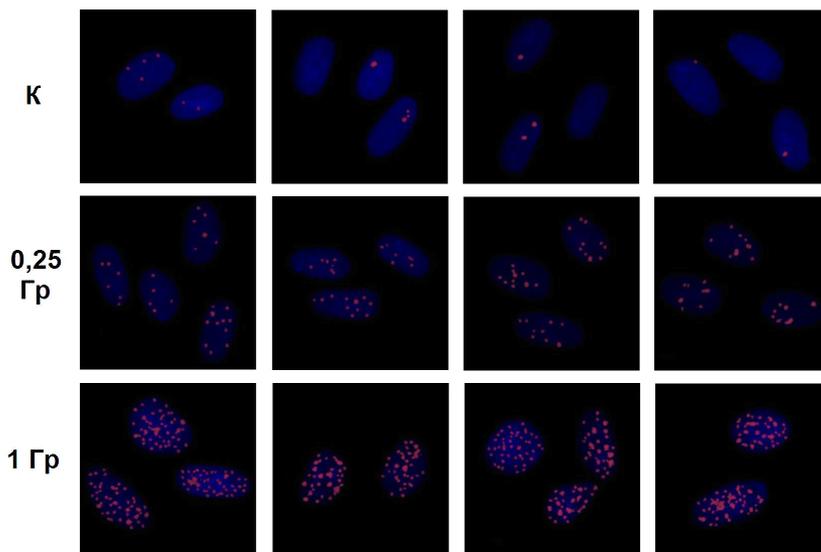


Рис. 4.1. Пример локализации фокусов репарации гамма – Н2АХ как показателя ДНК повреждений после воздействия рентгеновским излучением в разных дозах (Осипов А. Н., Ковалева Е. С. и др.)

остов молекулы, прерывистой линией — азотистые основания. ОР — простой однонитевой разрыв ДНК; ОР+ — 2 и более однонитевых разрывов, находящиеся на одной нити ДНК; 2ОР — 2 однонитевых разрыва, находящиеся на противоположных нитях ДНК на расстоянии более 10 пар нуклеотидов; ДР — одиночный двунитевой разрыв (два однонитевых разрыва расположены на противоположных нитях ДНК на расстоянии не более 10 пар нуклеотидов); ДР+ — двунитевой разрыв, комбинированный с 1 и более однонитевым; ДР++ — два и более двунитевых разрыва в пределах 10 пар нуклеотидов.

Экспериментальные доказательства определяющей роли ядра в клеточной радиочувствительности представлены

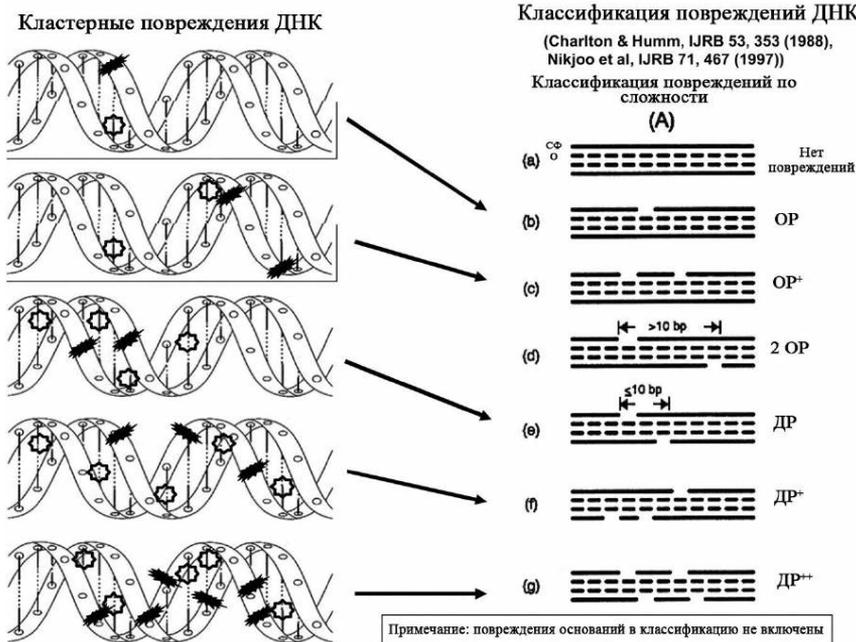


Рис. 4.2. Классификация радиационно-индуцированных ДНК повреждений по тяжести деструкции
(по Nikjoo H. et al., 1997; Charlton D., Humm J., 1988)

в исследованиях Орда и К. Даниелли. В опытах на амебах с помощью микрохирургического метода они показали, что пересадка ядер от особей, облученных при дозе 150 Гр, при которой выживает 5% клеток, вызывала примерно такой же летальный эффект (выживало 4% реципиентов). Если же облучению подвергали цитоплазму даже в дозе 250 Гр, после чего в нее трансплантировали необлученное ядро, то эффекта вообще не наблюдалось; все 100% амеб делились и давали жизнеспособное потомство.

Приведенный пример демонстрируют значительно большую радиочувствительность ядра по сравнению с цитоплазмой, однако не отвергает роль последней в радиационном

поражении ядерного аппарата. Имеется достаточно большое количество экспериментальных данных об усилении ядерных нарушений и о зависимости их проявления от степени облучения цитоплазмы, что является следствием сложных ядерно-цитоплазматических отношений.

Радиобиология обеспечивает концептуальный базис лучевой терапии, идентифицируя механизмы и процессы, которые лежат в основе реакции опухоли и нормальных тканей на облучение, и помогая объяснить наблюдаемые явления. В качестве примеров можно привести открытие эффектов гипоксии, реоксегинации, репопуляции клеток опухоли или механизм репарации повреждений ДНК.

Иницирует разработку новых технологий в лучевой терапии. Примерами служат сенсбилизация гипоксических клеток, лучевая терапия излучениями с высокой ЛПЭ (линейная потеря энергии), гиперфракционирование.

На основе радиобиологических заключений разрабатываются рекомендации по выбору графика лучевой терапии, например, формулы пересчета для внесения изменений в режим фракционирования или в мощность дозы. Рекомендации по применению химиотерапии одновременно или после облучения. Рекомендации по определению оптимальных параметров облучения для конкретного пациента.

Глава 5.

Концепция клоногенных клеток

Поддержание объема и функций нормальных обновляющихся тканей тела зависит от существования небольшого количества стволовых клеток. Эти клетки имеют неограниченную пролиферативную способность, которая лежит в основе иерархии клеток и позволяет восполнять эпителиальные и кроветворные ткани организма. Раковые опухоли образуются из таких иерархических тканей, и свидетельство этому вытекает из факта, что опухоли часто поддерживают многие функции дифференцированных тканей, внутри которых они возникают.

Хорошо дифференцированные опухоли выполняют это в значительно большей степени, чем анапластические опухоли (без четких границ). Из этого следует, что не все клетки в раковой опухоли являются опухолевыми стволовыми клетками. Некоторые клетки включились в необратимый процесс дифференциации. Кроме того, внутри злокачественной опухоли находятся нормальные клетки, которые составляют строму опухоли (фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги и др). Таким образом, некоторая часть клеток, входящих в объем опухоли, не является злокачественными. Если в результате лечения останутся неповрежденными только незлокачественные клетки, то опухоль перестанет расти. Рост опухоли, как считают многие специалисты, происходит за счет деления

стволовых клеток, содержащихся в опухоли, и именно они должны быть уничтожены.

Если опухоль после лечения снова начинает расти, то это происходит потому, что часть стволовых клеток не была истреблена. Многие радиобиологи считают, что ключом к предсказанию ответа опухоли на лучевую терапию является количество оставшихся стволовых клеток. Вместе с тем отличить стволовые клетки *in situ* (в месте нахождения) практически невозможно. Специальные тесты применяются для идентификации таких клеток после удаления их из опухоли. Эти тесты, как правило, основаны на способности стволовых клеток образовывать колонии внутри растущей среды. Эти клетки называют клоногенными или клетками, образующими колонии.

Под клонообразующей способностью понимается способность клетки образовывать видимую невооруженным глазом колонию. Согласно договоренности исследователей, клетка считается «выжившей», если она образует колонию, состоящую из более чем 50 клеток. Для образования видимой глазом колонии облученная клетка должна совершить не менее пяти полностью успешных делений, т.е. делений, в результате которых дочерние клетки также будут способны к делению.

Тесты на клонообразующую способность являются ведущими при изучении ответной реакции клеток опухолей. Основная методика заключается в удалении клеток из опухоли, помещении их в определенную питательную среду и тестировании способности клеток к образованию колоний потомков. Существует много видов таких тестов. Рассмотрим пример простого теста.

Из клеток опухоли готовится суспензия. Для каждой дозы суспензия делится на две части. Одна часть облучается, вторая остается контрольной. Две суспензии высеиваются

в отдельные чашки Петри. Так как большинство клеток при облучении погибнет, в облучаемую часть помещают больше клеток, чем в контрольную часть (например, 400 и 100 клеток). После облучения клетки выращивают в инкубаторе надлежащее время и затем подсчитывают число колоний. Если в контрольной чашке находят, например, ~20 колоний, то эффективность посева (англ.) равна $20/100 = 0.2$. Если облученные клетки создают ~8 колоний, то $PE = 8/400 = 0.02$. Отсюда выжившая фракция (англ. SE) будет равна:

$$SF = \frac{PE_{\text{treated}}}{PE_{\text{control}}} = \frac{0.02}{0.2} = 0,1.$$

Допущением здесь является то, что величина показывает эффективность детектирования клонообразования клеток, не подвергнувшихся облучению. С использованием данной зависимости число колоний, образованных облученными клетками, корректируется на эту эффективность.

