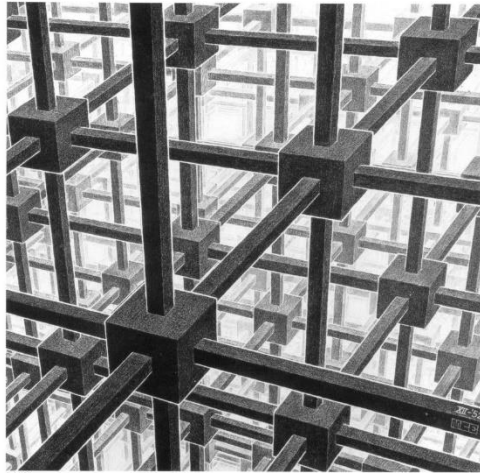


Сіренко А. Г.

**ОСНОВИ
РАДІОБІОЛОГІЇ
ТА РАДІОЕКОЛОГІЇ
ЛЕКЦІЇ**



Івано-Франківськ
2023

ББК 28.071я73

С40

УДК 577.3

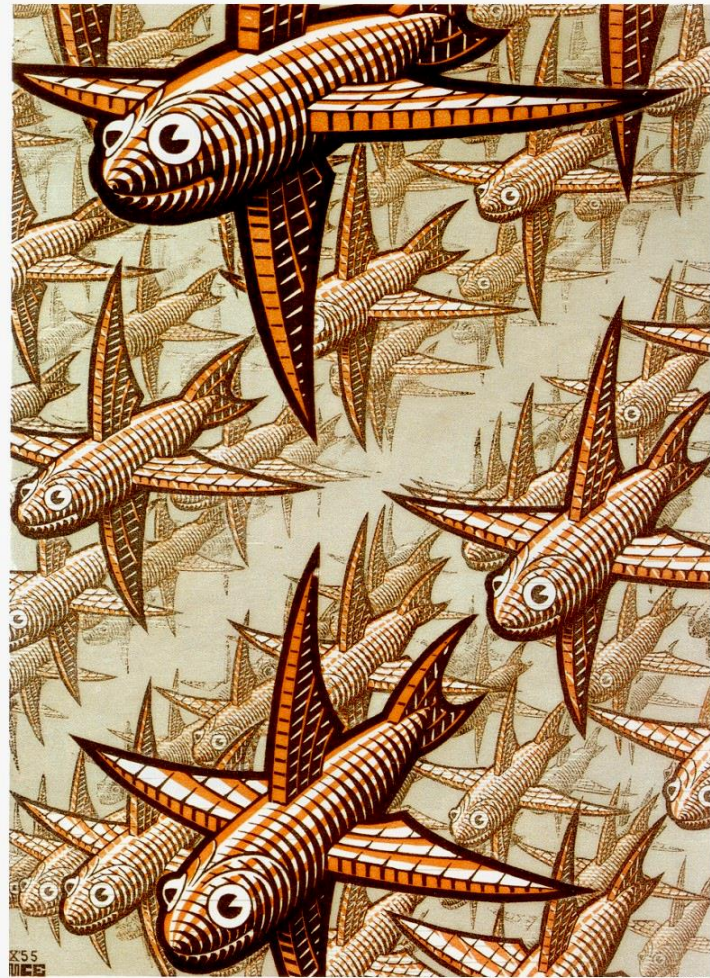
Основи радіобіології та радіоекології. Лекції. / Сіренко А. Г. – Івано-Франківськ, 2023. - 364 с.

Книга являє собою курс лекцій з радіобіології та радіоекології. Розраховано на науковців, викладачів, аспірантів, студентів, а також усіх тих, хто цікавиться проблемами радіобіології та радіоекології. Розглядаються основні джерела опромінення біоти, основні закони радіобіології, теорія мішені, кисневий ефект, радіоліз, механізми і різновидності радіаційного синдрому, пояснюється основна термінологія радіобіології та радіоекології.

© Сіренко А. Г.

“Теорії являють собою не відповіді на загадки, а відповіді, якими ми можемо заспокоїтись.”

(У. Джеймс)



*«Те, що нас не вбиває,
робить нас сильнішими».
(Фрідріх Ніцше)*

ВСТУП

Розширення масштабів використання ядерних енергетичних пристроїв, іонізуючого випромінювання, радіоактивних ізотопів у різних сферах людської діяльності неминуче пов'язано з ризиком опромінення біологічних об'єктів іонізуючим випромінюванням і потраплянням у біосферу радіоактивних речовин. Рівень цього ризику із вдосконаленням техніки повинен зменшуватись, але аварії ядерних реакторів, що вже трапились, забруднення довкілля радіоактивними відходами, випробування ядерної зброї створили локально підвищені рівні опромінення при збільшеній концентрації радіонуклідів з групи елементів поділу урану в природних тілах. Крім того, всі живі істоти, що живуть на нашій планеті, підпадають під дію випромінювань, джерелом яких служать природні радіоактивні ізотопи, що містяться у розсіяному вигляді в природних водах, ґрунтах, атмосфері. Все живе підпадає під вплив космічного випромінювання, інтенсивність якого помітно зростає під час космічних польотів. Іонізуюче випромінювання все ширше використовується в медицині та різноманітних галузях техніки. Іонізуюче випромінювання на сьогодні настільки широко використовується у різних галузях людської діяльності, що сучасна цивілізація вже не може від нього відмовитись.

Завдяки розвитку радіобіології і радіоекології людство отримує ключ до запобігання негативних наслідків опромінення, до збереження біосфери з усіма її мешканцями від радіаційного ураження.

ЛЕКЦІЯ I. ПРЕДМЕТИ РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІОЕКОЛОГІЇ

Радіобіологія – це біологічна наука, що всебічно вивчає дію іонізуючого випромінювання (радіації) на

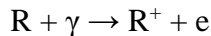
біологічні системи різних рівнів організації, в тому числі на живі організми і надорганізменні системи.

Дію на живі організми неіонізуючого випромінювання вивчає суміжна наука **фотобіологія**.

Один із важливих розділів радіобіології – **радіоекологія** – це наука, що вивчає дію радіації на живі організми в якості екологічного фактору, дію іонізуючого випромінювання на надорганізменні системи – екосистеми, популяції, біоценози, біогеоценози, біосферу в цілому.

Іонізуюче випромінювання – це поширення в просторі електромагнітних хвиль або частинок чи квазічастинок (заряджених чи нейтральних), які здатні при взаємодії з речовиною викликати **іонізацію** нейтральних атомів та молекул – перетворення їх в заряджені частинки – йони. Якщо такий процес не можливий навіть теоретично, якщо у хвиль чи частинок недостатньо енергії для процесу іонізації, то це випромінювання тоді є неіонізуючим, його вплив на живі організми вивчає фотобіологія.

Процес іонізації можна схематично зобразити наступним чином:



Де:

R – будь-яка абстрактна молекула чи атом;

γ – гамма-квант у конкретному випадку, загалом – будь-який квант чи частинка, енергія яких достатня для іонізації;

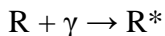
R^+ – іонізована молекула чи атом;

e – вільний електрон.

При дії іонізуючого випромінювання на речовину, в тому числі на речовину живих організмів найбільш імовірною є взаємодія часточок випромінювання з електронними хмарами, що оточують атомні ядра. Хоча, якщо випромінювання корпускулярне і складається з

нейтральних частинок (наприклад, нейтронів), то є імовірність проникнення цих частинок крізь електронні оболонки і взаємодії з атомними ядрами, що викликає ядерні реакції з подальшим утворенням радіоактивних ізотопів. Взагалі, взаємодія випромінювання з речовиною носить імовірнісний характер – конкретна взаємодія може відбутися, а може не відбутися, або може відбутися одна реакція, а може інакша. Іонізація відбувається тільки тоді, коли електрон отримав порцію енергії достатню для його перетворення в вільний електрон, достатню для того, щоб електрон покинув атом. Живий організм складається переважно з води, як мінімум на 70 %, але часто води значно більше в тих чи інших організмах чи тканинах. Молекула води є поляризованою, густина електронної хмари в молекулі води зміщена в напрямку до ядра атома кисню. Тому вільний електрон в водному середовищі тут же оточується поляризованими молекулами води. Тому його називають акватованим електроном і позначають e_{aq} . Акватований електрон є потужним хімічним агентом і викликає різні хімічні реакції, які в нормі, при відсутності радіації не відбуваються. Так само хімічні властивості йонів відрізняються від хімічних властивостей нейонізованих молекул.

Але взаємодія іонізуючого випромінювання з речовиною не обов'язково призводить до іонізації. Реакція може піти з утворенням речовин в стані збудження:



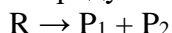
Де:

R^* - молекула в стані збудження.

Стан збудження молекули є дуже короткочасним і полягає в тому, що молекула має надлишкову енергію у формі переходу електрону на більш високий енергетичний рівень. Молекула намагається реалізувати цей стан і

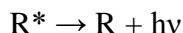
повернутись до нормального стану різними способами, що теж носить випадковий (стохастичний) характер. Молекула в стані збудження має додаткову реакційну здатність, вступає в такі хімічні реакції, які в нормі ніколи не відбуваються.

Наприклад, молекула може розпастися на два якісь стабільні або не стабільні продукти реакції:

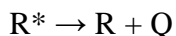


Де P_1 , P_2 – продукти реакції розпаду.

Молекула в збудженому стані може повернутися в нормальний висвітлюючи квант видимого світла:



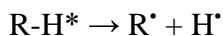
Або віддати енергію в вигляді теплового (інфрачервоного) випромінювання:



Або молекула в стані збудження може самоіонізуватися:



Чи може розпастися на вільні радикали:



Вільний радикал (R^{\bullet}) – це атом або молекула, що мають на зовнішній орбіталі електрон з неспареним спіном. Оскільки ми живемо у світі, де все намагає спаритися, навіть електрони, то вільні радикали дуже реакційноздатні і швидко вступають в такі хімічні реакції, що в нормі не відбуваються.

Сукупність всіх хімічних реакцій, що відбуваються під дією радіації, називається **радіолізом**. У результаті радіолізу руйнуються життєвоважливі біомакромолекули та утворюються токсичні сполуки, які називаються **радіотоксинами**. Під впливом всіх цих процесів відбувається спотворення і руйнування біомакромолекул, порушення міжклітинної сигналізації, загибель клітин, мутагенез, виникнення мозаїцизму організму, утворення ракових клітин, посилення апоптозу та інші негативні процеси, що можуть призвести до загибелі організму. Сукупність всіх патологічних процесів, що виникають під дією радіації називається **радіаційним синдромом**.

Розділи і напрямки радіобіології

Розрізняють наступні розділи радіобіології:

- 1) **Радіаційна біофізика** – наука, що вивчає первинні процеси передавання енергії іонізуючого випромінювання атомам і молекулам біологічної речовини.
- 2) **Радіобіологічна хімія** – наука, що досліджує властивості хімічних форм, що виникають внаслідок взаємодії іонізуючих випромінювань з речовиною біологічних об'єктів та особливості їх хімічних перетворень.
- 3) **Радіаційна біохімія** – наука, що вивчає зміни в обміні речовин, які спричинюються появою в метаболічних системах клітини продуктів радіаційно-хімічних перетворень.
- 4) **Радіаційна молекулярна біологія** – наука, що вивчає зміни в структурі та функціонуванні макромолекул, що виникають під дією радіації (іонізуючого випромінювання).
- 5) **Радіаційна мембранологія** – наука, що вивчає дію радіації на біологічні мембрани. Виділення цього

напрямку зумовлене тим, що біологічні біліпідні мембрани особливо чутливі до дії радіації. Радіація в біологічних мембранах викликає ланцюгові хімічні реакції, що можуть призвести до руйнування мембран, а значить і до загибелі клітин.

- 6) **Клітинна радіобіологія** – наука, що вивчає дію іонізуючого випромінювання на клітинному рівні.
- 7) **Радіаційна цитогенетика** – наука, що вивчає дію радіації на будову та функціонування хромосом, хромосомні аберації та мутації.
- 8) **Радіобіологія клітинних популяцій** – наука, що вивчає дію радіації на клітинні популяції – групи клітин багатоклітинного організму, що мають спільне походження та функції.
- 9) **Радіаційна генетика** – наука, що вивчає дію радіації на спадковість та мінливість живих організмів.
- 10) **Радіаційна популяційна генетика** – наука, що вивчає дію радіації на генетичну структуру популяцій.
- 11) **Радіаційна вірусологія** – наука, яка вивчає дію іонізуючого випромінювання на віруси, віроїди, пріони.
- 12) **Радіобіологія мікроорганізмів** – наука, що вивчає дію іонізуючого випромінювання на мікроорганізми, в першу чергу на бактерій.
- 13) **Радіобіологія рослин** – наука, що всебічно вивчає дію іонізуючого випромінювання на рослини.
- 14) **Радіобіологія тварин** – наука, що всебічно вивчає дію іонізуючого випромінювання на тварин.
- 15) **Радіобіологія людини** – наука, яка всебічно вивчає дію іонізуючого випромінювання на людину. Синонім – медична радіобіологія.
- 16) **Радіаційна селекція** – наука, що вивчає можливість використання іонізуючого випромінювання у класичній селекції. У свій час, до епохи генної інженерії цей підхід в селекції вважався популярним і перспективним, але не

виправдав сподівань, які на нього покладали. Суть підходу полягав в тому, що сільськогосподарські рослини опромінювали, викликали у рослин мутації, а потім серед численних мутацій шукали корисні для селекціонерів.

- 17) **Радіаційна гематологія** – наука, яка вивчає вплив іонізуючого випромінювання на систему кровотворення людини і тварин. Виникнення цієї дисципліни, як окремої галузі радіобіології обумовлено тим, що система кровотворення, червоний кістковий мозок людини і тварин – найбільш чутлива до дії радіації система і тканина. Радіаційний синдром, навіть при малих дозах радіації виникає в першу чергу за рахунок враження стовбурових клітин кровотворення червоного кісткового мозку, викликаючи анемію, порушення згортання крові та ін. негативні процеси, що можуть призвести до загибелі людини.
- 18) **Радіаційна імунологія** – наука, яке вивчає вплив радіації на імунну систему людини і тварин – на імунітет. Багато клітин імунної системи утворюються в червоному кістковому мозку, який є найбільш чутливою тканиною з усіх тканин людського організму щодо дії радіації, тому іонізуюче випромінювання дуже сильно впливає на імунну систему і може викликати край негативні процеси в людському організмі (імунодефіцит та інші імунні патології).
- 19) **Радіаційна онкологія** – наука, що вивчає вплив радіації на процеси онкогенезу. Іонізуюче випромінювання є мутагенним фактором – викликає мутації в різних генах, в тому числі в протоонкогенах, перетворюючи їх в онкогени, робота яких перетворює нормальні клітини організму в ракові. Крім того, іонізуюче випромінювання діє на системи захисту організму від ракових клітин – впливає на процеси апоптозу, регуляції

клітинного циклу, імунного захисту від ракових клітин, посилюючи онкогенез і будучи, таким чином, канцерогенним фактором.

- 20) **Медична радіологія** – наука, що вивчає можливість використання іонізуючого випромінювання в медицині – в діагностиці та лікуванні різних захворювань. Щойно біло відрите іонізуюче випромінювання, одразу його почали використовувати в діагностиці, виготовляючи фотографії внутрішньої структури непрозорих об’єктів, в даному випадку людського тіла. Крім того, було виявлено ще на початку ХХ століття, що ракові клітини більш чутливі до дії радіації ніж нормальні клітини і розвинулись методики лікування онкологічних захворювань опроміненням.
- 21) **Радіоекологія** – наука, яка всебічно вивчає дію іонізуючого випромінювання на живі організми в якості екологічного фактору, дію радіації на надорганізменні системи – екосистеми, популяції, біоценози, біогеоценози, біосферу.
- 22) **Сільськогосподарська радіологія** – наука, що вивчає можливість використання іонізуючого випромінювання в сільському господарстві. Особливі великі надії виникли в цій галузі після відкриття явища **гормезису** (радіостимуляції) – явища при якому дія іонізуючого випромінювання в певних конкретних дозах на рослини та тварин викликала не радіаційний синдром, не патології, пригнічення і загибель, а навпаки стимулювала організми. Наприклад, при гормезисі рослини починали швидше рости, швидше розвиватися, виростали до більших розмірів, збільшувалась урожайність і т. д. Але гормезис не виправдав надій – гормезис виявився явищем не відтворюваним. Відтворюваність експерименту полягає в тому, що якщо інший експериментатор повторить дослід в тих же

умовах з тими ж об'єктами, то повинен одержати ті самі результати. Але щодо гормезису цього не простежувалось. Це пояснюється тим, що живий організм надто складна система, надто багато факторів викликають модифікацію відповіді живого організму на дію радіації, всі фактори врахувати надзвичайно важко.

Методи радіобіології та радіоекології

Починаючи з 20-тих років ХХ століття сформулювались дві групи методів радіобіології:

- 1) За аналітичними виразами дозових залежностей виживання клітин або дозових залежностей інактивації макромолекул формуються уявлення про можливі механізми променевого ураження клітини. Такий метод отримав назву **метод чорного ящика**. У результаті його застосування виникли: теорія мішені, поняття ударності, ефективного об'єму, сублетальних ушкоджень, принцип посилювача. Сам термін «чорний ящик» прийшов в радіобіологію з математики і означав дуже складну систему, в якій відбуваються дуже складні перетворення, про які ми не знаємо. Але ми маємо вхідні і вихідні параметри – причини і наслідки. Те саме простежується в радіобіології: живий організм надто складна система, під дією радіації в живому організмі відбуваються надзвичайно багато різних процесів одночасно, всіх їх врахувати і дослідити надзвичайно важко. Але ми маємо вхідні і вихідні параметри в систему. Вхідний параметр доза (дослідників в першу чергу цікавить поглинута (абсолютна) доза випромінювання - D), а вихідним параметром є певний ефект (ефектів може бути надзвичайно багато, наприклад, загибель клітин, кількість конкретних хромосомних аберацій, кількість генних мутацій, інтенсивність росту, кількість конкретних вільних

радикалів і т. д.). У радіобіології простежуються різні типи дозових залежностей, що наведені нижче.

Основні типи дозових залежностей в радіобіології та радіоекології

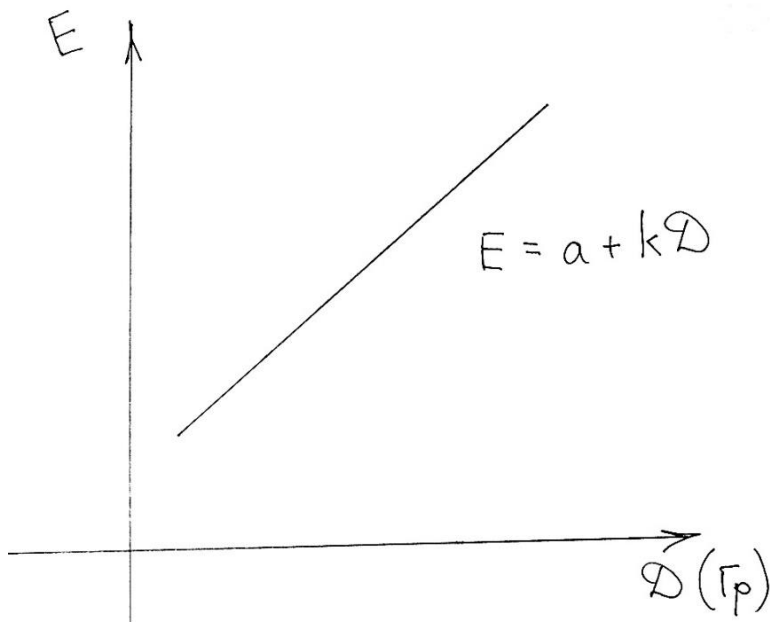


Рис. 1. Лінійна прямопропорційна дозова залежність. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях); a , k – коефіцієнти.

- 2) Врахування конкретних даних спостережень за фізіологічним станом, біохімічними та біофізичними змінами у експериментально опромінених організмах. Такі методи дозволили тлумачити механізми дії опромінення.

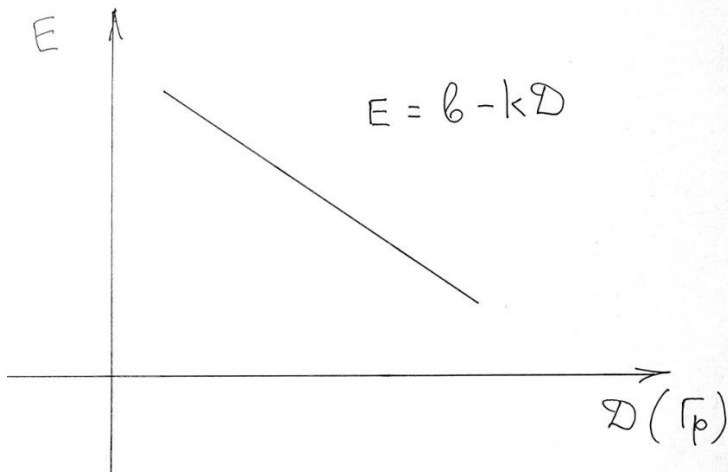


Рис. 2. Лінійна оберненопропорційна дозова залежність. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях); b, k – коефіцієнти.

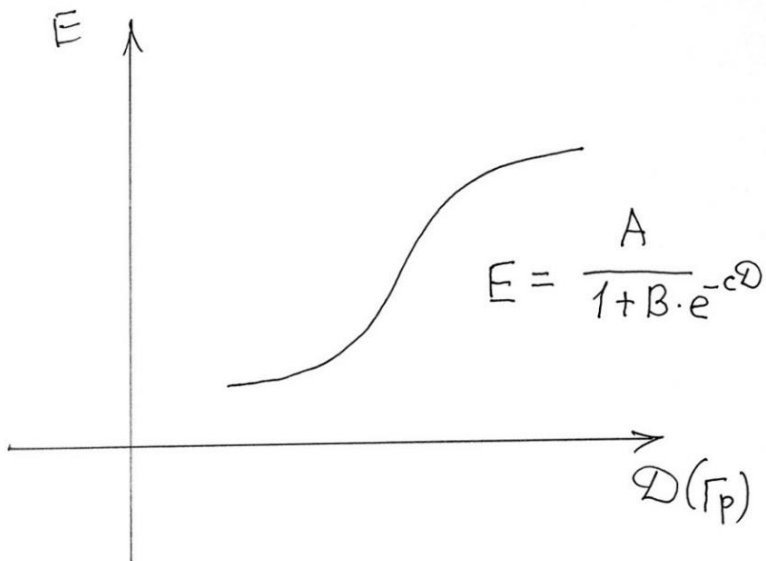


Рис. 3. Логістична дозова залежність. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях); A, B, c – коефіцієнти; e – основа натурального логарифма.

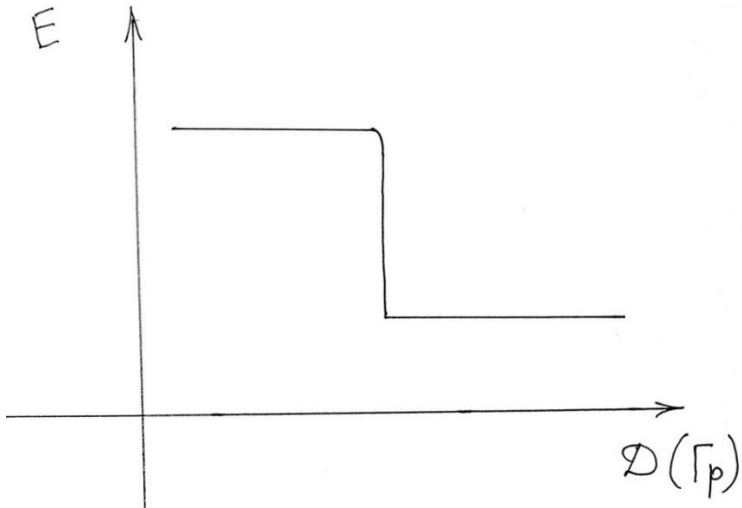


Рис. 4. Дозова залежність типу «все або нічого». Коли доза перевищує певний поріг, ефект різко змінюється. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях).

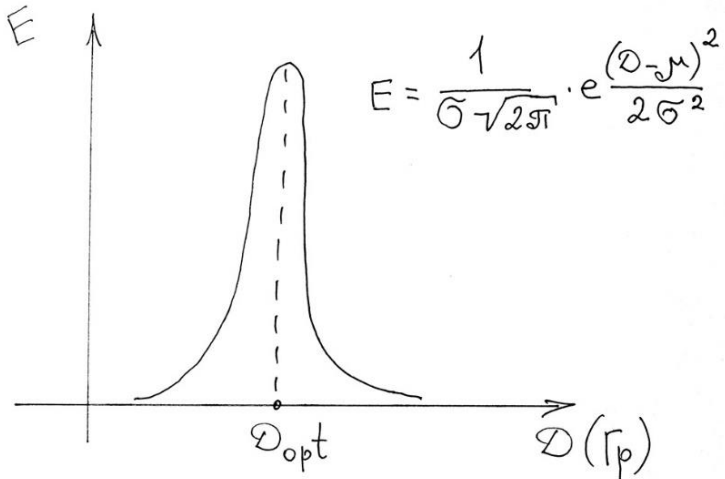


Рис. 5. Дозова залежність оптимум. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях); D_{opt} – оптимальна доза; μ , σ – коефіцієнти.

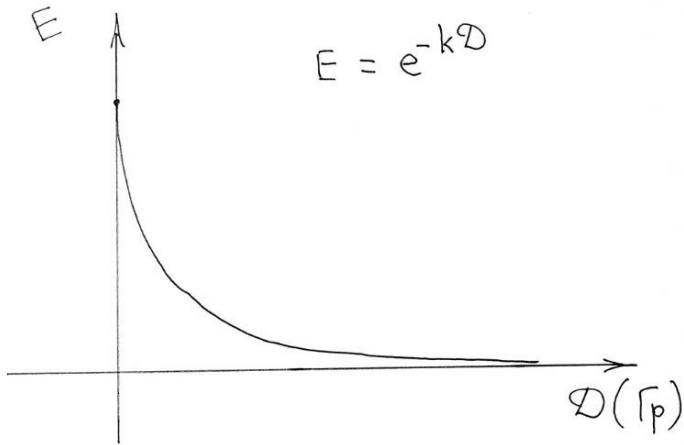


Рис. 6. Дозова залежність експонента. Лінійна шкала. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях); e – основа натурального логарифма; k – коефіцієнт.

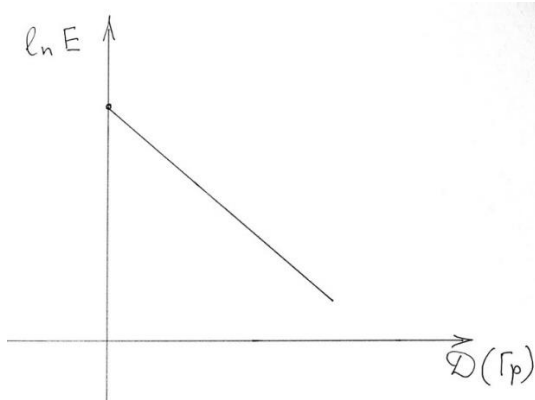


Рис. 7. Дозова залежність експонента. Напівлогарифмічна шкала (по горизонталі доза в лінійній шкалі, а по вертикалі натуральний логарифм ефекту). Експонента зі складної кривої в напівлогарифмічній шкалі перетворюється в пряму лінію. E – ефект; D – поглинута доза (в Грєях).

Історія радіобіології та радіоекології

Дослідження біологічної дії іонізуючих випромінювань розпочалось одразу після відкриття цих випромінювань Іваном Пулюєм у 1895 році (хоча його пріоритет досі не визнається).



Іван Павлович Пулюй
(1845 – 1918)

Іван Пулюй – видатний український фізик родом з Гримайлова, що нині в Тернопільській області. Освіту отримав в Віденському університеті. Отримав наукові

ступені та звання доктора наук та професора. Працював у Віденському університеті тодішній Австро-Угорщині, у Військово-морській академії в місті Фіуме, в Стразбурзькому університеті (нині це Франція, тоді Німецька імперія) та в Празі у Вищій технічній школі. Займався електротехнікою, електрофізикою, розробкою різних ламп, у тому числі катодних та вакуумних. Ще у 1880 році опублікував перші статті про «катодні промені» ламп власної конструкції, тобто ще за 15 років до офіційного відкриття іонізуючого випромінювання виявив їх. Є чимало свідчень про те, що Вільгельм Конрад Рентген зайнявся дослідженням катодних ламп під впливом Івана Пулюя. Але так чи інакше, наукову публікацію про відкриття Х-променів – невідомих тоді науці променів, що виникали від катодної вакуумної лампи внаслідок гальмування електронів в металі і проходили крізь непрозорі предмети, викликаючи світіння люмінесцентного екрану і засвічення фотопластинок зробив саме Рентген і пріоритет відкриття іонізуючого випромінювання був відданий йому і Нобелівська премія за це відкриття була віддана саме Рентгену, а не Івану Пулюю. Хоча саме Іван Пулюй зумів першим правильно пояснити природу відкритих Х-променів і зробити фотографію повного скелету людини в Х-променях, опублікував низку наукових праць про Х-промені. Його ґрунтовна наукова праця про Х-промені вийшла друком через півтора місяці після першого повідомлення Рентгена, тому пріоритет відкриття іонізуючого випромінювання було віддано Вільгельму Рентгену.

Вільгельм Конрад Рентген працював в Цюріхському, Вюрцбурзькому, Стразбурзькому, Мюнхенському університетах. Проводив дослідження кристалів, електромагнетизму, але головним його відкриттям вважають саме відкриття Х-променів. Він став першим

лауреатом новоствореної Нобелівської премії в галузі фізики.



Вільгельм Конрад Рентген
(1845 – 1923)

Вільгельм Конрад Рентген народився 27 березня 1845 року у місті Ленепе (нині це місто називається Ремшайд) у Німеччині. Вільгельм був єдиною дитиною в родині. Батько був торговцем і кравцем. Мати – Шарлота Констанца була голладкою, родом з Амстердаму. Базову освіту Вільгельм отримав у приватній школі Мартинуса фон Дорна. З 1861 року він вчився в Утрехтській Технічній школі, але в 1863 році його відрахували за карикатуру на викладача, через що юнак змушений був переїхати до Цюріха (Швейцарія) навчатися у вищій технічній школі. У цьому закладі атестат не був обов’язковим, натомість був передбачений екзамен, на якому 30 років по тому провалився майбутній геніальний фізик Альберт Ейнштейн (Айнштайн). Особливо

зацікавився юний Вільгельм Конрад Рентген математикою та фізикою. У 1869 році він захистив дисертацію на ступінь доктора філософії. У липні 1870 року він приєднався до Фізико-медичного товариства у Вюрцбурзі (Німеччина, тоді ще королівство Баварія). 19 січня 1872 Вільгельм Рентген одружився в Апелдорні з Анною Бертою Людвіг (1839 – 1919) – дочкою власника готелю в Цюріху. Визначивши для себе шлях – фізику, Вільгельм влаштувався асистентом на кафедрі фізики в Цюріху, а потім в Гіссені. У період з 1871 по 1873 рік Вільгельм працював у Вюрцбурзькому університеті, а 1874 року разом зі своїм професором Августом Адольфом Кундтом перейшов до Страсбурзького університету. Там Рентген п'ять років працював лектором (до 1876 року), а потім професором (з 1876 року). У 1875 році Вільгельм став професором Академії сільського господарства в Гоенгаймі (Королівство Вюртемберг). У 1879 році його перевели на кафедру фізики в Гіссенському університеті, яку він згодом очолив. З 1888 року Рентген очолив кафедру фізики в Вюрцбурзькому університеті, у 1894 році його обрали ректором цього університету. У 1900 році Рентген очолив кафедру фізики Мюнхенського університету — вона стала останнім місцем його роботи. Після досягнення відповідного граничного віку науковець передав кафедру Вільгельму Віну, але працювати продовжував до кінця життя. Вільгельм Рентген мав родичів у США і хотів емігрувати. Його навіть прийняли в Колумбійський університет, що в місті Новому Йорку (Нью-Йорку). Проте вчений залишився у Мюнхені. Помер Вільгельм Рентген 10 лютого 1923 від раку. Його прах поховано в Гіссені. Вільгельм Конрад Рентген досліджував властивості кристалів, в'язкість та діелектричну проникність рідин, вимірював магнітне поле рухомих зарядів. Його наукові інтереси були в області електромагнетизму, фізики

кристалів, оптики, молекулярної фізики. Рентген відкрив у 1885 році магнітне поле діелектрика, який рухається в електричному полі (так званий «рентгенів струм»). Його дослід наочно показав, що магнітне поле створюється рухомими зарядами, і мав величезне значення для створення Г. Лоренцом електронної теорії. Досліджуючи електромагнітні явища в кристалах, він відкрив взаємозв'язок електричних і оптичних явищ у кристалах. Але найвідомішим відкриттям Рентгена стали промені, що були потім названі його ім'ям. Ще Фарадей серйозно займався цими явищами, описав різноманітні форми розряду, відкрив темний простір у світному стовпі розрідженого газу. Гольдштейн (1850 – 1931), вивчаючи властивості променів, назвав їх катодними променями (1876 р.). Через три роки Вільям Крукс (1832—1919) довів матеріальну природу катодних променів і назвав їх «променистою матерією» — речовиною, що знаходяться в особливому четвертому стані. Відхилення катодного пучка магнітним полем в трубці Крукса стало класичною шкільною демонстрацією. Проте досліди по електричному відхиленню катодних променів не були настільки переконливими. Герц не виявив такого відхилення і прийшов до висновку, що катодний промінь — це коливальний процес в ефірі. Учень Герца Ф. Ленард, експериментуючи з катодними променями, в 1893 році показав, що вони проходять через віконце, закрите алюмінієвою фольгою, і викликають світіння у просторі за віконцем. Ось з такими трубками експериментував Вюрцбурзький професор Вільгельм Конрад Рентген в кінці 1895 року при відкритті X-променів. У 1920 році він опублікував свою останню роботу — об'ємний рукопис з фізики кристалів, який узагальнював дослідження, початі ним спільно з Йоффе. За своє життя вчений опублікував не дуже багато праць. Сім великих публікацій і 60 наукових

статей. Але кожне слово в них було обґрунтовано, кожен аргумент математично і експериментально доведено.

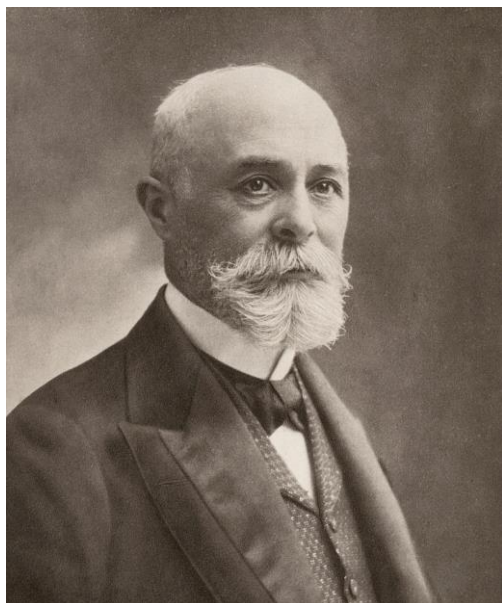


Перша світлина в X-променях зроблена Вільгельмом Рентгеном. Фотографія руки дружини В. Рентгена – Анни Берти Людвіг Рентген.

Попри те, що Вільгельм Рентген був працюютою людиною і, будучи керівником фізичного інституту Вюрцбургського університету, мав звичай допізна засиджуватися в лабораторії, головне відкриття в своєму житті — X-випромінювання, він зробив, коли йому було вже 50 років. 8 листопада 1895 р., коли його асистенти вже пішли додому, Рентген далі працював. Він помітив, що фотоматеріали, які лежали поруч з трубкою Гітторфа, упаковані в світлонепроникний папір, виявилися незрозумілим чином засвітленими після проявлення. Звичайна людина викинула би їх і забула, але геніальний вчений почав планомірні експерименти, щоб виявити причину незрозумілого явища. Він дізнався, що від вакуумних трубок дійсно виходять невидимі промені. Промені пробили чорну упаковку і змусили світитися флуоресціюючі речовини. Жоден фізик цього не бачив

раніше й не повідомляв про це. У роботі Рентген був ученим-одинаком. Він працював на самоті, часто вечорами. Тому немає і очевидців його відкриття. Ба більше, він доволі довго приховував його від усіх. Під час експериментів науковець розміщував поміж трубкою та ширмою різні предмети, які траплялися під руку: книжку, лист алюмінієвої фольги, скриньку, — і з подивом зазначав, що невідомі промені пронизують кожен предмет по-різному. Згодом дослідник зробив такий же знімок власної руки. Це було перше рентгенологічне дослідження людського тіла. Сім тижнів практично наодинці науковець досліджував відкриті ним промені. Аби не відволікатись від роботи, Рентген влаштував у лабораторії і їдальню, і спальню. І ось 28 грудня 1895 року дослідник виступив з першим повідомленням про своє відкриття перед вюрцбурзьким фізико-медичним товариством. Рентген розповів, як можна отримати нові промені за допомогою трубки Гітторфа або іншого подібного приладу. Оскільки фізика газового розряду тоді була ще недостатньо досліджена й природа нових променів надалі залишалася загадковою, вчений назвав їх «Х-променями». Під впливом панівного вчення про ефір Рентген схилився до того, що мова йде про поздовжні хвилі в ефірі: на відміну від світлових і електричних хвиль, які вважали поперечними хвилями. Як зауважив його учень Йоффе, це була єдина помилка, якої припустився Рентген. Природу відкритих Рентгеном променів пояснили ще за його життя. Вони виявилися електромагнітними коливаннями, подібними до світла, але з частотою коливань у багато тисяч разів більшою і з меншою довжиною хвилі. Вони утворюються шляхом перетворення енергії при зіткненні катодних променів зі стінкою трубки, причому не важливо, чи складається вона зі скла або металу, і поширюються довкола зі швидкістю світла. Невдовзі відкриті Рентгеном

промені стали застосовувати у різних галузях — передусім, у медицині.



Антуан Анрі Беккерель
(1852 – 1908)

Вже у 1896 році доцент Берлінського університету, фізик Вільгельм Він використовував їх для діагностування переломів у Берлінському військовому шпиталі. Хоча Рентген мав інженерну освіту, він не брав участі у використанні відкритих ним променів на практиці й не отримував за це коштів. Він також відмовився отримувати пов'язані з його відкриттям патенти, оскільки вважав, що воно має належати всім. Через чотири роки після свого відкриття вченого запросили до Мюнхенського університету — найбільшого університету країни. Там Вільям Рентген і залишався до кінця життя, відхиляючи

численні почесні пропозиції. Він прагнув займатися тільки наукою.

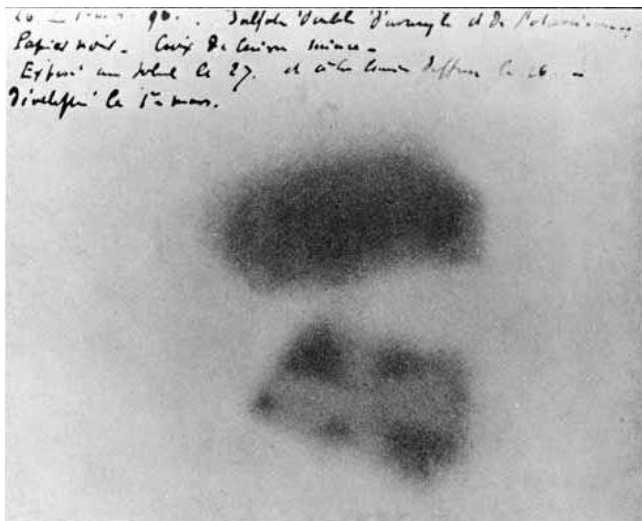
Через рік після відкриття X-променів явище природної радіоактивності відкрив французький фізик Антуан Анрі Беккерель у 1896 році.

Беккерель народився в Парижі в сім'ї науковців, яка, рахуючи його самого, його сина, батька — Олександра Едмона, діда — Антуана Сезара, дала чотири покоління науковців. Він здобув наукову освіту в Політехнічній школі (в 1872 році) та інженерну освіту в Національній школі мостів і шляхів (у 1874 році). У 1874 році Беккерель одружився з Люсі Жамен, яка народила йому сина Жана і померла під час пологів (1878). Беккерель одружився з Луїзою Дезіре Лор'є у 1890 році. У 1889 році Беккерель став членом Французької академії наук.

Беккерель працював в Політехнічній школі в Парижі та в Музеї мистецтв та ремесла Франції. Досліджуючи властивості солей урану він випадково відкрив природну радіоактивність, виявивши, що солі урану випромінюють якісь промені, що засвічують фотопластинки. Досліджуючи випромінювання солей урану в магнітному полі він відкрив α -, β -, γ - промені і правильно пояснив їх природу. За це відкриття йому була присуджена Нобелівська премія.

Природна радіоактивність була відкрита Беккерелем випадково, але він дослідив відкриті ним промені, провівши відомий експеримент, що змінив уявлення людства про матерію та радіацію. Беккерель помістив потік променів, що виходили з солей урану в магнітне поле, і зауважив, що промінь, що виходив з солей урану розщеплювався на три пучки: один відхилявся до північного полюсі магніту (ці промені назвав він α -променями), інший пучок відхилявся до південного полюсу магніту (ці промені він назвав β -променями), а третій пучок не відхилявся в магнітному полі (ці промені були названі γ -променями). Пізніше була

встановлена їх фізична природа: α -промені це ядра гелію, β -промені це швидкі електрони, γ -промені це коливання електромагнітного поля дуже високої частоти і дуже малої довжини хвиль.



Перша світлина природної радіоактивності зроблена А. Беккерелем. Солі урану засвітили фотопластинку.

У 1900 році, Беккерель вимірював властивості бета-частинок, і зрозумів, що вони мають ті ж характеристики, що й електрони високої швидкості, що залишають ядро. У 1901 році Беккерель зробив відкриття, що радіоактивність може бути використана на користь медицини. Він зробив це відкриття випадково, коли залишив у кишені жилета шматочок радію і помітив, що опікся. Це відкриття призвело до розвитку променевої терапії, яка і зараз використовується для лікування раку. Після відкриття радіоактивності Беккерель прожив недовго і помер 25 серпня 1908 року, у віці 55 років, у місті Ле-Крузік,

Франція. Його смерть сталася за невідомих причин, але повідомлялося, що «у нього виникли серйозні опіки на шкірі, ймовірно, від поводження з радіоактивними матеріалами». Судячи по всьому він помер від променевої хвороби – отримавши дозу радіації, що була несумісна з життям.

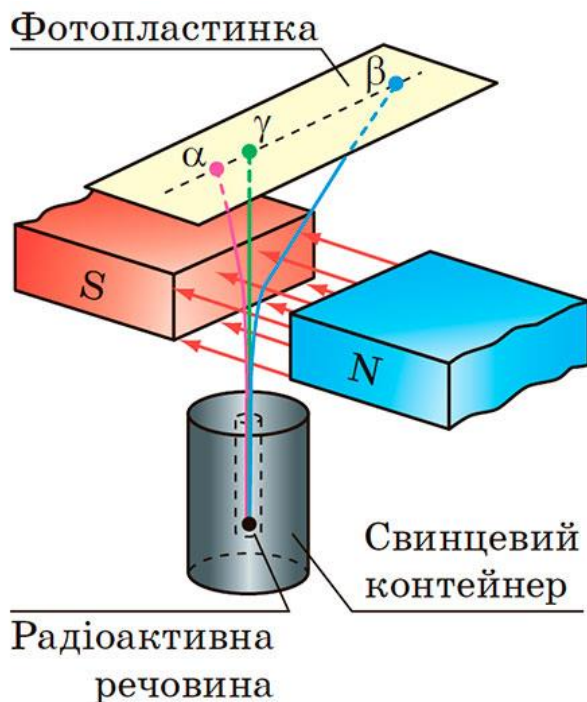
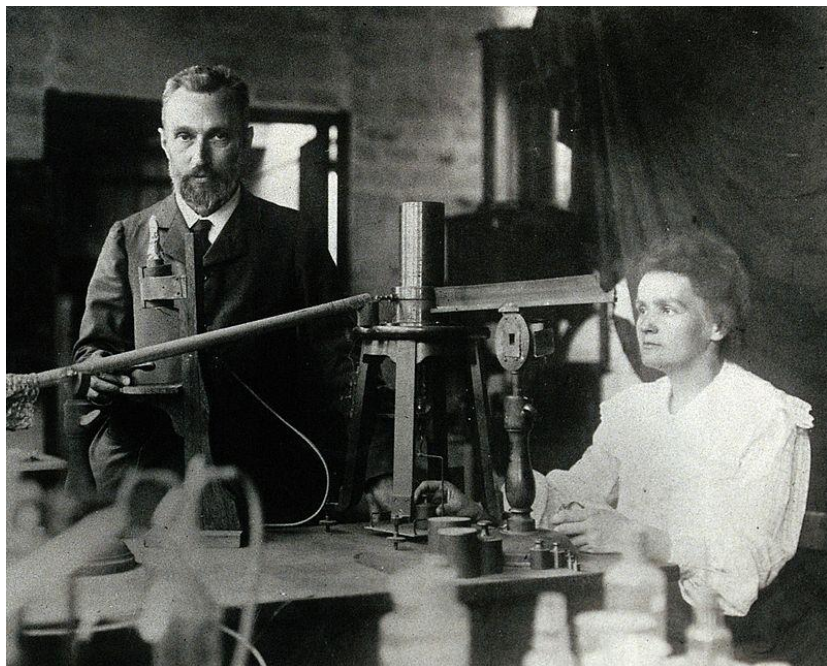


Рис. 8. Схема досліду Беккереля.

На честь Беккереля названа одиниця радіоактивності в системі одиниць SI — беккерель (Bq). Також один кратер на Місяці, один кратер на Марсі і один астероїд.

Одразу після відкриття іонізуючого випромінювання виникло в наукових колах питання: а як ці промені діють на живі організми? І одразу в різних країнах виникли

лабораторії, які почали досліджувати цей вплив. У тому числі і на території нашої країни – в Києві та в Одесі. Швидко стало зрозуміло, що іонізуюче випромінювання вкрай негативно діє на живі організми.



Марія Склодовська-Кюрі та П'єр Кюрі в своїй лабораторії.