Глава 6.

Математическое описание механизмов воздействия ионизирующих излучений на живые объекты

Зависимость между дозой радиации и степенью выраженности радиобиологического эффекта графически характеризуют построением кривой дозовой зависимости. Обычно по оси абсцисс откладывают значения доз, а по оси ординат — меру радиобиологического эффекта: выживаемость клеток(организмов), выход хромосомных aberrаций и др. Если кривая доза-эффект описана каким-либо аналитическим выражением, то его используют в качестве эмпирической модели радиобиологического эффекта.

Кривые доза-эффект при действии *редкоионизирующего* излучения (полулогарифмические координаты) показаны на рис.6.1.

Кривые, имеющие плечо (редкоионизирующее излучение), описываются уравнением вида:

$$\frac{N}{N_0} = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^n,$$

где N — число выживших из общего (N_0) числа клеток; D — доза излучения; n — экстраполяционное число, определяемое как значение ординаты в месте ее пересечения экстраполированным прямолинейным участком кривой

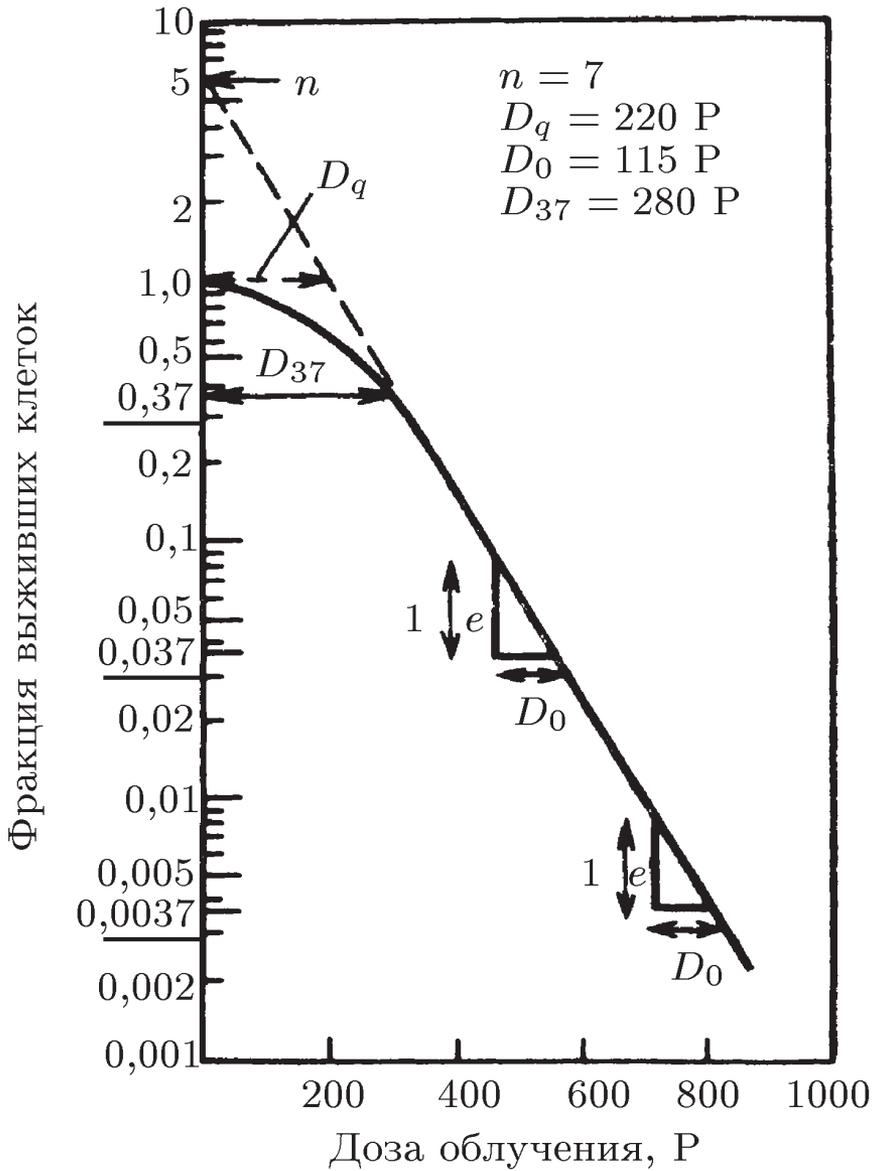


Рис. 6.1 Кривые доза-эффект при действии редкоионизирующего излучения (полулогарифмические координаты)

выживания. Плечо на кривой выживания (*плечо репарации*) определяет способность клеток к репарации, которая обычно бывает исчерпана дозами 3–5 Гр. Мерой способности клеток к репарации является *величина плеча*, оцениваемая *квазипороговой дозой* D_q (на уровне 100% выживаемости). Величина D_0 — *мера радиочувствительности* клеток и определяется как приращение дозы, снижающей выживаемость объектов в e раз на прямолинейном участке кривой доза-эффект.

Кривые доза-эффект при действии *плотнизирующего* излучения не имеют плеча (рис.6.2.).

Они описываются зависимостью вида:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}},$$

где N — число выживших из общего числа клеток; D — доза излучения; D_0 — доза, при которой доля выживших клеток

$$\frac{N}{N_0} = e^{-1} = \frac{1}{2.71} = 0.367.$$

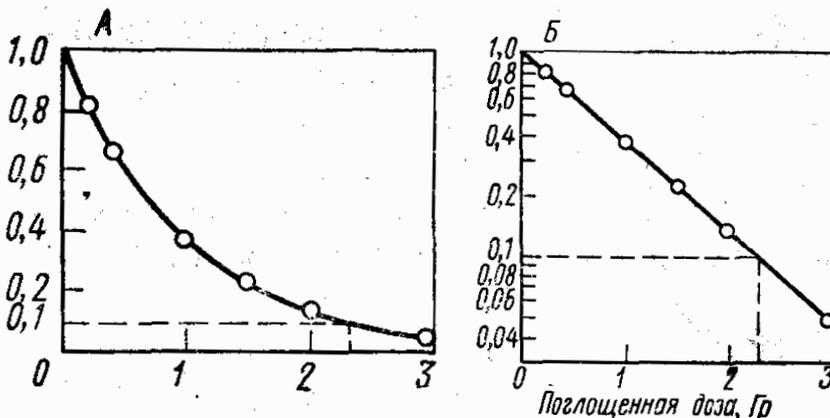


Рис.6.2. Кривые доза-эффект при действии плотнизирующего излучения (А — линейные координаты; Б — полулогарифмические координаты): пунктиром обозначена 37%-ная выживаемость.

Таким образом, при дозе D_0 выживает 36.7% и погибает 63.3%. Величина D_0 служит показателем радиочувствительности клеток и определяется по кривой выживания как доза, при которой выживает 37% клеток от исходного количества (величину называют D_{37}), что справедливо в случае экспоненциальных кривых, тогда как в случае кривых, имеющих плечо, D_0 и D_{37} различны.

Для количественного анализа радиобиологических эффектов используются принцип попадания и концепция мишени.

В 1924 г. Дж. Кроутер сформулировал теорию попадания. Считая попаданием возникновение акта ионизации в облучаемом объёме, он предположил, что регистрируемый эффект связан с некоторым критическим числом ионизаций (попаданий) в пределах мишени, занимающей определенный чувствительный объём внутри клетки.

Параметры мишени оказались сопоставимы с размерами центриолей и ядрышек. С тех пор в радиобиологии начался активный поиск мишени на основании статистических принципов попадания, который привёл к выводу о ведущей роли ядра и внутриядерных наследственных структур в летальном поражении клетки.

По принципу попадания полученные в эксперименте кривые «доза-эффект» интерпретируются на основании следующих физических положений:

- ионизирующие излучения переносят энергию в дискретном виде;
- акты взаимодействия (попадания) не зависят друг от друга и подчиняются пуассоновскому распределению;
- исследуемый эффект наступает, если число попаданий в некоторую чувствительную область гетерогенной биологической структуры, так называемую мишень, составляет по крайней мере $n \geq 1$.

Попаданием считают одиночную передачу некоторого минимального количества энергии.

Тестируемый эффект наступает лишь тогда, когда определенное минимальное количество энергии («энергия попадания») поглощено чувствительной областью — мишенью.

Если траектории частиц распределены по поперечному сечению объекта случайным образом, то вероятность одного, двух, n попаданий в мишень, находящуюся в пределах объекта, описывается следующей формулой:

$$P(n) = \frac{\alpha^n e^{-\alpha}}{n!},$$

которая является распределением Пуассона, где α является средним числом попаданий в мишень.

При одноударной инактивации объекта верны следующим выводы:

- эффект не зависит от интенсивности облучения (мощности) и от того, какими частями она сообщалась. Эффект данной дозы определяется только ее величиной;

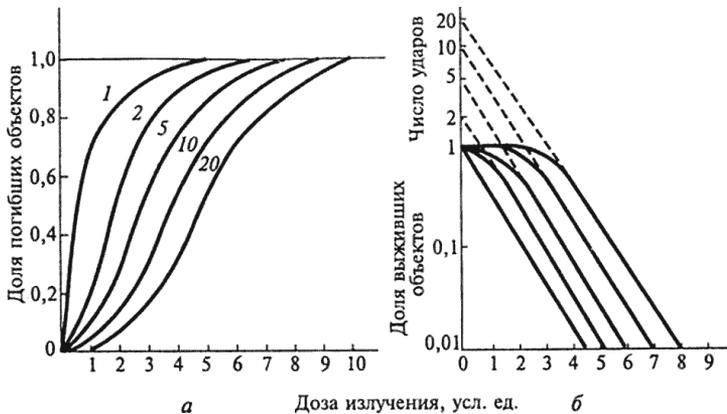


Рис. 6.3. Дозовые кривые выживания для объектов с различной ударностью мишени: а — в обычном масштабе; б — в полулогарифмическом масштабе

- при одинаковом эффекте вызывающая его доза излучения возрастает при переходе от редко- к плотноионизирующим частицам.
- При многоударном процессе (большое число ионизаций в пределах мишени) частицы с высокой плотностью ионизации окажутся более эффективными.