Першим законом радіобіології, що був відкритий, став **закон Бергоньє-Трибондо**, що можна сформулювати так: Найвища радіочутливість притаманна тканинам і клітинам, які характеризуються високою проліферативною активністю.

У 1896 році українські вчені Тарханов та Кулябко виявили, що внаслідок опромінення іонізуючою радіацією заплідненої ікри міноги розвиток зародків припиняється.

Але не дивлячись на ці відкриття, довгий час усвідомлення небезпеки не було, ні в суспільстві, ні серед науковців. Тому багато перших дослідників іонізуючого випромінювання, в тому числі видатні дослідники радіоактивності Марія Склодовська-Кюрі та П'єр Кюрі, багато інших постраждали або загинули в результаті опромінення в великій дозі, від променевої хвороби або від наслідків опромінення.

Марія Склодовська-Кюрі (1867 – 1934) — польська та французька дослідниця в галузі фізики та хімії, педагог, громадська діячка. 1898 року оголосила про можливість існування нового, сильно радіоактивного елемента в урановій руді. Її чоловік П'єр Кюрі відмовився від власних досліджень, щоб допомагати Марії, і в тому ж році вони оголосили про існування двох радіоактивних елементів: полонію і радію. У 1902 році ними одержано один з цих елементів – радій. Обоє науковців відмовилися взяти патент на своє відкриття, але їх було нагороджено медаллю Деві (1903) і відзначено Нобелівською премією з фізики (1903) разом з Антуаном Беккерелем. Марія Склодовська-Кюрі написала «Трактат про радіоактивність» (1910) і була нагороджена Нобелівською премією з хімії 1911 року.

Марія Склодовська народилася 7 листопада 1867 року у Варшаві. Вона була молодшою з п'яти дітей у сім'ї Владислава і Броніслави Склодовських. Марія виховувалася в сім'ї, де наукова робота була в пошані. Її батько викладав фізику в гімназії, а мати, поки не захворіла на сухоти, була директоркою гімназії. Мати Марії померла, коли дівчинці було одинадцять років. Родина Склодовських була шляхетна – гербом роду була Доленга. Марія блискуче вчилася і в початковій, і в середній школі. Вже в юному віці вона працювала лаборанткою в хімічній лабораторії свого двоюрідного брата. Російський хімік Дмитро Менделєєв був другом її батька. Марія росла під час російського

поневолення Польщі, і брала активну участь у боротьбі за свободу Польщі, в русі молодих польських інтелектуалів та діяльності антиклерикальних польських націоналістів.

Через бідність сім'ї і заборону на вступ жінок до Варшавського університету Марія Склодовська не могла отримати освіти в Польщі. Зі своєю сестрою Бронєю вони вирішили, що Марія протягом п'яти років працюватиме гувернанткою, щоб дати можливість сестрі закінчити медичний інститут, після чого Броня візьме на себе витрати на вищу освіту сестри. Броня здобула медичну освіту в Парижі і, ставши лікарем, запросила сестру до себе. У віці 24 років залишивши Польщу (1891), Марія Склодовська вступила до факультету природничих наук Паризького університету (Сорбонні). 1893 року, закінчивши курс першою, Марія отримала ступінь ліценціата з фізики Сорбонні (еквівалентну ступеню магістра). Через рік вона стала ліценціатом з математики, закінчивши рік другою. У 1894 році в будинку одного польського фізика-емігранта Марія Склодовська зустріла П'єра Кюрі. П'єр був керівником лабораторії у Муніципальній школі промислової фізики і хімії. На той час він здійснив важливі дослідження з фізики кристалів і залежності магнітних властивостей речовин від температури. Марія досліджувала намагніченість сталі, і її польський друг сподівався, що П'єр надасть Марії можливість попрацювати в своїй лабораторії. Познайомившись на ґрунті захоплення фізикою, Марія і П'єр через рік одружилися. Це відбулося незабаром після того, як П'єр захистив докторську дисертацію 25 липня 1895 року. Перша їхня дочка Ірен народилася у вересні 1897 року. За три місяці Марія Склодовська-Кюрі завершила своє дослідження з магнетизму і почала шукати тему для дисертації. 1896 року Анрі Беккерель виявив, що уранові сполуки випромінюють глибоко проникливе випромінювання. На відміну від рентгенівських променів,

випромінювання Беккереля було не результатом збудження від зовнішнього джерела енергії, наприклад від світла, а внутрішньою властивістю самого урану. Зачарована цим загадковим явищем і перспективою започаткування нової галузі досліджень, Марія вирішила розпочати вивчення цього випромінювання. Ставши до роботи на початку 1898 року, вона, перш за все, спробувала встановити, чи існують інші речовини, окрім сполук урану, які випромінюють відкриті Беккерелем промені. Оскільки Беккерель помітив, що у присутності сполук урану повітря стає електропровідним, Марія Кюрі вимірювала електропровідність поблизу зразків інших речовин, використовуючи декілька точних приладів, розроблених і побудованих П'єром Кюрі і його братом Жаком.

Незабаром Марія Склодовська-Кюрі зробила набагато важливіше відкриття: виявилось, що уранова руда, відома під назвою уранової смоляної обманки, випускає сильніше випромінювання Беккереля, ніж сполуки урану і торію, і, принаймні, в чотири рази сильніше, ніж чистий уран. Склодовська-Кюрі висловила припущення, що в урановій смоляній обманці міститься ще не відкритий і сильно радіоактивний елемент. Навесні 1898 року вона повідомила про свою гіпотезу і про результати експериментів Французькій академії наук.

Потім подружжя Кюрі спробувало виділити новий елемент. П'єр відклав свої власні дослідження з фізики кристалів, щоб допомогти Марії. У липні і грудні 1898 року Марія і П'єр Кюрі оголосили про відкриття двох нових елементів, які були названі ними полонієм (на честь Польщі – батьківщини Марії) і радієм. Оскільки Кюрі не виділили жоден з цих елементів, вони не могли надати хімікам вирішального доказу їхнього існування. Тому подружжя Кюрі вирішило екстрагувати два нові елементи з уранової смоляної обманки. Щоб екстрагувати їх у вимірних

кількостях, дослідникам необхідно було переробити величезні кількості руди. Протягом подальших чотирьох років Кюрі працювали в примітивних і шкідливих для здоров'я умовах.

У той період заробітків П'єра не вистачало, щоб утримувати сім'ю. Попри те, що інтенсивні дослідження і маленька дитина займали майже весь її час, Марія Склодовська-Кюрі в 1900 році почала викладати фізику в Севрі, у навчальному закладі, що готував вчителів середньої школи. Овдовілий батько П'єра переїхав до Кюрі і допомагав наглядати за Ірен.

У вересні 1902 року подружжя Кюрі оголосило про те, що їм вдалося виділити одну десяту граму хлориду радію з декількох тон уранової смоляної обманки. Виділити полоній їм не вдалося, оскільки він виявився продуктом розпаду радію. Аналізуючи сполуку, Марія встановила, що атомна маса радію дорівнює 225. Сіль радію випромінювала блакитне світло і тепло. Ця фантастична речовина привернула увагу всього світу. Визнання і нагороди за його відкриття прийшли до подружжя Кюрі майже одразу.

Завершивши дослідження, Марія Склодовська-Кюрі написала свою докторську дисертацію. Робота називалася «Дослідження радіоактивних речовин» і була представлена в Сорбонні в червні 1903 року. На думку комітету, що присудив Кюрі науковий ступінь, її робота була найбільшим внеском, коли-небудь внесеним до науки докторською дисертацією. Роботи з радіоактивними речовинами відчутно позначилися на здоров'ї Марії Склодовської-Кюрі та П'єра Кюрі. Спочатку вона перенесла важку операцію на нирках, потім у неї різко погіршився зір, з'явилися проблеми зі слухом. П'єр Кюрі не дочекався наслідків опромінення – у 1906 році він загинув під колесами екіпажу.

Рентгенівські апарати які почали використовувати в діагностиці були вкрай недосконалі і не мали належного захисту для пацієнтів і операторів. Крім того, чутливість фотоматеріалів була на той час низькою, тому для отримання якісної світлини потрібно було опромінити пацієнта в такій дозі опромінення, що це викликало навіть опіки на шкірі. Але не дивлячись на це з'явилася дивна мода – стало модним фотографуватися в X-променях просто так, заради розваги і дарувати світлини знайомим.



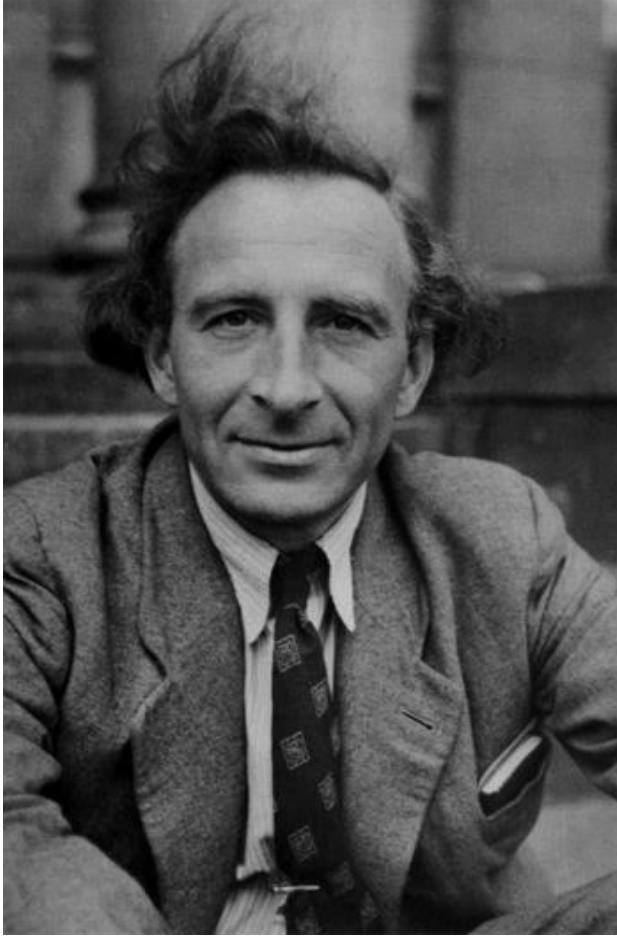
Герман Джозеф Меллер
(1890 – 1967)

При цьому фотографувалися в повний зріст – опромінювалися репродуктивні органи, статеві залози, що мало негативні наслідки для плідності і нащадків.

Деякий час вважали (особливо після відкриття того факту, що іонізуюче випромінювання пригнічує ріст пухлин та після відкриття гормезису), що іонізуюче випромінювання не тільки не шкідливе для людського організму, а навпаки корисне. Його почали широко застосовувати в медицині – опромінювали пацієнтів високими дозами опромінення і коли це було потрібно і коли не потрібно. Для багатьох пацієнтів таке «лікування» мало фатальні наслідки. Почали випуск препаратів, що містили радіоактивні ізотопи радію і рекомендували їх для регулярного вжитку для «поліпшення здоров'я» та «стимуляції організму». Ціни на радіоактивні ізотопи злетіли до космічних висот. Чимало багатіїв купували і приймали щоденно препарати радію і для багатьох це мало фатальні наслідки – вони померли від променевої хвороби. Лише у 20-тих роках ХХ століття багатьом дослідникам стала очевидною шкідливість для людини іонізуючого випромінювання. Але було не зрозуміло, чому іонізуюче випромінювання так сильно діє на живі організми. Адже з точки зору логіки і тодішніх уявлень такого не могло бути – маса, заряд, енергія частинок іонізуючого випромінювання не співрозмірні з масою, енергією, зарядами йонів людського організму. Почались спроби пояснити дію на живий організм випромінювання. Перші теорії, що пояснювали дію радіації створили вчені Ф. Дезауер, Дж. Лі, М. Ф. Тимофєєв-Ресовський. Вплив випромінювання на спадковість почали вивчати Надсон, Філіпов, Делоне. Першою теорією, що пояснила дію іонізуючого випромінювання на живі організми, була теорія мішені Тимофєєва-Ресовського. Суть цієї теорії в тому, що в живій клітині є унікальні життєвоважливі структури, функції яких не дублюються. Ці структури були названі мішенями. Якщо відбувається влучання часточки випромінювання в мішень і мішень руйнується – настає

радіобіологічний ефект – клітина гине або відбувається мутація. Якщо влучання не відбувається, то клітині байдуже є радіація чи немає. На цю теорію дослідників наштовхнула експоненціальна залежність виживання клітин від дози опромінення.

Тимофєєв-Ресовський М. В. був засновником не тільки радіобіології та радіоекології як наук, але був фундатором таких наук як популяційна біологія, популяційна генетика, здійснив величезний внесок в генетику, теорію еволюції, біофізику, екологію. Народився Тимофєєв-Ресовський М. В. в аристократичній родині в Москві. Батько був інженером шляхів сполучення. Дитинство Миколи Тимофєєва-Ресовського пройшло в Києві, де він вчився в Першій Київській Імператорській Олександрівській гімназії. З 1916 року він вчився в Московському вільному університеті імені А. Л. Шанявського, але диплому так і не одержав в зв'язку з подіями Першої світової війни, революції та громадянської війни в Росії в які його втягнула історія і саме життя. Він потрапив до лав Червоної армії, захворів на тиф, дивом вижив. З 1922 року працював в новоствореному Інституті експериментальної біології під керівництвом Кольцова М. К., в Практичному інституті на біотехнічному факультеті, в Московському медико-педагогічному інституті. Наукові дослідження проводив на дрозофілі, виявив явище плейотропії – множинної дії гена на ознаки організму. Досліджуючи дію іонізуючого випромінювання на живі організми вивів поняття «радіобіологічний парадокс» - невідповідність між мізерною енергією іонізуючого випромінювання і сильною його дією на живі організми. Першим запропонував захищати лікарів-рентгенологів свинцевими фартухами. У 1925 році Кольцов М. К. та Семашко М. А. рекомендували його для роботи в Нейробіологічному інституті в Берліні.



Микола Володимирович Тимофєєв-Рєсовський
(1900 – 1981)

Тимофєєв-Рєсовський переїхав в Берлін (Німеччина) і незабаром очолив відділ генетики та біофізики Інституту мозку. Радянське посольство вимагало негайного повернення в СРСР і відмовилось продовжувати візу. Тим

часом в СРСР були репресовані троє братів Тимофєєва-Ресовського.

Кольцов та Вавілов повідомили Тимофєєва-Ресовського через Г. Меллера, що у випадку його повернення в Радянський Союз «на нього чекає тюрма або щось гірше». Тимофєєв-Ресовський вирішив не повертатися в Радянський Союз і продовжити свої дослідження. Але в 1945 році коли наближався до Берліна фронт він вирішив не тікати на Захід а лишитися і чекати приходу Червоної армії. До 13 вересня 1945 року він продовжував роботу, але потім був репресований. Ув'язнення відбував в концтаборі Карлагу і вже помирав там від виснаження, коли в 1947 році керівництво Радянського Союзу, створюючи атомну бомбу і розпочинаючи гонитву ядерних озброєнь, згадало по Тимофєєва-Ресовського. Його вилікували, перевели з Карлагу на «Об'єкт 0211. Лабораторія Б» - таємну установу в Челябінській області Росії в м. Снежинську для роботи над проблемами радіаційної безпеки. Пізніше він працював в Інституті біології в Свердловську (Катеринбурзі), на фізичному факультеті Уральського університету, на біостанції Ільменського заповідника, і Інституті медичної радіології в Обнінську (Калужька область Росії). Всі ці роки його діяльність, наукові дослідження і саме його існування були суворо засекречені. Тільки під кінець його життя науковому світу стало відомо, що він і досі живий.

Але теорія мішені не змогла пояснити всіх експериментів з радіацією. Теорія мішені не змогла пояснити результатів дослідів з парабіонтами. Парабіонти – це тварини, у яких з'єднані кола кровообігу. І якщо опромінити одного парабіонта, до радіційний синдром (комплекс відхилень, що виникають в організмі під дією радіації) виникав в обох парабіонтів.

З точки зору теорії мішені цього бути не могло, бо критичною тканиною в тварин є червоний кістковий мозок,

якщо він вражений в одного парабіонта, то червоний кістковий мозок іншого парабіонта мав би компенсувати втрати, і радіаційного синдрому не мало бути в жодного парабіонта. Це пояснив інший радіобіолог – Олександр Михайлович Кузін.



Олександр Михайлович Кузін
(1906 – 1999)

Він створив на противагу теорії мішені іншу теорію – структурно-метаболичну теорію. Суть цієї теорії в тому, що під дією радіації відбуваються такі хімічні реакції, які в нормі ніколи не відбуваються. Утворюються аномальні метаболіти – радіотоксини, що отруюють організм і викликають радіаційний синдром. Тобто радіобіологічний ефект виникає не за рахунок враження унікальних структур в клітині, а за рахунок враження масових структур. На

перший погляд ці теорії були суперечливі. Почалася довга дискусія, яка тривала доти, поки не стало ясно, що радіаційний синдром явище комплексне і багатоетапне. На перших етапах розвитку радіаційного синдрому діють механізми теорії мішені, на більш пізніх – механізми структурно-метаболическої теорії. І ці теорії не заперечують одна одну, а доповнюють.

Кузін А. М. здобув освіту в Московському університеті на фізико-математичному факультеті в 1929 році, завершив навчання в аспірантурі на хімічному факультеті цього ж університету. Після 1930 року працював в Московському медичному інституті. У 1938 році захистив докторську дисертацію. Працював в Мікробіологічному інституті, Інституті біохімії імені А. Н. Баха. У 1950 році організував лабораторію біофізики, ізотопів та випромінювання. Організував Інститут біофізики, редагував наукові часописи «Біофізика», «Радіобіологія». Був на посаді експерта ООН щодо дії іонізуючого випромінювання.

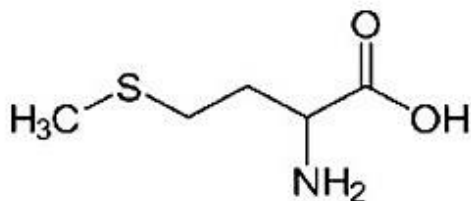
У 1925 році Герман Джозеф Меллер (Мюллер) продемонстрував мутагенну дію іонізуючого випромінювання – був таким чином відкритий штучний мутагенез. Меллер опромінював Х-променями дрозофіл і показав, що опромінення різко збільшує число мутацій у дрозофіли. За це відкриття йому була присуджена Нобелівська премія. Левіс Джон Стадлер (1896 – 1954) досліджував радіаційний мутагенез рослин.

Герман Джозеф Меллер (англ. Hermann Joseph "HJ" Muller) (1890 – 1967) – американський генетик, учень Томаса Ганта Моргана, лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини (1946). Найбільш відомий своїми роботами в області мутагенної дії рентгенівських променів і радикальними політичними поглядами. Член-кореспондент АН СРСР (1933 – 1949 роки, поновлений з

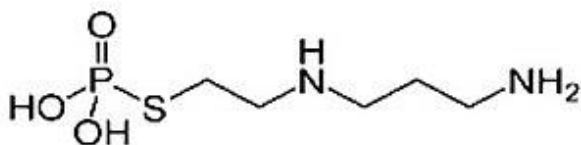
1990 року). 24 вересня 1948 року він направив на адресу АН СРСР лист із відмовою від звання на знак протесту проти переслідування генетики в СРСР, у січні 1949 року був позбавлений звання; в 1990 році звання відновлено. Протягом 1926 року Меллер зробив кілька важливих відкриттів. У листопаді він провів два експерименти з різними дозами рентгенівського випромінювання. У другій серії він схрещував дрозофіл з супресорними мутаціями, які він отримав у 1919 році. У результаті цих експериментів він встановив чітку кількісну залежність між радіацією і летальними мутаціями. Виступ Меллера під назвою «Проблеми генетичної модифікації» на П'ятому міжнародному генетичному конгресі в Берліні викликав сенсацію у пресі. До 1928 року його результати були підтверджені з використанням інших модельних організмів – ос і кукурудзи. Після цього вчений почав компанію про можливу небезпеку радіаційного опромінення, наприклад, у лікарів-рентгенологів. Разом із міжнародною репутацією Меллера росла і його лабораторія, поки не відбулася Велика депресія. Після краху фондового ринку Меллер ще більше розчарувався в тодішньому американському суспільстві. У його лабораторії працювали відряджені з СРСР, він допомагав редагувати і поширювати нелегальну ліву студентську газету під назвою «Спарк» («Спалах»). Це був важкий час у житті Меллера, як в професійному, так і в особистому плані: його шлюб був на грані розвалу і він був незадоволений життям у Техасі. Тим часом євгенічний рух набирал сил, не в останню чергу на основі його робіт, які відкрили нові зв'язки між насколишнім середовищем і генетичним матеріалом, що означало зменшення впливу його ідей на еволюцію людини. У вересні 1932 року Меллер переїхав до Берліна, щоб працювати в лабораторії російського генетика Тимофєєва-Ресовського. Ця поїздка планувалася як відносно коротке відрядження, але вона

розтягнулася на вісім років, а Меллер побував у п'яти країнах. У Берліні він зустрів двох фізиків, які пізніше зіграли важливу роль у розвитку біології - Нільса Бора та Макса Дельбрюка. Посилення нацистського руху викликало еміграцію значної кількості талановитих вчених, а Меллер був налаштований категорично проти націонал-соціалістів, разом із тим, у США він був під підозрою через участь у виданні студентської лівої газети, тому через ліві переконання Меллер вирішив поїхати до Радянського Союзу. У 1933 році Меллер з дружиною і сином переїхав до Ленінграду. З собою в Інститут генетики він привіз колекцію дрозофіл та обладнання, необхідне для роботи з ними. У 1934 році Інститут переїхав до Москви. У Радянському Союзі Меллер керував великою і успішною лабораторією, яка серед іншого займалася і медичною генетикою. Велика частина його роботи була пов'язана з радіаційною генетикою. У Москві ж він завершив написання євгенічної книги «Вихід з мороку» (Out of the Night). Проте до 1936 року політика Сталіна і розвиток «агробіологічного» напрямку в радянській біології під керівництвом Т. Д. Лисенка призвело до погіршення умов життя і роботи Меллера. Меллер та інші радянські вчені намагалися протистояти Лисенку і його ламаркістській теорії еволюції, але після того, як Сталін прочитав переклад книги Меллера з євгеніки, вождь залишився незадоволений нею і наказав «атакувати» її, Меллеру довелося залишити Радянський Союз. Меллер зі своєю колекцією, яка налічувала приблизно 250 ліній дрозофіли, переїхав до Единбургу у вересні 1937 року, після короткого періоду роботи в Мадриді та Парижі. У 1938 році, коли стало ясно, що війна в Європі неминуха, він почав шукати постійну роботу в США. Сьомий Генетичний Конгрес відбувся в Единбурзі в 1939 році, в тому ж році Меллер написав «Генетичний маніфест» у відповідь на запитання «Як

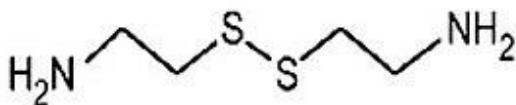
найефективніше можна поліпшити з генетичної точки зору населення Землі?»). У цей же час він брав участь у дискусії з Ріхардом Гольдшмідтом про існування генів, щодо яких у той час не було прямих доказів. Після повернення Меллера до Сполучених штатів у 1940 році він отримав тимчасову дослідницьку посаду в Амхерст Коледжі.



Метіонін
(2-аміно-4-метилтіобутанова кислота)



Гамофос (WR 2721; аміфостин)



Цистаміну гідрохлорид
(дигідрохлорид біс-(β-аміноетил)-дисульфїду)

Рис. 9. Приклади різних радіопротекторів.

Після вступу США у Другу світову війну його контракт був продовжений, а потім він став і викладати. Його дослідження генетики дрозофіли продовжувалися у галузі вимірювання спонтанних (а не індукованих радіацією) мутацій.

У 1935 році К. Кельнер відкрив явище радіомодифікації – вперше продемонстрував можливість зміни біологічної ефективності опромінення під впливом хімічних речовин. Так були відкриті **радіопротектори** – речовини, що захищають біологічні об'єкти від дії іонізуючого випромінювання.

До радіопротекторів належать речовини найрізноманітнішої хімічної природи. Механізм дії радіопротекторів наступний. Дія радіації буває прямою і непрямою. Пряма дія радіації – це влучання часток випромінювання в біологічно важливі макромолекули з подальшим їх перетворенням. Непряма дія радіації – це влучання часток випромінювання в молекули, які трапляються в організмі масово і втрата молекули є несуттєвою, але при дії радіації на масові молекули (наприклад, молекули води) утворюються вільні радикали, що руйнують життєво важливі макромолекули. Так от, радіопротектори захищають від непрямої дії радіації, зв'язуючись і реагуючи з вільними радикалами. Зенон Марсель Бак (Zénon-Marcel Bacq) (1903 – 1983) – визначний бельгійський радіобіолог, що здобув освіту в Гарварді, доктор медичних наук довів, що найефективнішими радіопротекторами є речовини, що містять сульфогідрильні групи (R-SH).

Пізніше були відкриті **радіоміметики** – речовини, що імітують дію іонізуючого випромінювання. Механізм дії радіоміметиків полягає в тому, що вони є донорами вільних радикалів і легко ці вільні радикали віддають. Вільні

радикали починають руйнувати біомакромолекули саме цим імітується дія вільних радикалів. Прикладами радіоміметиків є нітрозометилсечовина, диметилртуть ($\text{CH}_3\text{-Hg-CH}_3$) та багато інших сполук.

Також були відкриті **радіосенсибілізатори** – речовини, що посилюють дію на організм іонізуючого випромінювання. До радіосенсибілізаторів належать в першу чергу різні окисники, перекис водню, оксиди азоту, кисень та ін. Механізм діє радіосенсибілізаторів – утворення перекисних радикалів (OON^\bullet), що посилюють руйнування біомакромолекул.

Розробка і застосування ядерної зброї у 1945 році, гонитва ядерних озброєнь, випробування ядерної зброї, загроза ядерної війни підштовхнули розвиток радіобіології та радіоекології. Виникла загроза ядерної війни і перед людством постало питання: що буде у випадку ядерного конфлікту і опромінення великої кількості людей та біоти великими дозами іонізуючого випромінювання. У 60-тих роках завдяки радіобіологічним дослідженням було відкрито явище репарації ДНК – відновлення ДНК від ушкоджень іонізуючою радіацією. Почались дослідження впливу малих доз випромінювання на живі організми. Новим поштовхом до розвитку радіобіології послужили ядерні техногенні катастрофи, що стали причиною забруднення середовища радіоактивними ізотопами. В останні десятиліття активно досліджувались процеси перокисного окислення ліпідів, тонких механізмів ушкодження ядра, впливу радіації на процеси регуляції активності генів, старіння, досліджуються тонкі механізми радіаційного канцерогенезу.

ЛЕКЦІЯ II. АКТУАЛЬНІСТЬ РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІОЕКОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ДЖЕРЕЛА ОПРОМІНЕННЯ БІОТИ.

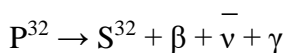
Протягом всієї історії розвитку біосфери на живі організми нашої планети діяли іонізуючі випромінювання. Наявність іонізуючої радіації, різноманітних полів – невід’ємна властивість довкілля. До природних джерел випромінювання належать поширені в природі радіоактивні елементи та ізотопи, космічне випромінювання, іонізуюче випромінювання, що надходить від Сонця. Уникнути опромінення людини та біоти неможливо, але необхідно вивчити механізми дії радіації на живі організми, запобігти чи зменшити шкідливий вплив радіації на живі організми та біоту. Крім того сучасна цивілізація настільки широко використовує іонізуюче випромінювання в різноманітних технологіях та медицині, що відмовитись від його використання вже неможливо. По ходу використання іонізуючого випромінювання періодично виникають різноманітні аварії, що викликають значне опромінення людей та живих організмів.

З звичайних умов будь-який організм найбільшу дозу опромінення одержує від природних джерел іонізуючих випромінювань, в першу чергу від радіоактивних ізотопів природного походження – як земного так і космічного. У земній корі виявлено 340 різних радіоактивних ізотопів. Серед них 70 належать до ізотопів важких металів. Усі елементи з атомним номером вищим за 82 є радіоактивними – ядро у них надто важке, щоб бути стабільним.

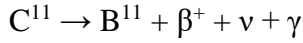
Ізотопи – це варіанти одного і того ж елемента, які мають однаковий заряд ядра, але різну кількість нейтронів в атомному ядрі, тобто мають різну атомну масу. Ізотопи розрізняють стабільні і нестабільні, що розпадаються по різному типу. Різні елементи мають різну кількість ізотопів,

що зустрічаються в природі. Деякі мають малу кількість ізотопів, так кисень має три ізотопи: ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O . Водень має три ізотопи, що мають власні назви: протій – ^1H , дейтерій – ^2H , тритій – ^3H . Деякі елементи мають велику кількість природних ізотопів: ксенон (Xe) має 9 ізотопів, олово (Sn) – 10 ізотопів. Ці елементи мають десятки штучних радіоактивних ізотопів.

Серед легких елементів стабільними є тільки ті ізотопи, в яких кількість нейтронів і протонів в ядрі збалансоване. Наприклад, ізотоп вуглецю (карбону) C^{12} містить в ядрі 6 протонів і 6 нейтронів – ізотоп стабільний. Але загалом стабільність чи нестабільність того чи іншого ізотопу залежить від енергетичних характеристик ядерного поля. Радіоактивні ізотопи можуть розпадатися п'ятьма основними способами розпаду: α -розпадом, β^- -розпадом, β^+ -розпадом, протонним розпадом (p), нейтронним розпадом (n) з випромінюванням ядром відповідних частинок. Всі радіоактивні ізотопи з порядковим номером менше 82 ділять на нейтрондефіцитні і нейтроннадлишкові. Нейтрондефіцитні ізотопи містять в ядрі менше нейтронів, аніж протонів. Такі ізотопи можуть розпадатися β^+ розпадом (випромінюванням позитронів) або електронним захопленням чи випромінюванням протонів. Нейтроннадлишкові ізотопи містять в ядрі нейтронів більше ніж протонів, можуть розпадатися β^- розпадом. Наприклад, ізотоп фосфору P^{32} має в ядрі 15 протонів і 17 нейтронів – нейтроннадлишковий – розпадається β^- розпадом:



Ізотоп вуглецю (карбону) C^{11} нейтрондефіцитний і розпадається з випромінювання позитронів:



З легких елементів технецій – Tc та прометій – Pm не мають стабільних ізотопів, тільки радіоактивні.

Виділяють такі групи радіонуклідів, що містяться у біосфері:

1. Космогенні природні радіонукліди – ізотопи, що виникають внаслідок ядерних реакцій під дією космічних променів.
2. Поодинокі природні радіонукліди земного походження.
3. Радіонукліди, що входять до радіоактивних сімейств.

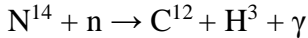
Таблиця 1. Основні космогенні радіонукліди.

Радіонуклід	Період піврозпаду	Концентрація в тропосфері Бк/кг	Головний тип випромінювання	Енергія, МеВ
H ³	12 років	$1,2 \cdot 10^{-3}$	β	0,019
Be ⁷	53 доби	$1,0 \cdot 10^{-2}$	β	0,477
Be ¹⁰	1 600 000 років	$1,2 \cdot 10^{-9}$	β	0,555
C ¹⁴	5730 років	$1,3 \cdot 10^{-1}$	β	0,156
Na ²²	2,6 років	$1,0 \cdot 10^{-6}$	γ, β	1,280 / 0,545
P ³²	14 діб	$2,3 \cdot 10^{-4}$	β	1,710
P ³³	24 доби	$1,6 \cdot 10^{-4}$	β	0,246
S ³⁵	88 років	$1,3 \cdot 10^{-4}$	β	0,167
Cl ³⁶	310000 років	$2,5 \cdot 10^{-10}$	β	0,714

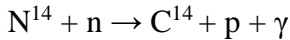
Космогенні радіонукліди виникають внаслідок ядерних реакцій між елементами земного походження і частинками космічних променів. Оскільки в земній корі космічні промені швидко поглинаються, найбільше

космогенних радіоізоотопів міститься в атмосфері і верхніх шарах земної кори.

З ізотопів космічного походження найбільше значення для дозоутворення мають тритій і радіовуглець. Тритій утворюється в результаті наступної ядерної реакції в результаті дії космічних нейтронів на азот атмосфери:



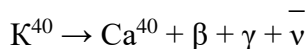
Внаслідок дії нейтронів на азот може утворюватись також радіовуглець (радіокарбон):



Швидкості утворення та розпаду космогенних ізотопів зрівноважені, тому їх вміст в атмосфері постійний. За останні 75 років вміст C^{14} в атмосфері збільшився за рахунок штучного забруднення біосфери в результаті випробування ядерної зброї, аварій на ядерних реакторах. Оскільки вуглець та водень належать до органогенних елементів радіоактивні їх ізотопи потрапляють в живі організми і є причиною внутрішнього опромінення.

Поодинокі радіонуклеїди земного походження

До поодиноких природних радіонуклеїдів земного походження належать багато радіоізоотопів різних хімічних елементів із масовими числами від 40 до 190. Більшість із цих елементів мають по кілька ізотопів і деякі з них є радіоактивними. Найбільше значення як джерело іонізуючого випромінювання для біоти має K^{40} . 89 % ядер K^{40} розпадаються за типом бета розпаду і утворюють ізотопи Ca^{40} , а 11 % - шляхом електронного захоплення і перетворюються в Ar^{40} :





Калій належить до макроелементів, тому вміст радіоактивного ізотопу калію в живих організмах значний і внесок K^{40} в опромінення біоти суттєвий.

Таблиця 2. Поодинокі радіонуклеїди земного походження.

Радіонуклеїд	Ізотопне збагачення, %	Період піврозпаду, роки	Головні типи випромінювання/енергія (МеВ)/вихід (%)	Питома активність елемента, Бк/л
K^{40}	0,012	$1,26 \cdot 10^9$	$\beta/1,33/89$; γ , E3/1,46/11	31,6
V^{50}	0,250	$6,0 \cdot 10^{15}$	γ , $\beta/0,78/30$; γ , E3/1,55/70	$1,1 \cdot 10^{-4}$
Rb^{87}	27,000	$4,8 \cdot 10^{10}$	$\beta/0,28/100$	$8,9 \cdot 10^2$
In^{115}	95,800	$6,0 \cdot 10^{14}$	$\beta/0,48/100$	0,18
Te^{123}	0,870	$1,2 \cdot 10^{13}$	E3/-/-	0,08
La^{138}	0,089	$1,12 \cdot 10^{11}$	$\beta/0,21/80$; γ , E3/0,81; 1,43/70	0,77
Ce^{142}	11,070	$5,0 \cdot 10^{16}$	$\alpha/-/-$	$0,9 \cdot 10^{-2}$
Nb^{144}	23,900	$2,4 \cdot 10^{15}$	$\alpha/1,83/-$	$0,92 \cdot 10^{-2}$
Sm^{146}	13,820	$1,0 \cdot 10^{15}$	-	129,5
Sm^{147}	15,100	$1,05 \cdot 10^{11}$	$\alpha/2,23/-$	$5,07 \cdot 10^{-2}$
Sm^{148}	11,270	$2,0 \cdot 10^{14}$	-	$1,22 \cdot 10^{-2}$
Gd^{152}	0,200	$1,1 \cdot 10^{14}$	$\alpha/2,1/-$	$1,6 \cdot 10^{-3}$
Dy^{156}	0,052	$1,0 \cdot 10^{18}$	-	$4,4 \cdot 10^{-8}$
Hf^{174}	0,163	$2,0 \cdot 10^{15}$	$\alpha/2,5/-$	$6,2 \cdot 10^{-5}$
Lu^{176}	2,600	$2,2 \cdot 10^{10}$	$\beta/0,43/-$	88,8
Ta^{180}	0,012	$1,0 \cdot 10^{12}$	-	$0,9 \cdot 10^{-2}$
Re^{187}	62,900	$4,3 \cdot 10^{10}$	$\beta/0,003/-$	1036
Pt^{190}	0,013	$6,9 \cdot 10^{11}$	$\alpha/3,18/-$	$1,3 \cdot 10^{-2}$

Сімейства важких природних радіоактивних елементів

Важкі природні радіоактивні елементи відрізняються від поодиноких радіонуклідів тим, що вони пов'язані між собою як продукти послідовних радіоактивних перетворень у трьох групах елементів, що дістали назву радіоактивних сімейств. Практичне значення мають в природі три радіоактивних сімейства: урану-радію (родовідний ізотоп U^{238}), актиноурану (родовідний ізотоп U^{235}), торію (родовідний ізотоп Th^{232}).

У біосфері радіонукліди важких елементів містяться в будь-яких природних матеріалах у розсіяному стані.

У ґрунтах важкі природні радіоактивні ізотопи містяться в кристалічних ґратках алюмосилікатів, у формі розчинних у воді основ, у вигляді йонів, адсорбованих органічними і глинистими колоїдами молекул. Лише деякі з цих форм доступні для живих організмів, а отже, і до біогеохімічної міграції. Співвідношення між доступними і малодоступними формами радіонуклідів залежить від типу ґрунту, кислотності ґрунту та інших властивостей ґрунтів.

Уран дуже поширений в земній корі і міститься у будь-яких породах і ґрунтах. Цей елемент входить до складу мінералів і утворює рудні родовища. Звісно, в місцях неглибокого залягання рудних тіл урану вміст членів його сімейства в довкіллі підвищений. Наприклад, пегматитові жили в гранітах, яким властива підвищена концентрація урановмісних мінералів, надають місцевостям, де ці жили розташовані близько до поверхні, характеру уранових провінцій. Масова частка урану в природних матеріалах коливається в межах порядку 10^{-7} ... 10^{-2} %. Значні концентрації урану характерні для кислих магматичних порід. Дуже високий вміст урану властивий фосфорним рудам, а отже і фосфорним добривам (активність урану у фосфорних добривах перевищує 2000 Бк/кг).

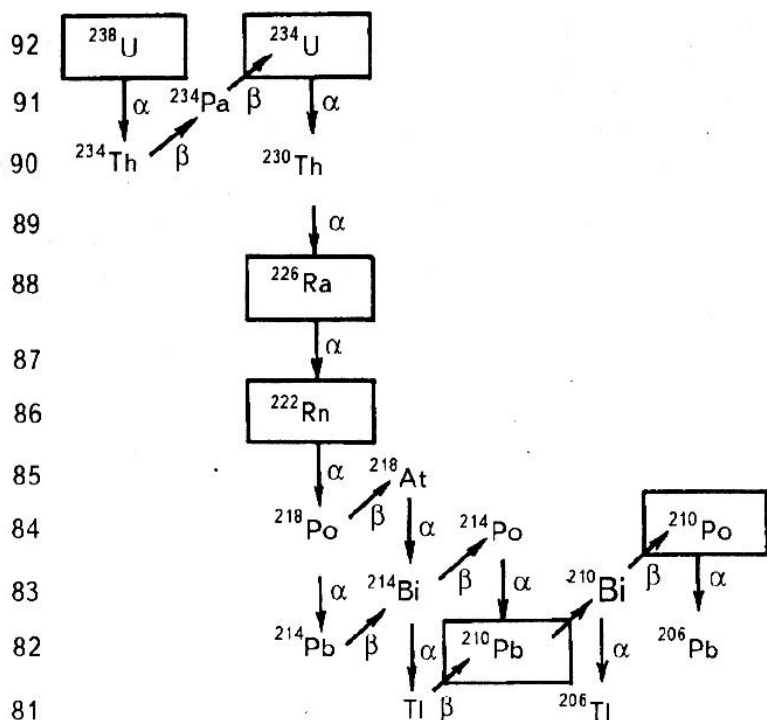


Рис. 10. Сімєйство важких природних радіоактивних елементів урану-238.

Тому внаслідок тривалого застосування таких добрив збільшується концентрація радіоактивних ізоотопів в орних землях, зростає нагромадження радіоактивних ізоотопів сімєйства U^{238} у продукції рослинництва. Зокрема, тривале інтенсивне використання фосфорних добрив на території Івано-Франківської області привело до підвищення рівня радіоактивності орних ґрунтів краю.

Уран належить до водних мігрантів. У ґрунтових розчинах і в природних водах він міститься у 4- та 6-валентних формах, існуючи у вигляді йону уранілу (UO_2^+),

який утворює комплексні сполуки з аніонами неорганічних та органічних кислот, зокрема з SO_4^{2-} , Cl^- , F^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , CH_3COO^- а також входить до колоїдних систем гідроксидів.

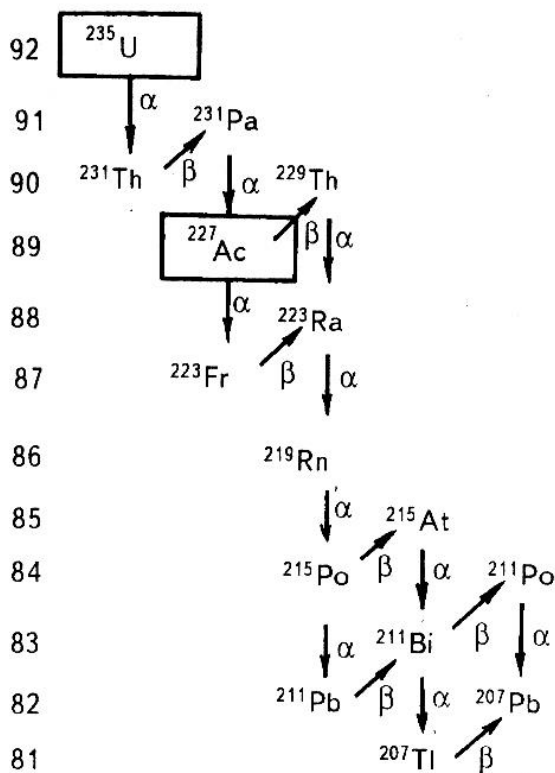


Рис. 11. Сімейство важких природних радіоактивних елементів урану-235.

Природний уран складається з суміші трьох ізоотопів: ^{238}U — 99,2739 % з періодом напіврозпаду $T_{1/2} = 4,51 \cdot 10^9$ років, ^{235}U — 0,7024 % ($T_{1/2} = 7,13 \cdot 10^8$ років) і ^{234}U — 0,0057 % ($T_{1/2} = 2,48 \cdot 10^5$ років). З 11 штучних радіоактивних ізоотопів з масовими числами від 227 до 240 довгоживучий

— ^{233}U ($T_{1/2} = 1,62 \cdot 10^5$ років); він утворюється при нейтронному опроміюванні торію. Тільки два ізотопи - ^{238}U і ^{235}U є родоначальниками двох поширених в природі сімейств радіоактивних ізотів.

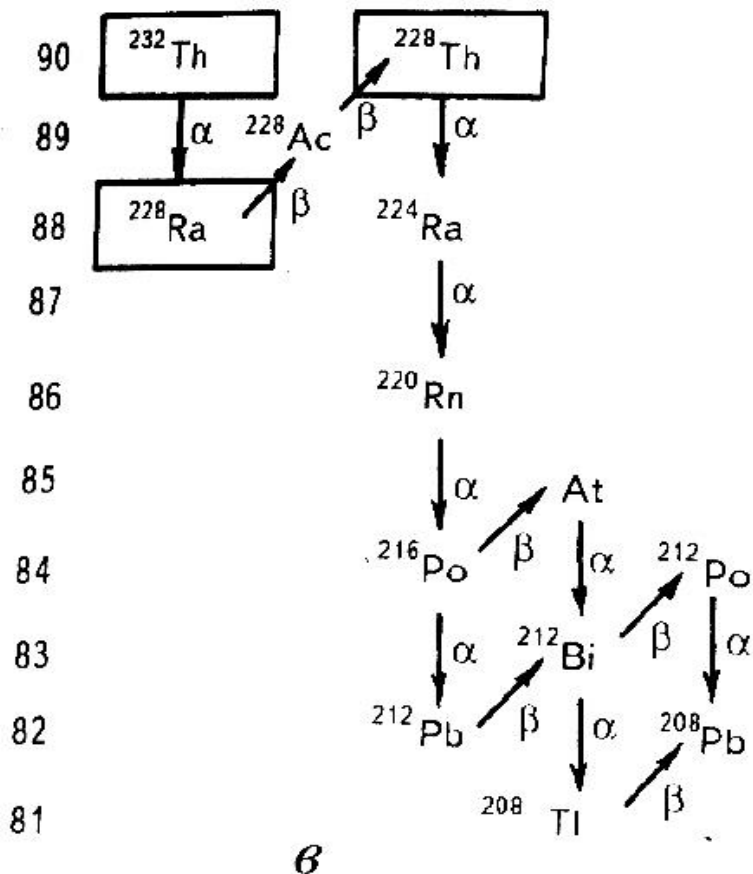
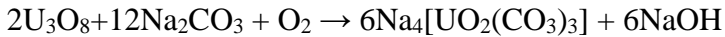


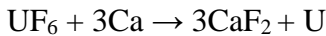
Рис. 12. Сімейство важких природних радіоактивних елементів торію.

У природі уран найчастіше зустрічається у вигляді оксиду U_3O_8 , який легко розчиняється в суміші карбонату та гідрокарбонату натрію, чим користуються для відокремлення від супутніх домішок:



Існує багато інших оксидів урану, найважливіший для використання в атомній енергетиці — UO_2 .

UF_6 — летка речовина, застосовується в технології збагачення урану.



Уран і його сполуки радіаційно- та хімічно токсичні. Гранично допустима доза (ПДД) при професійному опромінюванні 5 бер на рік.

Торій також є водним мігрантом. У природі цей елемент міститься в 4-валентній формі. Він також утворює рудні родовища, найчастіше пов'язані з пегматитовими жилами в гранітах, де оксид торію представлений домішкою до фосфатних мінералів рідкоземельних елементів – монацитів. Масова частка торію в монацитових пісках сягає іноді 10 %.

Радій-226 виявляється в будь-яких гірських породах, ґрунтах і в природних водах. Підвищений його вміст у вулканічних породах і в ґрунтах, що розвиваються на них. За своїми хімічними властивостями радій подібний до кальцію, і тому подібні їх поведінки у мінеральному живленні рослин. Це обумовлює наявність радію в продуктах харчування людини. Деякі рослини характеризуються здатністю нагромаджувати радій. Наприклад концентрація радію у бразильському горісі (*Bertholletia excelsa*) може досягати 5,2 Бк/кг. У деяких ґрунтових водах в районах розташування геотермальних джерел відбувається збагачення води радієм і продуктами його розпаду – в першу чергу радоном. Радон із ґрунту дифундує в атмосферу. Навесні, внаслідок розморожування

грунту спостерігається різке збільшення вмісту радону в повітрі. У приміщеннях, що збудовані з матеріалів, що мають підвищений вміст радію, концентрація радону може досягати небажаних високих значень.