На рис.6.4, а показана кривая выживаемости клетки (зависимость выжившей фракции от дозы) в линейном масштабе, где она имеет сигмоидальную форму. У кривой выживаемости имеется плечо, за которым следует асимптотическое приближение к нулю.

Для характеристики чувствительности клеток к облучению на кривой выживаемости определяются значения или, которые равны доле (50 или 90%) от полного числа клеток, убиваемых при воздействии с данной величиной дозы.

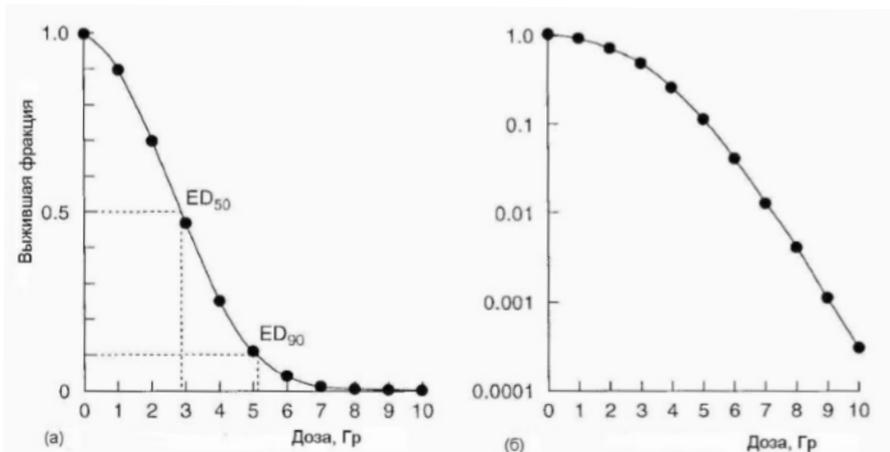


Рис. 6.4. Типичные кривые зависимости выживаемости клеток тканевой культуры от дозы ионизирующего излучения в линейном (а) и полулогарифмическом (б) масштабе

Значительно чаще кривые выживаемости клеток представляют в полулогарифмическом масштабе, рис. 6.4, б. Для этого имеется две причины. Первая: если клетки погибают в результате случайного одноударного воздействия излучения, то зависимость выживаемости от дозы носит экспоненциальный характер. В полулогарифмической системе координат такая зависимость представляет собой прямую линию. Вторая: полулогарифмический масштаб позволяет более наглядно показывать и сравнивать характер зависимости при низких уровнях выживаемости. Это имеет важное значение, так как радикальное лечение рака требует уничтожения всех (многих порядков) клеток.

Цель исследования выживаемости клоногенных клеток заключается в желании понять и по возможности предсказать основные характеристики ответной реакции опухолей на облучение: замедление роста опухоли (или клинический термин — длительная ремиссия) и локальный контроль опухоли (резорбция или рассасывание опухоли).

Неудачное лечение опухоли приводит к фазе временной регрессии опухоли, после которой следует рецидив роста опухоли (рис. 6.5). Объемный ответ не взятой под контроль опухоли является результатом двух процессов: регрессии и возобновления роста. Регрессия обусловлена гибелью и исчезновением клеток, убитых излучением, а также дифференциацией (т.е. созреванием) клеток с ограниченным временем жизни (они больше не будут делиться), которые воспроизводятся пораженными стволовыми клетками.

Скорость регрессии сильно отличается у разных опухолей. Некоторые опухоли сжимаются во время курса лучевой терапии, регрессия других очень медленная. Важно подчеркнуть, что эффективность лечения, как можно видеть из временной зависимости рецидива опухоли, зависит от компоненты возобновления роста, а не от регрессионного

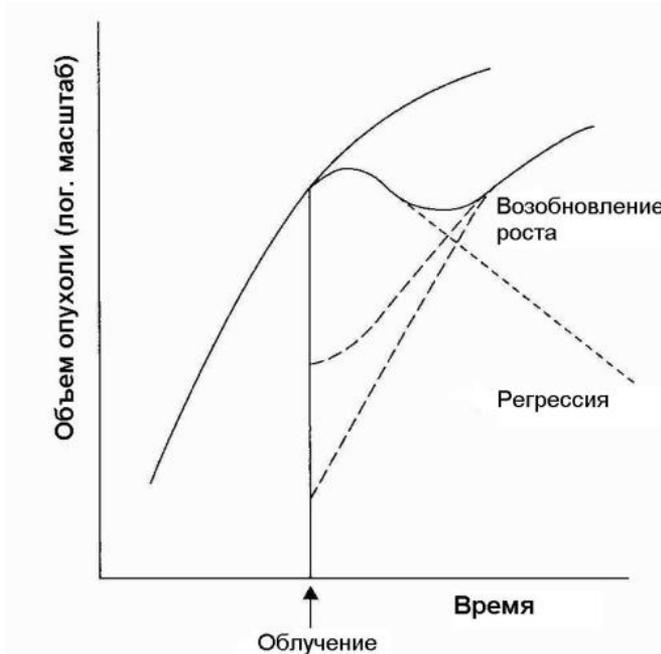


Рис. 6.5. Временная зависимость объема не взятой под контроль опухоли до и после облучения

компонента. Компонента возобновления роста на рис. 6.5. обусловлена репопуляцией выживших клонообразующих клеток. Скорость нового роста сильно варьируется от опухоли к опухоли, и две пунктирных линии на рисунке иллюстрируют возможный латентный период, прежде чем репопуляция полностью проявит себя.

Уничтожение всех клоногенных клеток опухоли приведет к излечению болезни, однако это является очень трудной задачей. Каждый грамм опухоли может содержать $\sim 10^9$ клеток, из которых порядка 1% возможно являются клонообразующими. Опухоль человека при обнаружении обычно имеет массу от десятка до сотни граммов и, таким образом,

полное число клоногенных клеток может превышать 10^9 . Зависимость числа клеток, выживших после облучения, от дозы приближенно является показательной функцией. На следующем рисунке (рис. 6.6) показана реакция опухоли, содержащей первоначально 10^{10} клоногенных клеток, на фракционное облучение дозами по 2 Гр. Каждая фракция предположительно приводит к выживанию ~50% клеток, т.е. предполагается постоянный фракционный эффект.

Таким образом, в условиях данного примера потребуется 30 фракций, чтобы уменьшить число клоногенных клеток до десяти ($0.530 \approx 10^{-9}$). Когда число выживших клоногенных клеток уменьшается до 1% от первоначального числа, то ви-

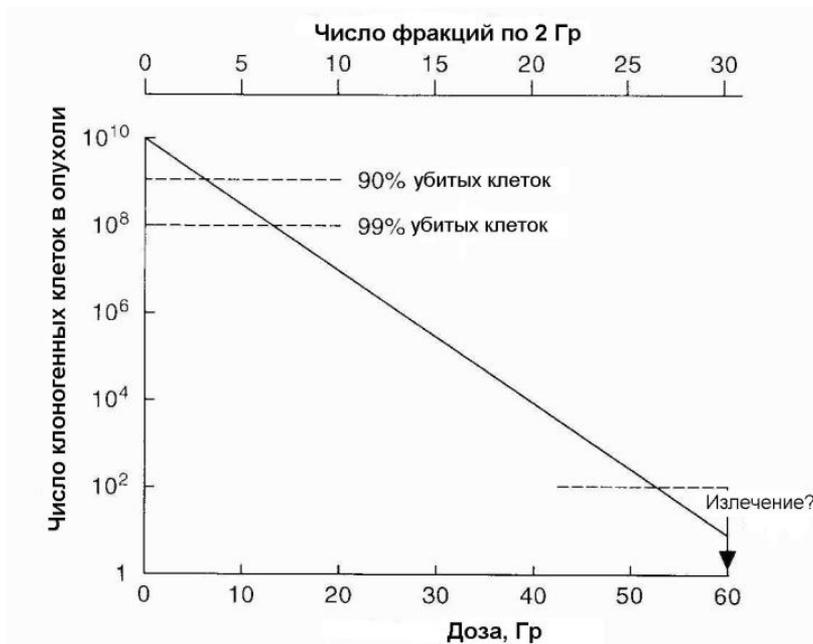


Рис. 6.6. Зависимость числа выживших клеток в опухоли от дозы и от числа фракций по 2 Гр (одна фракция приближенно убивает половину клеток)

димая часть опухоли исчезает. Это может создать обманчивое впечатление, что достигнут желаемый лечебный уровень. Однако график на рис. 6.6 показывает, что для полного истребления клоногенных клеток требуется еще четыре или пять дополнительных фракций.

Таким образом, главным фактором, определяющим успех клинической лучевой терапии, следует считать величину дозы излучения. Низкие дозы являются неэффективными. Если же имеется возможность дать очень высокую полную дозу, то, в принципе, любая опухоль может стать локально контролируемой. Между этими двумя экстремальными случаями находится *вероятность контроля над опухолью* (англ. Tumor control probability (TCP)), которая имеет сигмоидальную зависимость от дозы. Для любого конкретного злокачественного новообразования характеристики этой кривой являются решающими для успеха терапии. К таким характеристикам относятся положение кривой TCP на дозовой оси и крутизна кривой.