Уран потрапивши з продуктами харчування в організм людини відкладається в кістках. Крім того саме в кістках відкладається 80 % радію що потрапляє в організм.

В багатьох регіонах планети Земля простежуються так звані радіоактивні аномалії. Природні радіоактивні елементи уран і торій утворюють рудні копалини, а також у підвищених концентраціях містяться в деяких породах, зокрема в гранітах. Тому в місцях, де залягають породи з підвищеним вмістом цих радіоактивних речовин, рівень природного фону часом буває набагато вищим ніж норма. Якщо на території, де близько до поверхні залягають збагачені важкими радіоактивними елементами породи, рівень опромінення живих організмів на цій території істотно перевищує середнє значення потужності поглинутої дози, властивий нерадіоактивним провінціям, то є відстави очікувати на певні радіобіологічні ефекти. Такі території називають **природними радіоекологічними аномаліями**. Якщо підвищення дози опромінення на певних територіях зумовлене техногенним забрудненням, то йдеться про **штучні радіонуклідні аномалії**. Природні радіоекологічні аномалії мають давню історію, що позначилось на біоценозах на цих територіях. Вони простежуються в багатьох регіонах Землі. Наприклад, у Бадгайстані (Австрія) активність води сягає 111 Бк/л, потужність експозиційної дози досягає 75 мкА/кг. У Хельсінкі (Фінляндія) активність води, що містить родон досягає 629 Бк/л. У провінції Лангедок (Франція) потужність експозиційної дози в повітрі біля поверхні ґрунту перевищує $0,52 \cdot 10^{-10}$ А/кг. У Бразилії, де на поверхню виходять монацитові піски експозиційна доза в повітрі досягає $1,44 \cdot 10^{-10}$ А/кг. У зоні

виходу вулканічних порід в Аракса-Тапіра (Бразилія) потужність поглинутої дози досягає 4 мкГр/год. Ще більші дози поглинутого випромінювання характерні для провінції Рамсар (Іран) – 5,5 мкГр/год. Велика радіоекологічна аномалія виявлена в Індії (штат Керала) – на її території мешкає більше 500 000 чоловік не рахуючи жінок, дітей і собак. У Габоні в районі Франсвіль відносно не глибоко від поверхні Землі працює «природний ядерний реактор» де відбувається ланцюгова реакція. У Бангомбу такий «природний реактор» залягає всього у 12 м від поверхні.

Космічне випромінювання

Значне зростання рівня опромінення біоти Землі ультрафіолетовим випромінюванням в ХХ столітті обумовлене так званими «озоновими дірами» - локальними ділянками атмосфери де концентрація озону різко занижена в результаті забруднення атмосфери фреонами, метаном та іншими речовинами, що взаємодіють з озоном – ефективним поглиначем УФ-променів.

Величезна кількість випромінювання у вигляді потоку різних заряджених частинок та ядер різних елементів надходить на Землю з космосу – як від Сонця так і з глибин космосу. У першу чергу це протони, альфа-частинки, швидкі електрони, нейтрони, частинки з великим зарядом та енергією (НЗЕ випромінювання) – це ядра різних елементів, γ -кванти, Х-промені. Іноді з глибин космосу прилітають протони з такою колосальною енергією, що досі не ясно які неймовірні космічні катаклізми можуть породжувати частинки з такими енергіями. Заряджені частинки захоплюються магнітними полями магнітосфери Землі і спрямовуються в полярні райони земної кулі – за рахунок цього виникають полярні сйява – північне та південне полярні сйява. Внаслідок спалахів на Сонці, що періодично повторюються, відбуваються викиди

заряджених частинок великих енергій (понад 1 ГеВ). Характер енергетичного спектру випромінювань, що супроводжують різні сонячні спалахи, суттєво змінюється. Під час спалаху з'являються гігантські хмари з протонів (85 %), α -частинок (до 10 %), HZE частинок (до 10 %). Під час сонячних бур потоки HZE можуть зростати на 3 - 4 порядки протягом кількох днів. Наприклад у липні 1959 року за межами магнітосфери за 4 дні нагромаджувалась доза понад 10 Гр. Це випромінювання становить велику небезпеку для космічних апаратів. У результаті взаємодії космічного випромінювання з магнітосферою формуються пояси з підвищеною радіацією – так звані пояси Ван-Аллена. В результаті особливостей магнітосфери Землі в результаті космічного випромінювання формуються радіоекологічні аномалії – зокрема так звана Південно-Атлантична аномалія. У результаті взаємодії первинного космічного випромінювання з молекулами атмосфери формується вторинне космічне випромінювання, що складається з електронів, позитронів, піонів, γ -фотонів, мюонів, К-мезонів. Інтенсивність космічних променів періодично і неперіодично коливається в першу чергу за рахунок флуктуацій магнітного поля Землі.

Джерелами іонізуючого випромінювання в далекому космосі є чорні діри, що при поглинання речовини випромінюють вузькі потоки γ -променів, утворюючи часто потужні так звані γ -спалахи. Нейтронні зірки – пульсари, магнітари, які часто маючи надзвичайно потужне магнітне поле є джерелами рентгенівських (X) променів або при падінні речовини на нейтронну зірку теж можуть джерелами γ -спалахів. Надзвичайно потужні γ -спалахи утворюються при вибухах наднових і гіпернових зірок: при цьому зірка колапсує в нейтронну зірку (якщо маса ядра зірки становить 1,4 – 3,8 мас Сонця) або в чорну діру (якщо маса ядра зірки більша за 3,8 мас Сонця).

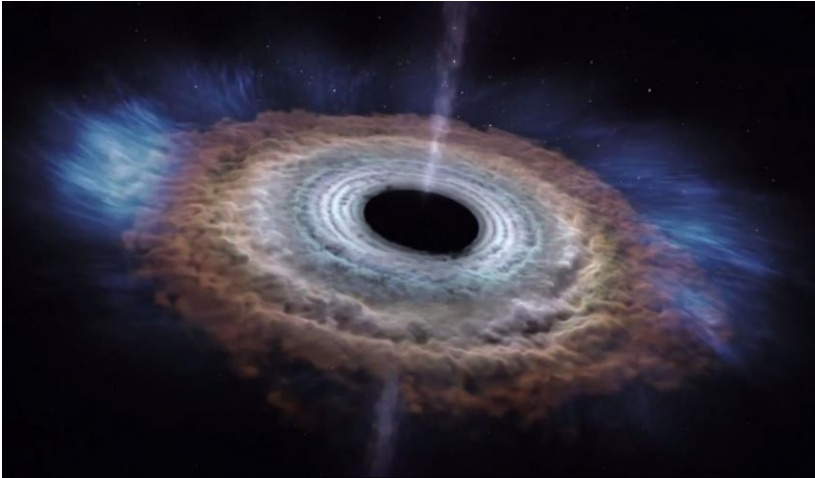


Рис. 13. Чорна діра, що засмоктує речовину і два потоки γ -променів, що утворюються при цьому.

При колапсі зірок в зірках закінчується термоядерне пальне – термоядерна реакція не може йти далі і атмосфера зірки падає на ядро і стається колосальний вибух – утворюються з ядер зірок нейтронні зірки (де не лишається місця навіть для протонів і електронів – вони перетворюються на нейтрони, які гіперщільно упаковані) або утворюється чорна діра, місце у всесвіті, де є сингулярність і час зупиняється. При утворенні таких об'єктів утворюються два потужних потоки γ -променів. Вони настільки потужні, що якщо в ці потоки потрапляє планета, то все живе на цій планеті гине за лічені долі секунди. На наше щастя небезпечні об'єкти знаходяться в космосі надзвичайно далеко від планети земля і не становлять для неї небезпеки. Але не виключено, що в далекому геологічному минулому планета Земля потрапляла під потоки потужних γ -спалахів і це могло бути

причиною великих вимирань в біосфері. Джерелами γ -променів можуть бути ядра галактик, в центрі яких знаходяться надмасивні чорні діри. При падінні речовини на ядро галактики можуть виникати надзвичайно потужні потоки γ -променів.



Рис. 14. Нейтронна зірка з дуже потужним магнітним полем – космічне джерело X-променів.

У Сонячній системі крім Сонця потужним джерелом іонізуючого випромінювання, а саме X-променів є планета Юпітер. Ця планета я велетенським газовим гігантом, що складається переважно в водню. Під дією неймовірного тиску в надрах Юпітера водень переходить в металічний стан, і виникає за рахунок цього потужне магнітне поле, в якому гальмуються заряджені частинки «сонячного вітру», і виникає потужне X-випромінювання, утворюються радіаційні пояси навколо планети. Так штучний апарат «Галілео» при наближенні до Юпітера за короткий час отримав дозу радіації, що в 25 разів перевищує летальну дозу для людини.



Рис. 15. Планета Юпітер – потужне джерело X-променів в Сонячній системі.

Штучні джерела опромінення біоти Наслідки випробувань ядерної зброї

Крім джерел природнього походження причиною опромінення біоти і людини в тому числі є джерела антропогенного походження. До цих джерел належать використання іонізуючого випромінювання в медицині, наслідки випробувань ядерної зброї, промислові процеси, що збільшують дозоутворення природних радіонуклідів, атомна енергетика та її відходи, катастрофи атомної енергетики в тому числі Чорнобильська катастрофа. Опромінення людей здійснюється під час проведення рентгенодіагностики, при чому обстеження людей цим методом носить масовий характер. Під час лікування низки патологій використовують опромінення і застосування радіоактивних ізотопів. Щорічна середня доза опромінення,

пов'язана з методами медичного обстеження в розвинених країнах становить до 1 мЗв.



Випробування ядерної зброї на Семіпалатинському полігоні в Радянському Союзі.

У період з 1945 по 1980 роки різними країнами було здійснено понад 400 ядерних вибухів тільки в атмосфері. Найінтенсивніші випробування ядерної зброї в атмосфері проводились у 1957 – 1958 роках і 1961 – 1962 роках (здійснено 128 вибухів атомних бомб, серед яких були дуже потужні).

Найпотужніший ядерний вибух в історії людства в атмосфері здійснив Радянський Союз на полігоні на Новій Землі випробувавши термоядерну бомбу потужністю вибуху еквівалентну 58 мегатон тротилу.



Кратер на місці ядерного вибуху.
Семипалатинський полігон, Казахстан.

Цей вибух увійшов в історію під назвами «цар-бомба», «пів-Івана», «Кузькіна мати». Назва «пів-Івана» пояснюється тим, що початково планували провести вибух у двічі потужніший – потужністю 100 мегатон. Але в останній момент злякалися, що такий вибув призведе до небаченої екологічної катастрофи і потужність вибуху зменшили вдвічі. Назва «Кузькіна мати» пояснюється тим, що перед випробуванням тодішній керівник Радянського Союзу Микита Хрущов виступаючи в ООН стукав черевиком по трибуні і кричав: «Я вам покажу кузькіну матір!» Після випробування газети опублікували фотографію вибуху і написали: «Так ось як виглядає «кузькіна мати»...» Не дивлячись на те, що потужність вибуху зменшили вдвічі, світло від вибуху було видно по всій Європі, а в Архангельську, що за 500 кілометрів від

полігону вибило усі шибки в усіх будинках міста, ударна хвиля тричі обігнула Земну кулю.

Випробування атомної зброї супроводжувалось викидами величезної кількості радіоактивних ізотопів. Найбільшу небезпеку для людства становлять ізотопи з великим періодом напіврозпаду: C^{14} ($T_{1/2} = 5730$ років), Cs^{137} ($T_{1/2} = 30$ років), Sr^{90} ($T_{1/2} = 28$ років), H^3 ($T_{1/2} = 12$ років). Із трансуранових елементів найнебезпечніші Pu^{239} , Pu^{240} , Am^{241} період піврозпаду яких становить тисячі років. Радіонуклеїди, що потрапили в атмосферу внаслідок випробувань ядерної зброї, розносились вітрами по всій земній кулі забруднюючи океан, ґрунт, рослинність.

Випробування ядерної зброї здійснювали крім атмосфери на поверхні землі, під землею, під водою, в космосі. Функціонувала низка ядерних полігонів в тому числі полігони: Семіпалатинськ, Нова Земля, Тоцьк – Оренбуржська область (СРСР), Лобнор (КНР), Невада (США), атоли Бікіні, Джонсон та Еніветок (США), атол Муруроа (Франція), Аламогордо (штат Нью-Мексіко – США), Ретган та Ін-Екере – пустеля Сахара (Франція). Проводились військові навчання із застосуванням ядерної зброї при якому опромінювалась велика кількість військовослужбовців, зокрема, в районі Тоцька (СРСР).

Радянський Союз провів як мінімум 715 випробувань ядерної зброї і 124 так званих «мирних ядерних вибухів для потреб народного господарства» за межами ядерних полігонів, що насправді було замаскованим випробуванням ядерної зброї і ніякого ефекту для народного господарства не мало.



Радіоактивне озеро на території Пермської області (Росія)
– наслідок проекту «Тайга».

Найбільше вибухів Радянський Союз здійснив на Семипалатинському полігоні – найбільшому ядерному полігоні у світі. Його загальна площа 18 500 км². Розташований біля міста Семипалатинськ (нині це республіка Казахстан). Полігон будувався в'язнями ГУЛАГу. Перше випробування здійснили в 1949 році. Всього у період 1949 – 1989 років на Семипалатинському полігоні здійснили як мінімум 468 ядерних випробувань під час яких здійснено вибухи 616 ядерних та термоядерних пристроїв, з них 125 атмосферних, 26 наземних, 91 повітряний, 8 висотних, 6 космічних, 343 підземних. Ядерний полігон на Новій Землі був відкритий в 1954 році. Випробування здійснювались на трьох ділянках: А – Чорна Губа, В – Маточкін Шар, С – Сухий Ніс. На цьому полігоні було здійснено 132 ядерних випробувань, у тому числі 87 в атмосфері, 1 наземне, 1 надводне, 3 підводних, 42 підземних.

Крім ядерних полігонів Радянський Союз випробовував ядерну зброю на загальновійськових

полігонах. Серед них випробовування на Тоцькому полігоні (Оренбурзька область, Росія) в 1954 році носило характер злочину проти людяності. Це випробування носило кодову назву «Сніжок». Тоді на полігон було зігнано більше 45 000 військових і здійснено вибух ядерної бомби. Потім військових прогнали через епіцентр ядерного вибуху. Крім цих військових високу дозу опромінення отримали більше 10 000 місцевих жителів. Метою цієї операції було вивчити – як радіація впливає на велику кількість людей. Дуже багато із опромінених людей потім померли від наслідків опромінення – радіаційного синдрому, онкологічних захворювань та ін. Крім випробувань на полігонах Радянський Союз здійснив більше 124 «мирних ядерних вибухів в інтересах народного господарства», що насправді було замаскованими випробуваннями ядерної зброї – для «народного господарства» ядерні вибухи насправді були не потрібні.

Ці вибухи були здійснені в Казахстані (Гур'євська, Мангишлакська, Уральська, Кустанайська області та ін.), Узбекистані, Туркменії, Тюменській області, Пермській області, Ставропольському краї, автономній республіці Комі, Іванівській області, Архангельській області, Мурманській області, в Калмикії, Башкирії, Якутії, в Ямало-Ненецькому автономному окрузі, на Таймирі, в Бурятії, в Евенкійському автономному окрузі, в Астраханській області, Кемеровській області та в інших місцях. Однією з найбільш одіозних операцій по випробуванню ядерної зброї була операція «Тайга» в 1971 році. По ходу цієї операції планували провести серію ядерних вибухів на поверхні землі з метою утворення каналу, по якому би північні ріки повернули би на південь.



Один із ядерних вибухів на полігоні в штаті Невада (США). 1953 рік.

Ніякого каналу, звісно, не утворилось – утворилась серія округлих кратерів, що заповнились водою і перетворились в радіоактивні озера на території Пермської області. Ці озера досі є радіоактивними і містять на берегах і на дні високі концентрації радіоактивних ізотопів плутонію, цезію, стронцію, кобальту, вісмуту та ін.

На території нашої країни було здійснено 2 ядерних вибухи – в Харківській та Донецькій областях. У Харківській області в Барвінківському районі в 1972 році сталася пожежа на газовому родовищі. Погасити пожежу не вдалось. Тоді вирішили погасити пожежу підземним ядерним вибухом – здійснили операцію під кодовою назвою «Факел». Але після вибуху, що супроводжувався

утворенням грибовидної газо-пилової хмари, пожежа так і не погасла і родовище продовжувало горіти і загасло тільки через рік. Після вибуху в Барвінківському районі простежувався спалах чисельності онкологічних захворювань.

У Донецькій області ядерний вибух здійснили в 1979 році на копальні «Юнком», що біля Єнакієво – операція «Кліваж». Вибух провели з метою зменшення викидів метану у вугільних копальнях на глибині 800 м. У результаті вибуху утворився підземний оплавлений резервуар з високорадіоактивним вмістом. Але це абсолютно не вплинуло на число викидів метану в копальнях. Нині це територія контролюється окупантами та сепаратистами і вода з копальні не відкачується – є загроза виходу на поверхню радіоактивних підземних вод.

Сполучені Штати проводили випробування ядерної зброї на ядерних полігонах в штатах Невада, Нью-Мексіко, Аляска. За межами країни Сполучені штати проводили випробування в Тихому океані – на атолах Бікіні, Енівенток, Джонстон.

На ядерному полігоні в штаті Невада було здійснено 928 ядерних вибухів – з них 828 підземних. У штаті Нью-Мексіко випробування проводились на полігоні «Аламогордо». Там в 1945 році було здійснене перше випробування ядерної зброї – операція «Трініті». На Алясці (Алеутські острови) Сполучені Штати здійснили найпотужніших в історії підземних ядерний вибух. За межами країни Сполучені Штати найбільше проводили випробувань на атолі Бікіні (Маршалові острови). Назва атолу Бікіні перекладається з мікронезійської мови як «Острів, де багато кокосів». Всього на атолі Бікіні з 1946 по 1958 рік було проведено 67 ядерних вибухів, у тому числі вибухи термоядерних бомб.



Один із ядерних вибухів на атолі Бікіні.

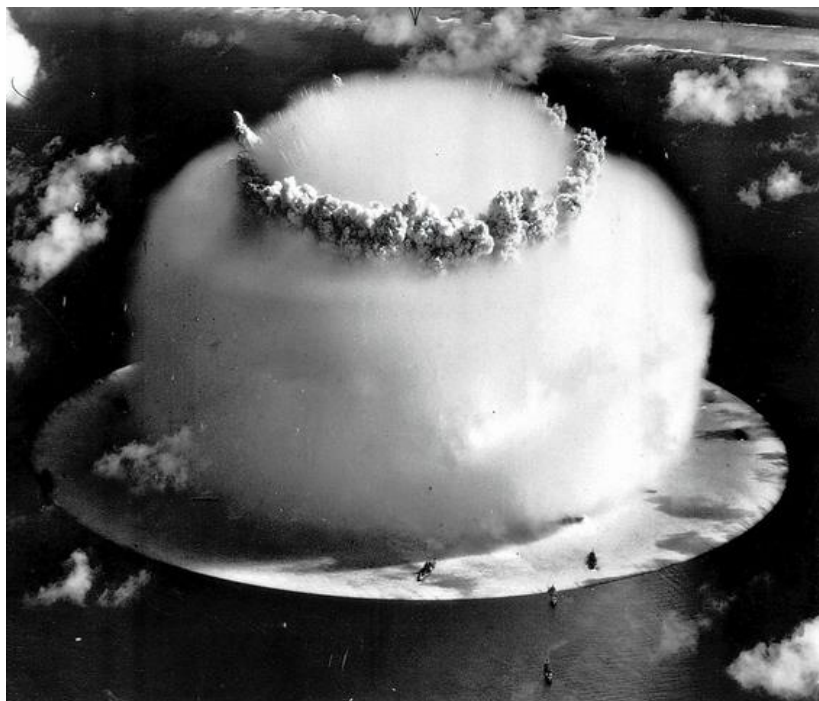
У 1954 році на атолі Бікіні було здійснено операцію «Кастл Браво» - випробування термоядерної бомби. Вибух стався набагато потужнішим, аніж розраховували і в 1000 разів перевищував потужність бомби, яка була скинута на Хіросіму, хоче все одно була в 3 рази менш потужною, ніж «Цар-бомба» яку випробував Радянський Союз. Але в результаті цього вибуху утворилася радіоактивна хмара, що потім випала радіоактивним дощем в океан. При цьому під цей дощ потрапив японських рибальських корабель «Фукурю-мару», екіпаж якого загинув в результаті опромінення і променевої хвороби. Біля острова були проведені підводні випробування ядерної зброї. Досі на атолі Бікіні спостерігаються підвищені рівні радіоактивності, досі проживати на ньому небезпечно, хоча водні екосистеми в лагуні острова Бікіні відновилися. На сусідньому атолі Енівенток було проведено 43 випробування ядерної зброї в 1946 – 1958 роках. Після завершення випробувань була спроба здійснити дезактивацію острова і зібрати радіоактивний ґрунт в спеціальне сховище, але це було не ефективно – атол досі

небезпечний для проживання людей. Нині Маршалові острови незалежна республіка і Сполучені Штати виплачують величезні компенсації за минулі випробування ядерної зброї. В районі атолу Джонстон проводились висотні випробування ядерної зброї на висоті приблизно 400 км.

Великобританія проводила ядерні випробування в Австралії, біля острова Різдва (Кірітіматі) (Тихий океан) – на відстані 50 км від острова в океані. У 1957 році тут Великобританія провела випробування водневої термоядерної бомби. У 1962 році в рамках проекту «Домінік» було здійснено ядерних 22 вибухи. В Австралії Великобританія провела 7 ядерних випробувань в південній Австралії, в області Маралінга. Крім цього, було проведено випробування на острові Монте-Белло, що біля західного узбережжя Австралії. Ці місцевості досі небезпечні для проживання людей. Три водневих бомби Великобританія випробувала в районі безлюдного острова Молден (архіпелаг Лайн) – нині це частина республіки Кірібаті.

Франція проводила випробування ядерної зброї в пустелі Сахара – в Алжирі, полігон «Регган». Перші випробування там відбулось в 1960 році – ядерні вибухи в атмосфері, операції «Синій тушканчик», «Білий тушканчик», «Червоний тушканчик». У 1961 році Франція на плато Ахагар (Сахара, Алжир) провела серію підземних ядерних випробувань. У 1966 році ядерні випробування Франція перенесла в Тихий океан – на атоли Муруроа та Фангатауфа. На цих атолах Франція здійснила 46 повітряних ядерних вибухів, в тому числі термоядерних. Після вибуху в 1974 році радіоактивна хмара досягла населених островів, зокрема острова Таїті. Після цього Франція перейшла до підземних ядерних випробувань. Франція була однією з країн, що не підписали договір про

заборону випробувань ядерної зброї і продовжувала випробовування аж до 1996 року.



Підводний ядерних вибух в Тихому океані в районі острова Бікіні. Маленькі чорні рисочки на поверхні океану – це величезні військові кораблі.

Всього на цих тихоокеанських островах Франція провела 181 випробування ядерної зброї. Під час одного з підземних випробувань у 1979 році бомба вибухнула на глибині 800 м, а біля поверхні, про призвело до руйнування атолу і потрапляння радіоактивних речовин в океан.

Китай не підписав конвенції про заборону випробувань ядерної зброї, що забороняє всі випробування ядерної зброї крім підземних і продовжує випробовувати

ядерну зброю в повітрі та на поверхні землі. Китай проводив і проводить випробовування ядерної зброї на полігоні Лобнор. Полігон являє собою висохле солоне озеро, що розташоване в пустелі Гобі недалеко від Турфанської западини. Випробовування почалися в 1964 році. Там же Китай випробував водневу бомбу в 1967 році. Всього Китай провів на озері Лобнор 45 ядерних випробувань.



Випробовування ядерної зброї на озері Лобнор, Китай, 1964 рік.

Наприкінці ХХ століття до клубу ядерних держав долучились країни Індія, Пакистан та Північна Корея. Індія і Пакистан – це дві країни, що перебувають у стані війни, тому розробка ядерної зброї цими країнами несе небезпеку ядерного конфлікту. У 1974 році Індія здійснила перше таємне випробування ядерної зброї – операція «Будда посміхається». Друге випробування ядерної зброї Індія здійснила в 1998 році – операція «Шакті» - 4 ядерних вибухи. Обидва випробування були підземні, здійснені в пустелі Тар, штат Раджастан. Пакистан провів 6 ядерних випробування на полігоні Чагай (провінція Белуджистан) – всі підземні. Північна Корея (КНДР) – тоталітарна держава з непередбачуваною поведінкою керівництва, тому розробка цією країною ядерної зброї несе загрозу ядерного конфлікту з Південною Кореєю. Північна Корея провела 2 випробування ядерної зброї в районі Хвадері біля міста Кільжу (провінція Хамгьон) в 2006 році та в 2009 році. У 2016 році Північна Корея провела випробування водневої бомби. Всі випробування були підземними.

Крім випробувань, про які відомо, яка країна їх проводила, було ще два випробування ядерної зброї, від яких всі ядерні країни відмовляються і хто їх провів – досі невідомо. Ці два ядерних вибухи сталися в океані в районі острова Буве і ввійшли в історію як «Інцидент Вела» - за іменем американського супутника, що зафіксував ці вибухи. Підозра щодо цих випробувань впала тоді на дві країни – Південно-Африканську республіку (ПАР) та Ізраїль. У ПАР тоді був режим апартеїду і країна протиставляла себе всьому світу, крім того ПАР має найбільші в світі розвідані родовища урану. Але якщо ПАР мала тоді ядерну зброю, то не зрозуміло, куди ця зброя поділася після падіння режиму апартеїду. Щодо Ізраїлю, то Ізраїль має власний ядерний дослідницький центр в пустелі Негев. Але Ізраїль заявляє, що не має ядерної зброї, що

викликає сумніви. Як заявив колись один з Ізраїльських політиків: «Ізраїль не має ядерної зброї, але при необхідності він тут же її застосує».

Наслідки аварій на атомних електростанціях

Низка промислових технологій призводить до забруднення довкілля радіоактивними речовинами. Зокрема, видобування урану призводить до появи відвалів із значним вмістом радіоактивних ізотопів. При виробництві і застосуванні фосфорних добрив ґрунт забруднюється радіонуклеїдами – апатити містять ізотопи урану та радію. Виробництво електроенергії на теплових електростанціях супроводжується викидом в атмосферу радіоактивних ізотопів які містяться в вугіллі. Застосування геотермальної енергетики супроводжується викидами радіоактивних ізотопів, що містяться в геотермальних водах, особливо радону. Атомна енергетика є джерелом забруднення довкілля радіонуклеїдами – видобування і переробка уранових руд, виробництво ядерного палива, транспортування і поховання відходів атомної енергетики супроводжується забрудненням довкілля радіоізотопами і містить потенційну небезпеку аварій. Зберігання руди та інших матеріалів, які утворились по ходу вилучення урану для атомних електростанцій, також супроводжується радіоактивним забрудненням атмосфери. Зокрема, залишки урановмісних порід після флотаційного відокремлення збагачених ураном фракцій є досить потужним джерелом радіоактивних речовин, які розсіюються в довкіллі в регіонах розвитку уранодобувної промисловості. До найнебезпечніших елементів, що потрапляють у довкілля по ходу цих технологій належать радон, Pb^{210} та Pb^{211} . Експлуатація реакторів неодмінно супроводжується викиданням у довкілля радіонуклеїдів, які входять до продуктів поділу урану, а також виникають внаслідок

ядерних реакцій, що здійснюються за участю потоків нейтронів. До цих активованих нейтронами довгоіснуючих радіонуклідів належать Co^{60} , C^{14} , H^3 . Серед продуктів поділу урану є гази – зокрема Kr^{85} , Xe^{133} . Запобігати їх потраплянню в повітря дуже важко. Переробляється лише незначна частина ядерного палива. Решта зберігається у тимчасових сховищах. У рідких радіоактивних відходах атомної енергетики основну небезпеку становлять ізотопи H^3 , C^{14} , I^{129} , Kr^{85} . Збільшення кількості радіоактивних відходів, невирішена проблема їх зберігання і захоронення становить серйозну загрозу щодо підвищення рівня опромінення біоти.

Величезна кількість радіоактивних матеріалів була викинута у довкілля в результаті Чорнобильської катастрофи. Аварія була результатом недосконалості реактора РВПК-1000 та відхилень у режимі його експлуатації. Катастрофа розпочалась різким зростанням нейтронного потоку, збільшенням енерговиділення, що призвело до руйнування активної зони реактора, диспергування ядерного палива, різкого підвищення температури. При цьому утворилися суміші речовин, які спричинили потужні вибухи, що вщент зруйнували реактор, який повністю розгерметизувався, почалось виділення радіоактивних речовин у довкілля. Утворився струмінь, який піднімався на висоту 1,5 кілометра й виносив з реактора оксиди, карбіди і атомарні форми продуктів поділу урану і радіоактивних ізотопів, що виникли під впливом нейтронів. У струмені були аерозольні частки, у яких містилися радіоактивні речовини. Струмінь мав дуже високу температуру і працював як термохімічна колонка, у якій відбувалось розділення радіонуклідів. З цього струменя на різних висотах вітром відшматовувались маси радіоактивних речовин, які у вигляді радіоактивних хмар розносилися в різних напрямках. За напрямком руху

радіоактивні хмари випадали на поверхню землі і забруднювали території радіонуклеїдами.

Таблиця 3. Основні радіоактивні ізотопи якими було забруднене довкілля в результаті Чорнобильської катастрофи.

Активна зона реактора			Сумарний викид	
Радіонуклід	Період напіврозпаду	Активність, ПБк	Частка в загальному запасі (%)	Активність, ПБк
Xe ¹³³	5,3 доби	6500	100	6290
I ¹³¹	8 діб	3200	20	1650
Cs ¹³⁴	2 роки	180	20	52
Cs ¹³⁷	30 років	280	13	85
Te ¹³²	3,25 доби	2700	25-60	1020
Sr ⁸⁹	2 доби	2300	4-6	93
Sr ⁹⁰	28 років	200	4-6	8,1
Ba ¹⁴⁰	12,8 доби	4800	4-6	180
Zr ⁹⁵	64 доби	5600	3,2	155
Mo ⁹⁰	2,8 доби	4800	3,5	-
Ru ¹⁰³	39,6 доби	4800	2,9	170
Ru ¹⁰⁶	1 рік	2100	2,9	59
Ce ¹⁴¹	33 доби	5600	2,3	190
Ce ¹⁴⁴	285 діб	3300	2,8	137
Np ²³⁹	2,4 доби	27000	3	1440
Pu ²³⁸	86 років	1	3	0,03
Pu ²³⁹	24400 років	0,85	3	0,03
Pu ²⁴⁰	6580 років	1,2	3	0,044
Pu ²⁴¹	13,2 років	170	3	5,9
Cm ²⁴²	163 доби	26	3,5	0,9
Разом		73559,05		10993,007



Зруйнований ядерний реактор четвертого енергоблоку
Чорнобильської атомної електростанції після вибуху 26
квітня 1986 року.

У реакторі йшла некерована ланцюгова реакція, викиди радіонуклідів були дуже інтенсивними протягом 10 діб, поки жерло не було засипане. Зміни метеорологічних умов під час викидів із реактора радіоактивних матеріалів зумовили складну картину забруднення великих територій не лише в Україні, Білорусії, Росії, а також у багатьох країнах Європи. Рух радіоактивних хмар, з яких радіонукліди у складі опадів потрапляли на поверхню землі, спричинив появу так званих слідів. Найчіткіше проявився західний слід, що являє собою вузьку смугу, що тягнеться через всю Волинь та Полісся до Польщі. Другим за інтенсивністю є північний слід – набагато ширший ніж західний, і тому загальна активність радіонуклідів тут вища – він тягнеться через Білорусь та Прибалтику до Скандинавії. Широким, віялоподібним є південний слід. Формування східного сліду зумовило забруднення кількох областей Росії. Окремі зони з підвищеними активностями

радіонуклідів утворилися на території Швеції, Фінляндії, Німеччини, Австрії, Швейцарії, Греції, Румунії, Грузії.



Пожежа на четвертому блоці Чорнобильської атомної електростанції. Квітень 1986 року.

Оскільки осідання радіонуклідів залежало від опадів, забруднення має чітко виражений плямистий характер. Чорнобильська катастрофа породила багато проблем, для вирішення яких потрібен тривалий час. Серед них розв'язання проблеми саркофага над зруйнованим реактором, в якому зосереджено більше 160 тон високорадіоактивного ядерного палива.

Ще один серйозний ядерний інцидент на атомній електростанції стався 11 березня 2011 року на атомній електростанції «Фукусіма-1» (Японія). Там після найпотужнішого в історії Японії землетрусу на місто Фукусіма і атомну електростанцію навалилась хвиля цунамі. Реактор вийшов з-під контролю і вибухнув.

Спочатку вибухнув перший енергоблок, потім третій. У довкілля потрапила величезна кількість радіоактивних ізотопів.



Аварія на атомній електростанції Фукусіма (Японія).
Березень 2011 року.

ЛЕКЦІЯ III. ФІЗИЧНА ПРИРОДА, ХАРАКТЕРИСТИКА ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З РЕЧОВИНОЮ

Типи іонізуючих випромінювань

Розрізняють корпускулярне і електромагнітне іонізуюче випромінювання.

Корпускулярне випромінювання – це випромінювання частинок (заряджених або нейтральних), що мають масу спокою.

Хвильове (електромагнітне) випромінювання – це поширення в часопросторі електромагнітних хвиль або фотонів – квазічастинок, що не мають маси спокою.

Ці типи іонізуючих випромінювань істотно відрізняються за своїми властивостями, що визначають характер взаємодії їх з речовиною.

До іонізуючих належать випромінювання різних типів, які під час проходження через речовини в актах дискретного передавання енергії здатні іонізувати або збуджувати атоми і молекули.

Іонізація – це перетворення нейтральних атомів чи молекул на частинки, які несуть позитивний або негативний заряд. Кількість енергії, що передана атому чи молекулі, має перевищувати енергію зв'язку електрона з атомом чи молекулою:

$$W = \Delta E - E_e$$

Де W – енергія звільненого електрона;

ΔE – кількість енергії, що передана випромінюванням електрону;

E_e – енергія зв'язку електрона з атомом.

Енергію, яка має бути витрачена для відриву електрона від атома (E_e) називають **потенціалом іонізації**. Це характеристика потенціальної ями, в якій перебуває електрон в атомі у випадку незбудженого стану.

Для відриву електрона від атома потрібна мінімальна енергія:

$$E_{\min} = U e$$

Де U – потенціал іонізації, який чисельно збігається зі значенням найменшої напруженості електричного поля, котру слід створити, щоб електрон набрав енергію, достатню для іонізації атома чи молекули; e – заряд електрона.

Енергію електронних переходів виражають у електрон-вольтах (eV). Це позасистемна одиниця енергії. 1

eВ – це енергія, яку набирає частинка з одиничним зарядом, перемістившись в прискорювальному полі між двома точками з різницею потенціалів у 1 В.

Збудженням називають такий стан атомів чи молекул, коли вони мають енергію, більшу ніж в основному стані. Підвищення енергії в системі атомів чи молекул відбувається шляхом електронних переходів з основного стану в збуджений.

Розрізняють різні форми збудження. Якщо у випадку збудження спін електрона залишається незмінним, то такий стан називають **синглетним**, а якщо спін змінюється – **триплетним**. Стан атомів і молекул, в якому властива наявність на орбіталях електронів із неспареними спінами, називають **вільнорадикальним**.

Електромагнітне випромінювання

Електромагнітне (хвильове) випромінювання – це сукупність змінних електричного та магнітного полів, які поширюються в просторі у формі хвиль.

Електромагнітне випромінювання характеризується трьома векторними величинами: напруженістю електричного поля, напруженістю магнітного поля, швидкістю і скалярними величинами – частотою коливань (ν) і довжиною хвиль (λ).

$$\nu = 0,693 / \lambda$$

Швидкість поширення електромагнітних хвиль у вакуумі $2,998 \cdot 10^8$ м/с.

Електромагнітні хвилі можна описувати як потік квазічастинок – фотонів, енергія яких:

$$E = h\nu$$

Де h – стала Планка.

Квазічастинка означає «подібна до частинки» (від «квазі» - несправжній) – так називають частинки маса яких

рівна нулю. Спін фотона рівний одиниці, маса спокою рівна нулю.

До електромагнітних хвиль належать радіохвилі, радіохвилі надвисокої частоти, інфрачервоні хвилі, видимі промені, ультрафіолетові промені, рентгенівські промені, гамма промені. До іонізуючого випромінювання відносять з усіх електромагнітних хвиль тільки ультрафіолетові, рентгенівські та гамма промені. Під час гальмування зарядженої частинки в електричному полі генерується електромагнітне випромінювання, яке називається гальмівним. Рентгенівські (правильніше пулюєвські) промені – це електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі $50 - 0,01$ нм, що виникає за умов гальмування швидких електронів у певних речовинах, переважно в металах. Спектри рентгенівських променів поділяють на суцільні і характеристичні. Суцільні спектри характеризують різночастотне випромінювання. Характеристичні спектри – лінійчасті спектри, в яких кожна лінія відповідає певним енергетичним переходам внутрішніх електронів атома. Рентгенівське випромінювання ділять на м'яке – довгохвильове і жорстке – короткохвильове.

Гамма-випромінювання – це короткохвильове електромагнітне випромінювання, яке виникає у випадку зміни енергетичного стану атомних ядер, що утворюється в результаті радіоактивного розпаду. Крім того γ -фотони генеруються при анігіляції або внаслідок розпаду елементарних частинок таких як π^0 - мезон. Енергетичний спектр гамма-випромінювання – лінійчастий.

Корпускулярне випромінювання

Корпускулярне випромінювання – це потік, поширення в часопросторі частинок, які мають ненульове значення маси спокою.

Розрізняють такі різновидності корпускулярного випромінювання:

β -випромінювання – потік прискорених електронів (β^- - частинок) або позитронів (β^+ - частинок). Це випромінювання має складний безперервний спектр, і форма кривої розподілу β -частинок за їхньою енергією залежить від типу β -розпаду.

Потік протонів – потік ядер водню. До джерел швидких протонів належить багато ядерних реакцій. У відкритому космосі є потужні потоки швидких протонів з дуже великим значенням енергії.

Потік дейтронів – потік ядер дейтерію (ядро дейтерію складається з одного протона і одного нейтрона, дейтерій – важкий ізотоп водню).

Потік ядер тритію – ядер важкого радіоактивного ізотопу водню, що складається з одного протона і двох нейтронів.

Потік α -частинок (альфа-промені) – потік ядер гелію. Відомо 25 природних і 100 штучних ізотопів які випромінюють α -частинки.

Потік швидких ядер хімічних елементів – потік ядер найрізноманітніших елементів від дейтерію до ядер трансуранових елементів.

Потік мезонів. Мезони – це нестабільні елементарні частинки, маса яких більша за масу електрона, але менша за масу протона. Є нейтральні мезони і є мезони заряджені. Розрізняють π -мезони (піони), K -мезони (каони). Піони є квантами ядерного поля, завдяки їм здійснюється зв'язок нуклонів у атомних ядрах. Піони – група трьох нестабільних елементарних частинок: заряджених – π^+ і π^- та нейтральної π^0 . Час існування мезонів – мільйонні частки секунди. Внаслідок розпаду мезонів з негативним зарядом виникає електрон і нейтрино.

Потік мюонів. Мюони – різновидність лептонів – нестабільні елементарні частинки, маса яких у 207 разів перевищує масу електрона, але менша ніж маса мезонів. Розрізняють μ^+ і μ^- мюони. Мюони виникають під час розпаду π^+ , π^- , K^+ , K^- - мезонів. Мюони часто виявляють у космічних променях.

Потік нейтронів. Нейтрони – це електрично нейтральні елементарні частинки, нуклони, андрони. Маса нейтрона приблизно рівна масі протона. Потік нейтронів відрізняється значно більшою проникливістю у речовину. У вільному стані нейтрони нестабільні – розпадаються на протон, електрон і нейтрино. Нейтрон і протон є різними станами існування нуклона. Розрізняють надшвидкі нейтрони (їх енергія більша 20 MeV), швидкі нейтрони (енергія 200 keV – 20 MeV), проміжні нейтрони (енергія менша 200 keV), надтеплові і теплові нейтрони (енергія 0,1 – 0,2 eV).

Потік Оже-електронів – потік електронів, що виникли в результаті ефекту Оже.

Ефект Оже – явище самоіонізації збуджених атомів під час перерозподілу в них енергії з випромінюванням електронів, енергія яких достатня для іонізації атомів.

Класифікація елементарних частинок

Елементарні частинки прийнято ділити на чотири великі класи: баріони, мезони, лептони, бозони. Крім того виділяють інші групи елементарних частинок: андрони, гіперони, ферміони та ін.

Баріони – це важкі елементарні частинки. Маса баріонів у тисячі разів більша за масу електрона. До баріонів належать гіперони або дивні баріони – найбільш масивні елементарні частинки, які мають таку характеристику (властивість) як дивність. Нейтральні гіперони не являються істинно нейтральними частинками, тобто

нейтральні гіперони мають свою античастинку, вони не являють античастинками для самих себе. Час життя майже всіх основних станів гіперонів складає 10^{-10} с. До баріонів належать також нуклони – частинки, з яких складаються ядра елементів – це протон і нейтрон – дві форми нуклона, які можуть переходити одна в одну. У вільному стані нейтрон нестабільний – розпадається на протон, електрон і нейтрино.

Мезони – або бозони сильної взаємодії. Легші за баріони, але важчі за лептони. Їх маса у 200 - 1000 разів вища за масу електрона. Більша частина маси мезона походить від енергії зв'язку, а не від маси частинок з яких складається мезон. Всі мезони нестабільні.

Лептони – фундаментальні частинки з напівцілим спіном, що не беруть участі у сильних взаємодіях. До цього класу належать найлегші частинки. До лептонів належать такі частинки як електрон, позитрон, мюони, нейтрино. Але до лептонів належить і дуже важка частинка – таон, яка в майже в 100 разів важча за протон.

Бозони – частинки з цілим значенням спіну. Термін був запропонований П. Діраком. Бозони, на відміну від ферміонів, підпорядковуються статистиці Бозе-Айнштайна, яка допускає, що в одному квантовому стані може знаходитись кілька елементарних частинок. Розрізняють елементарні бозони і складні. Елементарні бозони є квантами калібровочних полів, за допомогою яких здійснюються взаємодії елементарних ферміонів – лептонів і кварків у Стандартній моделі. До таких бозонів належать фотон (електромагнітна взаємодія), глюон (сильна взаємодія), W та Z -бозони (слабка взаємодія), гравітон (гравітаційна взаємодія, гіпотетична частинка). Всі бозони, крім W , нейтральні. W^+ та W^- бозони є античастинками по відношенню один до одного. Мезони розглядаються як складні бозони.

Таблиця 4. Основні елементарні частинки. Кожна із зазначених частинок має свою античастинку (крім каона та нейтрального піона). Піони можуть бути позитивно, негативно і нейтрально заряджені.

Клас	Назва	Позначення	Маса	Спін	Дивність	Заряд
Баріони	Ω-гіперон	Ω ⁻	3284	3/2	- 3	- 1
	Ξ-гіперон	Ξ ⁻	2586	1/2	- 2	- 1
	Ξ-гіперон	Ξ ⁰	2586	1/2	- 2	0
	Σ-гіперон	Σ ⁻	2335	1/2	- 1	- 1
	Σ-гіперон	Σ ⁺	2335	1/2	- 1	+ 1
	Σ-гіперон	Σ ⁰	2335	1/2	- 1	0
	Δ-гіперон	Δ ⁺	2270	3/2	0	+ 1
	Δ-гіперон	Δ ⁺⁺	2270	3/2	0	+ 2
	Δ-гіперон	Δ ⁻	2270	3/2	0	- 1
	Δ-гіперон	Δ ⁰	2270	3/2	0	0
	Λ-гіперон	Λ ⁰	2182	1/2	- 1	0
	протон	p	1837	1/2	0	+ 1
	антипротон	p ⁻	1837	1/2	0	- 1
нейтрон	n	1837	1/2	0	0	
антинейтрон	n ⁻	1837	1/2	0	0	
Мезони	каон	K ⁰	966	0	+ 1	0
	піон	π	273	0	0	
	роон	ρ	273	1	0	
	η-мезон	η	273	0	0	
	ω-мезон	ω	273	1	0	
	φ-мезон	φ	273	1	0	
Лептони	мюон	μ ⁻	207	1/2		- 1
	мюон	μ ⁺	207	1/2		+ 1
	електрон	e	1	1/2		- 1
	позитрон	e ⁺	1	1/2		+ 1
	таон	τ ⁺	3558	1/2		+ 1
	таон	τ ⁻	3558	1/2		- 1
	нейтрино	ν _μ	0,02	1/2		0
	нейтрино	ν _e	0,02	1/2		0
нейтрино	ν _τ	0,02	1/2		0	
Бозони	фотон	γ	0	1		0
	глюон	g	0	1		0
	W-бозон	W ⁺	183700	1		+ 1
	W-бозон	W ⁻	183700	1		- 1
	Z-бозон	Z	183700	1		0
	Бозон Хігса	H ⁰	238810	0		0

Ферміони – це частинки або квазічастинки з напівцілим значенням спіну. Назву отримали від імені вченого фізика Енріко Фермі. До ферміонів належать лептони, кварки, а також кваркові системи, що складаються з непарного числа ферміонів. Ферміони підпорядковуються статистиці Фермі-Дірака: в одному квантовому стані може знаходитись не більше однієї частинки (принцип Паулі).

Андрони – клас елементарних частинок, що вступають у сильну взаємодію. Андрони мають квантові числа, що зберігаються в процесах сильної взаємодії (дивність, зачарованість, чарівність та ін.). До андронів належать баріони та мезони.

Елементарних частинок, квазічастинок та гіпотетичних частинок відомо багато – кілька десятків.