Вводится обозначение для логарифма отношения первоначального количества клеток в облучаемом объеме (в случае опухоли это клоногенные клетки) к количеству этих клеток, выживших после лучевой терапии (или химиотерапии), через α . Для получения локального контроля опухоли необходимо в результате лечения достичь больших значений и при этом не превысить пределы толерантности критических нормальных тканей, которые находятся внутри или примыкают к области высокой дозы. Такая задача чрезвычайно сложна, потому что имеются органы, например тонкая кишка, которые выходят из строя (из-за образования язв на слизистой оболочке), если доля стволовых клеток становится менее 1%.

Лучевая терапия прошла длинный путь, прежде чем с помощью физических методов стало возможным достигать

такой фокусировки излучения в области мишени и выводить из районов высокой дозы большую часть объема критических органов (англ. organ at risk (OAR)). Без этого лучевая терапия почти всегда была бы unsuccessful.

Глава 7.

Радиочувствительность клеток на разных стадиях клеточного цикла

Жизнь клетки принято разделять на четыре фазы (рис. 7.1): рождение при митозе (М) (митоз — период клеточного деления), период синтеза ДНК, известный как S-фаза (период редупликации ДНК), ей предшествует G1-фаза — предсинтетический период (период нормального клеточного метаболизма, но при отсутствии синтеза репликации ДНК), и за S-фазой следует G2-фаза (или тетраплоидная фаза, которая предшествует делению клетки).

G0 — фаза покоя (клетка может переходить в нее либо после завершения синтеза ДНК, либо по окончании митоза; в фазе покоя клетка находится до тех пор, пока некоторый стимул не побудит ее снова вступить в цикл соответственно в G2-или G1-периоды).

Клетки в стадии G0 принято считать вне цикла, или покоящимися. При гибели части клеточной популяции такие покоящиеся клетки могут вступить в цикл и служить основой репопуляции. В тканях взрослого организма значительная часть клеток находится вне цикла, в фазе покоя, потенциально сохраняя способность к пролиферации.

Вероятность летального исхода для облученной клетки зависит от условий, в которых пребывает клетка в момент облучения. Радиочувствительность клеток существенно

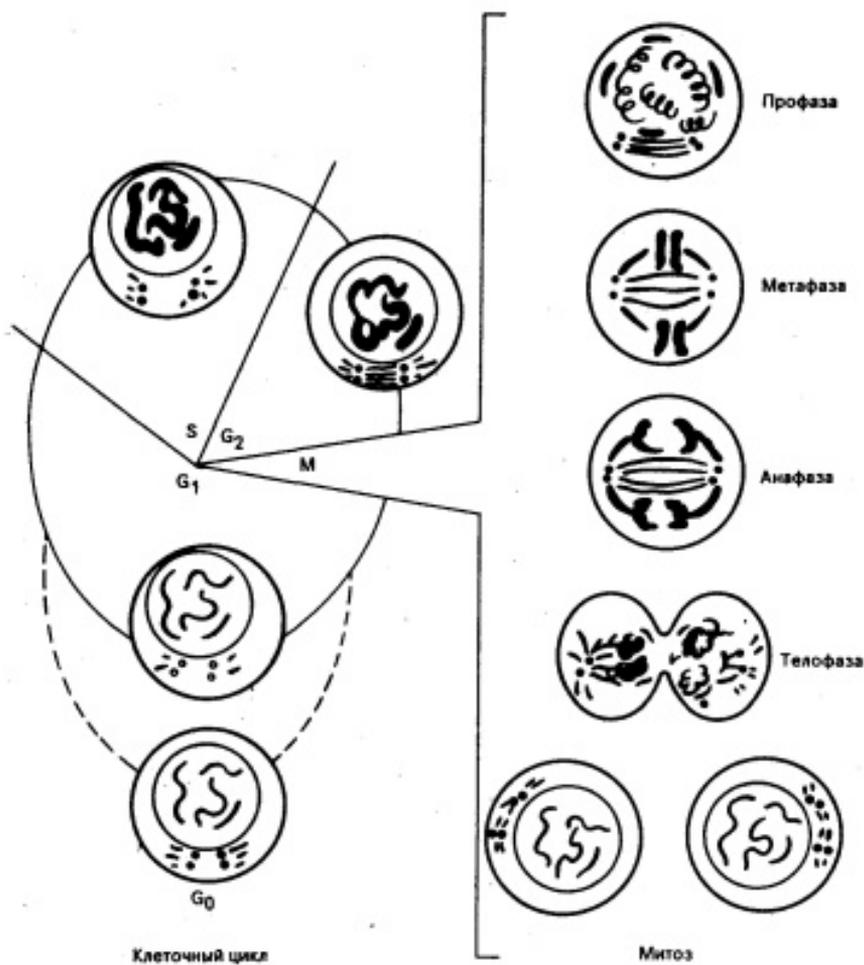


Рис. 7.1. Стадии клеточного цикла

изменяется по мере прохождения ими клеточного цикла (рис. 7.2, а). Наиболее радиорезистентной клетка является в S-фазе, особенно в ее конце, и наиболее радиочувствительной в G₂-фазе и во время митоза.

Длительность стадий в разных тканях варьирует относительно друг друга по величине, располагаясь, как правило, следующим образом: $M < G2 < S < G1$. Нормальные и раковые клетки характеризуются сходными временными циклами, обычно M-фаза 0,5–1 ч, G1 от 2 ч до бесконечности, S от 6 до 24 ч, G2 от 2 до 8 ч.

В активно обновляющихся тканях (эпителий ворсинок кишечника, костный мозг, кожа и др.), а также в быстро растущих опухолях и клеточных культурах продолжительность цикла составляет от 10 до 48 ч.

В мало обновляющихся тканях большинство клеток находится в G1-периоде.

Радиорезистентность клеток в S-фазе можно объяснить конформацией ДНК в этот период времени. Высокая чувствительность в G2-фазе вероятно связана с тем, что у клеток остается мало времени для репарации радиационных повреждений перед переходом клеток к делению. При дозах, обычно используемых в лучевой терапии, радиочувствительность клеток в разных фазах цикла отличается в 2–3

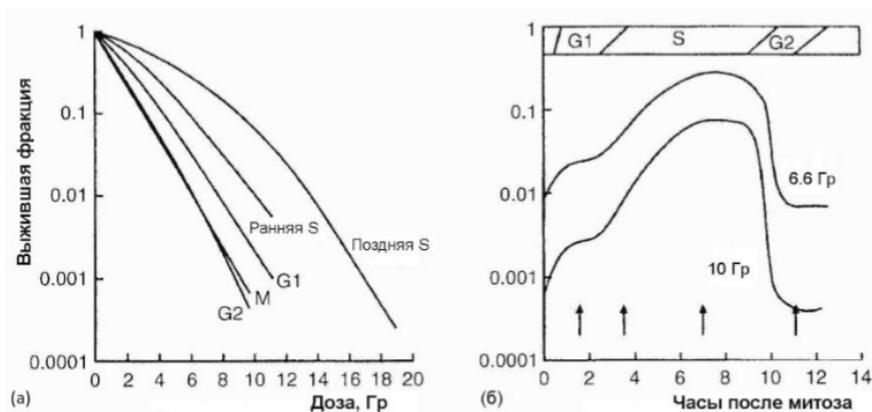


Рис. 6.2. Зависимость выживания клеток от дозы на разных стадиях клеточного цикла (а) и от времени после митоза (б)

раза. Однако практическое применение рассматриваемого эффекта в медицине затруднено необходимостью обеспечить достаточно высокую синхронизацию циклов клеток.

Интересно отметить, что облучение в какой-то мере само выступает в качестве синхронизатора, так как сразу после облучения популяция обогащается радиорезистентными клоногенными клетками, находящимися, в основном, в S-фазе. Если клеткам дать соответствующее время для перехода из радиорезистентного состояния в более радиочувствительное (из S-фазы в G2-фазу), то эффект от второго облучения в данный момент будет сильнее. Этот процесс называется перераспределением или пересортировкой.

Глава 8.

Кислородный эффект

Кислород является одним из наиболее сильных модификаторов радиочувствительности клеток. На рис. 8.1 показаны зависимости выживаемости клеток млекопитающего от дозы при облучении в нормальных и гипоксических условиях (пониженное содержание кислорода). Усиление радиационного поражения в присутствии кислорода приводит к модификации дозы, т.е. эффективная доза уменьшается на всех уровнях выживаемости. Этот факт позволяет ввести и рассчитать коэффициент кислородного усиления (ККУ, англ. OER), который представляет отношение радиационных доз в условиях гипоксии и в воздухе, приводящие к одинаковым биологическим эффектам.

Коэффициент кислородного усиления (ККУ) зависит от ЛПЭ (см. рис. 8.2). По мере роста ЛПЭ, (ККУ) сначала медленно снижается, а затем резко падает до единицы. Поэтому в условиях *дефицита* кислорода, ОБЭ *плотноионизирующих* излучений резко увеличивается за счет нивелировки кислородного эффекта. Вместе с тем исследователями отмечается, что при стандартных фракциях по 2 Гр эффективная величина ККУ ближе к 2, чем к 3. И теоретическое преимущество излучений с высоким ЛПЭ по сравнению с низким ЛПЭ в отношении терапии гипоксических опухолей может на практике оказаться небольшим.

Кислород играет важную роль в ответной реакции опухоли на облучение. Клетки опухоли растут быстрее питающей их сосудистой сети, поэтому в плотной опухоли развиваются

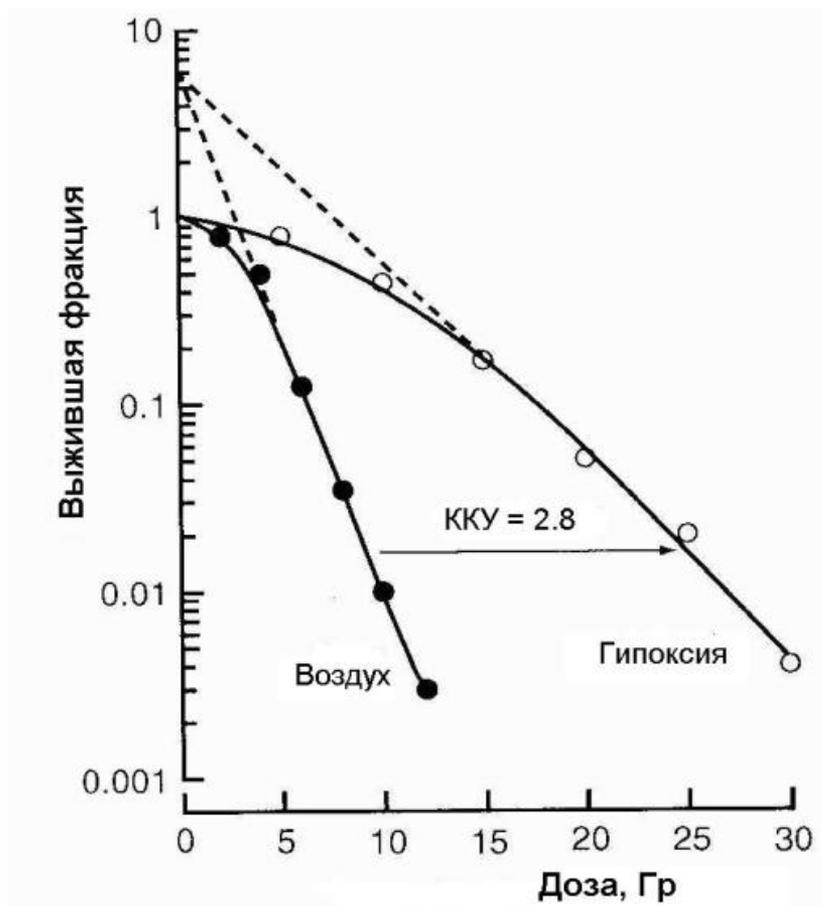


Рис. 8.1. Зависимости выживаемости клеток млекопитающего в культуре от дозы при облучении в воздухе и в условиях гипоксии. Пунктирные линии представляют экстраполяцию к нулевой дозе

районы с недостаточным питанием и обеспечением кислородом. Однако гипоксические клетки в этих областях еще могут оставаться жизнеспособными. При дальнейшем росте опухоли в ее центре могут появиться области с практически

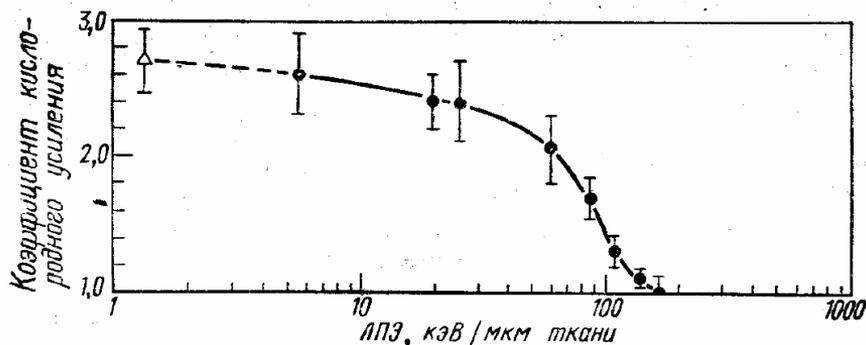


Рис. 8.2. Зависимость коэффициента кислородного усиления от ЛПЭ при облучении клеток почки человека (Г. Барендсен, 1966): • — данные для α -частицы и дейтронов; Δ — данные для 250 кВ рентгеновского излучения

полным отсутствием капилляров, что приводит к развитию зон асептического некроза. Клетки, находящиеся за пределами области диффузии кислорода, не способны выжить, в то время как клетки, расположенные в пограничных районах, остаются жизнеспособными, но при этом становятся гипоксическими. Так как гипоксические клетки обладают высокой радиорезистентностью, их присутствие в опухоли имеет определяющее значение в ответной реакции опухолей на облучение высокими дозами.

Для преодоления резистентности гипоксических клеток опухоли предложены различные методы:

1. Метод гипербарической *оксигенации* (метод оксигенации радиотерапии, применение кислорода под высоким давлением в лечебных целях).

2. Метод *фракционированного облучения* с учетом реоксигенации опухоли.

3. Использование *радиосенсибилизаторов* гипоксических клеток (вещества, способные избирательно увеличивать радиочувствительность гипоксических клеток и не изме-

нять радиочувствительность нормально оксигенированных клеток) гипоксических клеток.

4. Применение ионизирующих излучений с высокой ЛПЭ (т.е. излучений, при действии которых отсутствует кислородный эффект) и др.

В основе метода *оксибарорадиотерапии* лежит предположение, что дополнительное повышенное оксигенирование практически не изменит радиочувствительность нормальных тканей, но существенно повысит радиочувствительность гипоксических опухолевых клеток.

Л. Грей для повышения содержания кислорода в гипоксических опухолевых клетках предложил применять гипербарическую оксигенацию во время сеанса радиотерапии (помещение пациента в барокамеру и вдыхание чистого кислорода под давлением 2–3 атм.).

Основываясь на характере зависимости ККУ от парциального напряжения кислорода, он сделал вывод, что такое дополнительное повышенное оксигенирование практически не изменит радиочувствительность нормальных тканей, но существенно повысит радиочувствительность гипоксических опухолевых клеток (даже если прирост содержания кислорода в гипоксических зонах опухоли будет небольшим) (рис. 8.3).

Применение оксибарорадиотерапии, действительно, повысило эффективность лечения некоторых видов опухолей (особенно опухолей головы и шеи). Однако в дальнейшем оказалось, что гипербарическая оксигенация приводит к увеличению содержания кислорода далеко не во всех опухолях.

Другим подходом практического применения кислородного эффекта в радиотерапии опухолей является использование явления реоксигенации опухолевых клеток. У человека опухоли содержат по ориентировочным оценкам 10–15% гипоксических клеток. При действии облучения на опухоль гибнут, главным образом, аэрированные клетки

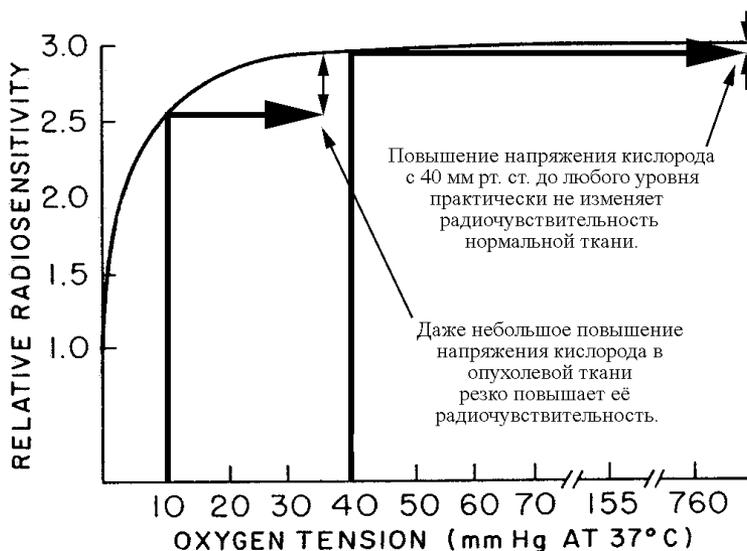


Рис. 8.3. Зависимость ККУ от парциального давления кислорода, мм рт.ст. Радиочувствительность максимальна при концентрации кислорода около 21% и не увеличивается при увеличении O_2

опухоли, так как они более радиочувствительны. Однако через некоторый интервал времени популяция опухолевых клеток, состоящая сразу после облучения практически только из гипоксических клеток, восстанавливает соотношение гипоксических и аэрированных клеток на первоначальном уровне. Это происходит в результате реоксигенации большей части выживших гипоксических клеток. Таким образом, в опухоли вновь появляется фракция радиочувствительных аэрированных клеток, что позволяет опять применить облучение для их эффективного уничтожения. И так несколько десятков раз до полного уничтожения опухоли (рис. 8.4).