Після відкриття ділимості атома, атомного ядра та відкриття електронів вважалося, що елементарні частинки неділимі і являють найпростішими цеглинками світобудови. Але потім було відкрито, що елементарні частинки здатні перетворюватися, розпадатися, анігілювати. Тоді стало ясно, що світ збудований інакше, і самі елементарні частинки мають складну будову. Згідно найбільш вірогідної гіпотези – так званої «Найбільш консервативної теорії» (НКТ) (або як її ще називають «Стандартної моделі») елементарні частинки складаються з так званих кварків в різних комбінаціях: кварки та лептони є істинно елементарними частинками. Основні елементарні частинки приведені в табл. 4, кварки наведені в табл. 5. Кварки – фундаментальні частинки Стандартної моделі з зарядом кратним $e/3$, що не спостерігаються (чи не існують) у вільному стані.

Таблиця 5. Кварки.

Символ	Назва		Заряд	Маса
Перше покоління				
d	нижній	down	- 1/3	4,79 МэВ/c ²
u	верхній	up	+ 2/3	2,01 МэВ/c ²
Друге покоління				
s	дивний	strage	- 1/3	95 МэВ/c ²
c	зачаровний	charm	+ 2/3	1,8 ГэВ/c ²
Третє покоління				
b	чарівний	beaty	- 1/3	4,5 ГэВ/c ²
t	істинний	truth	+ 2/3	171 ГэВ/c ²

Таблиця 6. Кварковий склад деяких елементарних частинок згідно Найбільш консервативної теорії.

Частинка		Частинка	
Назва	Кварковий склад	Назва	Кварковий склад
p	uud	Λ_b^0	udb
n	udd	Λ_t^+	udt
Δ^{++}	uuu	Σ^+	uus
Δ^+	uud	Σ^-	dds
Δ^0	udd	Σ^0	uds
Δ^-	ddd	Ξ^0	uss
Λ^0	uds	Ξ^-	dss
Λ_c^+	udc	Ω^-	sss
π^0	$\bar{u}u / d\bar{d}$	ρ^0	$\bar{u}u / d\bar{d}$
π^+	$\bar{u}d$	ρ^+	$\bar{u}d$
π^-	$d\bar{u}$	ρ^-	$d\bar{u}$
K^+	$\bar{u}s$	K^0	$d\bar{s}$

Кварки є точковими частинками до масштабу $0,5 \cdot 10^{-19}$ м, що у 20 000 разів менше розмірів протона. Згідно сучасної теорії є 6 різновидностей кварків – 6 ароматів. Кварки ще мають внутрішню притаманну їм характеристику, яку назвали «колір». Кожному кварку відповідає антикварк з протилежними квантовими числами. У силу невідомих досі причин кварки групуються у три покоління. У кожному поколінні один кварк має заряд - 1/3, а інший + 2/3. Кварки беруть участь у сильних, слабких, електромагнітних та гравітаційних взаємодіях. Сильні взаємодії (обмін глюоном) можуть змінювати колір кварка, але не його аромат. Слабкі взаємодії можуть навпаки – змінювати аромат, але не колір. Незвичайні властивості сильної взаємодії призводять до того, що кварк не може віддалитися на суттєву відстань від інших кварків, а значить кварки не можуть існувати у вільному стані. Це явище отримало назву конфайнмент. Є гіпотеза, що кварки в свою чергу складаються з ще менших частинок. Ці гіпотетичні частинки були названі преони. Зрозуміло, що всі взаємодії якось пов'язані, матерія та енергія є різновидністю чогось одного, простір і час якось пов'язані між собою. Щоб пояснити фундаментальні основи світобудови розробляється Теорія Великого Об'єднання (ТВО), яка поки що не створена.

Ще одна теорія, яка пояснює світобудову – це **Теорія Струн**. Згідно цієї теорії лептони та кварки складаються з дуже тонких струн, які в мільярди разів менші за елементарні частинки. Струни коливаються по різному і в залежності від цих коливань утворюються ті чи інші частинки чи квазічастинки. Самі струни є видозміною частопростору.

Теорія Струн – напрям теоретичної фізики, що вивчає динаміку взаємодії не точкових частинок, а одновимірних

протяжних об'єктів, так званих квантових струн. Теорія струн поєднує в собі ідеї квантової механіки і теорії відносності, тому на її основі, можливо, буде побудована майбутня теорія квантової гравітації.

Теорія струн ґрунтується на гіпотезі, що усі елементарні частинки та їхні фундаментальні взаємодії виникають в результаті коливань і взаємодій ультрамікроскопічних квантових струн на масштабах порядку довжини Планка 10^{-35} м. Цей підхід, з одного боку, дозволяє уникнути таких труднощів квантової теорії поля, як перенормування, а з іншого дає змогу для глибшого погляду на структуру матерії та часопростору. Квантова теорія струн виникла на початку 1970-х років в результаті осмислення формул Габріеле Венеціано, пов'язаних зі струнними моделями будови адронів. Середина 1980-х і середина 1990-х ознаменувалися бурхливим розвитком теорії струн: очікувалося, що найближчим часом на основі теорії струн буде сформульована так звана «єдина теорія» або «теорія всього», пошукам якої Ейнштейн безуспішно присвятив десятиліття. Але попри математичну побудову і цілісність теорії, поки не знайдені варіанти експериментального підтвердження теорії струн. Теорія, що виникла для опису адронної фізики, але не цілком підійшла для цього, опинилася у свого роду експериментальному вакуумі опису всіх взаємодій.

Одна з основних проблем при спробі описати процедуру редукції струнних теорій з розмірності 26 або 10 вимірів у низькоенергетичну фізику розмірності 4 виміри полягає у великій кількості варіантів компактифікацій додаткових вимірів на многовиди Калабі-Яу і на орбівиди, які, ймовірно, є окремими граничними випадками просторів Калабі-Яу. Велике число можливих розв'язків з кінця 1970-х і початку 1980-х років створило проблему, відому під назвою «проблема ландшафту», у зв'язку з чим деякі

науковці сумніваються, чи заслуговує Теорія Струн статусу наукової. Попри ці труднощі, розробка Теорії Струн стимулювала розвиток математичних формалізмів, переважно алгебричної і диференціальної геометрії, топології, а також дозволила глибше зрозуміти структуру теорій квантової гравітації, які їй передували. Розвиток теорії струн триває і є надія, що ті елементи струнних теорій, яких бракує, і відповідні явища будуть знайдені в найближчому майбутньому, зокрема в результаті експериментів на Великому адронному колайдері.

Якби існував явний механізм екстраполяції струн у низькоенергетичну фізику, то теорія струн зобразила б нам усі фундаментальні частинки з їхніми взаємодіями у вигляді обмежень на спектри збуджень нелокальних одновимірних об'єктів. Характерні розміри компакфікованих струн надзвичайно малі, близько 10^{-33} см (порядку планківської довжини), тому вони недоступні експериментальному спостереженню. Аналогічно до коливань струн музичних інструментів спектральні складові струн можливі тільки для певних частот (квантових амплітуд), які за формулою $E=mc^2$ відповідають у спостережуваному світі масам частинок, в ролі яких проявляються коливання струн. Параметром, аналогічним частоті осцилятора, для струни є квадрат маси.

Несуперечливі і самоузгоджені квантові теорії струн можливі лише в просторах вищої розмірності (понад чотири, враховуючи розмірність, пов'язану з часом). У зв'язку з цим у струнній фізиці відкритим є питання про розмірність часопростору. Те, що у макроскопічному (безпосередньо спостережуваному) світі додаткові просторові виміри не спостерігаються, пояснюється в струнних теоріях одним з двох можливих механізмів: компакфікація цих вимірів – скручування до розмірів порядку довжини Планка, або локалізація всіх частинок

багатовимірного Всесвіту (Мультивсесвіту) на чотиривимірному світовому листі, який і являє собою спостережувану частину Мультивсесвіту. Передбачають, що вищі розмірності можуть проявлятися у взаємодіях елементарних частинок за високих енергій, проте досі експериментальні вказівки на такі прояви відсутні.

При побудові теорії струн розрізняють підхід первинного і вторинного квантування, що оперує поняттями струнного поля – функціоналу на просторі петель, подібно до квантової теорії поля. У формалізмі первинного квантування математичними методами описується рух пробної струни у зовнішніх струнних полях, при цьому не виключається взаємодія між струнами, у тому числі розпад і об'єднання струн. Підхід первинного квантування зв'язує теорію струн зі звичайною теорією поля на світовій поверхні.

Найреалістичніші теорії струн як обов'язковий елемент включають суперсиметрію, тому такі теорії називаються суперструнними. Набір частинок і взаємодій між ними, що спостерігається за відносно низьких енергій, практично відтворює структуру стандартної моделі у фізиці елементарних частинок, причому багато властивостей стандартної моделі знаходять витончене пояснення в рамках суперструнних теорій. Проте досі немає принципів, за допомогою яких можна було б пояснити ті або інші обмеження струнних теорій, щоб отримати деяку подібність до стандартної моделі.

У середині 1980-х років Майкл Грін і Джон Шварц дійшли висновку, що суперсиметрію, яка є центральною ланкою теорії струн, можна включити в неї не одним, а двома способами: перший – це суперсиметрія світової поверхні струни, другий – часопросторова суперсиметрія. У своїй основі ці способи введення суперсиметрії зв'язують методи конформної теорії поля зі стандартними методами

квантової теорії поля. Технічні особливості реалізації цих способів введення суперсиметрії зумовили виникнення п'яти різних теорій суперструн — типу I, типів II-A та II-B, і двох гетеротичних струнних теорій. Сплеск цікавості до теорії струн, який виник внаслідок цього, названо «першою суперструнною революцією». Усі ці моделі формулюються в десятивимірному часопросторі, проте розрізняються за струнними спектрами і калібрувальними групами симетрії. Закладена в 1970-х і розвинена в 1980-х роках конструкція одинадцятивимірної супергравітації, а також незвичайні топологічні двоїстості фазових змінних у теорії струн у середині 1990-х призвели до «другої суперструнної революції». З'ясувалося, що усі ці теорії, насправді, тісно пов'язані одна з одною завдяки певним дуальностям. Було висловлено припущення, що усі п'ять теорій є різними граничними випадками єдиної фундаментальної теорії, що дістала назву M-теорії. Нині ведуться пошуки адекватної математичної мови для формулювання цієї теорії.

Струни як фундаментальні об'єкти були спочатку введені у фізику елементарних частинок для пояснення особливостей будови адронів, зокрема піонів.

У 1960-х роках виявлено залежність між спіном адрону і його масою (графік Чу-Фраучі). Це спостереження призвело до створення теорії Редже, в якій різні адрони розглядалися не як елементарні частинки, а як різні прояви єдиного протяжного об'єкту – реджеона. У подальші роки зусиллями Габріеле Венеціано, Йоїтіро Намбу, Холгера Бех Нільсена і Леонарда Сасскінда виведено формулу для розсіювання реджеонів і дано струнну інтерпретацію явищ, що протікають при цьому.

1968 року Габріеле Венеціано і Махіко Судзукі при спробі аналізу процесу зіткнень пі-мезонів (піонів) виявили, що амплітуда парного розсіювання високоенергетичних піонів дуже точно описується однією з бета-функцій,

введених Леонардом Ейлером 1730 року. Пізніше було встановлено, що амплітуду парного піонного розсіювання можна розкласти в нескінченний ряд, початок якого збігається з формулою Венеціано-Судзукі.

1970 року Йойтіро Намбу, Тецуо Гото, Холгер Бех Нільсен і Леонард Сасскінд висунули ідею, що взаємодія між піонами під час зіштовхування виникає внаслідок того, що піони сполучає «нескінченно тонка нитка, яка коливається». Вважаючи, що ця «нитка» підкоряється законам квантової механіки, вони вивели формулу, яка збігається з формулою Венеціано-Судзукі. Таким чином, з'явилися моделі, в яких елементарні частинки постають у вигляді одновимірних струн, які вібрують на визначених нотах (частотах).

З настанням ери квантової хромодинаміки наукова спільнота втратила цікавість до теорії струн в адронній фізиці аж до 1980-х років.

До 1974 року стало зрозуміло, що струнні теорії, ґрунтовані на формулах Венеціано, реалізуються в розмірностях простору понад 4 виміри: модель Венеціано і модель Шапіро-Вірасоро (S-V) в розмірності 26 вимірів, а модель Рамона-Нев'є-Шварца (R-NS) в 10 вимірів, і всі вони передбачають тахіони. Швидкість тахіонів перевищує швидкість світла у вакуумі, а тому їх існування суперечить принципу причинності, який, у свою чергу, порушується в мікросвіті. На даний момент вважається прийнятнішим не використовувати ідею тахіонів при побудові фізичних теорій. Вирішення проблеми тахіонів ґрунтується на роботах з часопросторової глобальної (незалежної від координат) суперсиметрії Весса-Зуміно (1974 рік). 1977 року Гліюцці, Шерк і Олів (GSO проекція) ввели в модель R-NS спеціальну проекцію для струнних змінних, яка дозволила усунути тахіон і по суті давала суперсиметричну струну. 1981 року Гріну і Шварцу вдалося описати GSO

проекцію в термінах D-вимірної суперсиметрії і трохи пізніше ввести принцип усунення аномалій у теоріях струн.

1974 року Джон Шварц і Жоель Шерк, а також незалежно від них Таміакі Йонея, вивчаючи властивості деяких струнних вібрацій, виявили, що вони в точності відповідають властивостям гіпотетичної частинки – кванта гравітаційного поля, яка називається гравітоном. Шварц і Шерк стверджували, що теорія струн спочатку зазнала невдачі через те, що фізики недооцінили її масштаб. На основі цієї моделі була створена теорія бозонних струн, що як і раніше залишається першим варіантом теорії струн, який викладають студентам. Ця теорія формулюється в термінах дії Полякова, за допомогою якої можна передбачати рух струни в часопросторі. Процедура квантування дії Полякова призводить до того, що струна може вібрувати різними способами і кожен спосіб її вібрації генерує окрему елементарну частинку. Маса частинки і характеристики її взаємодії визначаються способом вібрації струни, або своєрідною «нотою», яка витягується зі струни. Гама, що виходить таким чином, називається спектром мас теорії струн.

Первинні моделі включали як відкриті струни, тобто нитки, що мають два вільні кінці, так і замкнуті, тобто петлі. Ці два типи струн поведуться по-різному і генерують два різні спектри. Не всі сучасні теорії струн використовують обидва типи, деякі обмежуються тільки замкнутими струнами.

Теорія бозонних струн не позбавлена проблем. Передусім, вона має фундаментальну нестабільність, яка припускає розпад самого часопростору. Крім того, як впливає з її назви, спектр частинок обмежується тільки бозонами. Попри те, що бозони є важливим інгредієнтом світобудови, Всесвіт складається не лише з них. Також вона передбачає уявну частинку з негативним квадратом маси —

тахіон. Дослідження того, яким чином можна включити в спектр теорії струн ферміони, привело до поняття суперсиметрії — теорії взаємозв'язку бозонів і ферміонів, яка тепер має самостійне значення. Теорії, що включають ферміонні вібрації струн, називаються суперструнними теоріями.

1996 року струнні теоретики Ендрю Стромінджер і Кумрун Вафа, спираючись на більше ранні результати Саскінда і Сена, опублікували роботу «Мікроскопічна природа ентропії Бекенштейна і Хокінга». У цій роботі Стромінджеру і Вафі вдалося використати теорію струн для знаходження мікроскопічних компонентів певного класу чорних дір, а також для точного обчислення внесків цих компонентів в ентропію. Робота була ґрунтована на застосуванні нового методу, що частково виходить за рамки теорії збурень, яку використовували в 1980-х і на початку 1990-х років. Результат роботи в точності збігається з прогнозами Бекенштейна і Хокінга, зробленими більш ніж за двадцять років до цього.

Реальним процесам утворення чорних дір Стромінджер і Вафа протиставили конструктивний підхід. Суть в тому, що вони змінили точку зору на утворення чорних дір, показавши, що їх можна конструювати шляхом складання в один механізм точного набору бран, відкритих під час другої суперструнної революції.

Стромінджер і Вафа змогли обчислити число перестановок мікроскопічних компонентів чорної діри, при яких загальні спостережувані характеристики, наприклад маса і заряд, залишаються незмінними. Тоді ентропія цього стану за визначенням рівна логарифму отриманого числа — числа можливих мікростанів термодинамічної системи. Принаймні, для класу екстремальних чорних дір Стромінджеру і Вафі вдалося знайти застосування теорії

струн для аналізу мікроскопічних компонентів і точного обчислення відповідної ентропії.

Це відкриття виявилось важливим і переконливим аргументом на підтримку теорії струн. Розробка теорії струн досі залишається занадто грубою для прямого і точного порівняння з експериментальними результатами, наприклад, з результатами вимірів мас кварків або електрона. Теорія струн, проте, дає перше фундаментальне обґрунтування давно відкритої властивості чорних дір, неможливість пояснення якого багатьох років гальмувала дослідження фізиків, що працювали з традиційними теоріями. Навіть Шелдон Глешоу, Нобелівський лауреат з фізики і переконаний супротивник теорії струн у 1980-тих роках, признався в інтерв'ю 1997 року, що «коли струнні теоретики говорять про чорні діри, йдеться ледве чи не про спостережувані явища, і це вражає».

Під **браною** тут розуміється багатовимірний фізичний об'єкт, який знаходиться в просторі більшої розмірності. Брани введено в теорію суперструн для узагальнення на багатовимірний випадок поняття суперчастинки. Змінна p вказує на кількість вимірів у брані. Так, 0-брана – точка, 1-брана – струна, 2-брана – мембрана і т. д. У теорії Рандалл-Сандрама (1999) чотиривимірний Всесвіт, в якому ми живемо, вважається браною, зануреною в простір більшої розмірності. Серед фундаментальних фізичних взаємодій тільки гравітаційна може частково поширюватись між бранами і забезпечувати взаємодію різних бран.

Античастинки – це частинки двійники інших елементарних частинок, що мають ту саму масу, спін, але відрізняються від них протилежними іншими характеристиками – електричним зарядом, кольоровим зарядом, баріонними та лептонними квантовими числами.

Існування античастинок було передбачено Полем Адрієном Морісом Діраком (1902 – 1984).

Три покоління матерії (ферміони)				
	I	II	III	
маса спокою→	2.4 MeV	1.27 GeV	171.2 GeV	0
електричний заряд→	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	0
спін→	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1
назва→	u верхній	c зачарований	t істинний	γ фотон
	4.8 MeV	104 MeV	4.2 GeV	0
	$-\frac{1}{3}$	$-\frac{1}{3}$	$-\frac{1}{3}$	0
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1
Кварки	d нижній	s дивний	b чарівний	g глюон
	<2.2 eV	<0.17 MeV	<15.5 MeV	91.2 GeV
	0	0	0	0
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1
	ν_e електронне нейтрино	ν_μ мюонне нейтрино	ν_τ тау-нейтрино	Z^0 Z-бозон
	0.511 MeV	105.7 MeV	1.777 GeV	80.4 GeV
	-1	-1	-1	± 1
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1
Лептони	e електрон	μ мюон	τ тау	W^\pm W-бозон

Калібрувальні бозони (переносники взаємодії)

Рис. 16. Істинно елементарні частинки, з яких збудований Всесвіт, згідно до Стандартної моделі: різновидностей кварків, шість різновидностей лептонів і чотири різновидності бозонів.

Перша античастинка – позитрон була відкрита у 1932 році. Речовина, у якій частинки замінені на античастинки, називається **антиречовиною**. При взаємодії частинок з античастинками, речовини з антиречовиною відбувається анігіляція – повне перетворення речовини в енергію. При цьому енергія виділяється у вигляді γ -квантів. І навпаки,

якщо порожнечі дати певну енергію, енергія перетворюється в речовину – з’являється пара – частинка і античастинка. Чому Всесвіт який ми спостерігаємо складається з речовини, а не з антиречовини – одна з найбільших загадок Всесвіту.

Основні закони мікросвіту

Мікросвіт, в якому відбуваються ядерні реакції і реакції елементарних частинок, існує за своїми законами. Ось деякі з основних законів мікросвіту:

- 1) Закон збереження баріонів. У замкненій системі різниця повного числа баріонів і повного числа антибаріонів зберігається незмінною.
- 2) Закон збереження лептонів. У замкненій системі різниця повного числа лептонів і повного числа антилептонів зберігається незмінною.
- 3) Закон збереження маси-енергії. У замкненій системі сумарна маса-енергія зберігається незмінною. Тут важливо зрозуміти такий аспект: маса може перетворюватись в енергію, а енергія може перетворюватись у масу.
- 4) Закон збереження повного імпульсу. У замкненій системі сумарний повний імпульс лишається незмінний.
- 5) Закон збереження заряду. У замкненій системі сумарний заряд лишається незмінний.
- 6) Закон збереження спіну. У замкненій системі сумарне спінове число лишається незмінним.
- 7) Закон збереження дивності. У замкненій системі сумарне число дивності лишається незмінним.
- 8) Закон збереження симетрії (для слабких взаємодій не виконується). Якщо всі елементи реакції змінити на їх дзеркальне відображення, то реакція буде мати місце.

- 9) Закон інваріантності часу. Якщо напрямок вектору часу змінити на прямо протилежний, то реакція буде мати місце.
- 10) Закон збереження зачарованості (шарму). У замкненій системі сумарне число зачарованості (шарму) лишається незмінним.

ЛЕКЦІЯ IV. ФІЗИЧНІ ПАРАМЕТРИ РАДІОБІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Головні радіометричні параметри

- 1) **Число частинок N** – число випромінених, перенесених або поглинутих частинок опроміненим об'єктом. Безрозмірна величина.
- 2) **Енергія іонізуючого випромінювання E** (без врахування енергії спокою частинок); $[E] = \text{Дж}$

- 3) **Потік іонізуючих частинок J_p**

$$J_p = dN / dt$$

dN – число іонізуючих частинок, що проходять через дану поверхню. dt – інтервал часу. $[J_p] = \text{с}^{-1}$

- 4) **Потік іонізуючого випромінювання J_r**

$$J_r = dE / dt$$

E – енергія іонізуючого випромінювання, що проходить через дану поверхню. t – час. $[J_r] = \text{Вт}$

- 5) **Флюенс іонізуючих частинок Φ_p**

$$\Phi_p = dN / dS$$

N – число іонізуючих частинок, що проникають через елементарну сферу, S – площа центрального перерізу цієї сфери. $[\Phi_p] = \text{м}^{-2}$

- 6) **Флюенс енергії іонізуючого випромінювання Φ_r**

$$\Phi_r = dE / dS$$

E – енергія іонізуючого випромінювання, що проникає через елементарну сферу, S - площа центрального перерізу цієї сфери.

$$[\Phi_r] = \text{Дж} / \text{м}^2$$

7) **Щільність потоку іонізуючих частинок ϕ_p**

$$\phi_p = d \Phi_p / dS$$

$$[\phi_p] = \text{с}^{-1} \text{м}^{-2}$$

8) **Щільність потоку іонізуючого випромінювання**

ϕ_r

$$\phi_r = d \Phi_r / dS$$

$$[\phi_r] = \text{Вт} / \text{м}^2$$

Дозиметричні величини і одиниці

1) **Експозиційна доза фотонного випромінювання**

$$D_{\text{exp}} = dQ / dm$$

Q – сумарний заряд всіх йонів одного знаку, утворених в повітрі, коли всі електрони й позитрони, звільнені фотонами в елементарному об'ємі повітря, повністю зупинились в повітрі; m – маса повітря. $[D_{\text{exp}}] = \text{Кл/кг}$. Позасистемна одиниця експозиційної дози – рентген (Р) пов'язана з системою СІ співвідношенням:

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

2) **Потужність експозиційної дози фотонного випромінювання:**

$$P_{\text{exp}} = D_{\text{exp}} / dt$$

$$[P_{\text{exp}}] = \text{А} / \text{кг}$$

Позасистемна одиниця – Р/с пов'язана з одиницею СІ:

$$1 \text{ Р} / \text{с} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ А} / \text{кг}$$

Для розрахунку потужності експозиційної дози на певній відстані від точкового джерела іонізуючого випромінювання використовують співвідношення:

$$P_{\text{exp}} = \Gamma A / r^2$$

Де Γ – повна гамма стала [Р / год], A – активність джерела [Бк], r – відстань від джерела до опроміненого об'єкту.

Повна гамма стала для різних радіоактивних ізотопів різна. Наприклад: для $\text{Na}^{22} - \Gamma = 12,56 \text{ Р / год}$, $\text{Cs}^{134} - \Gamma = 9,88 \text{ Р/год}$, $\text{Co}^{60} - \Gamma = 13,2 \text{ Р/год}$.

3) **Поглинута доза іонізуючого випромінювання:**

$$D_{\text{abs}} = dE / dm$$

E – середня енергія передана іонізуючим випромінюванням речовині у елементарному об'ємі; m – маса речовини у цьому об'ємі.

$$[D_{\text{abs}}] = \Gamma p = \text{Дж / кг}$$

Γp – Грей – одиниця поглинутої дози

4) **Потужність поглинутої дози іонізуючого випромінювання:**

$$P_{\text{abs}} = dD_{\text{abs}} / dt$$

$$[P_{\text{abs}}] = \Gamma p / \text{с}$$

Лінійне передавання енергії (ЛПЕ)

Потоки фотонів та частинок, проходячи крізь товщу речовини, ослаблюються. Це ослаблення еквівалентне ослабленню потоку енергії, що може кількісно характеризуватися похідною сумарної енергії фотонів і частинок за траєкторією руху. Іонізація і збудження атомів та молекул внаслідок проходження фотонів і заряджених частинок здійснюється не лише безпосередньо ними, а й під впливом вторинного випромінювання – фотоелектронів, комптонівських електронів, ядер віддачі. Δ -електрони, які виникають в результаті фотоефекту й комптонівського розсіювання, можуть мати значну кінетичну енергію, взаємодіючи з молекулами і атомами за тим же механізмом, що і первинне випромінювання, вони генерують вторинні електрони другого порядку, які в свою чергу спричиняють електрони третього порядку і т. д. Цей процес триватиме доти, доки не вичерпається енергія вторинних електронів до рівнів, менших за іонізаційний потенціал, після чого передавання енергії іонізуючого випромінювання речовині

припиняється. Основною величиною, що характеризує передавання енергії іонізуючого випромінювання атомам і молекулам речовини, є **лінійне передавання енергії (ЛПЕ)** – величина, що показує, яка кількість енергії була передана в актах взаємодії випромінювання і речовини на одиницю довжини треку.

$$\text{ЛПЕ} = dE / dx$$

$$[\text{ЛПЕ}] = \text{Дж} / \text{м}$$

Позасистемна одиниця вимірювання – еВ/нм.

Значення ЛПЕ для іонізуючих випромінювань різних типів істотно відрізняється. Наприклад: для γ -випромінювання при енергії випромінювання $E = 0,2 - 10$ МеВ ЛПЕ = 0,2 – 10 еВ/нм; для α -випромінювання при енергії випромінювання $E = 8$ МеВ ЛПЕ = 22 еВ/нм.

Рідкоіонізуючі та щільноіонізуючі випромінювання

Випромінювання з малим значенням ЛПЕ, яке індукує рідке розташування йонів, називають **рідкоіонізуючим** (наприклад, X-промені, γ -промені). Випромінювання з великим значенням ЛПЕ, яке індукує щільне розташування йонів, називають **щільноіонізуючим** (наприклад, α -промені, потік протонів).

Додаткові дозиметричні величини

- 1) **Відносна біологічна ефективність** випромінювання (ВБЕ) – коефіцієнт, який характеризує відносну ефективність дії радіації з різними значеннями ЛПЕ щодо певного біологічного ефекту.

$$\text{ВБЕ} = D_{st}/D_r$$

D_{st} – доза, взятих за стандарт променів, необхідна для індукування певного ефекту даної інтенсивності прояву;

D_r – доза променів іншого типу, потрібна для індукування того самого ефекту такої ж інтенсивності прояву.

Поняттю ВБЕ тотожне поняття **коефіцієнт якості іонізуючого випромінювання (КЯ).**

2) **Еквівалентна доза (D_{eq}):** $D_{eq} = D_p K_z$

D_p – поглинута доза;

K_z – коефіцієнт зважування – фенологічний коефіцієнт – показує, у скільки разів випромінювання даного типу ефективніше щодо біологічної дії порівняно з випромінюванням, дія якого береться за одиницю (рентгенівське або γ -випромінювання).

$[D_{eq}] = 1 \text{ Зв (Зіверт)} = \text{еквівалентній дозі, за якої добуток поглинутої дози на відповідний коефіцієнт зважування на тип випромінювання} = 1 \text{ Дж/кг.}$

3) **Ефективна доза $D_{ef} = D_p K_t$**

K_t – коефіцієнт зважування на тканину – безрозмірний коефіцієнт, що вказує відносний внесок тої чи іншої тканини у формування радіобіологічних ефектів усього організму. $[D_{ef}] = 1 \text{ Зв}$

4) **Еквівалентна ефективна доза: $D_{eef} = D_p K_t K_z$**

$K_t K_z = K_{ef}$ – величина різна для різних тканин:

Гонади $K_{ef} = 0,2$

Кістковий мозок $K_{ef} = 0,12$

Печінка $K_{ef} = 0,05$

Шкіра $K_{ef} = 0,01$

5) **Очікувана еквівалентна доза** – результат сумачії еквівалентних доз опромінення, які людина отримує за певний період життя. Ця величина є інтегралом по часу від потужності еквівалентної дози. Вимірюється у Зівертах.

6) **Очікувана ефективна доза** – результат інтегрування потужності ефективної дози по часу з тими самими часовими інтервалами, що й у випадку очікуваної еквівалентної дози. Вимірюється у Зівертах.

7) **Колективна еквівалентна доза** – кількісна оцінка опромінення певної популяції.

$$D_c = D_i N(D_i) dD_i$$

D_i – індивідуальна еквівалентна доза

N – число особин у популяції опромінених у дозі D_i

$$[D_c] = 10^4 \text{ особин Зв}$$

Колективна доза може нагромаджуватись протягом певного часу. Тоді її визначають:

$$D_{\text{ceq}} = \int P_{\text{ceq}}(t) dt$$

P_{ceq} – потужність колективної еквівалентної дози.

Способи передавання дози опроміненням об'єктам

- 1) гостре опромінення
- 2) гостре фракційне опромінення
- 3) нееквівалентне фракційне опромінення
- 4) хронічне опромінення з постійною потужністю дози
- 5) пролонговане опромінення зі змінною потужністю дози
- 6) пролонговане опромінення з постійною потужністю дози
- 7) пролонговане опромінення зі ступінчастим зростанням потужності дози
- 8) переривчасте опромінення

Класифікація потужностей доз опромінення

- 1) надвисокі – $10^{11} - 10^{13}$ сГр/хв;
- 2) високі – $10^2 - 10^6$ сГр/хв;
- 3) низькі – $10^{-1} - 10^2$ сГр/хв;
- 4) дуже низькі - $< 10^{-1}$ сГр/хв.

Дози внутрішнього опромінення

Внутрішнє опромінення – опромінення, що отримує середовище або організм внаслідок розпаду радіоактивних ізотопів, що містяться в ньому.

$$E = N_t E^*$$

E – енергія частинок;

E^* - середня енергія спектру частинок;

N_t – число атомів, що розпалися за час t

$$D_{t\text{ in}} = K N_t E^*$$

$D_{t\text{ in}}$ – доза внутрішнього опромінення за час t ;

K – коефіцієнт – для різного випромінювання – різний.

Загальна схема радіобіологічного ефекту

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

ЛЕКЦІЯ V. ТЕОРІЯ МІШЕНІ

Експоненціальні дозові залежності виживання клітин

Теорію мішені вперше створив і розробив Тимофєєв-Ресовський М. В. та науковці його школи. Суть теорії мішені полягає в тому, що в живих клітинах є унікальні життєвоважливі структури, функція яких не може бути нічим замінена, і якщо частинки чи квазічастинки іонізуючого випромінювання певну кількість разів влучають у цю структуру, то вона руйнується і клітина гине. Якщо не відбувається певна кількість влучань в цю унікальну структуру (мішень), то клітина ремонтує мішень

і виживає, і клітині, зрештою, байдуже є радіація чи немає. Теорія мішені була створена завдяки дослідженню дозових залежностей виживання клітин.

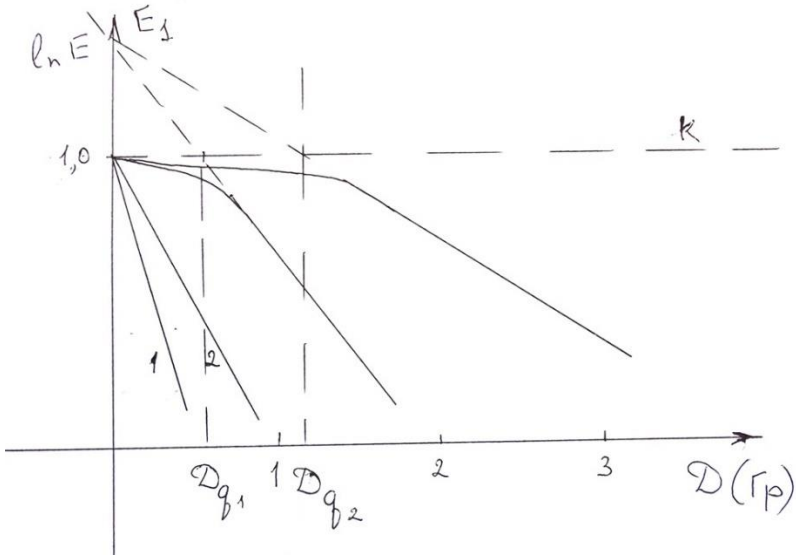


Рис. 17. Дозові залежності виживання клітин саркоми мишей. Шкала напівлогарифмічна. D – поглинута доза (в Грєях); E – виживання клітин; k – лінія контролю (100 % виживання клітин, відсутність опромінення); E_1 – екстраполяційне число – точка перетину екстраполяційних ліній з віссю ординат (екстраполяційне число залежить від ударності мішеней і числа мішеней, які необхідно вразити для радіобіологічної реакції); D_q – квазіпорогові дози (точки перетину екстраполяційної лінії з лінією контролю); 1 – α -промені; 2 – протонне випромінювання; правіше – γ -промені; ще правіше – X-промені. Криві дозових залежностей в напівлогарифмічній шкалі перетворюються в прямі лінії. Показано плече – частина кривої, де виживання

клітин близьке до 100 %, частина кривої, де дози опромінення менші квазіпорогової дози.

Більшість дозових залежностей виживання клітин є експоненціальними функціями. Це пояснюється тим, що ураження клітин спричинюється взаємодією гамма-фотонів або частинок зі структурами, інактивація яких супроводжується загибеллю клітини. Тобто першопричиною загибелі клітин є акт влучання частинки або фотона у відповідну її структуру, і ці влучання є випадковими, імовірнісними явищами.

Просторовий розподіл актів влучання (взаємодій випромінювання з речовиною), кожне з яких є незалежною подією, підпорядковується розподілу Пуасона. Це впливає з фізичної суті явища. Якщо для інактивації структури об'ємом v , від ушкодження якої залежить доля клітини, потрібно n актів влучання у цю структуру, то за рівнянням розподілу Пуасона імовірність влучань $P(n)$ за дози D становитиме:

$$P(n) = \frac{(vD)^n \cdot e^{-vD}}{n!}$$

Очевидно, якщо число влучань у чутливу структуру менше за n , тобто $n - 1$, то клітина не зазнає інактивації. Якщо V_0 – вихідна кількість клітин, які зазнали опромінення у дозі D ; N – кількість клітин, число влучань в які не досягло n , то дозова залежність виживання клітин має вигляд:

$$P = \frac{N}{N_0} = e^{-vD} \cdot \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(vD)^k}{k!}$$

При $n = 1$ ця формула набуває вигляду:

$$P = N/N_0 = e^{-vD}$$

Тоді кількість клітин, що вижили буде становити:

$$N = N_0 e^{-vD}$$

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

Принципи теорії мішені

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

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

Принципи теорії мішені базуються на таких **аксіомах**:

- 1) Передавання енергії іонізуючого випромінювання речовині характеризуються дискретністю і статичними особливостями просторового розподілу актив влучань.
- 2) Молекули або складні субклітинні структури, яким передається енергія випромінювання, що спричинюють їх ураження, мають неоднакове значення в життєдіяльності клітини.

Принцип влучання

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

Принцип мішені

Інактивація клітини відбувається лише за умови влучання в певні її ультраструктури. Не всі молекули і складні ультраструктури клітини рівнозначні в системі клітинних процесів. Справді, будь-яка клітина характеризується дуже істотною структурно-функціональною гетерогенністю, функціональні значення окремих компонентів клітини дуже відрізняються.

Принцип посилювача

Інактивація мішені досягається в акті передавання енергії випромінювання речовині, внаслідок чого молекули зазнають іонізації або збудження. На цей процес затрачається мізерна кількість енергії. І в той же час інактивація окремих структур клітини опосередковується множинними процесами, для реалізації яких потрібні набагато більші кількості енергії. Наявна неадекватність

масштабів ініціюючої і результативної події у разі дії іонізуючого випромінювання.

Основні поняття теорії мішені

- 1) **Подія влучання** – поглинання дискретної кількості енергії, яка реалізується в процесі іонізації або збудження молекули.
- 2) **Мішень** – або одиниця що реагує – молекула або надмолекулярна структура, ушкодження якої супроводжується проявом конкретного радіобіологічного ефекту, що є одиницею реакції. Найвиразнішою одиницею реакції є проліферативна загибель клітини.
- 3) **Місце дії** – ділянка мішені, в якій відбуваються зміни, зумовлені поглинанням енергії.
- 4) **Ефективний об'єм** – простір, що оточує мішень, у межах якого енергія, передана під час взаємодії випромінювання з речовиною, може мігрувати до мішені.

Унікальні та масові структури клітини

Мішенями можуть бути лише ті структури клітини, які мають унікальний характер. Під унікальністю структури розуміють те, що вона є єдиною в клітині й жодна інша структура не здатна компенсувати її функцію, крім того, вона не відтворюється по ходу метаболітичних процесів. Масові структури клітини – це багаторазово продубльовані структури, які можуть відтворюватись в клітинних процесах, а відтак, у разі їх часткової або повної загибелі вони знову з'являються внаслідок біогенезу. За теорією мішені ушкодження масових структур не може бути критичним для клітини, бо завдяки гомеостатичному характеру регуляції біосинтетичних процесів відбувається більш або менш швидке оновлення запасу втрачених

внаслідок опромінення молекул шляхом їх синтезу *de novo*. Білки, ліпіди, вуглеводи, різні кофактори та багато інших речовин виникають по ходу біосинтетичних процесів і синтезу їхніх молекул регулюються так, що у випадку виникнення дефіциту якоїсь із цих речовин, відповідно зростає інтенсивність їх синтезу. А значить, ушкодження цих масових структур не може серйозно позначитись на долі опроміненої клітини.

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

Якщо біогенез ушкодженої клітинної структури відбувається настільки повільно, що негативні явища, які ініціюються радіаційним впливом на зазначену структуру, можуть набути загрозливого для долі клітини розвитку, інактивація клітини може бути наслідком дії випромінювання на такі структури. Саме цим пояснюються причини негативного впливу на клітину ушкоджень мембран – плазмолемі і особливо ядерної мембрани. За малих швидкостей відтворення ці структури поводять себе у формуванні радіобіологічних реакцій як унікальні. У

випадку гальмування біосинтетичних процесів деякі компоненти клітини, що представлені обмеженим числом їхніх молекул, також можуть поводити себе як унікальні структури.

Ефективний об'єм мішені

Прологарифмувавши рівняння одноударної інактивації клітини, дістанемо такий вираз:

$$\ln(N/N_0) = -vD$$

Якщо виживання клітин внаслідок опромінення в певній дозі D^* зменшиться у e разів (де e – основа натурального логарифму), то:

$$\ln(1/e) = -vD^*$$

Оскільки $\ln(1/e) = -1$, то $vD^* = 1$, а значить:

$$v = 1/D^*$$

Оскільки $1/e = 0,37$, то в разі опромінення в дозі D^* виживання клітин становить 37 %. Дозу D^* називають D_{37} або D_0 .

Отже об'єм мішені у випадку її одноударності обчислюється за рівнянням:

$$v = 1/D_0$$

Теорію мішені логічно застосовувати до визначення розмірів реальних структур, що за своїми функціями мають бути мішенями, ураження яких супроводжується порушенням відповідної функції.

Якщо розміри мішені, які визначено за кривими залежностей доза-ефект та експериментально іншими методами, збігаються, то це, з одного боку, свідчить про евристичність теорії мішені, а з іншого – озброює новим методом структурного аналізу молекулярних і надмолекулярних структур клітини.

На прикладі різних об'єктів було показано, що значення об'єму мішені, визначені за допомогою теорії мішені і прямими вимірюваннями збігаються.

Роль опромінення ядра і цитоплазми в розвитку радіаційного враження клітини

Для експериментальної перевірки правильності твердження про те, що саме ушкодження ядра, а не цитоплазми є визначальним в ураженні клітини застосували два методи:

- 1) Використання дуже колімованих пучків іонізуючого випромінювання, яке розсіюється неістотно, а тому і є змога опромінити ядро, фокусуючи на ньому пучок випромінювання. Звісно, при цьому опромінюється шар цитоплазми між клітинною оболонкою ядром по шляху пучка випромінювання. У цих експериментах найчастіше використовували α -промені або дейтрони. Результати таких експериментів свідчать про те, що в процесі ушкодження клітини визначальним є саме опромінення ядра, а не окремих ділянок цитоплазми.
- 2) Дослідження клітин з **апопластидним геномом**. Такі геноми отримують шляхом об'єднання пластид – хлоропластів та мітохондрій (у дослідах з рослинними клітинами) з однієї клітини з ядром з іншої клітини. Пластиди мають кільцеві хромосоми, сукупність усієї системи пластид утворює пластидний геном – **пластом**. Під час опромінення клітин іонізуюча частинка або квант може потрапити на пластом. Проте внаслідок чисельності пластид геном окремої пластиди не є унікальним, бо повторюється в інших пластидах. Якщо апопластидний геном отримували шляхом об'єднання пластоми з опромінених клітин, а ядерного геному – з неопромінених клітин, то за зміною властивостей таких клітин можна оцінити внесок у радіаційне ураження клітини ушкоджень її пластоми і ядерного геному. Виявилося, що іонізуюче випромінювання найістотніше впливає на ядерний геном клітини. Проте проявляється також і дія випромінювання на клітину, зумовлена

радіаційним ураженням пластоми. Є спостереження, які свідчать про прямо пропорційну залежність радіочутливості клітини від співвідношення об'ємів ядра і цитоплазми.

Багатоударні мішені

Для ураження клітини може виявитися достатньо одного влучання в мішень. Такі мішені, інактивацію яких спричинює лише один акт передавання енергії, називають одноударними. Криві доза-ефект для клітини з одноударними мішенями є простими експонентами:

$$N/N_0 = e^{-vD}$$

Якщо для інактивації клітини потрібно більш ніж одне влучання в мішень, то такі мішені називаються багатоударними. Криві доза-ефект для клітин з багатоударними мішенями мають складніший вигляд і описуються функцією:

$$p = \frac{N}{N_0} = e^{-vD} \cdot \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(vD)^k}{k!}$$

Для клітин з двоударними мішенями залежність доза-ефект має такий вигляд:

$$N/N_0 = e^{-vD} (1 + vD)$$

Криві виживання клітин з багатоударними мішенями відрізняються від простої експоненти тим, що в області малих доз вони не є експонентами: у напівлогарифмічному масштабі крива виживання складається з двох частин – власне експоненти в області великих доз і криволінійного «плеча» в області малих доз.

Якщо екстраполювати експоненціальну частину кривої доза-ефект до перетину з віссю ординат, то точка

перетину позначить важливий параметр кривої – екстраполяційне число, значення якого відповідає ударності мішені.

Біологічний сенс багатоударності можна вбачати в ампліфікації генів, за активністю яких судять про інактивацію мішені. У випадку диплоїдних клітин, які мають подвійний набір хромосом, для інактивації необхідне влучання в обидві алелі гена, і тому мішені цих клітин – двоударні. Для гаплоїдних клітин характерні одноударні мішені.

Інактивація клітин з багатьма мішенями

Крім одно- і багатоударних мішеней існують складніші структури, від влучання в які залежить інактивація клітини. Існують багатомішенні моделі, для інактивації яких потрібно влучання не в одну мішень, а в кілька, число яких позначимо як n . При цьому кожна з цих мішеней може бути як одно- так і багатоударною. Біологічний зміст багатомішенності можна проілюструвати поліплоїдністю клітин (наявністю в клітині кількох геномів). Тест-реакція згідно з моделлю багатомішенності проявляється за умов відповідного числа влучань у кожен з n мішеней. У випадку одноударності кожної з мішеней для інактивації клітини має здійснитися по одному акту влучань у кожен з n мішеней. У цьому випадку частота інактивацій клітин характеризується таким рівнянням:

$$N/N_0 = 1 - (1 - e^{-vD})^n$$

За високих значень доз це рівняння набуває такого вигляду:

$$N/N_0 = n e^{-vD}$$

Прологарифмувавши вираз, дістанемо:

$$\ln(N/N_0) = \ln(n - vD)$$

З цього рівняння слідує, що у напівлогарифмічному масштабі екстраполяція прямолінійної частини кривої доза-

ефект перетинає вісь ординат у точці, значення якої рівне числу мішеней. Точка перетину експоненціальної ділянки дозової кривої з віссю абсцис позначає **квaziпорогову дозу** D_q – параметр, що характеризує розмір «плеча» кривої. Оскільки опромінення в дозах, що належать до «плеча», не зменшує виживання клітин, то в цих дозах $V/V_0 = 1$.

Звідси слідує:

$$\ln 1 = \ln n - v D_q$$

$$\ln n = v D_q$$

$$D_q = \ln n / v$$

Але $v = 1/D_0$, тому: $D_q = D_0 \ln n$

Значення D_q пов'язане з D_0 та з числом мішеней.