Время полной *реоксигенации* для различных видов опухолей может существенно различаться: для одних клеток

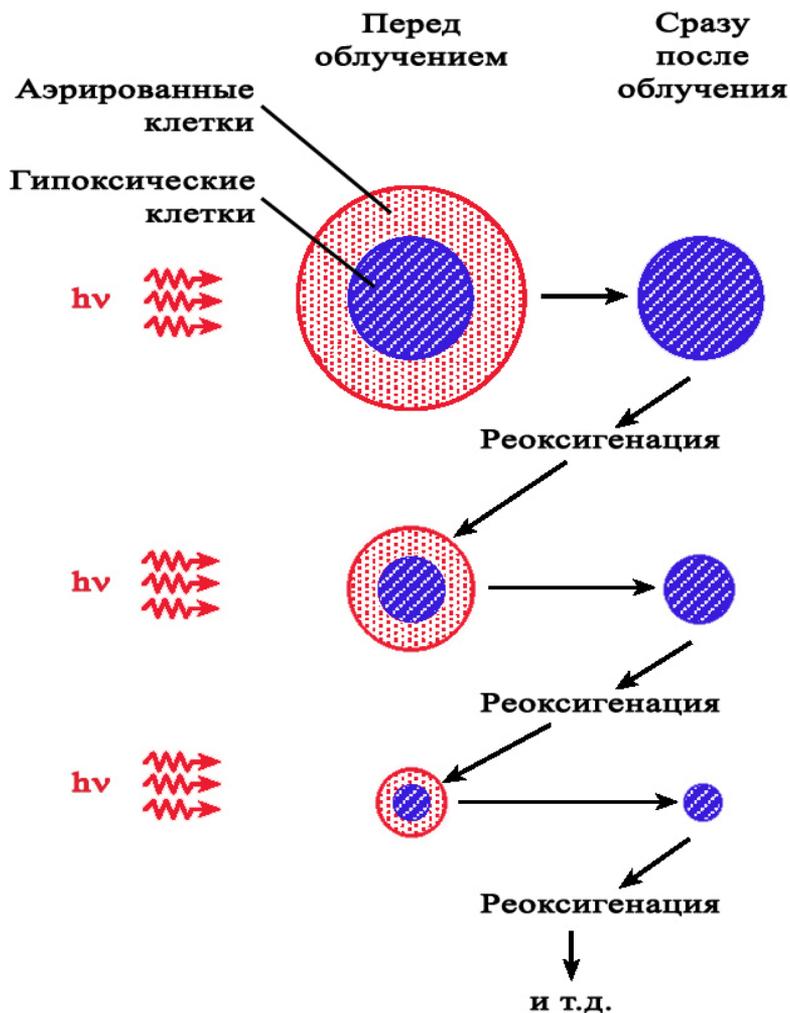


Схема проведения фракционированного облучения опухоли с учетом ее реоксигенации

Рис. 8.4. Схема проведения фракционированного облучения опухоли с учетом ее реоксигенации

оно может быть около 6 ч и даже менее, а для других 1–3 сут. и более. Клиническими исследованиями показано, что у большинства опухолей процесс реоксигенации длится 1–2 сут., что и определяет график проведения фракционированного облучения.

На рисунке 8.5 представлена динамика изменения процента гипоксических (аноксических) клеток в саркоме у мышей после её облучения X-лучами в дозе 10 Гр.

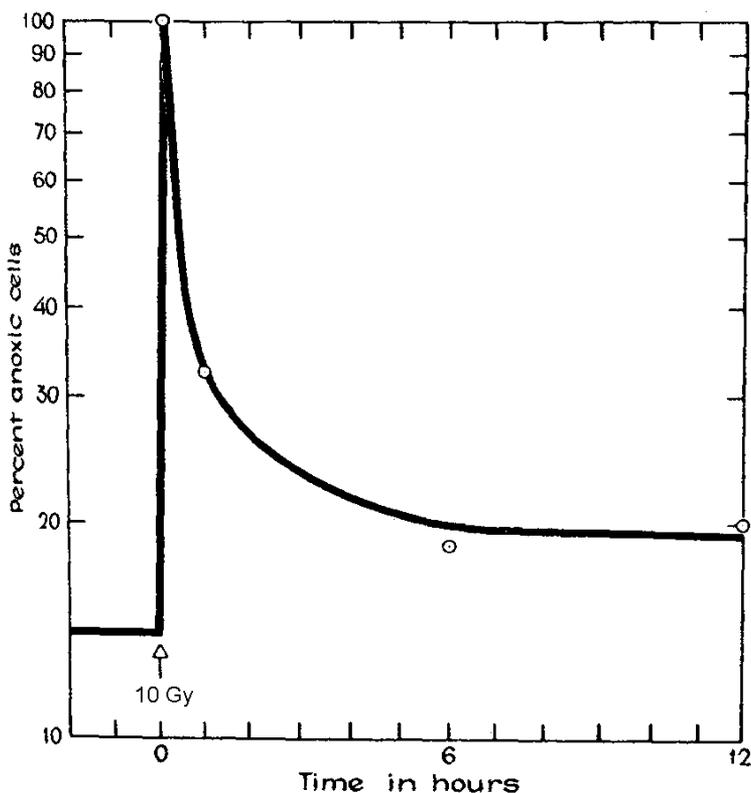


Рис. 8.5. Динамика изменения процента гипоксических (аноксических) клеток в саркоме у мышей после её облучения X-лучами в дозе 10 Гр (Kallman, Bleehen 1968).

Видно, что доля гипоксических клеток до облучения составляла примерно 14%. После облучения аэрированные клетки опухоли погибали и поэтому выжившая часть опухоли на 100% была представлена гипоксическими клетками. Примерно через 6 часов доля гипоксических клеток снижалась до 20% (т.е. до уровня, близкого к исходному).

В опухолях разных типов динамика реоксигенации может очень сильно различаться.

Установлено также, что радиотерапия неэффективна в отношении тех опухолей, в которых процесс реоксигенации не наблюдается. Таким образом, при лучевом поражении биологических объектов кислород, ведет себя двояким образом: с одной стороны, усиливает первичные процессы поражения, с другой — облегчает восстановление.

Глава 9.

Регламентация облучения человека

Радиобиологические эффекты и последствия облучения подразделяются *соматические*, проявляющиеся у самого облученного лица, и *наследственные*, проявляющиеся у его потомков.

Соматические эффекты в свою очередь делятся на детерминированные (нестохастические) и вероятностные (стохастические).

Детерминированные эффекты — это клинически выявляемые вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующими излучениями, в отношении которых предполагается *существование порога*, ниже которого эффект отсутствует, а выше — тяжесть эффекта *зависит* от полученной дозы. Такие значимые эффекты, проявляются в виде явной патологии (острая или хроническая лучевая болезнь, лучевые ожоги (так называемые местные лучевые поражения), катаракты хрусталика глаз, временная или постоянная стерильность и др). Эти эффекты чаще всего возникают при кратковременном действии больших доз и больших мощностей доз радиации и имеют пороговый характер. Для возникновения той или иной патологии необходимо достижение пороговых уровней доз облучения, ниже которых эти эффекты клинически не проявляются.

Вероятностные — вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующими излучениями, не имеющие

дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна полученной дозе и для которых тяжесть проявления *не зависит от дозы*. То есть *стохастические* эффекты отличаются отсутствием дозового порога. Это означает, что реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно малой дозе облучения, при этом вероятность их возникновения тем меньше, чем ниже доза. В случае стохастических, вероятностных последствий облучения речь идет не о тяжести поражений, а о повышении частоты случаев проявления раковых заболеваний или наследственных дефектов в группе людей и в том числе у каждого среднестатистического индивидуума. Следовательно, чем больше лучевая нагрузка на группу облученных, тем выше при прочих равных условиях вероятность выхода (частоты) отдаленных последствий у отдельных индивидуумов.

Для детерминированных (нестохастических) эффектов зависимость *доза — эффект* имеет *сигмоидную форму*. Согласно линейно-беспороговой концепции *тяжесть эффекта* проявляется в зависимости от дозы линейно (выше доза — больше эффект) и для проявления этих эффектов должен существовать порог (концепция принята в 1959 г. Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ)).

Пример: при однократном гамма-облучении человека в дозе 1–2 Гр развивается острая лучевая болезнь I (легкой) степени, 2–4 Гр — II (средней) степени, 4–6 Гр — III (тяжелой) степени, свыше 6 Гр — IV (крайне тяжелой) степени. Облучение в дозах до 0,5–1 Гр не вызывает острой лучевой болезни.

Вероятностные (стохастические) эффекты обычно обнаруживаются через длительное время после облучения, вероятность их появления (а не столько их тяжесть) рассматривают как *беспороговую функцию дозы*. Беспороговая концепция была принята в качестве рабочей гипотезы меж-

дународными научными организациями для обоснования принципов и методов регламентации малых доз облучения.

Пример: исследования, охватившие примерно 100000 человек, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, показывают, что рак — наиболее серьезное последствие облучения человека при малых дозах. Первыми среди раковых заболеваний, поражающих население, стоят лейкозы (рис. 9.1).

При рассмотрении действия излучения на организм человека необходимо учитывать следующие особенности:

1. Высокая эффективность поглощенной энергии. Малые количества поглощенной энергии излучения могут вызвать глубокие биологические изменения в организме.

2. Наличие скрытого, или инкубационного, периода проявления действия ионизирующего излучения. Этот период

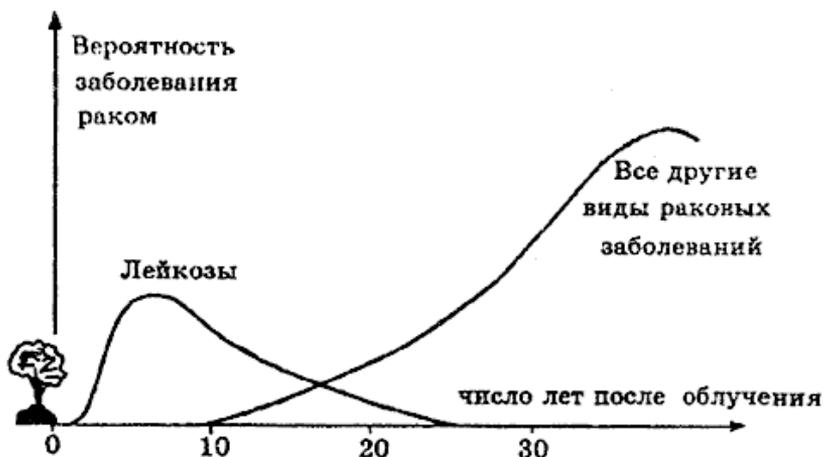


Рис. 9.1. Относительная среднестатистическая вероятность заболевания раком после получения однократной дозы в 1 рад (0.01 Гр) при равномерном облучении всего тела

часто называют периодом мнимого благополучия. Продолжительность его сокращается при облучении в больших дозах.