Число мішеней можна обчислити за такою формулою:

$$n = e^{D_q D_0}$$

Для щільноіонізуючого випромінювання влучання в мішень може супроводжуватися кількома актами передавання енергії в межах мішені, і тому у випадку опромінення нейтронами крива доза-ефект не має «плеча». Збільшення ЛПЕ внаслідок опромінення супроводжується перетворенням кривої з «плечем» на просту експоненту. Наявність «плеча» в кривій дозової залежності виживання може пояснюватися не тільки багатоударністю або багатомішенністю клітин, а й іншими причинами. Так, якщо за не дуже високих доз опромінення клітина здатна ліквідувати наслідки первинних ушкоджень мішені, то на дозовій кривій виживання з'являється «плече». За умови відновлення клітин від ураження внаслідок опромінення в малих дозах, коли кількість молекулярних ушкоджень незначна, виживання може зберігатися на рівні неопромінених клітин до такої межі дози, за якої буде вичерпана здатність клітини усувати ушкодження. У випадку подальшого зростання дози, відновлення клітин від ушкоджень уже не впливає на форму кривої доза-ефект і ця крива перетворюється на чисту експоненту. «Плече» на

кривій доза-ефект відображає відновлення клітин від ушкоджень, і доза D_q і екстраполяційне число кількісно характеризують інтенсивність процесу післярадіаційного відновлення. Процес відновлення клітинних унікальних структур від радіаційних ушкоджень називають **репарацією**.

Таким чином, параметри D_q і екстраполяційне число мають подвійне тлумачення: з одного боку вони відображають ударність мішені або кількість мішеней, в які необхідно передати енергію, щоб інактивувати клітину, а з іншого – трактуються як кількісна характеристика репарації. Ідентифікація природи «плеча» на кривій дозової залежності виживання клітин вимагає спеціальних досліджень, пов'язаних із з'ясуванням структури геному, а також із з'ясуванням механізмів репарації. Отже, як кількісну міру радіостійкості слід використовувати значення D_0 на експоненціальній частині кривої дозової залежності. Репараційні процеси підвищують виживання лише на обмеженому інтервалі доз опромінення.

Лінійно-квадратична функція виживання клітин

Молекулярно-біологічні механізми репарації клітини, відновлення її від радіаційних ушкоджень, є визначальними в розкритті природи радіостійкості клітин. Чисельними експериментальними даними підтверджено, що критичною подією в клітині, яка спричинює її проліферативну загибель, є утворення двониткового розриву ДНК. Дійсно, одониткові розриви ДНК ефективніше відновлюються і тому відіграють менш вагому роль у загибелі клітини.

Теоретично двониткові розриви ДНК виникають за двома механізмами:

- 1) під час проходження однієї зарядженої частинки або гамма-фотона крізь структуру молекули ДНК (тоді в

одному треці відбуваються розриви у двох опозитних нуклеотидах);

2) внаслідок зближеного розташування нуклеотидів, ушкоджених у двох треках.

Число двониткових розривів у першому випадку має бути прямо пропорційним значенню поглинутої дози – aD , в другому випадку, за законами статистики – квадрату дози – bD^2 (a і b – коефіцієнти, що характеризують імовірність формування подвійного розриву ДНК).

Середнє число n подвійних розривів ДНК (ПР) у випадку опромінення в дозі D становитиме:

$$n = aD + bD^2$$

Беручи до уваги те, що влучання в мішень під час опромінення популяції клітин підлягають розподілу, визначимо імовірність P проліферативної загибелі, яка залежить від числа подвійних розривів у ДНК:

$$P = N/N_0 = \exp[-(aD + bD^2)]$$

У напівлогарифмічному масштабі дозова крива, яка описується цим рівнянням, не є прямолінійною і називається лінійно-квадратичною. Хоча криві виживання в цьому випадку відрізняються від експонент, проте в їхній основі лежать уявлення теорії мішені.

Цитоскелет як мішень у випадку дії іонізуючого випромінювання

У будь-якій еукаріотичній клітині виявляються надмолекулярні структури білкової природи, що утворюють мережу з упорядкованих паличкоподібних елементів – мікротрубочок. Систему мікротрубочок називають цитоскелетом. Цитоскелет – це доволі динамічна структура, яка виконує низку функцій у клітині, а саме: під час поділу утворює систему, яка бере участь у розподілі хромосом між дочірніми клітинами; впорядковує рух цитоплазми; підтримує форму клітини, тощо. У еукаріот

цитоскелет є і в цитоплазмі і в ядрі, де він утворює ядерний матрикс, до якого в інтерфазі приєднуються петлі хроматину. Залежно від взаємодії ядерного матриксу і хроматину здійснюються процеси транскрипції. Реанжирування цитоскелету здійснюється самоскладанням спеціальних білкових молекул α - і β -тубулінів. Полімеризація і деполімеризація (руйнування) тубулінів забезпечують підтримання динамічної структурної рівноваги цитоскелету. За загальним об'ємом цитоскелет становить досить вагому структуру клітини, тому в разі опромінення іонізуючою радіацією імовірність влучань може бути великою. Проте цитоскелет не є унікальною структурою клітини, бо його складові субодиниці синтезуються і у випадку безперервного впливу радіації на цитоскелет «вмикається» механізм відновлення цієї системи клітини – синтез субодиниць та їх самоскладання в цитоскелеті, що активно функціонує.

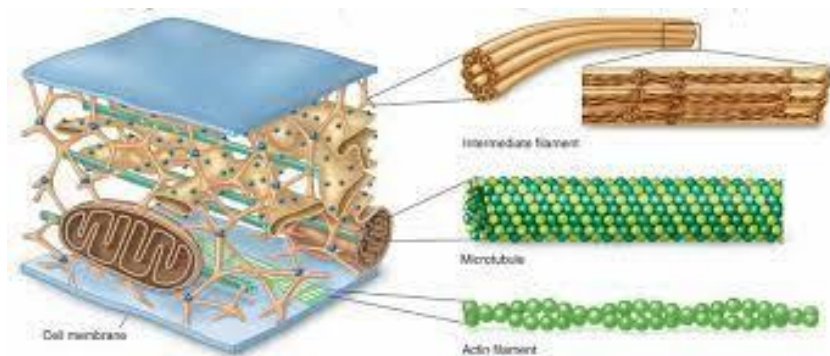


Рис. 18. Цитоскелет. Схема.

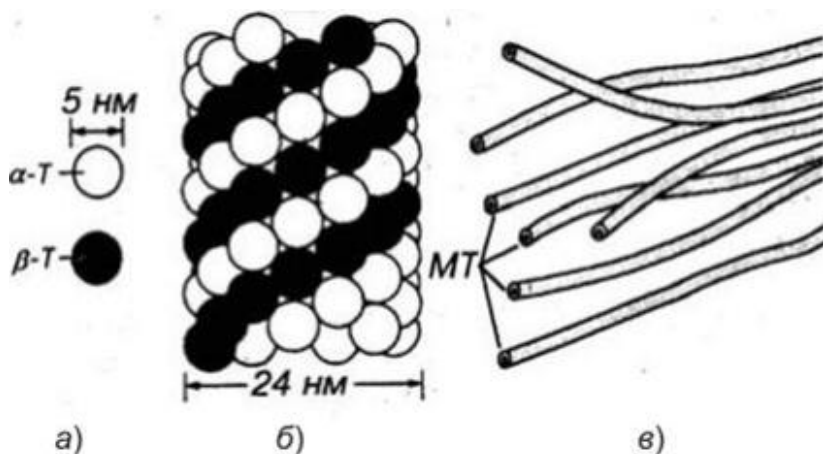


Рис. 19. Будова мікротрубочок – елементів цитоскелету. а – мономери тубулінів, що утворюють мікрофіламенти; б – мікротрубочка; в – пучок мікротрубочок.

Проте за високих доз опромінення диференційованих клітин їх дезактивація може стати наслідком ушкодження цитоскелету, який у цьому випадку виконує роль мішені.

Структурно-метаболична теорія

На ранніх етапах становлення радіобіології, коли ще не набули розвитку ні молекулярна біологія, ні цитогенетика, застосування концепцій теорії мішені для з'ясування можливих механізмів радіобіологічних ефектів зумовило формування таких уявлень, які значно випереджали відкриття, зроблені в наступні роки. Це стосується головної доктрини сучасної молекулярної біології про унікальність ДНК та про репарацію її від молекулярних ушкоджень. Евристичні потенції теорії мішені надавали їй беззаперечної ваги як методу досліджень. Водночас із розвитком теорії мішені тривали

радіобіологічні дослідження, які базувалися на суто експериментальних підходах у розкритті ушкоджень хромосомного апарату клітини та фізіологічних змін, які супроводжують опромінення організму. Формалізовані концепції теоретичної радіобіології певною мірою є самодостатніми і тому не завжди спонукають до розкриття предметної сутності процесів, які відбуваються в клітинах, тканинах, організмах, що зазнають опромінення. У формалізованих концепціях обмежуються думкою про те, що у формуванні відповіді організму на опромінення має місце інтеграція стохастичних поклітинних ефектів у дискретному прояві окремих ушкоджень до рівня променевої реакції детерміністичного характеру **радіаційного синдрому** в усій різноманітності його проявів. Конкретизація механізмів формування радіаційного синдрому в молекулярно-біологічних, біохімічних та фізіологічних дослідженнях процесів, причетних до реалізації початкових ушкоджень клітини, свого часу відбувалися незалежно від теорії мішені, і це започаткувало розробку альтернативних концепцій радіобіології. Радіобіолог Кузін О. М. створив теорію, яка отримала назву структурно-метаболітичної теорії. В основу цієї теорії покладено принцип багатофакторності як головної причини формування радіобіологічних ефектів. Принципом багатофакторності заперечується унітарний підхід, згідно з яким визначальним у формуванні радіобіологічного ефекту є один механізм – ураження мішені. Влучання в мішень структурно-метаболітична теорія пояснює як фізичний процес індукції різноманітних початкових молекулярних ушкоджень не тільки унікальних структур – неампліфікованих генів, а й масових структур клітини – мембран, білкових молекул, вітамінів, різних кофакторів, речовин фенольної групи та ін. Внаслідок ушкодження масових структур порушуються метаболітичні

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

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

Одне з основних положень структурно-метаболітичної теорії полягає в тому, що розвиток радіобіологічного ефекту відображає спільний вплив розладу метаболічних процесів, ушкоджень біоенергетичних систем, мембран та розладу систем клітинної регуляції. Імовірнісний характер радіобіологічних ефектів структурно-метаболітична теорія пов'язує не з імовірністю влучання в певні ультраструктури клітини, а з імовірністю різних нетипових для норми взаємодій у деформованій мережі метаболітичних процесів опроміненої клітини. Під час досліджень розвитку радіобіологічних реакцій клітин і багатоклітинних

організмів окреслюються аспекти, які свідчать про певну адекватність тих або інших концепцій теоретичної радіобіології в їх несуперечній доповнюваності. Ця несуперечність пов'язана з багатоетапністю розвитку променевого ураження клітини.

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

ЛЕКЦІЯ VI. РАДІОЛІЗ

Перетворення молекул внаслідок опромінення

Радіоліз – це хімічні перетворення молекул речовин під впливом іонізуючого випромінювання. Розпочинається радіоліз під час збудження або іонізації молекул у тріці заряджених частинок чи δ -електронів, що виникають на шляху високоенергетичних фотонів. Подальші перетворення іонізованих і збуджених молекул істотно залежать від хімічних властивостей речовин, їхнього агрегатного стану, наявності інших сполук у середовищі, наявності і концентрації кисню, рН середовища, концентрації речовин, типу розчинника, температури і т. д.

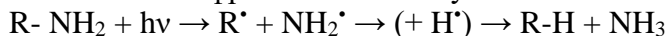
Нестабільні хімічні форми, які виникають внаслідок взаємодії молекул і атомів з іонізуючим випромінюванням, зазнають хімічних перетворень, що можуть

супроводжуватись появою нових нестабільних форм. Останні зазнають подальших перетворень і цей процес триватиме доти, доки не з'являться стабільні сполуки. Така багатостадійність індукованих опроміненням хімічних процесів дає підстави виділяти продукти радіолізу першого, другого і наступних поколінь. Щоб утворилися стабільні молекули, мають відбутися перебудови електронних конфігурацій або в самих іонізованих і збуджених молекулах, або внаслідок їх взаємодій між собою та з іншими молекулами. Реакції, які відбуваються з моменту появи первинних активних форм до утворення кінцевих стабільних молекул, називається процесом перенесення енергії внаслідок прямої дії іонізуючого випромінювання. Перенесення енергії здійснюється в реакціях кількох типів:

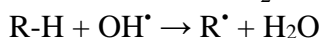
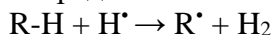
- 1) міграції низькомолекулярних вільних радикалів;
- 2) внутрішньомолекулярної та міжмолекулярної міграції енергії збудження;
- 3) термомюнісценції – висвічування збудженими молекулами фотонів видимого діапазону.

Виділяють такі механізми перетворень нестабільних хімічних форм, що з'являються в первинних процесах радіолізу:

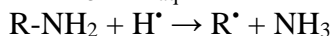
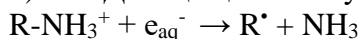
- 1) Реакції приєднання водню до вільнорадикальних сайтів опромінених молекул, які зазнали відщеплення NH_2 або невеликих фрагментів молекули:



- 2) Реакції відщеплення водню з утворенням вільного радикала:



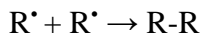
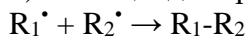
- 3) Дисоціація молекули:



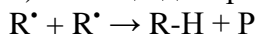
- 4) Реакція приєднання:



5) Реакція димеризації:

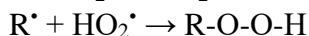
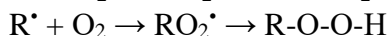
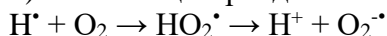


6) Реакції диспропорціонування:

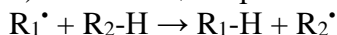


Де P – стабільний продукт

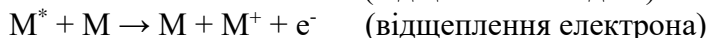
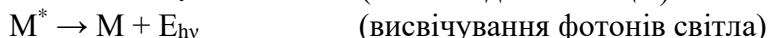
7) Реакції приєднання кисню:



8) Реакції перенесення водню:



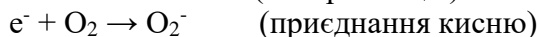
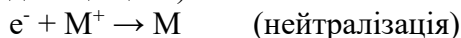
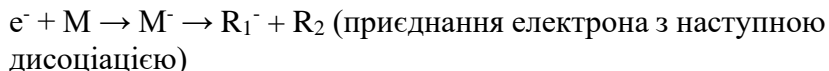
9) Молекули, збуджені внаслідок взаємодії з випромінюванням (M^*), зазнають таких перетворень, даючи продукти першого покоління радіолізу:



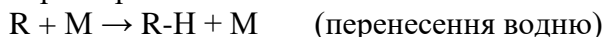
Іонізовані молекули (M^+) зазнають перетворень:

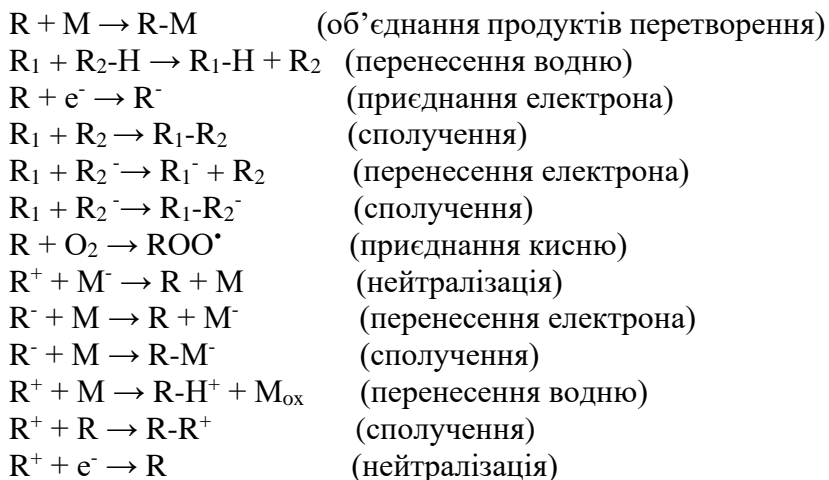


Електрон може взаємодіяти з молекулами за такими механізмами:



Продукти другого покоління радіолізу зазнають таких перетворень:





Іонізовані атоми і молекули і їхні вільнорадикальні стани

У випадку зіткнення заряджених частинок з електроном енергія, що використовується на іонізацію, передається за механізмом, який називають **ударною іонізацією**. Імовірність її характеризується значенням **ефективного перерізу ударної іонізації**. Якщо енергія, яка передається частинкам, котрі зазнають іонізації, достатньо велика, то поряд із однозарядними йонами можуть виникати багатозарядні. Зворотним процесом до іонізації є процес рекомбінації, за якої з іонів і електронів виникають нейтральні атоми і молекули.

Ідентифікацію вільнорадикальних станів молекул здійснюють методом радіоспектрометрії електронного парамагнітного резонансу (ЕПР). Оскільки вільні радикали мають поодинокі електрони з неспареним спіном, енергетичні рівні останніх розщеплюються в магнітному полі, що дає змогу застосовувати спектроскопію в

сантиметровому радіодіапазоні. Різниця енергій між підрівнями, на які розщеплюються основний енергетичний рівень у постійному магнітному полі, залежить від міжатомних взаємодій у вільному радикалі, а також від міжмолекулярних зв'язків. Тому методами ЕПР можна досліджувати локалізацію неспареного електрона у вільних радикалах. Переважно тривалість життя вільних радикалів, що утворюються внаслідок опромінення, дуже коротка. Застосовують спеціальні прилади, які дають змогу реєструвати не тільки природу радикалів, а й кінетику їх перетворень. Для вповільнення розпаду вільних радикалів часто використовують низькі температури. У деяких випадках поява вільних радикалів у хімічному середовищі ініціює полімеризацію певних мономерів. Цю обставину використовують у методі так званої прищепної полімеризації, коли в біологічний об'єкт або в хімічні розчини додають відповідні розчинні мономери з міченими атомами, і після опромінення оцінюють кількість мічених мономерів, які ввійшли до складу нерозчинного полімеру. Деякі з вільних радикалів мають такі оптичні властивості, що їх можна ідентифікувати спектральними методами.

Стан речовини в клітинах

Стан речовини в клітинах і в простих розчинах істотно відрізняються. Наявність значної кількості макромолекул полісахаридів, нуклеїнових кислот і білків, які мають гідрофільні і гідрофобні групи є передумовою **кластеризації** води – впорядкування структури так званої зв'язаної води. Мембрани з їхньою складною ліпідно-білковою основою забезпечують компартментальний, камерний спосіб розмежування клітинного простору. Ці особливості структурної організації цитоплазми і ядра урізноманітнюють стан будь-якої речовини в клітині. Доля первинних йонів і вільних радикалів, що виникають

внаслідок опромінення, залежить від особливостей фізико-хімічних станів речовин. Зокрема, на перетворення первинних продуктів радіолізу може впливати наявність міжмолекулярних асоціантів, бо в деяких із них може відбуватися міграція електрон-збуджених станів на значні відстані, і при цьому має місце теплова дисипація енергії. Кластеризація води, прилеглої до білкових молекул, змінює умови дифузії розчинених молекул малої маси, а також катіонів і аніонів. У структурованій воді дифузні пробіги молекул зменшуються. Очевидно, під час досліджень радіаційно-хімічних процесів у живій клітині слід враховувати відмінність фізико-хімічних умов у клітинному просторі і у звичайних розчинах. До цього ж додається специфіка радіаційно-хімічних реакцій у мембранах, будова яких зумовлюється існуванням двох орієнтованих шарів ліпідів, що взаємодіють з білковими молекулами і кластеризованою водою. У ліпідних шарах елементарної мембрани радіаційно-хімічні реакції здійснюються нібито у не в тривимірному просторі (об'ємі), а в двовимірному. Це теж впливає на кінетику реакцій. Близькими до істинних розчинів у клітинному просторі є лише вакуолі рослинних клітин.

Таким чином, у живій клітині можна виділити такі стани речовини:

- 1) молекули одного типу в агрегованій формі;
- 2) молекули у водному середовищі за наявності інших молекул у високих концентраціях;
- 3) молекули в неводних розчинах;
- 4) молекули, адсорбовані на поверхні органел;
- 5) комплекси з молекулами іншого типу;
- 6) молекули, що перебувають у різних, відокремлених один від одної, частинах клітини (компартаментація);
- 7) молекули у водних розчинах.

Кількісна оцінка радіаційно-хімічних реакцій

Основною кількісною характеристикою радіаційно-хімічних реакцій є **вихід продуктів реакцій (G)** на одиницю поглинутої дози, тобто число молекул, що виникли внаслідок перетворень речовин по ходу радіаційно-хімічних реакцій на 100 еВ поглинутої енергії випромінювання.

$$G = M/E$$

Де: M – кількість змінених молекул

E – поглинута енергія випромінювання.

Іншою характеристикою радіаційно-хімічних реакцій є йонний вихід (I).

$$I = M/N$$

Де N – число іонізацій.

Оскільки на акт іонізації витрачається енергія 32,5 еВ, то G_{\max} не може перевищувати 3, бо $100 \text{ еВ}/32,5 \text{ еВ} \approx 3$. У системі СІ ця величина визначається як число молекул реакції на дозу 1 Гр. При символі G у вигляді індексу вказують продукти відповідної радіаційно-хімічної реакції. Наприклад, для продуктів радіолізу води обчислюють виходи реакцій G_{H} , $G_{\text{e.aq}}$, G_{OH} і т. д.

Величина G_x не є сталою, бо її значення залежить від дози опромінення і концентрації речовини, перетворення якої в радіаційно-хімічній реакції дає відповідний продукт x. Зі збільшенням дози опромінення, як правило, зростає і кількість перетворених молекул. Залежність виходу реакції від дози описується експоненціальними функціями. Характеристики цих експонент дають змогу кількісно описувати ефективність радіаційно-хімічних реакцій і визначити **поперечний переріз реакції (σ)** – коефіцієнт при показнику експоненціальної функції. Якщо кількість перетворених молекул у радіаційно-хімічній реакції позначити як N, то:

$$N/N_0 = e^{-\sigma D}$$

Де N_0 – початкова кількість молекул

D – доза опромінення

σ – поперечний переріз реакції.

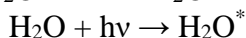
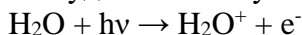
Є прямий зв'язок між значеннями G_x та σ .

Радіаційно-хімічні перетворення води

Основну масу клітини становить вода, тому імовірність влучання іонізуючого випромінювання в молекули води є високою. Відповідно, значну роль у радіаційно-хімічних перетвореннях речовин у живій клітині при опроміненні відіграють продукти радіолізу води.

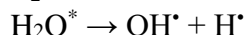
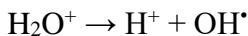
Внаслідок дії іонізуючого випромінювання на чисту нейтральну воду утворюються нестабільні продукти радіолізу, які зазнають подальших перетворень, формуючи різні активні хімічні форми.

Первинними продуктами взаємодії випромінювання і води є іонізовані або збуджені молекули:



Де $h\nu$ – квант випромінювання.

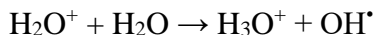
Далі ці форми молекули води зазнають таких перетворень:



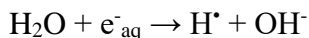
Електрон, що піддається гідратації, стає гідратованим (акватованим) електроном:



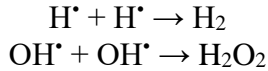
Йон H_2O^+ може вступати в іонно-молекулярну реакцію:



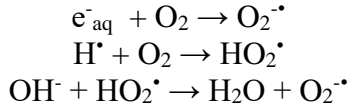
Гідратований електрон може захоплювати молекулу води:



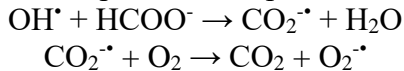
Між радикалами може відбуватися реакція:



Якщо в середовищі є кисень, то реакції радіолізу ускладнюються:

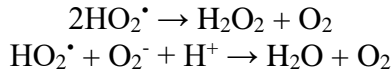


При наявності в середовищі карбоксильних груп:



Найвищою реакційною здатністю характеризуються радикали: e^-_{aq} , H^\bullet , OH^\bullet .

Гідратований електрон оточений чотирма молекулами води, орієнтованими згідно їхньої дипольної природи. Гідратований електрон є ефективним відновником. Гідроксильний радикал є ефективним окисником. Радикал водню є відновником. Гідроперекисні радикали поводять себе або як окисники, і тоді в середовищі з'являється перекис водню, або як відновники, що супроводжується утворенням кисню. Ці радикали зазнають рекомбінації:



Перекис водню є одним із первинних продуктів радіолізу води. Роль перекису водню в радіаційно-хімічних перетвореннях речовин не вважається дуже важливою за малих доз опромінення, бо порівняно з іншими продуктами радіолізу (OH^\bullet , H^\bullet , e^-_{aq}) ця сполука менш активна. Але за високих доз опромінення, коли концентрація перекису водню досягає істотних значень, його роль у перетвореннях речовин в опроміненому середовищі зростає.

Закон Дейла

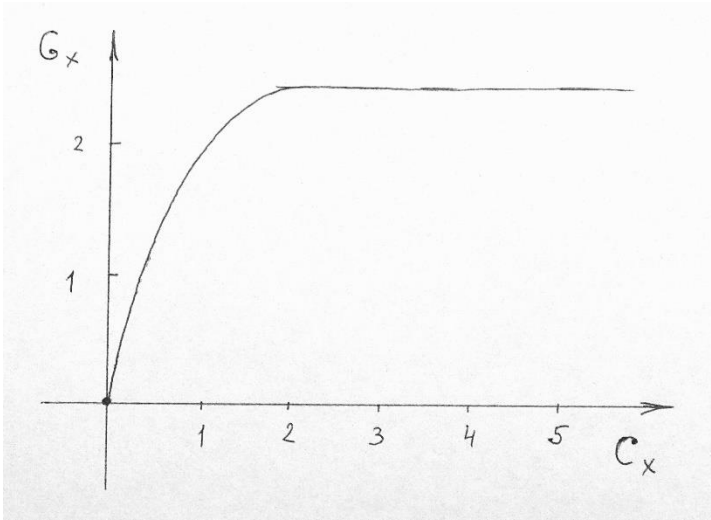


Рис. 20. Графічне вираження закону Дейла. Залежність виходу продуктів реакцій радіолізу (G_x) розчинної речовини X у водному розчині від концентрації цієї речовини (C_x).

Фундаментальні радіобіологічні ефекти важко пояснити з позицій існуючих уявлень про механізми первинних радіаційно-хімічних реакцій. До таких ефектів належать:

- 1) наявність максимуму в кривій залежності ВБЕ від ЛПЕ в області 1 ев/нм;
- 2) висока радіочутливість деяких видів організмів, які гинуть при опроміненні в малих дозах (одиниці Грей);
- 3) ефективність деяких радіопротекторів, що розглядаються як перехоплювачі вільнорадикальних станів.

Тому потрібні були нові підходи до дослідження радіологічних явищ. Було зроблено припущення про те, що в первинній біологічній дії іонізуючого випромінювання значну роль може відігравати різке підвищення концентрації водневих йонів у треках заряджених частинок.

Показано, що в треках α -частинок, протонів віддачі і важких прискорених ядер початкова концентрація йону H^+ досягає значення 10^{-2} моль. Таке істотне підвищення локальної концентрації йону H^+ на кілька порядків досягає межі, при якій може відбуватися денатурація біологічних макромолекул. Час існування підвищеної внутрішньотрекової концентрації йонів H^+ залежить від швидкості дифузії цього йону у об'ємі розчину та швидкості реакцій рекомбінацій йону H^+ з гідратованим електроном. Радіаційно-хімічний вихід реакцій для розчинених речовин залежить від їх концентрації. Із збільшенням концентрації речовини G зростає і досягає плато, що відповідає широкому діапазону високих концентрацій. Цю залежність виходу радіаційно-хімічних реакцій від концентрації речовин було вперше описано В. Дейлом, що назвав її **ефектом розведення** або як зараз називають **законом Дейла**.

У розбавлених розчинах концентрації OH^\bullet , H^\bullet , e_{aq}^- вищі за концентрацію розчиненої речовини, а тому лише частина продуктів радіолізу води може реагувати з її молекулами. Якщо ж концентрація речовини зростає, то відповідно збільшується частота взаємодій її молекул з продуктами радіолізу води. За певних значень концентрації речовини цей процес досягає свого насичення.

Радіаційно-хімічні ушкодження ДНК

Ушкодження ДНК можуть бути:

- 1) пов'язані з розривом у каркасі молекул – розрив глікозильного зв'язку – між першим вуглецевим атомом

- пентози та першим атомом азоту піримідину або дев'ятим атомом азоту пурину;
- 2) пов'язані з перетворенням азотистих основ, що може приводити до локальних порушень подвійної спіралі.

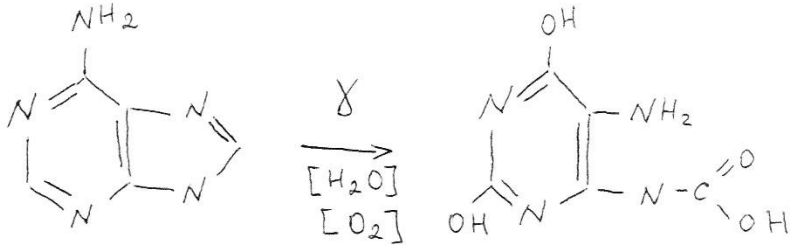


Рис. 21. Радіоліз аденіну.

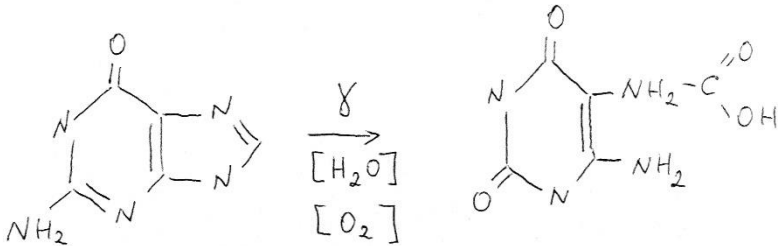


Рис. 22. Радіоліз гуаніну.

Якщо в середовищі є кисень, то вихід продуктів радіолізу всіх видів становить 1-2 ушкоджені основи на 100 еВ поглинутої енергії випромінювання. Половина продуктів радіолізу є гідропероксидами. Вільні основи і продукти їх радіолізу відокремлюються від полінуклеотидного ланцюга у вигляді дрібних фрагментів, частково модифіковані основи лишаються в макромолекулі.

Внаслідок опромінення В-конформація ДНК може перетворитися у Z-конформацію.

Транскрипційно активні послідовності ДНК у 6 разів чутливіші до дії опромінення порівняно з транскрипційно неактивними. Тому вихід ушкоджень ДНК при опроміненні залежить від стану хроматину.

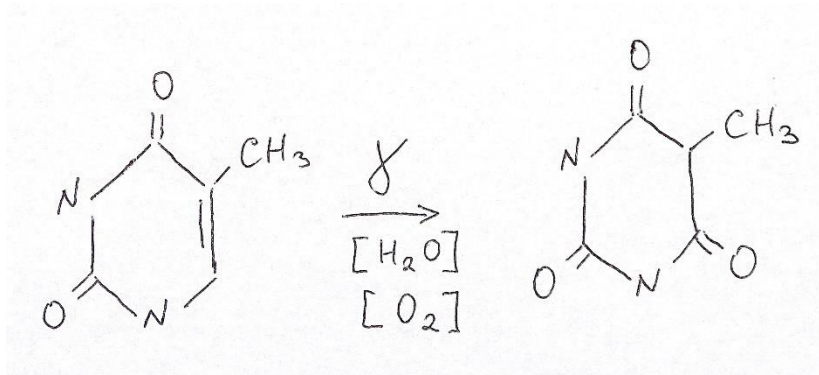


Рис. 23. Радіоліз тиміну.

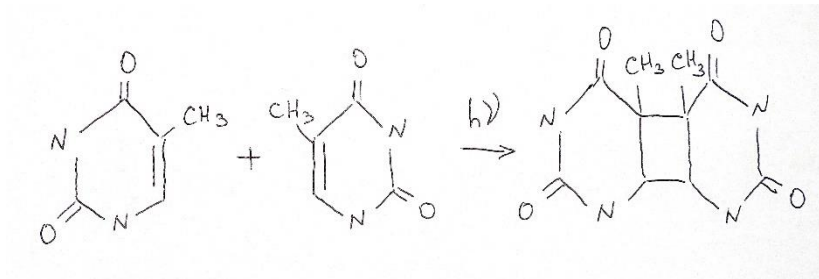


Рис. 24. Виникнення димерів тиміну під впливом ультрафіолетового випромінювання.

Під час опромінення може відбуватися міграція заряду в молекулі ДНК. Справа в тому, що ДНК виявляє напівпровідникові властивості. Опромінення іонізуючою

радіацією індукує електропровідність ДНК. Заряд переноситься у формі негідратованого електрона або протона.

Внаслідок опромінення можуть відбуватися транзиції і трансверсії. Радіаційно-хімічні перетворення азотистих основ ДНК можуть супроводжуватись змінами характеру спарювання опозитних основ. Так, одна пуринова основа може замінитись іншою пуриновою або ж одна піримідинова основа іншою піримідиновою. Така заміна пурину пурином чи піримідину піримідином називається **транзицією**. Якщо пуринова основа заміняється піримідиновою, то відбувається зміна орієнтації пари пурин-піримідин. Цей тип заміни називається **трансверсією**.

Однониткові розриви ДНК

Існування ланцюга ДНК обумовлюється цілісністю міжвуглецевих зв'язків $C_3'-C_4'-C_5'$ і фосфодіефірних $C_3'-OPO-C_5'$. Внаслідок радіаційно-хімічних реакцій розриваються цукро-фосфатні зв'язки і у молекулі з'являються однониткові розриви. Як правило, розриви ДНК є наслідком атакуювання зазначених зв'язків радикалами, які виникають під час радіолізу води.

Найімовірнішими варіантами розриву є:

- розрив фосфоефірного зв'язку з утворенням $3'-OH$ і $5'-PO_4$ кінців;
- розрив фосфоефірного зв'язку з утворенням $3'-PO_4$ і $5'-OH$ кінців;
- розрив фосфоефірних зв'язків з відщепленням аніону ортофосфату і утворенням $3'-OH$ і $5'-OH$ кінців;
- розрив міжвуглецевого зв'язку відщепленням малонового альдегіду і основи, утворення $5'-PO_4$ і $3'$ -алкілфосфатних кінців;

- розриви двох фосфоефірних зв'язків із відщепленням нуклеозиду і утворенням 5'-РО₄ і 3'-РО₄ кінців;
- розриви двох фосфоефірних зв'язків із відщепленням нуклеозиду і утворенням 5'-РО₄ і 3'-ОН кінців.

Двониткові розриви ДНК

Із виникненням двониткових розривів пов'язана найбільша небезпека для клітини. Двониткові розриви з'являються як результат нагромадження одониткових розривів у опозитних нитках подвійної спіралі, коли зростає імовірність появи дуже зближених між собою пар одониткових розривів у обох нитках. За таких умов формування двониткових розривів слід було б очікувати, що вихід їх мав би бути пропорційний квадрату дози. Проте така залежність спостерігається не завжди. Часом вихід двониткових розривів залежить від $D^{1.2}$. Це зумовлено тим, що дуже чутливими до дії продуктів радіолізу води є основи ДНК, і їх ушкодження можуть спричинити розриви молекули ДНК. Отже, двониткові розриви в подвійній спіралі ДНК формуються внаслідок появи одониткових розривів у зонах опозитних нуклеотидів. Це може статися в двох випадках:

- 1) одониткові розриви індукуються вздовж одного треку;
- 2) появи зближених одониткових розривів від двох треків.

Відповідно говорять про одно- та двотрекові дволанцюгові розриви ДНК. Розпад подвійної спіралі ДНК є наслідком денатурації сегмента ДНК між розривами в опозитних нитках. Визначено, що двонитковий розрив з'являється тоді, коли на відстані до 4 нм локалізується від двох до п'яти іонізацій. Під час моделювання структури треку розглядаються кластери відкладення енергії. Важливе значення при цьому надається **множинним місцям ушкоджень**, що виникають в ДНК внаслідок дії

іонізуючого випромінювання. Це поняття базується на уявленнях радіаційної хімії і особливостях просторового розподілу вільних радикалів у найперші моменти після опромінення. Кластерна природа ушкоджень ДНК ускладнює репарацію.

Співвідношення між одно- та двонитковими розривами ДНК

Співвідношення між одно- та двонитковими розривами ДНК залежить від упакування ДНК у хроматині, від фізико-хімічного стану хроматину.

Для ізольованого хроматину співвідношення між одно- та двонитковими розривами ДНК рівне 50. У випадку опромінення живих клітин співвідношення між одно- та двонитковими розривами ДНК коливається в межах 25 – 46. В ізольованому стані хроматин більшою мірою взаємодіє з продуктами радіолізу води, ніж в інтактному клітинному ядрі.

Зшивки ДНК-протеїн

Зшивки ДНК-протеїн – це ковалентні зв'язки ДНК та білків, на які не діють ні органічні розчинники, ні денатуруючі агенти. Індуковані випромінюванням зшивки властиві переважно послідовностям, що зазнають активної транскрипції. Це ушкодження ДНК найчастіше формується в зоні ядерного матриксу. В утворенні зшивок ДНК-протеїн беруть участь основи ДНК, а не цукри і фосфатні залишки. Вихід ковалентних зшивок ДНК-протеїн в аеробних клітинах ссавців подібний до виходу двониткових розривів ДНК. Ці зшивки виникають під впливом гідроксильних радикалів і стосуються переважно доменів ДНК, які містять активні послідовності і білки ядерного матриксу. Гіпоксія збільшує вихід зшивок і впливає на спектр основ і амінокислот білків, які утворюють зшивку. Гістони, які захищають від розривів нитки ДНК, не зменшують частоту

зшивок, бо самі можуть бути субстратом цієї реакції. Утворення зшивок ДНК-білок внаслідок опромінення неоднакове для клітин різного типу: вихід таких ушкоджень у лімфоїдних клітинах вищий, ніж у клітинах печінки. Ушкодження ДНК цього типу дуже небезпечне, бо унеможлиблює реплікацію.

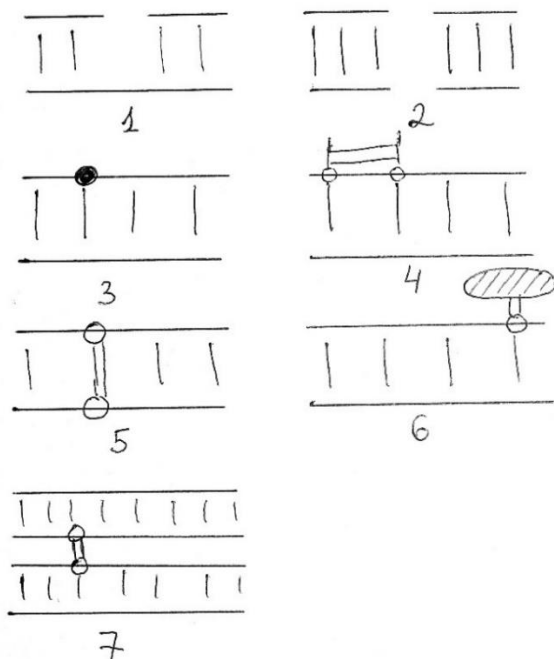


Рис. 25. Схема основних типів ушкоджень ДНК.

1 – одноститкові розриви ДНК; 2 – двониткові розриви ДНК; 3 – ушкодження (радіоліз) конкретного нуклеотиду; 4 – утворення ковалентних зв'язків між сусідніми нуклеотидами; 5 – утворення ковалентних зв'язків між опозитними нуклеотидами; 6 – утворення ковалентних зв'язків між ДНК та білками; 7 – утворення ковалентних зв'язків між різними молекулами ДНК.

Основні типи ушкоджень ДНК іонізуючим випромінюванням

- 1) Однониткові розриви
- 2) Двониткові розриви
- 3) Ушкодження основ
- 4) Зшивки між опозитними нуклеотидами
- 5) Зшивки між двома різними спіралями ДНК
- 6) Зшивки ДНК-білок
- 7) Зшивки між сусідніми нуклеотидами

Деградація ДНК

Опромінена молекула ДНК біля ушкоджених піримідинів розщеплюється γ -ендонуклеазою. Таке розщеплення здійснюється у два етапи.

Ушкоджені піримідини, тиміновий гліколь розпізнаються ендонуклеазою і вилучаються з молекули ДНК внаслідок розриву N-глікозильного зв'язку. Проте за наявності відновлювальних агентів може відбутися відновлення ДНК.

Внаслідок подвійного розриву ДНК можуть виникати величезні деградовані ділянки в розривах хроматид, коли часом втрати хроматиди досягають 30 %. В опромінених тварин деградація ДНК відбувається в ядрах клітин різних тканин, насамперед, у лімфоїдних клітинах. Після опромінення в ядрах цих клітин збільшується активність протеаз, які розщеплюють молекули гістонів; починається міжнуклеосомна деградація хроматину, утворення полінуклеосом та низькомолекулярних продуктів деградації ДНК. Деградація ДНК відбувається у клітинах, що опромінені у великих дозах. Якщо дози опромінення малі, то апоптозна загибель клітин відбувається без деградації ДНК. Процес деградації хроматину може бути дуже інтенсивним. Деградація ДНК спостерігається не

тільки в клітинах, а й у розчині ДНК – це свідчить про те, що деградація ДНК може відбуватися без участі протеаз.

Вихід радіаційно-хімічних ушкоджень ДНК у живій клітині

Виходи молекулярних ушкоджень ДНК на одну клітину у ссавців за дози 1 Гр становлять:

Однониткових розривів – 1000

Ушкоджень тимідину – 250

Утворення 8-гідроксиаденіну – 700

Двониткових розривів – 40

Більшість ушкоджень становлять однониткові розриви. У інших клітинах співвідношення ушкоджень ДНК за малих і незначних доз – аналогічні. Проте зі збільшенням дози частка двониткових розривів зростає, а частка інших ушкоджень зменшується.

Молекулярні ушкодження ДНК, індуковані ультрафіолетовим випромінюванням

Інактивація клітин і мутагенез у випадку опромінення клітин ультрафіолетовими променями зумовлені кількома фотохімічними реакціями, які призводять до ушкоджень молекул нуклеїнових кислот. Найнебезпечнішими для клітини є реакції фотодимеризації і утворення ковалентних зшивок ДНК з білковими молекулами. Під час опромінення ДНК ультрафіолетовими променями з довжиною хвилі до 300 нм найголовнішу роль у інактивації клітин відіграють піримідинові димери. Ці димери мають циклобутанову структуру, яка зумовлена утворенням двох ковалентних зв'язків між 5 і 6-им атомами вуглецю двох піримідинових основ. Виникають С=С і С=Т димери, але найчастіше Т=Т димери, якщо ці основи розташовані поруч на одній нитці ДНК. Зшивки між опозитними нитками ДНК виникають лише у випадку локальної денатурації подвійної спіралі,

коли два піримідини займають таке стеричне положення, яке робить можливим утворення димеру.

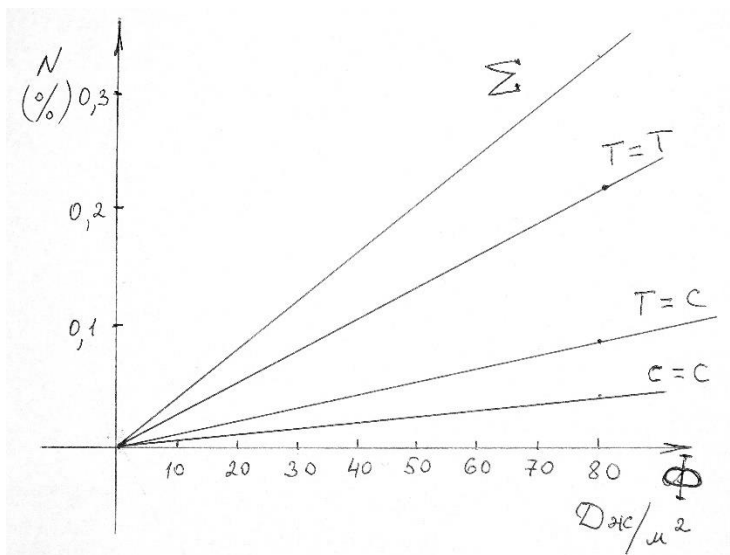


Рис. 26. Залежність числа піримідинових димерів у культурі клітин фібробластів людини від інтенсивності ультрафіолетового випромінювання (Φ) з довжиною хвилі 254 нм. N – відносне число димерів на один піримідин (%). $C=C$ – число димерів цитозину; $C=T$ – число димерів цитозин-тимін; $T=T$ – число димерів тиміну.

Піримідинові димери характеризуються дуже високою стабільністю: вони не руйнуються навіть за умов кислотного гідролізу. Утворення піримідинових димерів зумовлене дією ультрафіолетових променів довжиною хвилі 290-320 нм (промені УФ-В). Проте біологічно активними є також промені УФ-А з довжиною хвилі 320-380 нм, які модифікують трансдукцію сигналу міжклітинної

взаємодії і впливаючи на експресію певних генів, можуть індукувати канцерогенез.

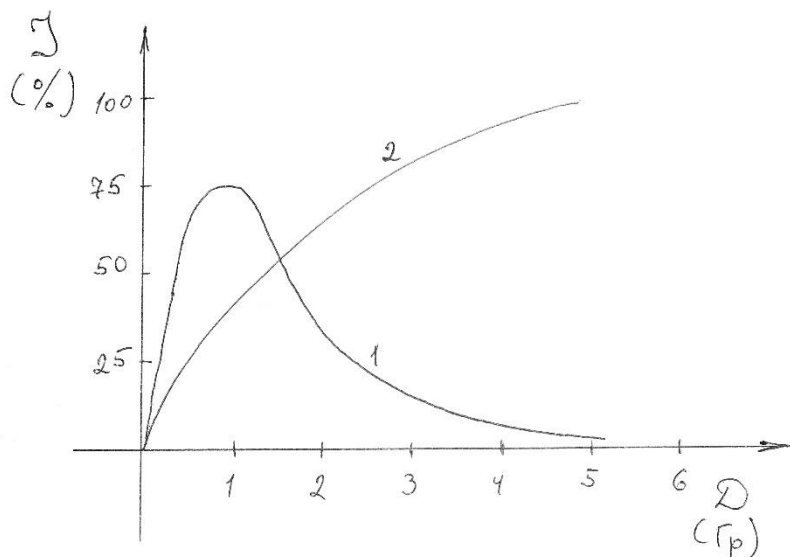


Рис. 27. Дозові залежності виходу одностаничних (1) та двостаничних (2) розривів ДНК під дією швидких електронів. I – ймовірність реакції.