3. Действие от малых доз может суммироваться или накапливаться — эффект кумуляции.

4. Излучение воздействует не только на данный живой организм, но и на его потомство — генетический эффект.

5. Различная чувствительность к облучению различных органов и тканей живого организма.

6. Биологический эффект зависит от кратности облучения. Одноразовое облучение в большой дозе вызывает более глубокие последствия, чем фракционированное.

7. Механизмы биологических эффектов малых и больших доз облучения могут принципиально отличаться.

Если исходить из беспороговой концепции действия ионизирующих излучений на биологические объекты, возникает задача установить и принять величину приемлемого риска от дополнительного радиационного воздействия на население и отдельных его членов. Приемлемый риск представляет собой компенсацию возможного ущерба здоровью за те социальные выгоды и экономическую пользу для всего общества, которые обеспечиваются высокоэффективными атомными технологиями. При этом необходимо уменьшать риск облучения отдельных лиц и населения в целом при таких низких уровнях, какие могут быть разумно достигнуты с учетом экономических и социальных факторов. Это положение известно как принцип ALARA (аббревиатура из начальных букв слов в выражении As Low As Reasonable Achievable).

В основе критериев радиационной безопасности лежат сведения о биологическом действии радиационных факторов. Были установлены две категории облучаемых лиц: персонал и все население. Категория «персонал» — это лица, работающие с техногенными источниками и находящиеся

по условиям работы в сфере их воздействия. «Все население» — население, включая персонал вне сферы и условий их производственной деятельности. Основные пределы доз облучения не включают в себя дозы от природного и медицинского облучения, а также дозы вследствие радиационных аварий. В нормативах приводятся следующие значения эффективных доз для персонала: 10 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв за один год, для населения показатели в 10 раз меньше, 1 и 5 мЗв соответственно.

Глава 10.

Действие малых и больших доз ионизирующего излучения

Действие ионизирующего излучения на организм в целом, на органы и части тела приводит к функциональным расстройствам, а при больших дозах — к возникновению лучевой болезни, следствием которой может быть летальный исход. Он возможен уже при облучении человека рентгеновским или γ -излучением в дозе 2.5–3.0 Гр. Поглощенная доза излучения, вызывающая поражение отдельных частей тела, может существенно превышать смертельную поглощенную дозу облучения всего тела.

Наличие *плато* на кривой «доза-эффект» свидетельствует о *пороговости* регистрируемого эффекта. При самых *малых дозах* с небольшой вероятностью может быть зарегистрирован летальный эффект; и при очень *больших дозах* с малой вероятностью могут сохраняться отдельные неповрежденные клетки.

При больших дозах радиация может разрушать клетки, повреждать ткани органов и явиться причиной скорой гибели организма. Повреждения, вызываемые большими дозами облучения, обыкновенно проявляются в течение нескольких часов или дней. Раковые заболевания, однако, проявляются спустя много лет после облучения, — как правило, не ранее чем через одно-два десятилетия. А врожденные пороки

развития и другие наследственные болезни, вызываемые повреждением генетического аппарата, по определению проявляются лишь в следующем или последующих поколениях: это дети, внуки и более отдаленные потомки индивидуума, подвергшегося облучению.

Основные факторы, влияющие на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений:

«регулируемые факторы»

- величина и мощность поглощенной дозы;
- режим фракционирования дозы;
- объем облучаемых здоровых тканей «*объемный эффект*»;

«нерегулируемые факторы»

• исходное состояние организма, облучаемых тканей — сопутствующие заболевания, генетический показатели, образ жизни и др.

Эффекты от воздействия ионизирующего излучения на различные ткани организма существенно отличаются как по величине дозы, требуемой для создания поражения, так и по времени проявления поражения. По последнему параметру ткани подразделяются на две категории: ткани *с ранней реакцией* и ткани *с поздней реакцией*.

У тканей *с ранней реакцией* эффект от радиационного повреждения проявляется в пределах нескольких недель после облучения. Примером таких тканей являются кожа, слизистая оболочка полости рта, кишечник, костный мозг, яичко. Каждая из этих тканей содержит функциональные клетки (эпителиальные клетки в случае поверхностных тканей и кроветворные клетки в случае костного мозга) и клетки соединительной ткани. Ранние реакции обусловлены повреждением этих паренхиматозных компонент, которые обычно имеют короткое функциональное время жизни.

Поздно реагирующие ткани проявляют свою реакцию к радиационному повреждению через месяцы и даже годы

после облучения. Примером таких тканей служат легкие, почки, спинной мозг. Повреждение этих тканей часто является следствием поражения соединительных тканей, в особенности кровеносных сосудов. Более того, некоторые из рано реагирующих тканей могут последовательно показывать и поздние реакции, которые обусловлены прямым повреждением клеток соединительной ткани или повреждением соединительной ткани, возникающим в результате очень значительной потери паренхиматозных клеток. Это так называемые последовательные поздние эффекты.

В то время как рано реагирующие ткани имеют склонность к уменьшению поражения, повреждения поздно реагирующих тканей бывают обычно продолжительными. Хотя пациент может умереть от тяжелых ранних осложнений, но они, как правило, являются преходящими и могут быть излечены при соответствующем лечении и уходе. Поздние же реакции, в основном, оказываются необратимыми. Это обычно хорошо понимают радиационные онкологи и учитывают их как главные лимитирующие факторы при выборе плана лучевого лечения (например, при выборе максимальной дозы).

При остром кратковременном облучении могут возникать различные формы острой лучевой болезни. Так, при общем γ -облучении всего тела человека в дозе 1 Гр острая лучевая болезнь не возникает и смертельные исходы исключены, при дозах 3–5 Гр в результате повреждения стволовых клеток костного мозга 50% облученных могут погибнуть (без лечения) в течение 60 сут. При дозах 5–15 Гр, вследствие поражения клеточного пула желудочно-кишечного тракта, возникает так называемая кишечная форма острой лучевой болезни и гибель возможна через 10–20 сут, а при дозах более 15 Гр (церебральная форма острой лучевой болезни) летальный исход у всех облученных наступает в течение 5 сут.

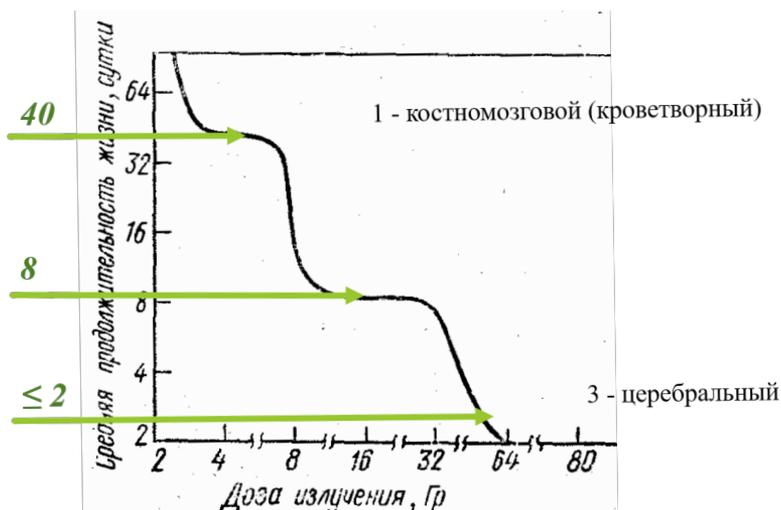


Рис. 10.1. Зависимость средней продолжительности жизни человека от дозы излучения (Ярмоненко, 1984)

Выделяют три основных радиационных синдрома организма человека при воздействии больших доз излучения (рис. 10.1).

Биологический ответ на облучение в *нелетальных* дозах имеет *немонотонный* характер. Условная граница между «большими» и «средними» дозами для млекопитающих составляет ~ 0,8–2,5 Гр. При облучении в малых дозах, уровни которых граничат с природным фоном, учеными регистрируется стимулирующее действие радиации. Такое действие проявляется в увеличении частоты клеточных делений.

В работах других ученых, выявлен ряд особенностей биологического действия малых доз радиации (рис. 10.2):

1) Малые дозы облучения активно влияют на метаболизм животных и человека.

2) В определенных интервалах доз низкоинтенсивное облучение более эффективно, чем острое.

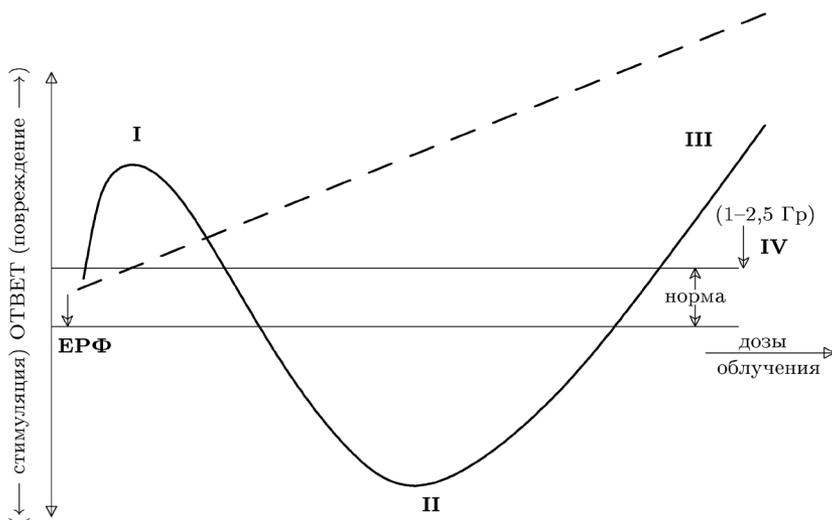


Рис. 10.2. Область малых доз ионизирующего излучения.