У клітині, де в ДНК виникли піримідинові димери, не може відбуватися реплікація ДНК, оскільки стає неможливим розгвинчування спіралі в місцях дії ДНК-полімеразного комплексу. Це і є основною причиною загибелі клітин, що опромінені ультрафіолетом. Позбутися піримідинових димерів клітина може завдяки явищу фотореактивації, в процесі якої для розривів ковалентних зв'язків між піримідинами використовується енергія світла.

Зміни структури хроматину під впливом іонізуючого випромінювання

Співвідношення між одно- і двонитковими розривами ДНК характеризується параметром h , який входить до виразу Тома:

$$d = (2h + 1) s^2$$

де d – частота двониткових розривів на пару нуклеотидів;
 s – частота одониткових розривів на пару нуклеотидів.

Вихід таких ушкоджень ДНК як одно- та двониткових розривів, модифікація основ і зшивки ДНК-білок, зростає майже у 100 разів, якщо хроматин депротейнізують. В інтактних клітинах релаксована структура хроматину, яка виникає під час реплікації або транскрипції, сприяє збільшенню виходу ушкоджень у 3-6 разів. Репарація також залежить від структури і складу ядерного хроматину: ушкодження повніше вилучається з транскрипційно активного хроматину. Залежність між структурною організацією хроматину і вразливістю ДНК дуже велика. Це можна проілюструвати співставивши відносні виходи ушкоджень ДНК залежно від стану хроматину.

Від змін конформації хроматину залежить перетворення радіаційних ушкоджень ДНК на видимі розриви хроматину і вихід хромосомних аберацій. Білок МРФ, який індукує зміни конформації хроматину, істотно впливає на перетворення молекулярних ушкоджень ДНК в хромосомні аберації. Варіювання радіочутливості клітини протягом клітинного циклу теж пов'язане зі змінами стану хроматину. Вздовж треку підвищується кислотність (рН) середовища і з цим пов'язана залежність ВБЕ від ЛПЕ.

Таблиця 7. Залежність співвідношення різних ушкоджень ДНК від стану хроматину.

Тип хроматину	Однотиткові розриви ДНК	Двотиткові розриви ДНК	Зшивки ДНК-білок
Цілісної клітини	1	1	1
Ізольованого ядра	2	2,7	3,1
Релаксований	7,5	9	10
Депротейнізована ДНК	100	60	-

Радіаційно-хімічні перетворення РНК

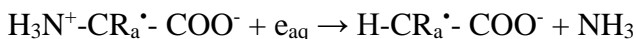
РНК властиві виключно одноланцюгові розриви. Досліджували вплив іонізуючого випромінювання на РНК на прикладі вірусів. РНК внаслідок випромінювання зазнає фрагментації, яка зумовлена одноланцюговими розривами. Одного однотиткового розриву молекули РНК вистачає для повної втрати інфекційності вірусом. Значення D_0 для вірусу, опроміненого за умов кімнатної температури, становить 5000 Гр, що свідчить про високу радіостійкість вірусів і РНК.

Радіаційно-хімічні перетворення амінокислот і білків

Радіоліз амінокислот відбувається у кілька стадій і супроводжується появою різних радикалів, які виникають внаслідок відщеплення карбоксильної групи, аміногрупи або атома водню від α -вуглецевого атома або ж радикалів амінокислотного залишку. У водних розчинах такі радикали утворюються переважно за участі в реакції перетворень амінокислот ОН-радикалів. У багатьох амінокислот внаслідок відщеплення водню від α -вуглецевого атома амінокислотного залишку утворюються радикали:

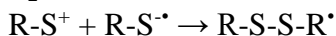
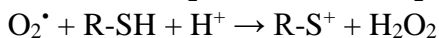
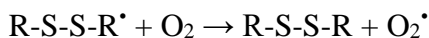


Цей радикал може взаємодіяти з акватованим електроном:



Крім того, в процесі радіолізу виникають радикали внаслідок відщеплення карбоксильної групи (декарбоксилування), аміногрупи (деамінування) або відщеплення водню від α -вуглецевого атома.

Сірковмісні амінокислоти під час опромінення можуть вступати в такі реакції радіолізу, що можуть перетворюватись у ланцюгові реакції:

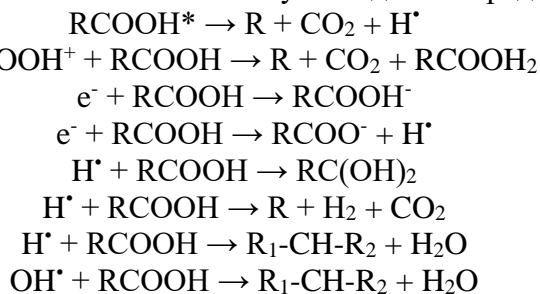


Радіаційно-хімічні перетворення білкових молекул визначаються насамперед дією реакції на амінокислоти. Внаслідок дії на білки $\text{OH}\cdot$ і e_{aq} атакуються амінокислотні залишки, перш за все ароматичні кільця, сірковмісні групи, подвійні зв'язки, протоновані групи. Крім того, у полімерній молекулі може відбуватися перенесення неспареного електрона вздовж молекули, тому характер вільнорадикальних станів окремих амінокислотних залишків може набувати певної специфіки: найчастіше неспарений електрон локалізується на атомах сірки або на α -вуглецевому атомі амінокислот, сполучених пептидним зв'язком з аміногрупою. Це спричинює розриви поліпептидного ланцюга. Вихід розривів ланцюгів становить близько 1 на 100 еВ. Ушкодження окремих амінокислот впливає на третинну і четвертинну структури протеїнів. Саме з такими ушкодженнями пов'язана втрата функціональних властивостей білкових молекул внаслідок їх опромінення. Більшість білкових молекул інактивується у

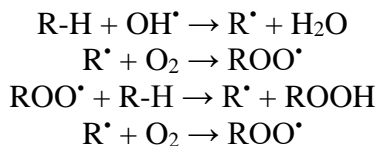
випадку поглинання молекулою енергії від 50 до 200 еВ. Для того, щоб молекула протеїну була інактивована непрямою дією радіації, у безпосередній близькості коло неї з молекули води має утворитися від 10 до 200 ОН-радикалів.

Радіаційно-хімічні перетворення ліпідів

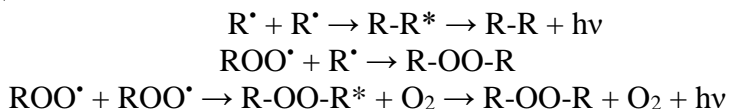
Зміни молекул ліпідів внаслідок їх опромінення зумовлені переважно радіаційно-хімічними перетвореннями жирних кислот. Останні належать до групи аліфатичних карбонових кислот – органічних сполук, до складу молекули яких входять кілька карбоксильних груп. Основні шляхи радіолізу карбонових кислот пов'язані з декарбоксілюванням і появою вуглеводневого радикала.



Ці продукти радіолізу нестабільні і зазнають подальших перетворень, найважливішими з яких є процеси окислення жирних кислот:



Як бачимо, має місце ланцюгова реакція, яка може припинитися внаслідок рекомбінаційної взаємодії вільних радикалів:



По ходу цих реакцій утворюються молекули стабільних продуктів, що перебувають у збудженому стані, і їх перехід у основний, незбуджений стан супроводжується висвітлюванням фотонів видимого діапазону.

Перокисне окислення ліпідів (ПОЛ) ініціюється появою у ліпідній фазі вільних радикалів, які здатні взаємодіяти з легкоокислювальними жирними кислотами фосфоліпідів. Агентами, які провокують цю реакцію, можуть бути продукти, що виникають під час радіолізу води: радикали OH^\bullet , HO_2^\bullet , супероксидний радикал $\text{O}_2^{\bullet-}$. Пероксидний радикал ліпідів вступає в реакцію з новими молекулами ненасичених жирних кислот, що супроводжується утворенням гідропероксиду і нового вільного радикала ліпідної молекули. Ця реакція характеризується низькою енергією активації і високою константою швидкості. Цим зумовлені дуже високі значення радіаційно-хімічних виходів реакції окислення ліпідів (до 700). Якщо в середовищі є метали зі змінною валентністю, наприклад Fe, то ланцюговий процес окислення ліпідів набуває розгалуженого характеру. Розгалужені ланцюгові процеси приводять до появи нових продуктів окислення ліпідів: пероксидів, епоксидів, дієнових кон'югатів, кислот, альдегідів, кетонів, ненасичених жирних кислот. Процеси пероксидного окислення ліпідів досліджують за появою вторинних продуктів, зокрема, малонового діальдегіду, а також газоподібних речовин – етану і пентану. Крім того, деякі кінцеві продукти ПОЛ здатні до флуоресценції.

Радіаційне ушкодження біологічних мембран

Радіаційне ушкодження біологічних мембран зумовлене індукцією в них вільнорадикальних станів, які охоплюють переважно ліпіди мембран. До основних факторів індукції цих процесів належать O_2^- , OH^- , H^\bullet , O^\bullet ,

HO_2^* , OH^* , H_2O_2 . Ліпіди мембран характеризуються легкою доступністю зазначених активних форм радіолізу води, бо мають велику поверхню моноклеарних шарів (які перебувають у досить потужному електричному полі) та складне біохімічне і йонне оточення. Пероксидне окислення ліпідів у клітині в нормі є фізіологічно необхідним процесом, бо певний рівень окислення ліпідів мембран забезпечує інфраструктуру мембран, за якої забезпечуються їхні регуляторні і транспортні функції. Оскільки функції клітинних мембран зазнають певних змін у процесі життєдіяльності, відповідно осцилює й інтенсивність пероксидного окислення ліпідів, що дає підстави говорити про «планове» ПОЛ. У випадку відхилення рівня ПОЛ від фізіологічної норми формуються ушкодження мембран. Утримання ПОЛ у межах його планової активності забезпечується спеціальною системою антиокисної дії. До цієї системи входять такі ферменти як супероксиддисмутаза, глутаніонпероксидаза, каталаза, а також речовини, що запобігають окисленню ліпідів – антиоксиданти. Антиоксидантна активність властива і самим ліпідам. Отже, в мембранах є система – ПОЛ – антиоксидантний захист. У випадку ушкодження ліпідів змінюються властивості мембран. Так, під впливом опромінення іонізуючою радіацією індукується надокислення ліпідів у мембранах. Цей процес супроводжується зростанням проникності мембран. Структура ліпідного подвійного шару елементарної мембрани змінюється через утворення продуктів пероксидного окислення ліпідів – кон'югуючих дієнів і гіпероксидів, внаслідок чого під впливом іонізуючого випромінювання порушується регуляція клітинних функцій. Це зумовлене тим, що через ушкодження мембранних структур змінюється властивий нормі гомеостаз Ca^{2+} , а отже і внутрішньоклітинний вміст

циклічних АМФ і ГМФ, що в свою чергу, визначає функціонування універсальної системи регуляції клітинного метаболізму Ca^{2+} та нуклеотид-залежного фосфорилування білкових молекул. Зміни цієї системи регуляції, пов'язані з активністю Ca^{2+} і цГМФ-залежних протеїназ, було виявлено у лімфоцитах при їх опроміненні.

Біохімічні процеси в опроміненних клітинах

Зміни концентрацій тих чи інших метаболітів або будь-яких інших речовин в опроміненних клітинах і тканинах мають різну природу. Такі зміни віддзеркалюють і прямі наслідки опромінення, і далекі опосередковані ефекти, пов'язані з розрегулюванням гомеостатичних станів організму, ушкодженням мембран, імунологічними процесами.

У результаті опромінення живого організму іонізуючою радіацією можуть виникнути такі наслідки: соматичні мутації, некроз, апоптоз, зміна гомеостазу морфогенезу, зміна метаболічного гомеостазу, зміна темпів онтогенезу. Соматичні мутації можуть бути причиною появи в клітинах речовин з антигенними властивостями. Некроз і апоптоз викликають появу в організмі продуктів цитолізу. Продукти цитолізу і антигени призводять до імунологічних змін в організмі. Зміна гомеостазу морфогенезу призводить до зміни співвідношення тканин різних типів, що в свою чергу призводить до біоенергетичних і метаболічних змін. Зміна метаболічного гомеостазу призводить до змін біохімічного складу організму. Зміна темпів онтогенезу призводить до вікових змін біохімізму.

ЛЕКЦІЯ VII. НАСЛІДКИ РАДІАЦІЙНО-ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ КЛІТИННИХ ПРОЦЕСІВ

Реалізація молекулярних ушкоджень ДНК

Виділяють три групи порушень молекул у клітині:

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

Із зазначеними ушкодженнями макромолекул асоціюються такі прояви реакцій клітини на опромінення, як відхилення від норми метаболітичних процесів, генетичні порушення, що можуть проявлятися в наступних поколіннях, у нащадків опроміненого організму. Ушкодження молекул ДНК проявляються в різних молекулярно-біологічних і клітинних реакціях, які є мірою радіобіологічного ефекту. Модифікації основ, поява одно- і двониткових розривів, зшивки ДНК з білками спричиняють структурно-функціональні порушення ядерних структур та клітини в цілому: появу різного типу хромосомних ушкоджень – аберацій, проліферативну загибель клітини, порушення регуляторних механізмів. Ці порушення або призводять до загибелі клітини або виражаються в появі цитогенетичних змін, у формуванні мутацій.

Хромосомні аберації

Зміни структури хромосомного апарату називають хромосомними **абераціями**. Вони можуть виражатися у:

- 1) дефішенсах – втратах хромосоною кінцевих ділянок;

- 2) делеціях – втратах хромосоною некінцевих ділянок з послідуочим з'єднанням фрагментів;
- 3) дуплікаціях – повторенням певного фрагмента хромосоми;
- 4) інверсіях – випаданням фрагменту з хромосоми, розворотом його на 180° і вставкою назад в хромосому; якщо в структурі, що зазнала інверсії розташована центромера, то таку інверсію називають парацентричною, якщо інвертована ділянка не містить центромери, то таку інверсію називають перичентричною;
- 5) транслокаціях – переміщення ділянки з одної хромосоми в іншу. При цьому розрізняють: **реципрокні транслокації** - обмін ділянками між негомологічними хромосомами; **збалансовані транслокації** – обмін однаковими ділянками хромосом. При цьому можуть утворюватись **робертсонівські структури**, серед яких трапляються дицентричні хромосоми (дицентрики). При збалансованих транслокаціях, як правило, не виникає патології.
- 6) Транспозиціях – переміщеннях фрагменту з однієї ділянки хромосоми в іншу.

Внаслідок опромінення можуть формуватися делеції, які охоплюють цілий структурний ген, а також можуть відбуватися реанжування в його межах. Ізольовані подвійні розриви ДНК, внаслідок помилкового з'єднання спричинюють формування делецій або складніші зміни. Основою появи хромосомних аберацій є фрагментація хромосом. У нормі метафазна хромосома складається з двох функціональних одиниць – хроматид, кожна з яких поділяється на дві напівхроматиди – довге (q) і коротке (p) плече. Основною морфологічною основою хромосоми є **хромонема** – нитка подвійної спіралі молекули ДНК у впорядкованій конфігурації. У пресинтетичній фазі

клітинного циклу хромосома має одну молекулу ДНК. Після реплікації, коли молекула ДНК подвоюється, кожна хроматида має по одній молекулі ДНК. У випадку опромінення клітин у пресинтетичній фазі фрагментації і обміни фрагментами як процеси, пов'язані з розривами ДНК, стосуються всієї хромосоми – носія однієї молекули ДНК. Аберації, які виникають при цьому, називаються хромосомними. Якщо ж фрагментації і обміни індукуються у реплікативній або постреплікативній фазі, то внаслідок індивідуальності молекул ДНК у хроматидах аберації хромосом спричинюються розривами молекули ДНК у хроматидах. Такі аберації називаються хроматидними. Однониткові розриви ДНК, що не підпали під репарацію у пресинтетичній фазі, перетворюються на двониткові під час реплікативної або постреплікативної фази і стають причиною формування хроматидних аберацій. Тому частково хроматидні аберації виникають у випадку опромінення клітини в пререплікативній фазі клітинного циклу.

Розрізняють такі основні хроматидні аберації:

- 1) **Хроматидна термінальна делеція** – відщеплення кінцевого фрагмента від хроматиди. У анафазі виявляється вкорочена хромосома і з'являється фрагмент.
- 2) **Хроматидна інтерстиціальна делеція-вставка** – відщеплення кінцевого фрагмента з хроматиди і ділянки з іншої хроматиди з наступним обміном цими ділянками.
- 3) **Ізолуксні розриви** – розриви в обох хроматидах у тотожних місцях. При цьому виникають два кінцевих фрагменти і вкорочена частина хроматиди з центромерою. Утворюються так звані липкі кінці хроматиди, що можуть об'єднатися. У випадку

об'єднання утворюється так звана ізохроматидна петля, а в анафазі утворюється хроматидний міст.

- 4) **Хроматидні транслокації** – обмін фрагментами хроматид між різними хромосомами і у межах однієї хромосоми. Розрізняють симетричні і асиметричні транслокації. **Асиметрична транслокація** полягає в тому, що центричний фрагмент однієї хромосоми з'єднується з центричним фрагментом іншої хромосоми. **Симетрична транслокація** полягає у з'єднанні центричних фрагментів з ацентричними. За ацентричної транслокації в метафазі з'являється хроматидний дицентрик і фрагмент, а в анафазі – хроматидний міст-фрагмент.
- 5) **Хроматидні кільця** – можуть утворюватись при делеції з утворенням ацентричного фрагмента з двома «липкими» кінцями, які взаємодіючи, утворюють кільце.

Розрізняють такі основні види хромосомних аберацій:

- 1) Хромосомні дефішенси
- 2) асиметрична хромосомна транслокація
- 3) хромосомні ацентричні кільця
- 4) хромосомні центричні кільця

За дуже сильних ушкоджень хромосом проявляється їх масова фрагментація, яку називають **пульверизація**. Від хромосомних аберацій відрізняються **ахроматичні пробіли** або “щілини” хромосом – ділянки хромосом, що не забарвлюються. Дозові залежності виходу пробілів завжди лінійні. Локалізація пробілів збігається з місцями розривів або з'єднань фрагментів. Кількість пробілів іноді істотно перевищує число хроматидних розривів за однієї і тієї ж дози опромінення. Індукція пробілів внаслідок опромінення є дуже чутливою реакцією і тому її часто застосовують під час визначення біологічної дії малих доз.

Механізми виникнення хромосомних аберацій

Класична гіпотеза виникнення хромосомних аберацій – **гіпотеза Стадлера** стверджує, що після впливу іонізуючого випромінювання на хромосоми виникають фрагменти з “липкими” кінцями, які з’єднуються у різних комбінаціях, дають усе різноманіття хромосомних аберацій.

Пізніше було запропоновано поняття **потенційних ушкоджень хромосом**, що можуть з часом “заліковуватись” і не перетворюватись на розриви. Приводом для введення цього поняття послужили чисельні експериментальні факти, що свідчили про можливість впливу на вихід хромосомних аберацій різних за природою дії факторів. Це було покладено в основу **гіпотези потенційних ушкоджень**. Із потенційними ушкодженнями хромосом пов’язують передмутаційні зміни клітин. Згідно з гіпотезою потенційних ушкоджень, є три етапи формування хромосомних аберацій:

- 1) поява в клітині потенційних ушкоджень;
- 2) часткове відновлення клітини від потенційних ушкоджень;
- 3) перетворення потенційних ушкоджень на невідновлювальні.

Були спроби класифікації потенційних ушкоджень за тривалістю їх існування. Дослідження показали, що ушкодженнями, реалізація яких призводить до формування хромосомних аберацій, є подвійні розриви ДНК. Тому часто розриви хромосом ототожнюють з подвійними розривами молекули ДНК. Але слід враховувати, що розрив хромосоми, який пов’язаний з двонитковими розривами ДНК, охоплює перетворення четвертинних структур хроматину.

Гіпотеза помилкової репарації пов’язує формування хромосомних аберацій з наслідками хибних дій ферментів

репарації, які у випадку появи одностранных розривів ДНК можуть помилково надірізати і другу нитку в опозитному положенні, що призводить до одностранным розриву. Появу потенційних ушкоджень автори цієї гіпотези вбачали у виникненні пробілів ДНК.

Дуже популярною стала **обмінна гіпотеза Рівелла**, згідно якої аберації хромосом виникають на основі механізму, подібного до кросинговеру. Ушкодження ДНК внаслідок опромінення спонукають хромосоми до неспецифічної асоціації, яка супроводжується обмінами фрагментами. Гіпотеза Рівелла неодноразово змінювалась і доповнювалась, бо експериментальні дані не завжди відповідали теоретичним передбаченням, що впливали з обмінної гіпотези.

Пояснення механізмів виникнення хромосомних аберацій поки що є гіпотетичними. Разом з тим виходить хромосомних аберацій різних типів дуже детально досліджено на різних видах рослин і тварин. Вихід хромосомних аберацій є параметром, який найчастіше застосовують для кількісної оцінки радіобіологічних ефектів.

Формування хромосомних аберацій робить неможливим подальший поділ клітини, яка внаслідок цього зазнає проліферативної загибелі і з часом після опромінення в клітинній популяції не лишається нащадків клітин з абераціями. Винятком є аберації з дицентричними хромосомами. Появу дицентриків, що тривалий час зберігаються в клітинних лініях від опромінених клітин, використовують як маркери радіаційного впливу. Ці хромосоми по ходу мітотичного поділу клітини досить часто утворюють мости, які можуть розриватися, внаслідок чого формуються ядра, що мають тонкий виріст в напрямку цитоплазми. Такі ядра отримали назву «хвостаті» ядра. Частота їх виникнення є чітко дозозалежною і корелює з

частотою хромосомних аберацій у лімфоцитах опромінених тварин і людини.

Тривалість формування хромосомних аберацій залежить від фази, в якій перебуває клітина в момент опромінення, й типу аберації. Наприклад, у клітинах традесканції час формування аберацій варіює від 5 до 30 хв, у інших видів рослин – біля 1,5 год, в клітинах тварин – біля 1 години, але інколи процес триває до 4 год. Під впливом іонізуючого випромінювання зростає частота появи **мультіаберативних клітин** – клітин, в яких сформувалося кілька хромосомних аберацій. Збільшення числа аберацій в одній аберантній клітині є наслідком поступового нагромадження мутаційних змін, яке відбувається не тільки під час опромінення, а й триває після нього.

У нормі на фізичних кінцях хромосоми є теломери – структури, що складаються з коротких нуклеотидних послідовностей [типу $(TTAAGGG)_n$], що тандемно повторюються. Функція теломер – захист хромосом, запобігання злиттю або незаконній рекомбінації хромосом, реалізація програми фізіологічної смерті клітин. Під час розривів хромосом втрачаються теломери і хромосоми стають нестабільними. Відбувається рекомбінація і злиття хромосом. Хромосоми можуть відновлювати теломери, синтезувати їх по розривах.

Точкові мутації

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

- 1) заміна пари основ;
- 2) мутації зі зсувом рамки зчитування.

Процес формування мутацій під впливом іонізуючого випромінювання отримав назву радіаційного мутагенезу. У 1925 році Меллер вперше продемонстрував,

що мутації можуть індукуватися рентгенівською радіацією. Доказ мутагенності рентгенівських променів базувався на методиці ідентифікації мутацій у X хромосомі дрозофіли. Для цього сконструювали спеціальну CIB-хромосому – дві X хромосоми, що з'єднані в ділянці центромери. Брали самок, що мали генотип XX(CIB)Y, і нормальних самців. При такому спарюванні життєздатне потомство чоловічої статі отримує батьків-самців. Експерименти по доведенню існування радіаційного мутагенезу базувалися на використанні досить складних спеціально сконструйованих генетичних систем, оскільки не завжди можна розрізнити генотипічні і фенотипічні (мутації, морфози і фенокопії) прояви радіобіологічних ефектів.

Функціональні порушення внаслідок ушкодження білкових молекул

Опромінення білкових молекул істотно впливає на їх властивості. У випадку ферментів спостерігається інактивація ензиматичної активності. Дозова залежність інактивації ферментів має чіткий експоненціальний характер. Оскільки в цьому випадку мішень – активний центр ферменту – невелика, рівень доз, за яких інактивується фермент, досить значний. Для 37 % інактивації ферменту доза опромінення перевищує 500 Гр. Зміну ферментативної активності виявляють не тільки у випадку опромінення ізольованих білків, а і внаслідок дії іонізуючого випромінювання на складні структури клітини, наприклад, на органели. Під впливом опромінення ізольованих хлоропластів реєструється втрата органелами фосфорилювальної активності. Крива доза-ефект у випадку дії радіації на білки є двокомпонентною, що пов'язано з особливостями організації фосфосинтетичного фосфорилювання, у здійсненні якого беруть участь дві фосфосинтетичні системи. Рівень доз, за яких інактивується

фосфорилування – дуже високий. Це свідчить про те, що причиною інактивації систем фосфорилування має бути ушкодження відповідних молекул ферментів.

Гальмування біосинтезу білка в клітинах описується простою експонентою і значення D_0 для цього процесу високе – 500 Гр. Біосинтез білка в системі *in vitro*, що відбувається з участю ізольованих рибосом теж характеризується експоненціальною залежністю з високим значенням D_0 . У випадку опромінення живих клітин зміни активності окремих ферментів можуть відображатися як пряма дія іонізуючого випромінювання на молекулу ферменту, так і опосередковану, коли на активність тих чи інших ферментів впливають функціональні порушення окремих систем клітини або органу. У таких випадках спостерігається як інгібування, так і активація ензиматичної активності. Наприклад, у випадку хронічного опромінення щурів спостерігають збільшення активності D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктази, 6-фосфо- D-глюконат: НАДФ- оксидоредуктази, L-малат: ліпоат-оксидоредуктази, цитрат-(ізоцитрат)-гідро-лігази. Інші ферменти, наприклад, піруват: ліпоат-оксидоредуктаза і ацетил-КоА- CO_2 -лігаза після опромінення спочатку активуються, а далі істотно пригнічуються. Активність малат-синтетази знижується. Зменшується колагенолітична активність. У змінах активності ферментів відображається складна картина змін у білковому обміні, опосередкованих непрямою дією випромінювання. Опромінення супроводжується змінами в біосинтезі багатьох білків. Синтез деяких білків після опромінення клітин посилюється. Разом з тим в опроміненіх клітинах з'являються нові білки. З часом після опромінення спектр білків, синтезованих *de novo*, змінюється. Наприклад, у тимоцитах за годину після опромінення виявляються нові білкові молекули 22 kD, 39 kD, 48 kD. Через 2 години

з'являються білки з відносними молекулярними масами 48 kD, 55 kD, 120 kD, через 3 год – ідентифікують 10 нових білків, серед яких є білки, що характерні для стресових станів клітини. Зокрема, деякі з цих білків за відотною молекулярною масою збігаються з білками теплового шоку. Вплив опромінення на біосинтез білків відображає не наслідки прямих ушкоджень або активації системи білкового синтезу, а зміни в регуляції цього процесу, вибіркової активації окремих генів. Крім цього, опромінення впливає на здатність білків утворювати надмолекулярні асоціати, які виконують складні біологічні функції. Вплив іонізуючого випромінювання на самоскладання надмолекулярних структур проявляється в тому, що білкові молекули, які внаслідок молекулярних ушкоджень не потрапляють у відповідні надмолекулярні асоціати, зазнають гідролітичного розкладу. Цим пояснюється зростання протеазної активності і збільшення концентрацій вільних амінокислот у клітинах внаслідок опромінення. Зі збільшенням дози здатність до самоорганізації ультраструктур послаблюється, що реєструється навіть за допомогою мікроскопії. Наприклад, після опромінення спостерігається деградація крист у мітохондрій та структур ламел і гран хлоропластів. Зміни структури білків внаслідок опромінення спричинюють зміни антигенних властивостей молекул, що виявляється у відповідних імунологічних реакціях.

Дія радіації на мембрани

Переважно радіочутливість клітин зумовлена вразливістю генетичних мішеней. Але для окремих типів клітин мішені негенетичних структур характеризуються настільки значними розмірами, що їх ушкодження може зумовити високу радіочутливість клітин. У незрілих ооцитів генетичні ефекти опромінення істотно маскуються

наслідками опромінення мембран. Вплив опромінення досліджувався і на модельних мембранах – на мембранах ліпосом – штучних вакуолей, що оточені одно- або двошаровими ліпідними мембранами.

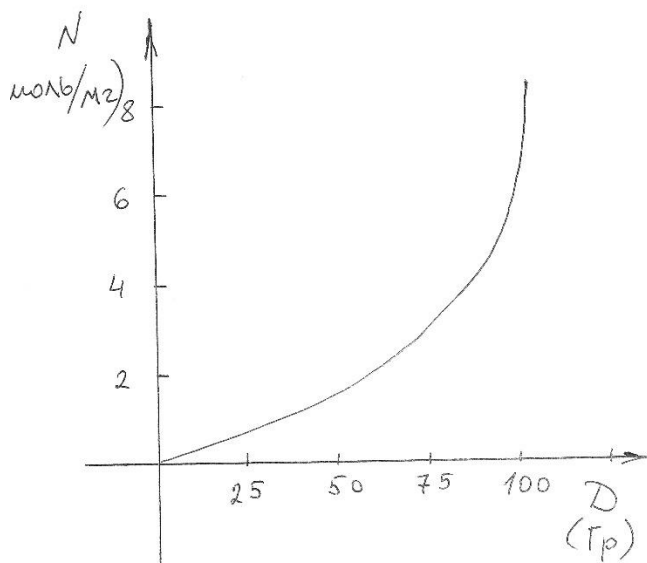


Рис. 27. Дозова залежність пероксидного окислення ліпідів у ліпосомах. N – піст оксидів ліпідів (мкмоль/мг).

Ліпосоми з фосфатидилхоліну, що мічений спіновою міткою ТЕМРО, використовують для вивчення дії випромінювання на мембрану. Зі збільшенням дози змінюється інтенсивність спінової мітки, що свідчить про дезорганізацію структури мембрани в її полярній зоні. Ушкодження мембран, зумовлене пероксидним окисленням ліпідів, супроводжується зміною функціонального стану мембрано-пов'язаних ферментів, про що свідчать дані дослідів з опроміненням субклітинної фракції, яку отримують диференційним центрифугуванням клітинного

гомогенату – мікросом. Склад ліпідів у клітинних мембранах визначає радіочутливість клітин. Зокрема, сильно ушкоджуються внаслідок опромінення фосфоліпиди із залишками поліненасичених жирних кислот. Для опромінених клітин типовими є порушення йонного гомеостазу, що полягає в посиленні відтоку йонів калію з клітин і відповідні зміни мембранного потенціалу. Трансмембранний транспорт йонів визначається системою йонних каналів. Ці канали являють собою ліпопротеїдні комплекси. Під впливом опромінення проникність біліпідного шару елементарної мембрани для катіонів збільшується. Оскільки внаслідок опромінення змінюється фракційний склад ліпідів у клітинних мембранах і, зокрема, істотно зростає кількість лізофосфатидилхолінів, то в опромінених клітин порушується упаковка ліпідів у їх подвійному шарі в мембрані, і це супроводжується зростанням проникності мембрани, зумовленим як зміною ефективності функціонування йонних каналів, так і зростанням неспецифічного потоку йонів крізь електрохімічний градієнт. Біофізичний стан мембран можна охарактеризувати значенням електричного трансмембранного потенціалу спокою, який формується внаслідок незбалансованого розподілу йонів у клітині й за межами її оболонки. У випадку дії рідкоіонізуючих випромінювань значення потенціалу спокою хвилеподібно коливається біля середнього значення, властивого неопроміненим клітинам. Такі **осциляції** потенціалу спокою тривають протягом доби, після чого встановлюється його сталий рівень.

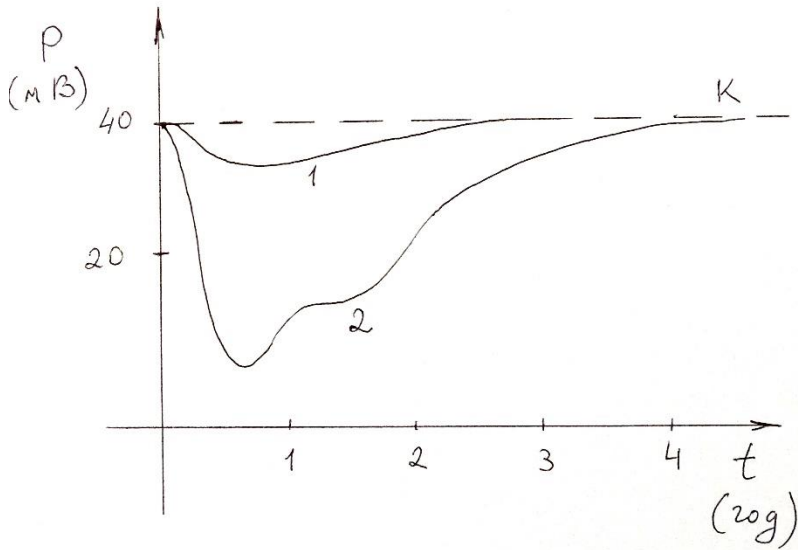


Рис. 28. Зміни мембранного потенціалу в клітинах кукурудзи після опромінення γ -променями. К – контроль. 1 – опромінення в дозі 5 Гр; 2 – опромінення в дозі 50 Гр.

У випадку дії щільноіонізуючих випромінювань значення потенціалу спокою зменшується, але осциляцій не спостерігається.

ЛЕКЦІЯ VIII. КИСНЕВИЙ ЕФЕКТ

Поширення кисневого ефекту

Від наявності кисню в реакційному середовищі, де опроміненням індукована поява іонізованих і збуджених станів атомів та молекул, залежить подальший розвиток радіаційно-хімічних і радіаційно-біологічних реакцій і вихід радіаційних ушкоджень біологічно важливих молекул у клітинних ультраструктурах.

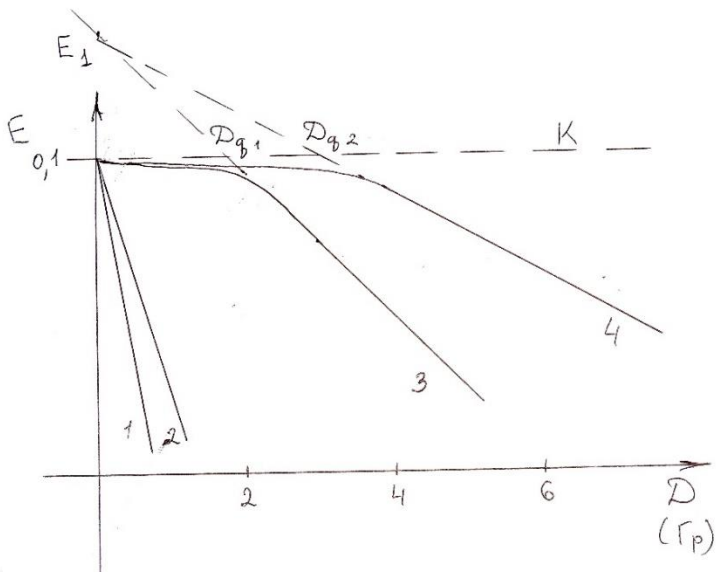


Рис. 28. Кисневий ефект в дозовій залежності виживання культури клітин саркоми Рауса мишей. Шкала напівлогарифмічна. К – лінія контролю; D – поглинута доза (в Гр); E – ефект, відносне число клітин, що вижили; 1 – α -промені, кисневе середовище; 2 – α -промені безкисневе середовище; 3 – γ -промені кисневе середовище; 4 – γ -промені безкисневе середовище.

Вплив кисню на перебіг радіаційно-хімічних перетворень речовин, який посилює прояв радіобіологічних реакцій, називається **кисневим ефектом**. Кисневий ефект зумовлений взаємодією кисню з вільними радикалами, які виникають внаслідок дії іонізуючого випромінювання на молекули різних речовин, насамперед води.

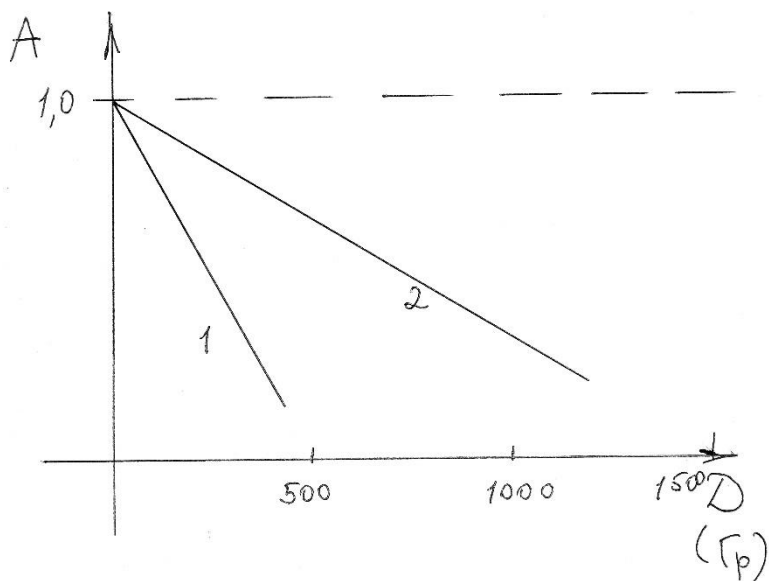


Рис. 29. Дозова залежність відносної активності ферменту трипсину (А). Шкала напівлогарифмічна. 1 – кисневе середовище; 2 – безкисневе середовище.

У складних біологічних системах вплив кисню на вихід продуктів радіаційно-хімічних перетворень молекул визначає подальший розвиток радіобіологічного ефекту. Кисневий ефект проявляється на різних рівнях організації процесів у біологічних системах, починаючи з елементарних радіаційно-хімічних реакцій – радіолізу води, і закінчуючи складними інтегральними радіобіологічними реакціями клітин, тканин і багатоклітинних організмів. Видалення кисню з середовища могло б послабити радіаційне ураження організму, але для життєдіяльності аеробних клітин аноксичні або гіпоксичні умови є вкрай несприятливими, і це обмежує використання кисневого

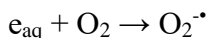
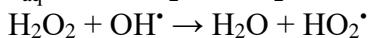
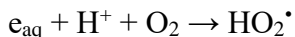
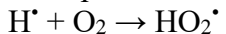
ефекту як засобу захисту організму від шкідливої дії іонізуючого випромінювання.

Прояв кисневого ефекту – посилення індукованої іонізуючим випромінюванням реакції – поширюється на різні системи – як просто хімічні, так і складні біологічні: за наявності кисню в середовищі спостерігається збільшення виходу радіаційно-хімічних реакцій внаслідок опромінення окремих речовин, а також клітин, органів і цілісного організму. Кисневий ефект, як дуже чітко відтворюване явище, виявляли стосовно дуже широкого кола об'єктів: різних речовин у сухому стані, і у розчинах, штучних і природніх мембран, ізольованих клітинних органел, клітин бактерій, культури клітин і тканин ссавців, людини і рослин, насіння рослин у стані спокою, меристемних тканин і паростків рослин, злаякісних пухлин, цілісних органів вищих тварин.

Кисневий ефект у радіаційно-хімічних реакціях

У випадку опромінення хімічних систем (а будь-яка жива істота, в тому числі і ми з вами, панове, теж хімічна система) наявність кисню підвищує виходи кінцевих продуктів радіаційно-хімічних реакцій. Внаслідок опромінення води у анаеробних умовах серед безпосередніх продуктів радіолізу кисень не виникає.

Якщо у воді є кисень, то з ним активно реагують продукти радіолізу води: H^\bullet , OH^\bullet і при цьому утворюється супероксидний аніон-радикал $\text{O}_2^{\bullet-}$ і гідропероксидний радикал HO_2^\bullet . Ці радикали є окислювачами. Поява їх обумовлена реакціями:



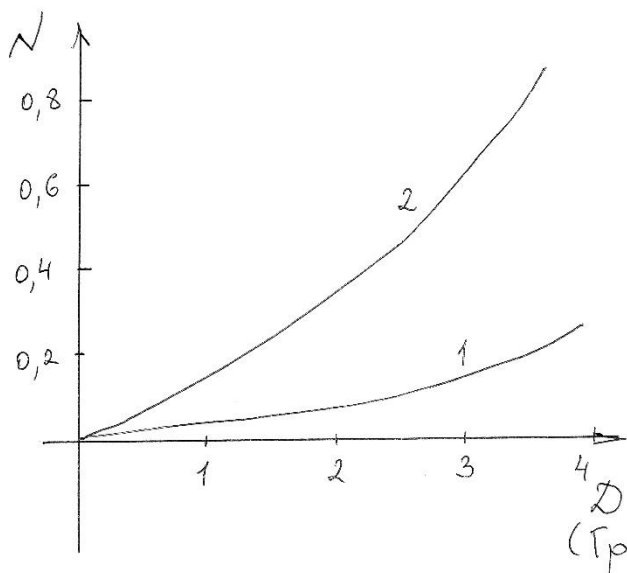
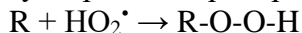


Рис. 30. Дозова залежність виходу числа хромосомних аберацій на одну клітину (дицентрики та кільцеві хромосоми) в мікроспорах традесканції. 1 – безкиснєве середовище; 2 – киснєве середовище.

За дози 10 Гр у аерованій воді по ходу цих реакцій поглинається 6,7 мкмоль кисню на 1 л. Радикали O_2^{\cdot} і HO_2^{\cdot} здатні окислювати молекули органічних речовин за такими зв'язками, які у випадку відсутності цих окислювачів не перетворюються. За участю радикала HO_2^{\cdot} здійснюється реакція утворення гідропероксидів:



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

Однониткові розриви – 2,4

Двониткові розриви – 1,9

Ушкодження основ – 3,5

Зміни вторинної структури – 2,0

У випадку опромінення безводних сполук кисневий ефект також проявляється. Було зроблено припущення, що внаслідок поглинання іонізуючого випромінювання в молекулах виникають активовані стани, в яких кисень реагує з молекулою, а це і призводить до її хімічних перетворень. У ферментів це проявляється у втраті їх активності. Такі стани називають метіонічними. Метіонічний стан існує протягом досить короткого часу, порядку мілісекунд, після чого білкова молекула втрачає здатність до взаємодії з киснем. Тому кисневий ефект проявляється лише за умови присутності кисню в середовищі в момент опромінення. У випадку дії іонізуючого випромінювання на речовини неполярної природи, зокрема на ліпіди, кисневий ефект проявляється дуже сильно через участь кисню в ланцюгових реакціях пероксидного окислення ліпідів. Кисень може посилювати радіаційне ураження молекул різних речовин внаслідок парамагнетизму його молекули. Ця особливість молекул кисню проявляється в тому, що він здатен гасити флуоресценцію ароматичних сполук, тобто впливати на триpletні рівні збудження молекул. Таку саму здатність гасити флуоресценцію мають молекули оксиду азоту, який на чисельних об'єктах радіобіологічних досліджень виявив ефект, подібний до кисневого. Можливі механізми кисневого ефекту в загальному можна охарактеризувати так: кисень може впливати на виходи радіаційно-хімічних реакцій опосередковано, беручи участь у дихальних і ензиматичних процесах; крім того, кисень бере участь в утворенні біологічно-активних вільних радикалів, а також неорганічних або органічних пероксидів. Важливу роль

відіграють парамагнітні властивості молекули кисню, через які зазнає модифікації електронне оточення в біомакромолекулах, і це істотно впливає на долю вільнорадикальних станів, що первинно виникають у цих молекулах. Комбінування кисню з іонізованими молекулами можуть запобігати метіонічній реакції.

Коефіцієнт кисневого посилення

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

$$ККП = G_M^{+O_2} / G_M^{-O_2}$$

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

$$ККП = D_0^{-O_2} / D_0^{+O_2}$$

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

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

Значення ККП обчислені за наведеними трьома формулами не збігаються, бо між радіаційно-хімічними виходами реакцій окремих продуктів, виживання клітин і радіобіологічними реакціями багатоклітинного організму є істотні відмінності щодо залежності від кисню. Значення ККП обчислені за допомогою D_0 і $D_{50/30}$, також можуть не збігатися, бо процес репарації ДНК від ушкоджень є киснезалежним і тому значення екстраполяційного числа D_q

може залежати від наявності в середовищі кисню. Від цього залежать і відновні процеси у багатоклітинному організмі, і тому не завжди є прямий зв'язок між виживанням клітин в окремих тканинах багатоклітинного організму і виживання організму в цілому. У зв'язку з цим сам факт розбіжності значень ККП, обчислених за D_0 і $D_{50/30}$ містить важливу інформацію про внесок різних процесів у формування кисневого ефекту. У дії кисню на формування радіобіологічних ефектів слід розрізняти власне кисневий ефект і вплив кисню на ті процеси, по ходу яких формується відповідь організму на опромінення. У значеннях $D_{50/30}^{-O_2}$ і $D_{50/30}^{+O_2}$ відображаються обидві компоненти загального кисневого ефекту. Як правило, максимальне значення ККП рівне 3. Експериментально встановлено залежність радіочутливості клітин від концентрації кисню в середовищі:

$$S(O_2)/S(N_2) = (m[O_2] + K) / ([O_2] + K)$$

Де:

$S(O_2)$, $S(N_2)$ – радіочутливість клітин при опроміненні в певному середовищі;

m – ККП;

$[O_2]$ – концентрація кисню в середовищі;

K – константа.

За характером механізму участі кисню у радіаційно-хімічних реакціях він має міститися в опромінюваній системі в момент дії радіації, бо перетворення продуктів радіолізу молекул з участю кисню, як правило, здійснюється за дуже короткий час. Тому в момент опромінення кисень має бути в тих ділянках клітини, де відбуваються визначальні радіаційно-хімічні реакції, насамперед у клітинному ядрі. Отож, створюючи умови аноксії або оксигенації, слід враховувати швидкість дифузії кисню крізь клітинні структури. Якщо кисень вводити в бактеріальні клітини за 20 мс до опромінення, то реакція

буде такою самою, як у наслідок тривалої оксигенації. Якщо ж кисень вводиться лише через 5-10 мс після опромінення (тривалість опромінення – 7 мс) бактерій в аноксичних умовах, то буде вже запізно потенціонувати аноксичну експозицію. Було показано на рослинах, у клітинах яких кисень виникає внаслідок фотосинтетичного розкладу води, що зростання радіочутливості клітин не відбувається, якщо протягом 5 мкс світловий імпульс збігається з імпульсом електронного потоку або йде відразу після нього. Коли ж світловий імпульс передує імпульсу електронного потоку на 5-10 мкс, спостерігається істотна стимуляція радіочутливості клітин. Вважають, що час дифузії кисню від хлоропластів до ядра клітини становить 5-10 мкс.

Оскільки створення умов тривалої аноксії або гострої гіпоксії в клітинах, яким притаманний аеробний метаболізм (а це властиве переважній більшості живих істот), може мати вкрай негативні наслідки, то власне кисневий ефект виявляється лише у випадку гострого опромінення або фракціонованого, коли кожна порція дози передається в режимі гострого опромінення. Отже, щоб виявити кисневий ефект, зміна концентрації кисню в середовищі має бути дуже короткотривалою.

Для вивчення дії кисню на формування віддалених наслідків опромінення тривалість гіпоксії або оксигенації має бути більшою. При цьому перебіг процесів, що спричинюють формування радіобіологічних ефектів, має іншу концентраційну залежність, ніж у випадку короткотривалої зміни концентрації кисню в середовищі. Якщо кисень видалити із середовища за кілька хвилин до опромінення, то це може настільки сильно змінити стан клітини, наприклад, їх проліферативну активність, що їхня радіостійкість істотно зміниться. Досліди на тваринних і рослинних клітинах свідчать про те, що протягом клітинного циклу ККП залишається постійним.

Залежність кисневого ефекту від концентрації кисню

Зі зростанням концентрації кисню ККП збільшується, досягаючи сталого значення. Крива залежності ККП від парціального тиску кисню в середовищі має область насиченого кисневого ефекту. Це насичення спостерігається за порівняно низького парціального тиску кисню – близько 4 кПа. Найбільші зміни радіочутливості відбуваються саме за зміни тиску від 0 до 4 кПа. Порівняно з нормальним складом за масової частки кисню 100 % спостерігається дуже незначний ефект. Половина зміни чутливості між чистим киснем і аноксією становить близько 0,4 кПа, що відповідає масовій частці кисню близько 0,5 %. Криві залежності виживання клітин від дози опромінення при різних масових частках кисню в середовищі мають аномальний вигляд. Це пояснюється тим, що відкладення енергії було швидшим, ніж дифузія кисню до мішеней.

ЛПЕ та кисневий ефект

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

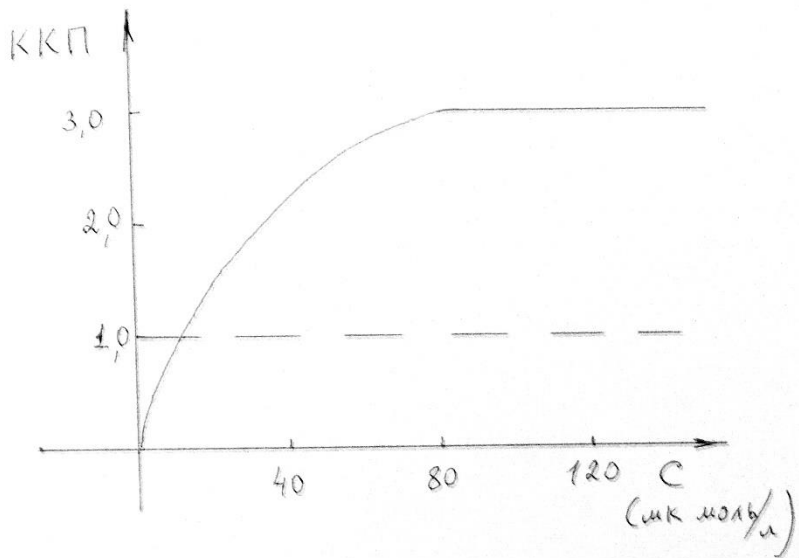


Рис. 31. Залежність ККП від концентрації кисню (С).

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

Зворотний кисневий ефект

Чисельні приклади свідчать про відсутність кисневого ефекту у випадку опромінення водних розчинів деяких ферментів (карбоксипептидази, рибонуклеази, пепсину, лізоциму, каталази). Не виявляють кисневого ефекту внаслідок опромінення бактеріофагу T2.

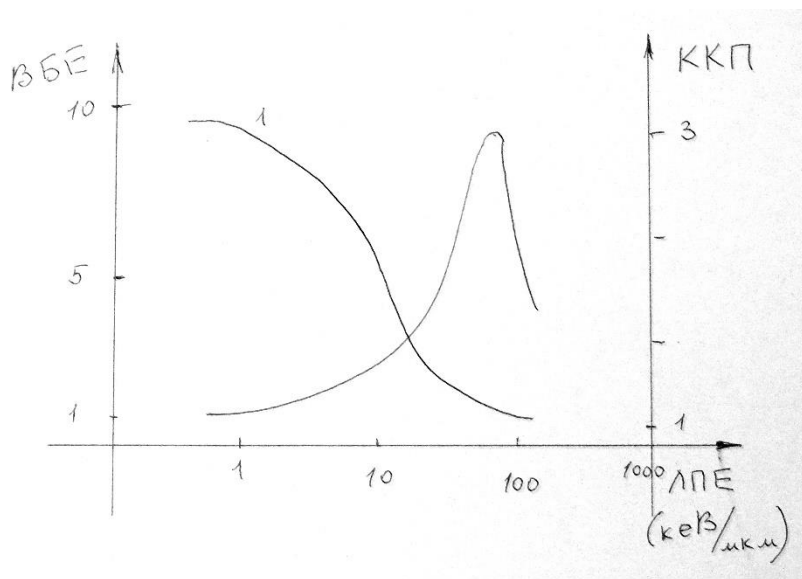
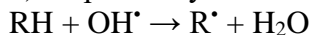


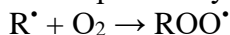
Рис. 32. Залежність ККП – коефіцієнту кисневого посилення (1) та ВБЕ – відносної біологічної ефективності (2) під ЛПЕ – лінійного передавання енергії іонізуючого випромінювання.

Проте кисневий ефект спостерігається, коли в розчин додають тіоли – цистеїн або цистеамін. Залежність прояву кисневого ефекту від наявності зазначених речовин пояснюють тим, що в разі опромінення кисень і тіоли конкурують за первинні ушкодження, які виникають у біомакромолекулах. Схема цього процесу описується реакціями:

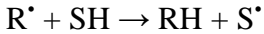
1) Первинне ушкодження макромолекули:



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



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



Первинне uszkodження макромолекули у формі її вільнорадикального стану R^{\bullet} є потенційним, бо його поява може і не супроводжуватись подальшим розвитком радіаційного uszkodження молекули внаслідок інактивації радикала під впливом тіолів або інших речовин, які здатні виконувати роль перехоплювачів вільнорадикальних станів. Участь додаткових хімічних факторів, які називаються **домішковими** в реалізації первинних uszkodжень біомакромолекул може спричинити прояв так званого **зворотного кисневого ефекту**, коли наявність кисню зумовлює захисну дію на опромінені макромолекули. Механізм зворотного кисневого ефекту пояснюється тим, що кисень, взаємодіючи з домішковими вільними радикалами, може дезактивувати їх, що зменшує шкідливий вплив останніх на макромолекули. Зворотний кисневий ефект має місце, якщо домішкові радикали небезпечніші щодо їхньої дії на макромолекули, ніж продукти взаємодії кисню з радикалами, які виникають під час радіолізу води.

Киснева післядія

Для пояснення механізму кисневого ефекту залучаються уявлення про появу первинних потенційних uszkodжень типу R^{\bullet} . Якщо тривалість існування цього стану біомакромолекули значна, то є підстави говорити про довгоіснуючі потенційні киснезалежні uszkodження. На прикладі водних розчинів міозину, який характеризується аденозинтрифосфатною активністю, було показано, що опромінення супроводжується інактивацією ферментативної активності, і у цій інактивації чітко проявляється кисневий ефект: інактивація міозину за

опромінення в аноксидних умовах набагато менша, ніж у присутності кисню.

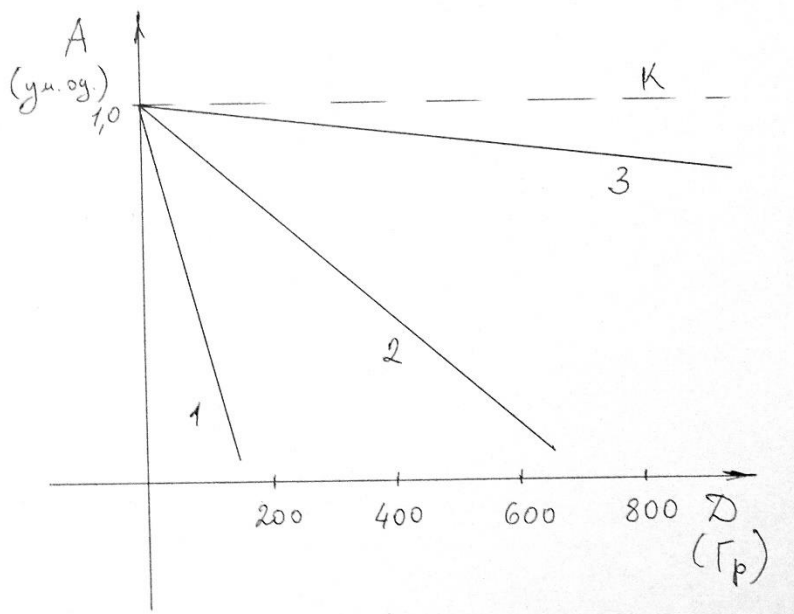


Рис. 33. Зворотний кисневий ефект у випадку дії γ -випромінювання на розчин пепсину. К – контроль;
1 – чистий розчин пепсину в присутності кисню (+ O₂);
2 – чистий розчин пепсину при відсутності кисню (- O₂);
3 – розчин пепсину при наявності кисню та наявності тіолів (+ O₂, + АЕТ).

Проте, якщо до міозину, опроміненого у аноксичних умовах, через деякий час після дії випромінювання додавати кисень, то реєструватиметься така сама інактивація ферментативної активності, як і у випадку опромінення в середовищі, що містить кисень. Отже,

первинні киснезалежні ушкодження зберігаються як потенційні, тому й проявляється киснева післядія.

Л. Ейдус виявив так званий відтермінований кисневий ефект, який полягає в тому, що інактивація біологічних макромолекул, опромінених в аноксичних умовах, може посилюватись під впливом кисню, якщо його вводити в середовище через деякий час після опромінення. Наявність кисневої післядії свідчить про те, що за умов опромінення в безкисневому середовищі в макромолекулах виникають киснечутливі ушкодження, що можуть зберігатися тривалий час. Ці ушкодження належать до потенційних, бо вони реалізуються лише за наявності кисню. Потенційні киснечутливі ушкодження є стабільними вільнорадикальними станами молекул, і їх можна реєструвати методом ЕПР. На прикладі міозину було визначено, що час, протягом якого зберігаються потенційні киснезалежні ушкодження значний – багато годин. Оскільки інтенсивність прояву відтермінованого кисневого ефекту з часом ослаблюється, є підстави вважати, що потенційні киснечутливі ушкодження макромолекул розпадаються. У складніших системах, наприклад, у клітинах або багатоклітинних організмах, кисневий ефект проявляється не тільки в зростанні радіочутливості, яку визначають, досліджуючи виживання, а і на рівні різних молекулярно-біологічних або метаболічних процесів. Індукована випромінюванням деградація ДНК у клітинах бактерій у 2-4 рази сильніша в присутності кисню, ніж у аноксичних умовах. Наявність кисню в клітинах впливає і на ефективність репарації ДНК. Внаслідок опромінення виникають як киснезалежні так і кисненезалежні ушкодження:

$M \rightarrow M_3 \rightarrow (+SH) \rightarrow M_H \rightarrow \text{репарація} \rightarrow \text{виживання}$

$M \rightarrow M_3 \rightarrow (+O_2) \rightarrow MO_2 \rightarrow \text{загибель}$

$M \rightarrow M_H \rightarrow \text{загибель}$

$M \rightarrow M_H \rightarrow \text{репарація} \rightarrow \text{виживання}$

Де M_H – кисненезалежні ушкодження;

M_3 – киснезалежні ушкодження;

SH – речовина, що запобігає киснезалежному ушкодженню.

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

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

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

Гіпотези про два типи радіаційних ушкоджень

Криві виживання клітин свідчать про те, що й за умови відсутності кисню в середовищі відбувається ушкодження клітин внаслідок опромінення. Крім того, кисневий ефект далеко не завжди проявляється при опроміненні клітин іонізуючою радіацією з високим значенням ЛПЕ. Плавність кривих виживання вказує на те, що кінетика кисневого ефекту подібна до кінетики конкурентного механізму першого порядку. Це дає підстави для припущення про наявність двох типів ушкоджень молекулярних структур у радіочутливих мішенях клітини:

- 1) попередників киснезалежних – проявляються лише за наявності кисню, можливо, внаслідок непрямой дії вільних радикалів або безпосереднього одиничного акту іонізації мішені;
- 2) киснезалежних – проявляються незалежно від наявності чи відсутності кисню в клітині і реалізуються внаслідок прямої дії на біологічно важливі молекули або численних актів іонізації в клітині.

Запропонована гіпотеза не пояснює ефектів опромінення сухих органічних матеріалів, а також низки біологічних систем у випадку дії випромінювання з високими значеннями ЛПЕ. Кисневий ефект є дуже контрастним радіобіологічним явищем і має такі характеристики:

- 1) значення $1/D_0$ зменшується в умовах аноксії в 2-3 рази;
- 2) для прояву ефекту необхідна наявність кисню в момент опромінення;
- 3) деякі гази запобігають прояву кисневого ефекту;
- 4) деякі гази посилюють радіобіологічний ефект;
- 5) інтенсивність появу кисневого ефекту варіює зі зміною ЛПЕ.

Кисень в живих клітинах

Під час дослідження кисневого ефекту на культурі клітин вміст кисню можна змінювати створенням середовища відповідного складу. Звичайне повітря замінюють азотом або сумішшю азоту і кисню. В нормі ж концентрація кисню в клітинах організму залежить від шляху його транспорту й поглинання. Ці процеси забезпечують підтримання постійної концентрації кисню в клітинах. Кисневий гомеостаз є дуже важливою умовою нормальної життєдіяльності будь-якого організму. В його забезпеченні у тварин і рослин беруть участь зовсім різні системи.

Ступінь аерації, яку визначають через парціальний тиск кисню в тканині або окремих клітинах, для представників різних філогенетичних відділів живих істот значно відрізняється. Крім того, концентрація кисню в різних тканинах організму певного виду також неоднакова. Наприклад, у кролика парціальний тиск кисню в печінці втрое нижчий, ніж у корі головного мозку. В тканинах тварин середні значення парціального тиску кисню становлять 1,33 – 2,66 кПа (13,5 – 27 мкМоль/л). У ссавців є система дуже жорсткої регуляції вмісту кисню в окремих тканинах, в яких підтримується оптимальна його концентрація, оскільки для генерації енергії потрібна постійна участь кисню в реакціях дихального циклу. Регуляція припливу кисню здійснюється на всіх етапах кисневого постачання, починаючи від функціонування легень і завершуючи перенесенням кисню крізь капіляри. Внаслідок регуляції середній парціальний тиск кисню в окремо взятих тканинах є сталим. Проте є способи зниження парціального тиску в тканинах. Наприклад, можна створити гіпоксивні умови в тканинах, різко зменшуючи вміст кисню в повітрі застосуванням так званих гіпоксичних газових сумішей. За масової частки кисню в повітрі 15 % спостерігається кисневий ефект – зростання ККП. Ефективним способом зменшення вмісту кисню в тканинах є обмеження кровопостачання перев'язуванням судин або застосуванням судинозвужуючих засобів. Внаслідок цієї так званої **циркуляторної гіпоксії** також спостерігається кисневий ефект. Вміст кисню в тканинах можна змінювати варіюванням температури тіла: внаслідок його охолодження масова частка кисню зменшується і радіостійкість тканин підвищується. Обмеження транспорту кисню блокуванням функції гемоглобіну або поглинанням кисню в дихальних процесах також є захистом від променевого ураження завдяки кисневому ефекту. Вміст

кисню в тканинах можна підвищити збільшенням його концентрації в повітрі. Це так звана гіпербарична гіпероксія, що спричинює зростання радіочутливості клітин. Ефект зростання радіочутливості клітин внаслідок підвищення парціального тиску кисню використовується у променевій терапії при пухлинах. Багато клітинних ліній пухлин у культурі утворюють сфероїди (на відміну від нормальних клітин), які в процесі проліферації характеризуються поверхневим ростом одноклітинного шару. У сфероїдах частина клітин перебуває в стані гіпоксії, що зумовлює їхню підвищену радіостійкість. Властивості клітин сфероїдів і клітин пухлин щодо реакцій на опромінення однакові. Тому сфероїди часто використовують у радіобіологічних експериментах. Наявність у пухлинних тканинах гіпоксивних клітин, які характеризуються підвищеною радіостійкістю, ускладнює інгібування росту пухлини опромінюванням, бо за рахунок таких клітин, які не втратили проліферативної активності, може знову розпочатися розвиток пухлини.

ЛЕКЦІЯ ІХ. РЕПАРАЦІЯ

Формально-аналітична характеристика репараційних процесів у клітинах

Розкриття механізмів репарації ДНК у клітинах – видатна подія в розвитку біології. Значення репарації ДНК виходить далеко за межі проблеми радіобіології, оскільки цей процес забезпечує високу надійність, неушкоджуваність геному, здатність клітин відновлювати інформацію, закодовану в ДНК, що спотворена під впливом будь-яких факторів.

В ліквідації індукованих опроміненням ушкоджень ДНК проявляються механізми, що сформувалися по ходу

еволюції як засоби підтримки стабільності генетичного апарату клітини.

За неоднакових умов опромінення – різних потужностей доз, використання кількарядового опромінення, а також за різних фізіологічних станів опроміненого організму – ступінь радіаційного ураження клітин може істотно відрізнятись. Наприклад, проліферативна загибель клітин внаслідок гострого опромінення відбувається значно активніше, ніж за тривалого опромінення в тій самій дозі. Чисельні факти, які свідчать про залежність ефекту опромінення від умов передавання дози, дають підстави вважати, що клітини можуть позбавлятися первинних молекулярних ушкоджень, тобто відновлюватися від радіаційного ураження. Цей процес ліквідації молекулярних ушкоджень названо післярадіаційним відновленням або **репарацією** (від лат. *geraracio* – відновлюю).

Репарація полягає в повній або частковій ліквідації ушкоджень, зменшенні їх числа. Завдяки цьому клітина знову набуває здатності нормально розвиватися без будь-яких наслідків опромінення, якщо повністю були виправлені всі дефекти молекул. Виправлятися можуть і соматичні і генеративні радіаційні ушкодження клітин. Аналіз дозових залежностей радіаційних ефектів дає змогу зробити висновок, що виправленню підлягають ушкодження клітин двох типів – сублетальні і потенційно летальні.

Сублетальні ушкодження клітин

У випадку фракціонування дози опромінення радіаційний ефект може виявлятися меншим, ніж за режиму гострого опромінення. Наприклад, якщо біологічний об'єкт опромінювали двічі через певний час у дозі $0,5 D_{50}$, то

виживання буде більшим, ніж за одноразового опромінення в дозі D_{50} .

Зменшення ефективності опромінення у випадку передавання дози кількома порціями через певні часові інтервали називають **ефектом фракціонування**.

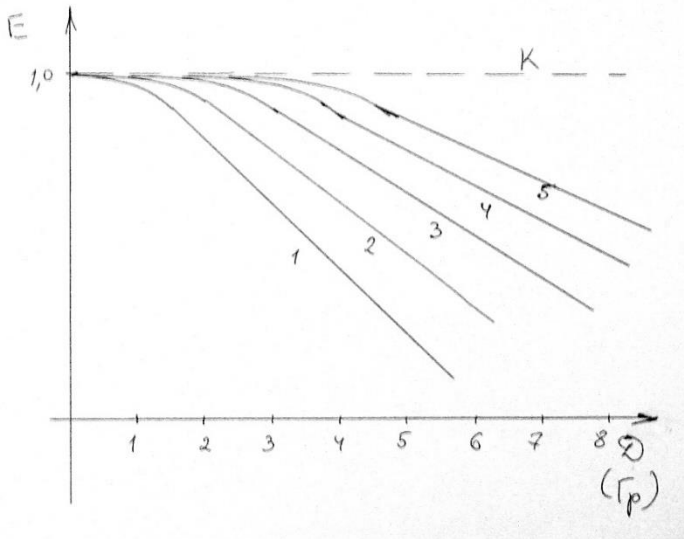


Рис. 34. Ефект фракціонування. Дозова залежність виживання клітин фібробластів людини внаслідок дії X-променів при поділі дози опромінення на фракції. Проміжок між фракціями 6 годин). 1 – гостре одноразове випромінювання; 2 – дві фракції; 3 – три фракції; 4 – чотири фракції; 5 – п'ять фракцій.

Ефект фракціонування можна пояснити так: ушкодження, яких зазнала клітина внаслідок опромінення першою фракцією дози мають певним чином провзаємодіяти з ушкодженнями, що з'явилися після опромінення наступними фракціями, аби сформувався

ефект, тест-реакція біологічної системи (як тест-реакцію найчастіше використовують виживання клітин).

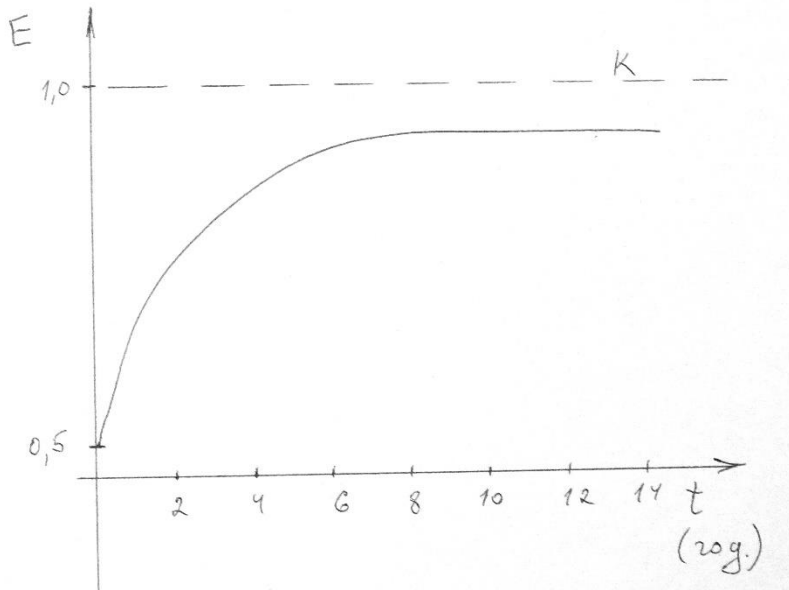


Рис. 35. Залежність виживання культури клітин гороху від часу між фракціями опромінення при γ -опроміненні в дозі 8 Гр.

Такі uszkodження, для реалізації яких у тест-реакції потрібні взаємодії з іншими такими самими uszkodженнями, називають **сублетальними**.

Поняття «взаємодія сублетальних uszkodжень» введено з формальних міркувань. Справді, якби не було взаємодії сублетальних uszkodжень, і кожне з цих uszkodжень незалежно реалізувалося в тест-реакцію (загибель клітин), то важко було б очікувати появу ефекту фракціонування.

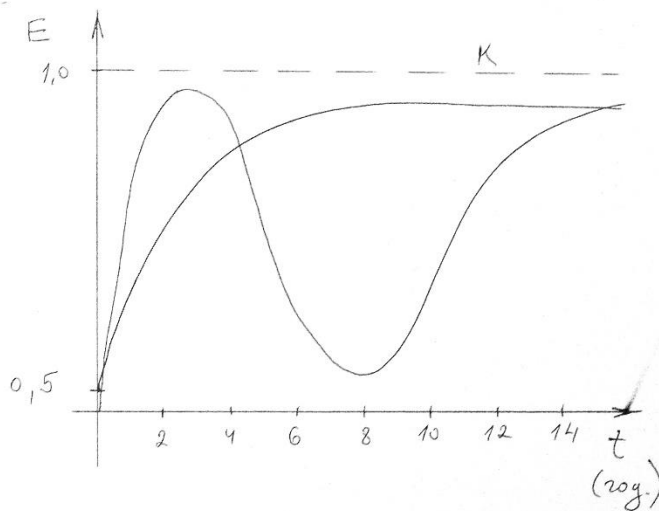


Рис. 36. Залежність виживання клітин китайського хом'ячка від часу між фракціями. Опромінення X-променями. Доза $LD_{50} = 0,8$ Гр.

Репарація ДНК від сублетальних ушкоджень

Ефект фракціонування свідчить про те, що з часом відбувається репарація клітини від сублетальних ушкоджень. У типових випадках кінетика такої реакції описується експоненціальною залежністю:

$$q = e^{-\Delta t/\tau}$$

де:

q – середнє число сублетальних ушкоджень на клітину;

Δt – числовий інтервал між фракціями;

τ – середня тривалість існування сублетальних ушкоджень, що характеризує час «втечі» ушкодження від взаємодії з іншими сублетальними ушкодженнями.

За цією залежністю обчислюють період піввиправлення сублетальних ушкоджень. За допомогою параметра τ виявляються аналогії між репарацією від сублетальних ушкоджень і ліквідацією певних вражень макромолекул або складніших клітинних структур. Наприклад, часові параметри репарації від сублетальних ушкоджень збігаються з кінетикою виправлення променевих ушкоджень хроматид. Є така особливість залежностей, що характеризують ефект фракціонування: зі збільшенням значення Δt виживання клітин підвищується і досягає сталого рівня, коли вже не залежить від Δt . Здебільшого, насичення кривої ефекту фракціонування не досягає значення повного виживання клітин. Різниця між повним виживанням і виживанням, яке відповідає стану насичення ефекту. Фракціонування характеризує нерепарабельну компоненту сублетальних ушкоджень. Ефект фракціонування відображає репарацію від сублетальних ушкоджень у тому випадку, коли за проміжок часу між фракціями дози Δt стан клітин не змінився (наприклад, не настала інша фаза клітинного циклу, коли змінилася радіостійкість клітин). Якщо ж за час опромінення фізіологічний стан клітини зміниться, то криві з насиченням можуть і не спостерігатися. Іноді, коли після першої фракції дози клітини спонукають до поділу і їхня радіочутливість зростає, решта фракцій дози спричинюють зменшення виживання. Цей факт відображає не ефект фракціонування дози, а вплив першої фракції дози, що модифікує радіочутливість клітин.

Ефект фракціонування дози у випадку опромінення іонізуючою радіацією з високим значенням ЛПЕ

Неефективність репарації від сублетальних ушкоджень у випадку дії щільноіонізуючого випромінювання пояснюють ось чим: щільність

сублетальних ушкоджень, які виникають внаслідок опромінення, настільки велика, що взаємодії між ними, необхідні для реалізації променевого ураження, відбуваються дуже швидко, і сублетальні ушкодження не встигають виправлятися.

Репарація від сублетальних ушкоджень і кисневий ефект

Щодо впливу гіпоксії на репарацію від сублетальних ушкоджень спільної думки немає: одні дослідники з фракціонуванням дози свідчать про незалежність репарації від гіпоксії, інші ж, навпаки, вказують на наявність зв'язку між оксигенацією клітин та ефективністю репарації від сублетальних ушкоджень.

Величина D_q як міра репарації клітини від сублетальних ушкоджень

Дослідники з фракціонуванням можливі лише на обмеженій кількості біологічних систем, наприклад, на клітинах, що культивуються в штучних умовах, а на складніших системах важко кількісно оцінити міру збереження проліферативної здатності відповідних тканин. Проте, використання кількісних значень D_q за умов фракціонування дози вможливує оцінювання репарації від сублетальних ушкоджень і в складних системах. Величина D_q характеризує ширину плеча на кривій виживання клітин і показує ступінь відновлення клітини від сублетальних ушкоджень. Крім того, величина D_q вказує на неефективні витрати енергії випромінювання до того моменту, коли в клітинах нагромадяться необоротні ушкодження. Ця величина репрезентує різницю між сумою двох однакових доз радіації, розділених у часі кількома годинами, і дозою одноразового опромінення, які спричиняють однакове зменшення виживання клітин.

Ефект потужності поглинутої дози і репарація

Пролонговане випромінювання можна інтерпритувати як фракціоноване з нескінченним числом фракцій дози та інтервалом між ними, що прямує до нуля, то слід очікувати зменшення ефекту опромінення внаслідок зниження потужності поглинутої дози. Цей ефект виявляється в радіобіологічних експериментах і називається **ефектом потужності поглинутої дози**. Цей ефект, який відображає виживання клітин, спостерігається в межах потужностей доз 1 Гр/хв до 1 сГр/хв. У міру зменшення потужності дози дедалі більше сублетальних ушкоджень виправляються, оскільки нагромадження радіаційних ушкоджень триває довше. За потужностей поглинутої дози менших за 1 сГр/хв спостерігається незначний ефект потужності дози, оскільки більшість сублетальних ушкоджень ліквідується за час експозиції, і залишкова загибель клітин зумовлена нерепарабельними ушкодженнями. Існування нижньої межі потужностей доз, за яких спостерігається ефект потужності поглинутої дози, пояснюється тим, що загальна картина ефекту маскується клітинними поділами, які можуть здійснюватися протягом тривалого часу опромінення за дуже малих потужностей доз. Верхня межа ефекту потужностей дози 1 Гр/хв лімітується спроможністю репараційної системи. У випадку опромінення культури клітин у дозах, що перевищують це значення, ефект може не спостерігатися, якщо він зумовлений відновленням від сублетальних ушкоджень. Проліферація клітин певним чином впливає на прояв ефекту потужності дози, якщо потужність дози опромінення менша за 0,6 Гр/хв. При цьому слід враховувати, що зупинка поділу клітин за малих потужностей доз залежить від дози, яка припадає на клітинний цикл. Наприклад, за потужностей дози 0,2 Гр/год зупиняються поділи клітин у культурі HeLa, де клітинний

цикл триває близько 24 год., а для клітин хом'яка, в яких клітинний цикл триває 12 год., потужність дози має становити 0,4 Гр/год. У клітинній популяції у випадку пролонгованого опромінення може підтримуватися стаціонарний стан, якщо кількість загиблих у генерації клітин дорівнює кількості утворених. Такі стаціонарні стани відновлюваних клітинних популяцій були виявлені в деяких дрібних тварин. Потужність дози, за якої встановлюється стаціонарний стан клітинної популяції, неоднакова для різних видів і тканин. Певно, найрадіочутливішими є тканини сперматогенезу і оогенезу. У самців щурів репродуктивна функція зберігається протягом десяти або навіть більше генерацій у разі хронічного опромінення за потужності дози 2 сГр на добу.

Фактори, які визначають реакцію відновлювальних тканин на пролонговане опромінення:

- 1) Якщо криві дозової залежності виживання стовбурових клітин, які входять до складу клітинної популяції, внаслідок гострого опромінення мають широке плече – є підстави очікувати підвищену радіостійкість популяції до пролонгованого опромінення;
- 2) Радіочутливість клітинної популяції залежить від тривалості клітинного циклу, якщо пролонгованого опромінення зазнають кілька клітинних генерацій. За цих умов для визначення виживання клітин показовішою є доза, нагромаджена протягом клітинного циклу, а не потужність дози. За даної потужності дози у випадку пролонгованого опромінення клітини з тривалим клітинним циклом зазнають більшого ушкодження, ніж клітини з коротким клітинним циклом, оскільки в першому випадку за клітинний цикл нагромаджується більша доза, ніж у другому.
- 3) Має значення здатність деяких тварин адаптуватися до пролонгованого опромінювання. Так, клітини

еритроїдної лінії крові мають властиву для норми клітинну репродукцію у випадку опромінення з потужністю дози 0,45 Гр на добу після початкового періоду адаптації.

Потенційно летальні uszkodження клітин

Ще у 1967 році було показано, що якщо витримувати опромінені клітини дріжджів на воді, коли бідні поживні умови гальмують поділ клітин, то виживання клітин істотно зростає. Цей феномен пояснюється тим, що внаслідок опромінення в клітинах виникають uszkodження, які залежать від умов, в яких одразу після опромінення опиняються клітини, в подальшому можуть позначитися (або і не позначитися – і таке буває) на виживання клітин. Інакше кажучи, залежно від умов, створених для опромінених клітин, відповідні uszkodження можуть або виправлятися або ні. (Тут зазначу, що всі явища в цьому світі можуть або бути або не бути, тільки небуття може абсолютно не бути. Цікаво, як воно цього досягло?) Такі uszkodження і називають **потенційно летальними**. Підвищення виживання клітин у так званому «голодному» середовищі пов'язують з репарацією від потенційно летальних uszkodжень. Репарацію клітин від потенційно летальних uszkodжень найповніше було досліджено на культурах клітин прокаріот і еукаріот *in vitro*. Було виявлено, що дріжджі відновлюються після uszkodжень випромінюванням при інкубації їх на воді - їхнє виживання збільшується в сотні або й тисячі разів. Для дикого штаму *E. coli* найсприятливішими щодо репарації uszkodжень виявилось мінімальне поживне середовище за температури 37°C або з додаванням інгібітора білкового синтезу – хлорамфеніколу.

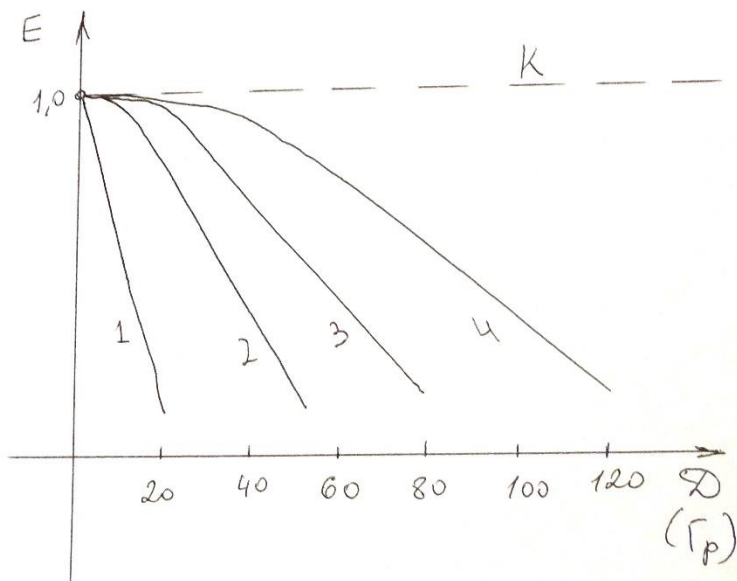


Рис. 37. Дозові залежності виживання клітин дріжджів при опроміненні α -променями після їх попередньої інкубації на воді: К – контроль; 1 – без інкубації на воді; 2 – інкубація на воді 10 годин; 3 – інкубація на воді 24 години; 4 – інкубація на воді 72 години.

Для клітин еукаріот репарації від потенційно летальних ушкоджень сприяє введення в поживне середовище інгібіторів синтезу протеїну або культивування за відсутності факторів росту. Виживання еукаріотичних клітин може бути підвищене в 5-10 разів. Репарація клітин від потенційно летальних ушкоджень залежить не лише від складу поживного середовища, а від температури, за якої витримують культуру клітин після опромінення: за температур, які істотно нижчі від фізіологічного оптимуму, створюються умови, що вповільнюють поділ клітин,

уможливлюють репарацію від потенційно летальних ушкоджень.

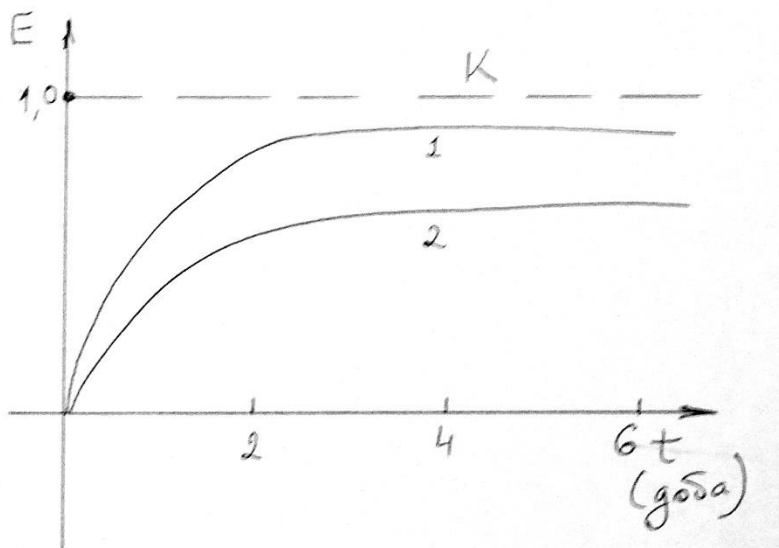


Рис. 38. Залежність виживання клітин дріжджів в залежності від їх часу попередньої інкубації на воді перед опроміненням γ -променями. К – контроль; 1 – 700 Гр; 2 – 970 Гр.

Досліди, в яких людські і тваринні клітини (наприклад, клітини печінки, фібросаркоми, кінчика вуха кролика чи крайньої плоті слона) опромінювали за умов фракціонування дози і витримували на «голодному» середовищі, свідчать про те, що потенційно летальні ушкодження нетотожні сублетальним (так, так, не дивуйтеся!), а отже репарації від цих двох типів ушкоджень є адитивними процесами. Навіть за найсприятливіших умов для репарації від потенційно летальних ушкоджень і сублетально летальних ушкоджень не всі ці ушкодження

виправляються. Інакше кажучи, завжди є нерепарабельні компоненти променевого ураження, внаслідок чого відновлення клітин не може бути повним, що виявляється за достатньо високих доз опромінення. За малих значень доз нерепарабельність частини ушкоджень характеризується імовірністю виходу ушкоджень на одиницю поглинутої дози. Відсутність порогового значення доз у радіобіологічних ефектах пояснюється наявністю нерепарабельних компонент потенційно летальних і сублетальних ушкоджень. Зіставивши формальні уявлення про механізми репарації від сублетальних ушкоджень і потенційно-летальних ушкоджень клітин з конкурентними механізмами репарації ДНК, можна дійти висновку, що сублетальні ушкодження – це односторонні розриви ДНК, а потенційно летальні – двосторонні розриви ДНК.

За хімічною процедурою виявлення розрізняють луголабільні та лугостабільні ушкодження ДНК. До луголабільних належать ушкодження основ, які у випадку обробки препарату ДНК проявляють себе як односторонні розриви (частина їх за дії іонізуючого випромінювання досягає 70 %) – денатуровані й депіримідизовані ділянки ДНК. До лугостабільних ушкоджень належать утворення в ДНК тимідинових гліколів (двохатомних спиртів), серед яких такі продукти перетворення тимідину як 5,6-діокси-5,6-дигідротимін. Зазначені ушкодження молекули ДНК виникають у клітинах і в ізольованому хроматині або в ДНК внаслідок дії не лише іонізуючих випромінювань, а й під впливом низки хімічних речовин. Деякі з цих ушкоджень можуть виникати спонтанно під впливом суто внутрішніх факторів.

Пряме відновлення ДНК Фотореактивація

Прямим відновленням ДНК від молекулярних ушкоджень називають хімічні реакції, внаслідок яких

відновлюється структура макромолекули, що порушилася внаслідок радіаційно-хімічних перетворень. Наприклад, внаслідок взаємодії з продуктом радіолізу води OH^\bullet дезоксигуанінмонофосфат перетворюється на окислений або на відновлений аддукт. У першому випадку OH^\bullet приєднується до C_4 атома, в другому випадку – до $\text{C}_5 - \text{C}_6$. Якщо в середовищі міститься антиоксидант, наприклад, аскорбінова кислота, то відбувається молекулярне відновлення аддуктів до цГМФ. Інактивація клітин внаслідок дії ультрафіолетових променів зменшується під впливом світла в діапазоні близького ультрафіолету або видимого світла. Вперше було виявлено у бактерій, у дослідах з якими встановлено, що виживання клітин, які після інактивувальної дії ультрафіолету зазнали впливу видимого світла, сильно збільшується. Невдовзі з'ясувалося, що явище фотореактивації дуже поширене в живому світі і спостерігається не лише у прокариот, а і в еукаріот.

Розрізняють:

- 1) неферментативну фотореактивацію – фотореактивацію без участі ферментів;
- 2) ферментативну фотореактивацію – фотореактивацію, яка контролюється ферментами – фотоліазами.

Фотореактивація є проявом репарації від індукованих ультрафіолетовими променями молекулярних ушкоджень ДНК, насамперед, циклобутанових димерів піримідинів. У клітині, де в ДНК виникли димери, не може відбуватися реплікація ДНК – і це може стати причиною загибелі клітин.

Неферментативна фотореактивація

Це спонтанний перехід фотохімічно змінених молекул у вихідний стан. Цей перехід пов'язаний з мономеризацією димерів піримідинів. Швидкості спонтанної мономеризації

різних піримідинових димерів сильно відрізняються, проте час їх напіврозпаду близький із тривалістю поділу бактеріальних клітин, тому реактивація цього типу проявляється лише у випадку, коли під впливом того чи іншого фактора процес поділу клітин загальмований. Зростання виживання клітин, зумовлене подовженням терміну спонтанної мономеризації піримідинових димерів, тотожне явищу репарації від потенційно летальних ушкоджень.

Під впливом світла мономеризація піримідинових димерів посилюється. Цей процес називається **фотомономеризацією**. Проте пряме фоторозщеплення димерів піримідинів найефективніше відбувається під дією променів з довжиною швилі $\lambda = 239$ нм, коли водночас виникають піримідинові димери. Тому при прямому фоторозщепленні димерів під впливом світла все ж встановлюються рівноважні концентрації піримідинових димерів, за яких клітина втрачає проліферативну здатність. Тому у відновленні життєздатності опромінених ультрафіолетом клітин головну роль відіграє ферментативна фотореактивація.

Ферментативна фотореактивація

Відбувається завдяки активності ферменту фотоліази, що розщеплює циклічні бутанові піримідини. Ефективність роботи фотоліази дуже висока. 90 % ушкоджень ДНК (індукованих ультрафіолетом) ліквідується. Виживання бактерій завдяки фотореактивації зростає з 7 до 90 %. Кінетика фотореактивації відповідає закону Міхаеліса-Ментен і є багатоступеневою. Фотоліаза спочатку утворює стабільний комплекс із субстратом (ДНК), що опромінений ультрафіолетом і має димери піримідинів. Фотоліаза впізнає саме піримідинові димери з дуже високою точністю. Далі, після поглинання фотона видимого світла або

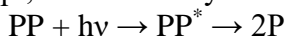
близького ультрафіолету, комплекс фотоліази з ДНК зазнає дисоціації, у складі якої піримідинових димерів не залишається.

Фотореактивуючий фермент виявлено в багатьох видів живих організмів: від бактерій до людини. Синтез фотоліази кодується геном *phr*. У різних організмів молекули фотоліази різні: у бактерій вони не мають субодиниць, у дріжджів (*S. cerevisiae*) – складаються з двох субодиниць – розміром 60 і 85 kD. Фотоліазу виявлено і в лейкоцитах та фібробластах людини.

Синтез фотоліази індукується світлом, тому в спектрі дії фотореактивації ДНК розрізняють дві компоненти: спектри дії біосинтезу ферменту і власне фотореактивації. В спектрі дії фотореактивації максимум виявляють в області довжин хвиль 330 – 450 нм. Для різних організмів цей максимум припадає на різні довжини хвиль, наприклад, для дріжджів – на 385 нм, для бактерій *Streptomyces griseus* – 436 нм. Фотореактивація характеризується високим квантовим виходом, значення якого сягає одиниці. Спектр поглинання ізольованої фотоліази відрізняється від спектру дії фотореактивації. Максимум припадає на 418 нм. Це пояснюється тим, що в процесі мономеризації циклобутанових димерів піримідинів крім фотоліази, беруть участь додаткові речовини з хромофорними групами. Фотореактивація відбувається лише в тому випадку, коли світло потрапляє на ядро клітини, і опромінення пластид або цитоплазми не супроводжується виправленням ушкоджень ДНК ядра. Механізм дії фотореактивуючого ферменту фотоліази полягає в забезпеченні міграції збудженого стану на один з піримідинів у димері, що полегшує подальшу мономеризацію димеру. Для прояву ферментативної активності фотоліази необхідне приєднання кофактору небілкової природи з низькою молекулярною масою. Цей

кофактор має хромофорну групу, яка визначає поглинання фотореактивного світла з відповідними довжинами хвиль. Щодо безпосередньої участі фотоліази в мономеризації піримідинових димерів, гіпотетично механізми її такі:

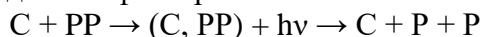
Забезпечення міграції збудженого стану на один із піримідинів у димері, чим полегшується мономеризація:



- 1) Забезпечення іонізації димерів, якій відповідає зростання імовірності мономеризації:



- 2) Формування комплексу з перенесенням заряду в системі донор електрона – акцептор електрона – сенсibilізатор і димер. У цьому має брати участь відповідний кофактор:



Фотореактивація РНК

Ушкодження, що індукуються дією ультрафіолету у молекулах РНК, виправляються ферментативною фотореактивацією. Після опромінення РНК вірусу тютюнової мозаїки ультрафіолетом ступінь інактивації вірусу внаслідок дії видимого світла зростає. З листя, інфікованого цим вірусом, виділено відмінний від фотоліази ДНК фермент, який здатний забезпечити фотореактивацію РНК вірусу. Подібний процес виявлений у багатьох видів живих організмів.

Темнова (ексцизійно-енцизійна) репарація ДНК

Відновлення ДНК (що зазнало впливу ультрафіолету) в темряві супроводжується появою в середовищі коротких фрагментів ДНК з піримідиновими димерами. Це свідчить про те, що відновлення структури ДНК зумовлене не мономеризацією димерів, а відщепленням їх зі структури

макромолекули з одночасним відновленням нерозривності ДНК. Механізм темної репарації наступний. Темнова репарація ДНК відбувається у кілька етапів. Починається процес з того, що фермент, який називається ультрафіолетзалежна ендонуклеаза впізнає ушкодження і розрізає нитку ДНК з боку 5'-кінця від димеру. Внаслідок розриву валентного зв'язку звільнюється 3'-ОН і 5'-PO₄ кінці. Фермент споріднений з піримідиновими димерами, що й зумовлює велику швидкість впізнавання ним ушкоджень ДНК. Процес розривання зв'язку називається **інцизією**. Внаслідок інцизії виникають вільні кінці ДНК, які через наявність димеру не зв'язані локально в подвійну спіраль, тому може відбутися гідроліз ДНК під впливом екзонуклеази. У подвійній спіралі виникає пробіл, навпроти якої розташована неушкоджена ділянка ДНК. Цей процес відщеплення фрагмента ДНК під впливом екзонуклеази називається **ексцизією**. Внаслідок ексцизії в середовищі з'являються фрагменти, до складу яких входять димери піримідинів, що не розкладаються ні в каріоплазмі, ні в цитоплазмі – нема відповідних ферментів.