I — эффекты облучения в «сверхмалых» дозах, феномен гиперрадиочувствительности («молчание» системы репарации), **II** — эффекты облучения в малых дозах, вызывающих стимуляцию биологических процессов — гормезис (включение систем репарации), **III** — развитие структурно-функциональных повреждений при облучении в «средних сублетальных» дозах, **IV** — условная граница между «большими» и «средними» дозами ионизирующего излучения.

3) Зависимость эффекта от дозы облучения может носить нелинейный, немонотонный, полимодальный характер.

4) Дозы, при которых наблюдаются экстремумы, зависят от мощности (интенсивности) облучения и снижаются при ее уменьшении.

5) Облучение в малых дозах приводит к изменению (в большинстве случаев к увеличению) чувствительности к действию повреждающих факторов.

Малые дозы облучения могут «запустить» не до конца еще изученную цепь событий, приводящих к онкологическим

заболеваниям или генетическим повреждениям. Мутации являются одним из наиболее существенных проявлений повреждающего действия ионизирующего излучения при воздействии малых доз облучения.

Глава 11.

Концепция толерантности нормальных тканей и терапевтический интервал

Основой лечебной лучевой терапии является концепция облучения до *толерантной величины дозы*. С увеличением дозы эффекты воздействия увеличиваются как на опухоль, так и на нормальные ткани. Чем больше доза излучения, тем более вероятным будет получение контроля над опухолью. Но некоторые вызываемые излучением осложнения бывают настолько серьезными, что их необходимо исключить. С увеличением же дозы риск возникновения таких осложнений возрастает, поэтому первый шаг заключается в определении толерантного уровня повреждения нормальной ткани (ранние или поздние реакции) для пациента. Далее доза облучения увеличивается до достижения этого уровня.

Зависимость *вероятности локального контроля* над опухолью от дозы имеет вид возрастающей сигмоидальной кривой (рис.11.1, а). *Вероятность поражения нормальной ткани* тоже возрастает с увеличением дозы (рис.11.1, б). Кривая для нормальной ткани также может иметь сигмоидальную форму, но для серьезных осложнений только нижняя часть кривой представляет интерес. Радиационный онколог должен решить, какой уровень осложнений является допустимым (обычно принимается 5%). Это, в свою очередь, фиксирует достижимый уровень локального контроля над опухолью.

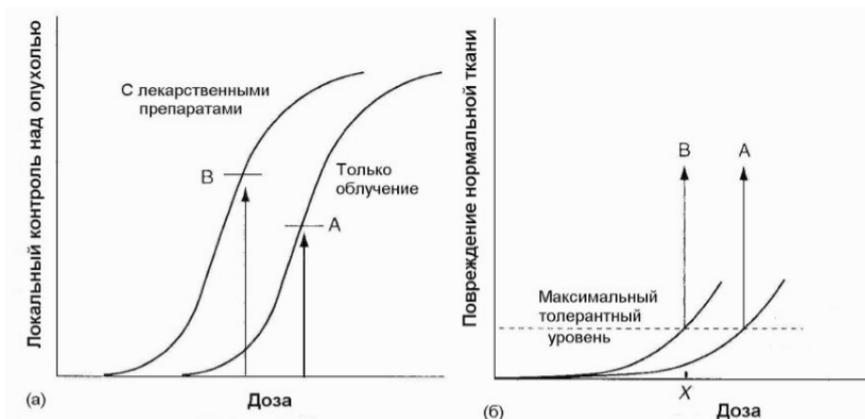


Рис. 11.1. Зависимости вероятности локального контроля над опухолью (а) и вероятности осложнений нормальных тканей (б) от дозы. Обозначения: А — с использованием лекарственных препаратов; В — только облучение

Рисунок иллюстрирует также весьма важный принцип, а именно, концепция *терапевтического индекса* или *терапевтического выигрыша*.

Например, пусть к лечению, которое изначально проводилось с помощью лучевой терапии, добавляется химиотерапия. Как можно определить, получена ли существенная выгода? Это сложный вопрос, на который в клинической практике не просто получить удовлетворительный ответ. Сложность возникает из того факта, что, когда химиотерапия проводится совместно с лучевой, то усиливается реакция не только опухоли, но также нормальных тканей. Поэтому наблюдаемое увеличение контроля опухоли часто происходит за счет увеличения последующих осложнений от облучения.

Как можно узнать, не мог бы такой же выигрыш быть получен только за счет увеличения дозы? У пациентов, которые получают комбинированное лечение (лекар-

ственные препараты плюс облучение), изучается интервал доз для идентификации дозы излучения (X), которая при комбинации дает такую же частоту осложнений, какая имеет место при использовании только лучевой терапии (предполагается толерантный уровень). Для данных, показанных на рисунке, это приведет к уровню контроля опухоли в точке В. Если статистически достоверно будет установлено, что точка В лежит выше точки А, то это докажет терапевтический выигрыш, получаемый от добавления химиотерапии. Реакция опухоли была усилена без увеличения осложнений, вызываемых облучением (для дозы X), и такой выигрыш не мог быть получен только за счет увеличения дозы излучения.

Теоретически данная концепция понятна, однако, к сожалению, трудно реализуема на практике. Число пациентов,

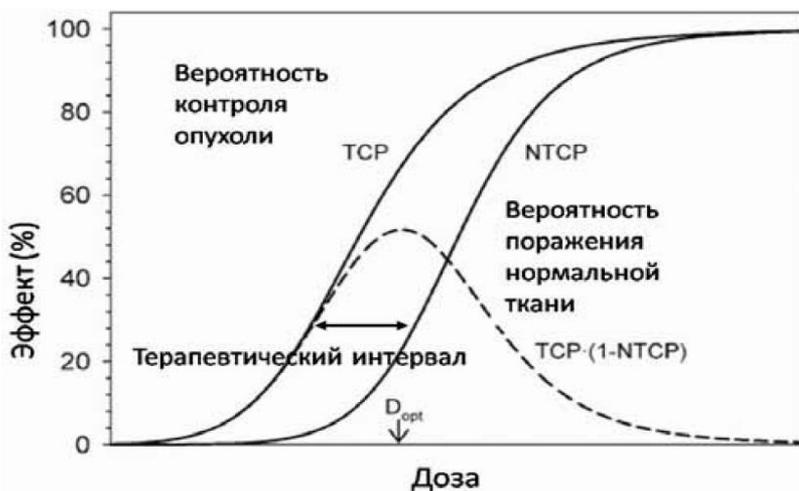


Рис. 11.2. Кривые доза-эффект для вероятности контроля опухоли (TCP) и развитие осложнений в нормальной ткани (NTCP). Максимальная вероятность контроля опухоли достигается при значении дозы D_{opt}

подходящих для таких исследований, всегда очень мало для уверенного статистически обоснованного доказательства, что точка В лежит выше точки А для каждого значения дозы.

При определении величины предписываемой дозы на практике нередко используется также понятие терапевтического окна или терапевтического интервала, под которым понимается «дозовое расстояние» между кривыми доза–отклик для опухоли и нормальных тканей. На рис.11.2 проиллюстрирована схема, показывающая, как возрастают показатели удаления опухоли и частота осложнений с увеличением дозы. Исключая осложнения из местного удаления опухоли, получаем кривую в виде колокола, которая отражает местное иссечение без осложнений, что является оптимальным результатом для определенных доз.

Терапевтическое окно определяется формой и относительным положением кривых доза–эффект на дозовой шкале для контроля над опухолью и данным видом осложнений в нормальных тканях.

Модифицировать радиочувствительность нормальных и опухолевых тканей и расширить терапевтический интервал можно несколькими способами: фракционированным воздействием, термическим нагреванием и химическими средствами.

Радиомодифицирующими средствами являются радиопротекторы и радиосенсибилизаторы.

Радиопротекторы — вещества, введенные в организм перед облучением и ослабляющие летальный эффект облучения.

Радиосенсибилизаторы– вещества, усиливающие лучевое поражение (химические соединения, повышающие чувствительность раковых клеток к воздействию ионизирующей радиации).

Для оптимизации лучевого лечения требуется решить задачу защиты здоровых тканей с помощью радиопротекторов и повышения чувствительности раковых клеток к облучению путем использования радиосенсибилизаторов.

Их комбинированное использование открывает новые возможности для радиотерапии злокачественных опухолей.

Литература

1. Климанов В. А. «Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч.1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами». М., 2011.
2. Черняев А. П. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом. Изд-во Московского ун-та, 2004.
3. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). Учебник / Под ред. В. К. Мазурика и М. Ф. Ломанова. — М.: Физматлит, 2004. — 443 с.
4. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие / Под ред. С. П. Ярмоненко. — М.: Высшая школа, 2004. — 550 с.
5. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. — 448 с. Борщевская П. Ю. Основы радиобиологии и радиохимии// Курс лекций.
6. Платонов А. Г. Кислородный эффект в радиобиологии // Курс лекций по радиобиологии.
7. База знаний по биологии человека // <http://humbio.ru>
8. Храменкова О. М. Основы радиобиологии. М., 2003.
9. Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды: Материалы Международной конференции (Сыктывкар, Республика Коми, Россия, 17–21 марта 2014 г.). Сыктывкар, 2014. — 360 с. (Коми научный центр УрО РАН).