Інша назва темної репарації – **інцизійно-ексцизійна** (або просто ексцизійна). Насправді для зазначеної репарації темрява не потрібна – просто нема необхідності в наявності світла. Наявність неушкодженої ділянки ДНК навпроти пробілу обумовлює синтез ДНК за допомогою ДНК-полімерази, яка називається репаративною ДНК-полімеразою. Завершується процес ДНК-лігазою, яка відновлює безперервність ДНК. Якщо під час фотореактивації виправляються ушкодження у формі піримідинових димерів, то внаслідок ексцизійної репарації виправляються різні типи ушкоджень ДНК (модифіковані основи, однострункові розриви, депіримідизація ДНК та інші). Ексцизійна репарація депуринізованої ДНК здійснюється з участю специфічних репарувальних

ендонуклаз, які утворюють розриви поруч з місцями, де відбулася депуринізація. Ці ферменти – АП-ендонуклеази (апуринедонуклеази).

Усунення помилкового спарювання основ

Виявлено, що помилкове спарювання основ теж здатне виправлятися. Це ушкодження виправляється системою, що рухається услід за реплікацією ДНК. Механізми такої репарації не з'ясовані.

Репарація в різних частинах хроматину

Репарацію в різних частинах хроматину, що має різні механізми, можна певним чином класифікувати. Так можна виділити:

- 1) **Глобальну репарацію** – повільну репарацію ДНК від різних ушкоджень в різних частинах хроматину.
- 2) **Привілейовану репарацію** – швидку репарацію від ушкоджень у потенційно активних генах і в генах, що експресуються.
- 3) **Транскрипційну репарацію** – репарацію ДНК у генах, що зазнають процесу транскрипції.

Репараційні процеси нерандомізовано розподілені в геномі, що зумовлює певну ієрархічність репарації. Деякі типи ушкоджень ДНК, індукованих ультрафіолетом або хімічними агентами, вилучаються переважно в зоні транскрипційно-активних генів. Це пояснюється тим, що репарація відбувається дуже активно саме в момент транскрипції. Гени, в транскрипції яких бере участь РНК-полімераза II, спряжено підпадають репарації. Було показано, що в гризунів мутації під впливом ультрафіолету здебільшого виникають внаслідок фотоушкоджень генів, які не зазнали транскрипції. Ушкодження ДНК або блокують роботу ДНК-полімерази, і тоді вони є потенційно цитотоксичними, або не блокують, а спричинюють

неправильне кодування, що є потенційно мутагенним ефектом. Виправлення цих ушкоджень здійснюється висококонсервативною системою ексцизійної репарації: ушкодження впізнаються ДНК-глікозилазами або АП-ендонуклеазами. Взаємодія ДНК-полімераз і глікозилаз з оксигенними ушкодженнями ДНК є високоспецифічними відносно контексту послідовностей (sequence context-specific). Наприклад, є такі послідовності, в яких ДНК-полімерази нехтують ушкодженнями, проходячи повз них, а отже клітини залишаються живими, але вони стають носіями можливих мутацій ушкодження. Було показано, що ДНК-полімерази минають послідовності, у яких із чотирьох прилеглих нуклеотидів три є тимінами.

Інгібітори репарації ДНК

Під впливом деяких речовин виживання опромінених клітин зменшується. При цьому позапланований синтез ДНК може істотно пригнічуватись. Такі речовини називають інгібіторами репарації. До специфічних інгібіторів репарації належать кофеїн та акрофлавін. Ці речовини, застосовані в концентраціях, які не є токсичними для опромінених клітин, зменшують виживання клітин, здатних до репарації ДНК, збільшують вихід мутацій у радіорезистентних клітин, пригнічують відновлення на непоживному середовищі. Механізми дії кофеїну та акрифлавіну різні. Вплив кофеїну пояснюють тим, що молекули цього інгібітору взаємодіють з локально денатурованими ділянками ушкодженої ДНК, при цьому за малих концентрацій кофеїн діє як інтеркалюючий агент, а за великих – індукує реорієнтацію гідратованої оболонки молекули ДНК.

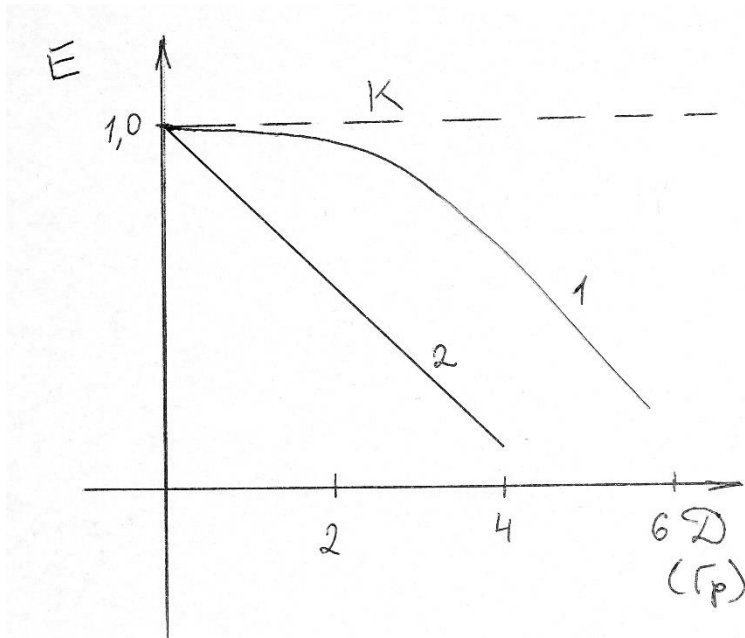


Рис. 39. Дозова залежність виживання клітин HeLa, опромінених X-променями. К – контроль; 1 - клітини HeLa в нормальному культуральному середовищі; 2 - клітини HeLa оброблені кофеїном в концентрації 10^{-3} моль.

Акрифлавін безпосередньо пригнічує репаративний і реплікативний синтези ДНК, інгібує ультрафіолет-ендонуклеази. Кофеїн не впливає на полімеразну активність ДНК-полімерази I. Інгібітор ДНК-полімерази еукаріотичних клітин – γ -арабінофуранозиладенін гальмує ліквідацію летальних ушкоджень клітини. Новобіоцин – інгібітор бактеріальної ДНК-гірази (тип топоізомерази II) знижує ефективність репарації ДНК від ушкоджень викликаних ультрафіолетом і потенційно летальних ушкоджень, індукованих опроміненням γ -променями. Крім

того, цей антибіотик втручається у процес реансамблювання нуклеосом.

Постреплікативна та індукбельна (SOS) репарація

Якщо ексцизійна репарація завершується до початку реплікації ДНК, то внаслідок цілковитої відповідності синтезованого фрагмента матриці відновлення є повним, і жодних помилок у генетичному коді не виникає. Якщо ж реплікація відбувається до завершення репарації, то ушкоджені продукти діють як блокатори реплікації, і ДНК-полімераза обминає ушкоджені ділянки ДНК, залишаючи у дочірній молекулі пробіли навпроти ушкоджених продуктів у материнській молекулі. Звісно, молекулярна маса молекул ДНК, що виникли при цьому, менша, ніж у нормі, оскільки внаслідок появи пробілів втрачається матриця, на якій можна було б здійснити репараційний синтез ДНК. Здавалось би, що через неможливість репарації ушкодження мають бути летальними. Проте, виявилось, що часто клітини, які не встигли здійснити репарацію до початку реплікації, зберігаючи невилучені ушкодження, не втрачають здатності до подальших поділів – зберігають проліферативну активність. У цьому полягає причина нагромадження передмутаційних ушкоджень, які з часом можуть проявитися в генетичних змінах або канцерогенезі. Збереження постреплікативного виживання клітин з ушкодженою ДНК може забезпечити постреплікативна репарація. До такої різновидності репарації належать репарації типу «обхід димерів» та «рекомбінаційне відновлення».

Обхід димерів здійснюється за участі модифікованої ДНК-полімерази, яка здатна по ходу реплікації обминати ушкодження. Така полімераза, замість піримідинового димеру має аденінову основу А. Тому внаслідок обходу

димерів здійснюється трансверсія Ц-Т або ЦЦ-ТТ. Це підвищує імовірність мутацій та канцерогенезу.

Постреплікативна рекомбінаційна репарація

Коли ДНК-полімераза III наштовхується на певні ушкодження ДНК, наприклад, на димер тиміну, вона не може продовжувати процес реплікації. Зупиняючи синтез ДНК, фермент переміщується по молекулі на певну відстань, залишаючи по собі пробіл, після чого реплікативний синтез відновлюється. Часом такі пробіли становлять до 800 нуклеотидів. Якби ці пробіли залишалися в молекулі, то мали б місце дуже істотні недостачі, і ДНК зазнавала б руйнації. Оскільки в одній нитці є пробіли, а друга нитка несе ушкодження, то в подвійній спіралі немає матриці, яка могла б забезпечити реплікацію нової ДНК. Проте неушкоджена копія цієї ділянки ДНК є в другому, щойно синтезованому, дочірньому дуплексі. Група генів, серед яких дуже важливу роль відіграє локус *RecA*, репарує ДНК при ушкодженнях цього типу. Оскільки така репарація відбувається по пробілу, який утворився неможливість здійснення реплікації ДНК, процес названо постреплікативною рекомбінаційною репарацією. Винятково велику радіостійкість бактерії *Deinococcus radiodurans* пов'язують із високою ефективністю рекомбінаційної репарації. На цій бактерії було показано, що мікрогравітація істотно підвищує ефективність системи репарації.

RecA-протеїн, що відіграє дуже важливу роль у репарації ДНК від двониткових розривів, має дві основні особливості:

- 1) при наявності розривів ДНК *RecA*-протеїн сприяє вторгненню однієї нитки ДНК у зону двониткового розриву; при цьому встановлюється комплементарність пар основ відповідної нитки подвійної спіралі ДНК з

неушкодженою ниткою, що проникла, шляхом руху одностричкової ДНК вздовж нитки в зоні подвійного розриву до утворення ділянки гомології. RecA-протеїн створює умови, за яких одностричкова ДНК нібито вповзає в двостричкову, вишуковуючи зону гомології;

- 2) при наявності виключно одностричкових розривів ДНК RecA-протеїн стимулюється до протеазної активності, внаслідок чого розщеплюються деякі репресорні білки.

RecA-протеїн відповідає за заповнення постреплікативного пробілу в щойно реплікованій ДНК використанням неушкодженого сестринського дуплекса. Процеси заповнення пробілів охоплюють обидві нитки. Під час реплікації ДНК-полімераза III залишає пробіл у дочірній нитці ДНК навпроти тимінового димеру. У неушкодженому дуплексі ендонуклеаза розрізує одну з ниток, і RecA-протеїн втягує неушкоджену нитку в пробіл. Далі ДНК-полімераза I і ДНК-лігази повертають обидва дуплекси до нормального стану. Тиміновий димер залишається в подвійній спіралі, проте дуплекс зберігає свою цілісність, і в наступному клітинному циклі цей димер буде вилучено фотореактивацією або темною репарацією. У постреплікативній репарації беруть участь також інші білки, наприклад RecBC, що контролюється локусами RecB і RecC, і може функціонувати як ендонуклеаза, екзонуклеаза і як фактор розгичування подвійної спіралі ДНК. Виявлено також протеїн, який зв'язується з одностричковою ДНК, стабілізуючи її.

Репарація ДНК від двостричкових розривів

Якщо в подвійній спіралі ДНК виникають подвійні розриви або зближені між собою ушкодження нуклеотидів у опозитних нитках, то ексцизійний механізм репарації стає неможливим, бо немає неушкодженої матриці для здійснення репаративного синтезу. Якщо ушкоджені в

одній нитці ДНК виникли безпосередньо перед початком реплікації і репарація не встигла відбутися, то в дочірній нитці навпроти ушкодження утворюється розрив, що спричинює появу двониткового розриву. Двониткові розриви значною мірою зумовлюють летальну дію іонізуючого випромінювання, і саме з ними пов'язують проліферативну загибель клітин, якій важко запобігти. Високі значення ВБЕ щільноіонізуючого випромінювання теж пов'язують з підвищенням частоти виходів двониткових розривів ДНК. Подвійні розриви можуть ліквідуватись прямим відновленням хімічних зв'язків між нуклеотидами. Досить тривалий час вважали, що двониткові ушкодження ДНК є необоротними. Проте було виявлено, що виживання диплоїдних клітин дріжджів, які після опромінення витримували на непоживному середовищі, зростала. Це пояснюється репарацією від подвійних розривів ДНК. Оскільки, в гаплоїдних клітин за умов, які сприяють репарації від потенційно летальних ушкоджень, підвищення виживання не спостерігається, було зроблено висновок: для репарації ДНК від подвійних розривів треба, щоб клітина мала кілька геномів і, крім того, щоб така клітина була здатна до здійснення рекомбінаційних процесів. Мінімальні умови для репарації ДНК від двониткових розривів полягають у наявності хоча б двох гомологічних дуплексів і в забезпеченні клітини генними продуктами, що роблять можливою рекомбінацію. Є принаймні два механізми репарації ДНК від двониткових розривів: гомологічна репарація, яка відіграє головну роль у нижчих організмів і менш вагому у вищих, і негомологічна репарація, яку виявили в клітинах вищих тварин.

Гомологічна репарація ДНК від двониткових розривів здійснюється шляхом використання як матриці для репаративного синтезу фрагмента ДНК, пов'язаного з

ушкодженням залученої неушкодженої копії молекули ДНК із гетеродуплексу. Такий процес вимагає рекомбінації ДНК. За умов повної гомології ділянок відновлюється правильність генетичної інформації.

Негомологічна репарація ДНК від двониткових розривів у з'єднанні кінців молекули ДНК по розриву. При цьому гомологічність двох молекул ДНК у подвійній спіралі може порушуватися.

Негомологічне з'єднання кінців молекули ДНК здійснюється за участю гетеродимеру Ku70/Ku86 і каталітичної субодиниці ДНК-РК, а гомологічна репарація – з участю епістатичної групи генів, аналогічних Rad52 дріжджів. Точність такої репарації може порушитись внаслідок змін коротких послідовностей у точках розриву – помилкова репарація (misrepair) – або ж неправильного з'єднання кінців (misrejoining), що супроводжуються дуже значними перебудовами.

Безпосереднє зв'язування кінців молекул ДНК по подвійному розриву ускладнюється тим, що внаслідок такого ушкодження кінці можуть віддалитися на такі відстані, коли пряма дія лігаз буде неможливою. Тому для з'єднання кінців їхня конформація має бути такою, щоб могла здійснитись їх лігазна зшивка. Негомомологічне з'єднання кінців двох ниток у подвійній спіралі ДНК відновлює здатність клітин до поділу, запобігає формуванню хромосомних аберацій. Але при цьому зростає імовірність порушення кодового сенсу і це загрожує проявом мутацій або канцерогенезом. Так, у культурі фібробластів людини до 25 % з'єднань кінців по подвійному розриву є неправильними (misrejoining). Апарат, що забезпечує негомомологічне зв'язування кінців молекул ДНК, у нормі обслуговує такі процеси, як транслокації, переміщення транспозонів. У здійсненні негомомологічного зв'язування кінців молекул ДНК бере участь Ku-протеїн,

який складається з двох субодиниць. У відсутності ДНК-протеїнази він з'єднується з кінцями ДНК по двонитковому розриву, і цей процес не залежить від характеру нуклеотидних послідовностей кінців розриву. Внаслідок появи ДНК-зв'язаного Ku-комплексу активуються ДНК-протеїнази, і після фосфорилування певних факторів відбувається конденсація кінців молекули ДНК у такий спосіб, що вможливується дія лігази IV і кінці ДНК ковалентно зшиваються.

Індуцибельна або SOS-репарація

Постреплікативну репарацію забезпечують конститутивні ферменти, які в певній кількості містяться в клітині. Разом з тим внаслідок появи постреплікативних пробілів у ДНК до цих ферментів приєднуються нові генні продукти, які синтезуються у відповідь на ушкодження молекули. Система, яка забезпечує транскрипцію нових продуктів, що беруть участь у постреплікативній репарації, називають **індуцибельною**. Оскільки індуктором індукцибельної системи є «сигнал біди» – поява ушкоджень ДНК, то цей тип відновлення ДНК називають також SOS-репарацією. Індуцибельну репарацію виявили вивченням постреплікативної репарації в різних мутантів. Крім того, про її наявність свідчить феномен **W-реактивації**, який полягає в тому, що реактивація опроміненого ультрафіолетом фага лямбда повніше відбувається за умови, коли він потрапляє в клітини бактерій, які також опромінені ультрафіолетом. Внаслідок індукції в клітині синтезуються нові ферменти, що відрізняються від конститутивних. З'являється індукцибельна ДНК-полімераза, яка, на відміну від конститутивної, має більшу спорідненість до матриці з некодуючими основами. Під впливом індукцибельних продуктів відновлюється цілісність молекули ДНК, але водночас зростає частота появи мутацій.

Постреплікативна репарація є частиною загальної реакції клітини, яку називають SOS-відповіддю. За звичайних умов клітини містять незначну кількість Rec A-протеїну, а також продуктів генів *uvr*. Але якщо клітини зазнають опромінення і відповідно ушкоджень, індукується SOS-відповідь. У випадку появи у свіжосинтезованій ДНК пробілів Rec A-протеїн діє як протеаза, що розщеплює репресорний білок – продукт гена *Lex A*. Коли немає ушкоджень ДНК, *Lex A* репресує ген *Rec A*, а також три гени групи *uvr*: *uvrA*, *uvrB*, *uvrC*. При розщепленні репресора *Lex A* чи репресії гена *Lex A* всі раніше репресовані ним гени індукуються: з'являється надлишок *Rec A* і субодиниць *uvr*-комплексу. Тимідинові димери елімінуються під впливом *uvr*-протеїнів, а тим часом *Rec A* сприяє заповненню пробілів у щойно синтезованій ДНК. Якщо ж досягається відновлення структури ДНК і немає ушкоджень, які б активували протеазну активність *Rec A*, то *Lex A* вже не зазнає деградації, і відновлюється його репресорна роль щодо факторів, з якими пов'язана SOS-відповідь клітини.

Фундаментальною рисою SOS-репарації в прокариот є активація понад 12 генів. У дріжджів виявлено принаймні 6 специфічних генів, які індукуються появою ушкоджень у ДНК, - це так звані *Din*-гени. Крім того, у дріжджів індукується ще до 80 генів у відповідь на ушкодження ДНК. Якщо до неопромінених диплоїдних клітин дріжджів додати гаплоїді клітини, опромінені ультрафіолетом або гамма-радіацією, то в перших індукується інтрагенна рекомбінація ДНК, що свідчить про рухомість медіаторів сигналу індукційної репарації.

Мутації з дефектами генів, що контролюють репарацію ДНК

Для різних клітин прокариот і еукаріот виявлено форми, які характеризуються підвищеною радіочутливістю. Контрастно різке зростання радіочутливості зумовлене появою мутацій генів, продукти яких беруть участь у репарації ДНК. Так, значення D_0 за опромінення ультрафіолетом бактерій дикого штаму в 60 разів вище, ніж для мутантних клітин. Кількість генів, які контролюють процеси репарації ДНК – величезна. До цих генів належать гени *uvr A*, *uvr B* які кодуєть ендоуклеазу репарації для активності якої потрібен ще продукт гена *uvr C*. Відщеплення олігонуклеотидного фрагмента після розриву з боку 3'-кінця здійснюється під впливом ДНК-полімерази I, яка кодується генами *pol* (*pol A1*, *pol A107* та іншими). Деградація ДНК – гідроліз частини молекули ДНК біля вилученого димеру піримідину – відбувається під впливом продукту гена *recA*. Репараційний синтез ДНК здійснюється з участю ДНК-полімерази I, II, III, які кодується генами *polA*, *polB*, *polC*. Досліди з подвійними чи потрійними мутантами клітин дають змогу визначити взаємодію різних продуктів генів у механізмах репарації. Виявилось, що крім зазначених генів, до ексцизійної репарації ДНК причетні також інші гени, зокрема *recB*, *recC*, *lexA*, *uvrD*, *uvrE*. У рослин до контролю над фотореактивацією причетні гени *phr1*, *phr2*, *drt103*, а до ексцизійної репарації – *amag*, *drt101*, *drt102*. Серед еукаріот найкраще гени репарації вивчені у дріжджів. Цьому сприяло виявлення чисельних мутантів дріжджів, які мають підвищену чутливість до радіації. Подібні мутації виявлені у клітинах ссавців, людини, бактерій, рослин, що свідчить про універсальність генетичних програм контролю за репарацією.

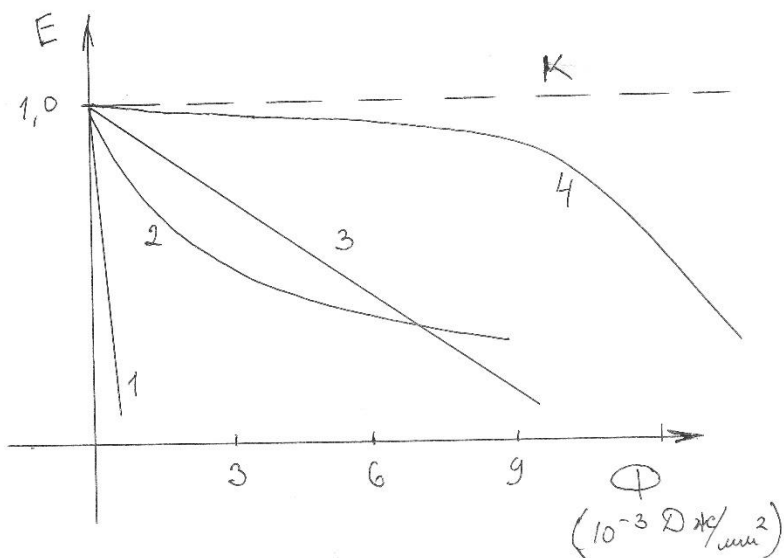


Рис. 40. Залежність виживання клітин різних мутантних штамів *E. coli* від інтенсивності ультрафіолету (УФ): 1 – мутантний клон одночасно по генам *uvrA* та *hcsA*; 2 – мутантні по гену *hcsA*; 3 – мутантні по гену *uvrA*; 4 – дикий тип.

У дріжджів ці мутації поділяють на три великі групи:

- 1) **Група Rad3.** Виявлено 10 незалежних генів цієї групи, розташованих у різних хромосомах, які залучені до процесу репарації ДНК: Rad1, Rad2, Rad3, Rad4, Rad7, Rad10, Rad14, Rad16, Rad23, MMS19. Подвійні мутанти по цих генах різних комбінацій виявляють епістатичну взаємодію: чутливість до ультрафіолету подвійного мутанта не вища за чутливість двох одинарних мутантів. Всі ці гени причетні до регуляції одного шляху репарації.
- 2) **Група Rad52.** Гени Rad52, Rad50 причетний до спонтанної та індукованої ультрафіолетовим

випромінюванням рекомбінації, виконує ключову роль у рекомбінації, мейозі і репарації від подвійних розривів, проте його інактивація не впливає на життєздатність клітин.

- 3) **Група Rad6.** У цю групу входять 18 генів, які контролюють помилкову репарацію. Мутантний ген Rad6 є плеiotропним: він впливає не лише на спонтанну і індуковану мутабільність, а й на рекомбінацію та спороуляцію. У таких мутантів немає репарації від двониткових розривів і обмежені можливості репарації від одониткових розривів ДНК.

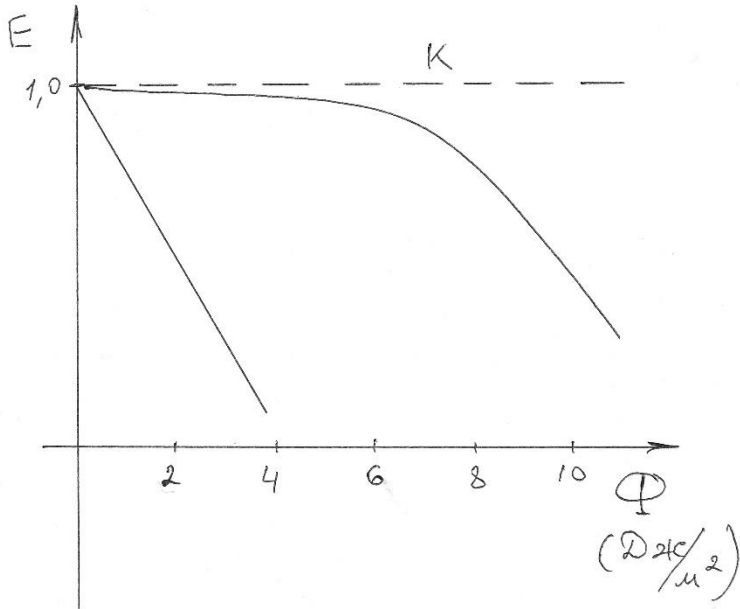


Рис. 41. Залежність виживання культури клітин людини від інтенсивності ультрафіолету: 1 – норма; 2 – хворого на пігментну ксеродерму.

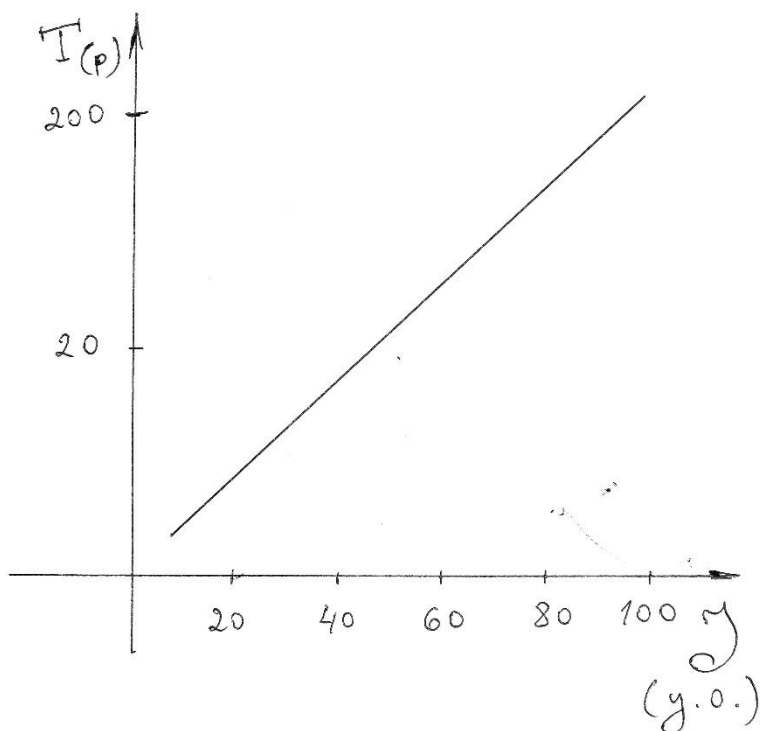


Рис. 42. Кореляція між тривалістю життя різних видів тварин (T , роки життя) та інтенсивністю репарації (I , умовні одиниці).

Виявлено гени, що беруть участь у ексцизійній репарації в клітинах людини. Знайдено продукти цих генів – ДНК-зв’язуючий протеїн, гелікази, структурноспецифічні ендонуклеази. Генетичні дефекти системи репарації ДНК у людини призводять до генетичної нестабільності і схильності до канцерогенезу. Прикладами синдромів дефекту репарації у людини є пігментна ксеродерма, синдром Блума, анемія Фанконі. Носії зазначених спадкових дефектів належать до групи дуже високого

ризиком розвитку злоякісних пухлин, особливо лейкемії. Клітини людей, хворих на ці патології дуже чутливі до іонізуючого випромінювання.

Було клоновано людський ген, причетний до ексцизійної репарації ДНК – це ген ERCC-1. Цей ген складається з 10 екзонів і кодує дві мРНК. Розташований він у 19 хромосомі в плечі q. Він має чітку гомологію з геном дріжджів Rad10.

ЛЕКЦІЯ X. РАДІОБІОЛОГІЯ КЛІТИННИХ ПОПУЛЯЦІЙ

Клітинна популяція – це група однорідних за певними ознаками клітин, що характеризуються чисельністю клітин, співвідношенням клітин, що перебувають у різних функціональних станах, ступенем генетичної однорідності. Динаміка чисельності клітинної популяції характеризується співвідношенням проліферації та апоптозу, іміграції та еміграції клітин. У клітинній популяції клітини обмінюються сигналами, що несуть інформацію до кожної клітини. Систему таких сигналів називають позиційною інформацією. У випадку загибелі певної частини клітин клітинної популяції завдяки міжклітинній сигналізації може стимулюватися додаткова проліферація, що відновлює чисельність клітинної популяції. За здатністю до оновлення, тобто до генерації нових клітин замість загиблих, виділяють такі типи клітинних популяцій:

- 1) **стабільні (перманентні)** – не здатні до оновлення; чисельність клітин у таких клітинних популяціях формується на початку їх диференціювання, після чого клітини втрачають здатність до поділу, перетворюються у перманентні клітини;

- 2) **проліферуючі** – здатні не тільки до оновлення, а і до збільшення чисельності клітин;
- 3) **оновлювані** – популяції, чисельність яких за рахунок поділу клітин постійно відновлюється, здійснюється клітинний гомеостаз.

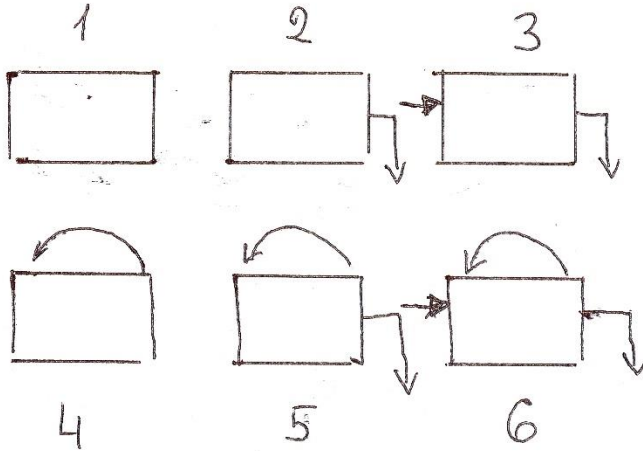


Рис. 43. Основні типи клітинних популяцій. 1 – клітини не діляться, немає транзиту від стовбурових клітин, немає загибелі клітин, популяція стабільна; 2 - клітини не діляться, немає транзиту від стовбурових клітин, є загибель клітин чисельність популяції падає; 3 – поновлення популяції за рахунок стовбурових клітин або транзиту, є загибель клітин і/або міграція клітин в інші популяції; 4 – клітини здатні до поділу, проліферують, популяція збільшує чисельність; 5 – клітини проліферують та гинуть і/або мігрують в інші популяції; 6 – популяція поновлюється за рахунок стовбурових клітин або транзиту, клітини проліферують та гинуть і/або мігрують в інші популяції.

Критичні тканини

Клітинні популяції різних типів істотно відрізняються радіостійкістю. Криві дозових залежностей виживаності клітин і клітинних популяцій не збігаються: виживаність клітинної популяції характеризується вищою радіостійкістю, ніж виживаність окремих клітин. Тому існують поняття клітинної і клітинно-популяційної виживаності.

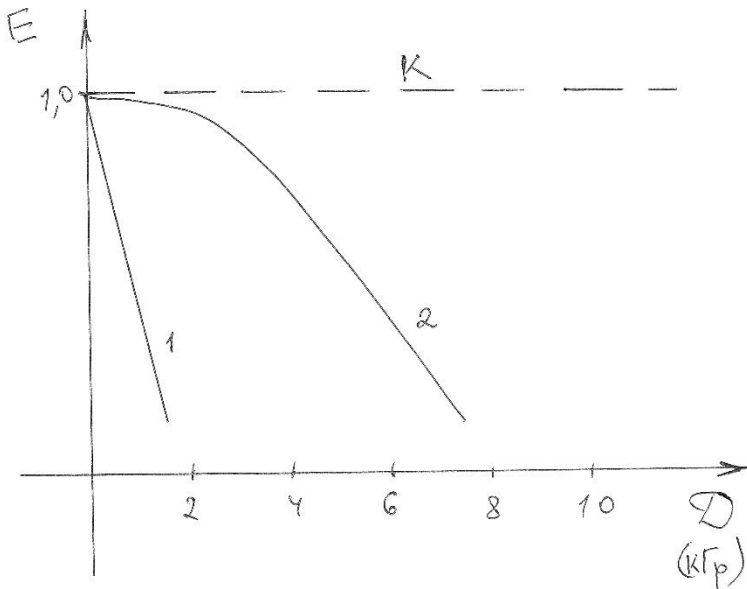


Рис. 44. Дозова залежність виживання клітин синьозеленої водорості (цианобактерії) *Plectonema boryanum* внаслідок дії γ -випромінювання: 1 – поклітинна; 2 – по чисельності популяції. Поглинута доза випромінювання (D) в кілогреях.

Причиною підвищеної радіостійкості клітинної популяції є здатність до відновлення чисельності за рахунок проліферації. Внаслідок того, що в багатоклітинному

організмі радіостійкість різних клітинних популяцій і, відповідно, різних тканин різна, променевого ураження зазнають насамперед найрадіочутливіші тканини – так звані **критичні тканини**. До критичних тканин у вищих тварин належать кістковий мозок, у рослин – меристеми.

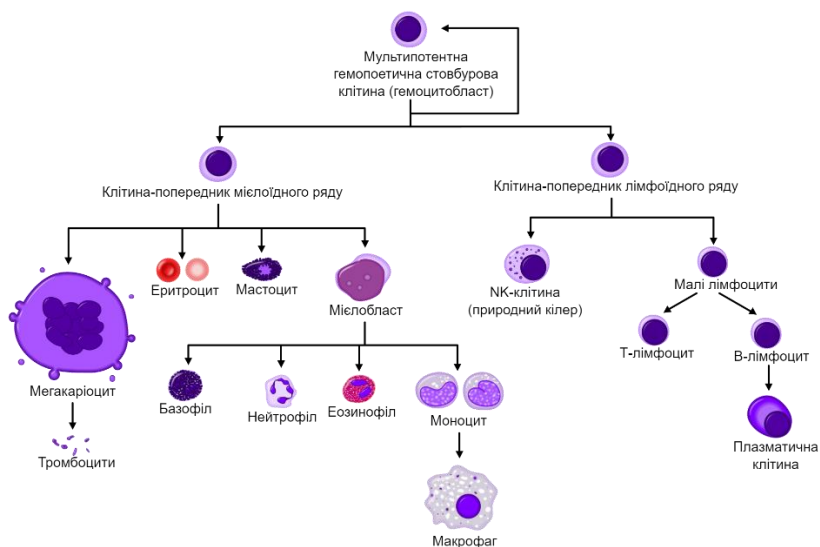


Рис. 45. Схема кровотворення людини – найбільш радіочутливої системи клітин людського організму.

Радіостійкість і клітинний цикл

У різні фази мітотичного циклу радіочутливість клітини істотно відрізняється, що було продемонстровано на багатьох еукаріотичних клітинах як тварин, так і рослин. Зміни радіочутливості клітини під час проходження нею шляху від поділу до поділу виявляють і в прокариот. Для дослідження цих змін використовують клітинні популяції, в котрих у будь-який момент всі клітини перебувають в одному і тому ж самому пункті клітинного циклу. Такі

клітинні популяції називають **синхронними**. Визначаючи D_0 для різних моментів клітинного циклу, дістають криві, які характеризують залежність радіочутливості клітин від їхнього положення в цьому циклі. Найвищу радіостійкість клітини мають у пресинтетичній фазі циклу, а найнижчу – в реплікативній. У клітинній популяції HeLa найвища радіостійкість властива клітинам, які в момент опромінення перебували на початку пресинтетичної фази, а найнижча – в момент переходу від пресинтетичної фази до синтетичної. Інший пункт у циклі, де клітини мають знижену радіостійкість – це початок мітозу. У китайського хом'ячка найбільш радіочутливими клітини виявилися в мітозі і у постреплікативній фазі, а найбільш радіостійкими – наприкінці фази S. У різних видів рослин залежності радіостійкості клітин від фази клітинного циклу неоднакові, але дуже виразні. Наприклад, клітини меристеми кореня гороху найбільш радіостійкі є у фазі G_1 , а найбільш чутливими – під час переходу S – G_2 . У водорості едогонії клітини найбільш радіостійкі на початку фази S, а найбільш чутливі – під час переходу G_2 – M. Клітини T-1 людини характеризуються максимальною радіостійкістю в ранній пресинтетичній та пізній синтетичній фазах циклу. У випадку опромінення важкими ядрами неону та аргону ці максимуми спостерігаються дещо раніше, ніж за дії рентгенівських променів. Варіювання значень радіостійкості клітин у різні фази клітинного циклу виявляється не лише за змінами проліферативної виживаності клітин, а й за проявами інших радіобіологічних реакцій, наприклад, за інтенсивності індукції мутаційних змін. Так, у випадку опромінення клітин у синтетичній фазі збільшується кількість мутацій у чотири рази. Найбільша онкогенна дія іонізуючого випромінювання спостерігається у випадку опромінення клітин, які перебувають у досить вузькому інтервалі G_2 -фази. Зміна радіочутливості клітин

залежно від фаз клітинного циклу в момент дії випромінювання пояснюється зміною кількості і форми ДНК, зміною конденсації хроматину, зміною компактизації хромосом, зміною концентрації в ядрі природніх сульфогідрильних сполук, репараційними процесами, що мають різну активність у різні фази клітинного циклу.

Синхронні і асинхронні клітинні популяції мають різну радіостійкість. Асинхронізація клітинної популяції пояснюється різною тривалістю мітотичного циклу клітин у популяції. Слід розрізняти ідивідуальну й середню тривалості клітинного циклу. Зазвичай, експериментально визначають середню тривалість циклу. Зміни тривалості циклу найчастіше відбуваються за рахунок тривалості G_1 -фази. Наприклад, в апікальній меристемі кореня кукурудзи тривалість G_1 -фази коливається в межах від 0 до 135 год. За умов, коли тривалості клітинних циклів у популяції суттєво відрізняються, неминуча спонтанна асинхронізація клітинної популяції. Є і спеціальні механізми асинхронізації клітинних популяцій. Процес асинхронізації має винятково важливе значення – він підвищує стійкість клітинних популяцій за несприятливих умов. Різноманітність ідивідуальних тривалостей клітинних циклів контролюється позиційною інформацією. Оскільки зі збільшенням тривалості G_1 -фази радіостійкість клітини зростає, то висока ступінь забезпечення репопуляції може досягатися в тому випадку, коли є особливі клітини, які або мають дуже тривалу G_1 -фазу, або, не втрачаючи властивостей камбіальності, перебувають поза клітинним циклом, тобто, залишаючись меристемними, не зазнають ні поділів, ні диференціації. Стан клітини поза циклом є оборотним припиненням їх руху мітотичним циклом. Вважають, що в стан поза циклом клітини можуть переходити відразу після мітозу, на початку G_1 -фази. Такі клітини називають G_0 -клітинами. Як клітини, що

перебувають у стані відносного спокою, вони характеризуються підвищеною радіостійкістю і можуть забезпечувати репопуляційне відновлення клітинної популяції. G_0 -клітини містяться в більшості твірних тканин, і це зумовлює їх підвищену радіостійкість. Наявність G_0 -клітин у злоякісних пухлинах ускладнює радіаційне пригнічення їх росту, бо ці клітини у відповідь на інактивацію клітин, що активно проліферують, повертаються в цикл і спричиняють репопуляційне відновлення тканини. У нормі клітинні потоки в твірній тканині після мітозу роздвоюються: одна частина клітин не виходить з клітинного циклу, інша – просувається в напрямку до диференціації. У стаціонарному стані клітинний гомеостаз досягається тоді, коли є співвідношення клітин, які просуваються двома зазначеними шляхами, становить 1:1. У цьому випадку підтримується постійна чисельність клітин у твірній тканині та інтенсивність клітинного потоку в бік диференціації. За рахунок деякої частини клітин підтримується запас G_0 -клітин. Внаслідок опромінення, коли інактивуються клітини, що перебувають у більш радіочутливих фазах клітинного циклу, індукується процес репопуляції, який розпочинається входженням G_0 -клітин у клітинний цикл і відновленням чисельності клітин, що активно проліферують (таку групу клітин називають **клітинний пул** або **компартмент**). У деяких меристемах виявлено сукупчення G_0 -клітин в окремі острівці. Ці сукупчення, що називаються **центри спокою**, часом налічують тисячі клітин кожен і становлять спеціалізований орган репопуляційного відновлення. Формування цього органа відбувається у найпочатковіші моменти утворення меристеми в зародковому кореню. У випадку загибелі ініціалей апікальної меристеми, що активно проліферують, клітини центру спокою перебирають на себе їхні функції,

переходячи до активного поділу і забезпечують репопуляційне відновлення меристеми. Це було доведено дослідями з використанням трансплантації. У меристемах виявлено і клітини з подвоєним генетичним матеріалом, які тривалий час не вступають в мітоз. Це G_2 -клітини, які затримались у своїй фазі, перебувають у стані спокою. Ці клітини забезпечують більш термінове відновлення чисельності клітин, що активно проліферують. Репопуляція дуже поширена в природі як спосіб швидкого збільшення чисельності клітин у твірній тканині після відповідного ушкодження. Так, висока радіостійкість синьо-зелених водоростей частково зумовлена дуже щедрим резервуванням репопуляційного відновлення. Є два механізми регулювання репопуляційного процесу – безперервний і пороговий. За **безперервної регуляції** малі зменшення чисельності субпопуляції, компартменту клітин, що активно проліферують, спричинюють залучення в репопуляцію відповідної кількості G_0 -клітин. **Пороговий механізм регуляції** полягає в тому, що для спонукання G_0 -клітин до переходу в проліферативний компартмент необхідно, аби в останньому залишилася певна частина активних клітин від їх початкової кількості. Ця частина клітин і визначає появу сигналу, що провокує репопуляцію. У регуляції репопуляції є поріг, який визначається числом клітин, що зберегли здатність до проліферації. Відповідну порогову чисельність клітин називають **критичною масою популяції** проліферативного компартменту.

Вступ клітини в мітоз регулюється фактором сприяння мітозу (MPF) – комплексом двох протеїнів – $p34^{cdc2}$ та цикліну В. Фактор сприяння мітозу фосфорилує ключові білки – гістони та інші ядерні білки, які беруть участь у конденсації хромосом і розчиненні ядерної оболонки. Протеїн $p34^{cdc2}$ причетний до контролю переходу клітини від постсинтетичної фази до мітозу. В цьому беруть

участь і два протеїни – цикліни А і В, вміст яких осцилює протягом мітотичного циклу. Концентрація цикліну А досягає максимуму дещо раніше, ніж цикліну В. Циклін А відіграє дуже важливу роль у реплікативному синтезі ДНК (хоча механізм його участі в цьому процесі остаточно не з'ясовано), крім того, циклін А причетний до G₂-М переходу. У подальшому, під час переходу від метафази до анафази, циклін В деградує, а причетні до регуляції руху клітини циклом протеїни зазнають дефосфорилування. Внаслідок дії іонізуючої радіації блокується або вповільнюється перехід G₂-М, і клітини зупиняються у фазі G₂. Це спричинюється гальмуванням синтезу цикліну В і втратою кіназної активності комплексу з протеїном p34^{cdc2} щодо фосфорилування гістону H1. Експресія цикліну А не стримується опроміненням. Індукція блокування клітин у фазі G₂ зумовлюється також інактивацією фактору MRF, пов'язаного з блокуванням експресії цикліну В. У клітинах різного типу спостерігаються різні комбінації процесів, внаслідок яких у постсинтетичній фазі опромінення гальмує просування циклом. У дріжджів мутація Rad 9 не спричинює зупинки клітин у переході G₂-М. Вважають, що функція гена Rad 9 полягає у сигналізації про появу ушкоджень, ліквідація яких вимагає зупинки просування клітини мітотичним циклом. До зупинки клітин у фазі G₁ причетні гени p53 і gadd45. Якщо має місце мутація гена p53, опромінення не зупиняє клітини в пресинтетичній фазі циклу. Функція цього гена пов'язана із сигналізацією переходу клітин до апоптозу або до репарації ДНК для запобігання нестабільності геному й трансформації клітини. Ген p53 – це свого роду «охоронець геному» і «молекулярний полісмен». Під впливом опромінення посилюється експресія гена gadd45, що також визначає зупинку в просуванні клітин циклом у G₁-фазі. Внаслідок дії іонізуючої радіації на клітини спостерігається також

затримка S-фази, що спричинена депресією синтезу ДНК, яка має двофазний характер і складається з радіочутливої та радіостійкої компонент. Швидкість нарощування волокна ДНК зменшується в міру зростання дози. Розміри мішені збігаються з об'ємом кластеру репліконів. Відомо, що продукти Rad-генів регулюють ініціацію репліконів ДНК. Оскільки в мутантних за цими генами клітин опромінення навіть у дуже високих дозах не вповільнює S-фазу, ці гени причетні до радіаційного пролонгування синтетичної фази саме через блокування ініціації репліконів. Проходження треку через ядро блокує ініціацію цілого кластеру репліконів. До гальмування синтезу ДНК опроміненням причетний ген *gas*, який бере участь у трансдукції сигналу, котрий впливає на реплікативний синтез ДНК. Всі ці явища є наслідком впливу радіації на регуляторні системи мітотичного циклу, а не відповіддю на прямі ушкодження певних ультраструктур. Це підтверджується відсутністю згаданих ефектів у мутантних форм клітин, дефектних за генами, що відповідають за регуляцію клітинного циклу.

Отже, внаслідок дії радіації в клітині формується **сигнал тривоги**. Основним наслідком реалізації сигналу тривоги є поява ДНК-залежних протеїніназ. p53 є головним субстратом фосфорилування і активує різні події: входження клітини в апоптоз, утворення блоків у мітотичному циклі шляхом індукції синтезу фактора зупинки росту (*gadd45*) протеїну p21, який внаслідок інгібіювання цикліназалежних кіназ спричинює зупинку клітин у пункті G₁-S і запобігає фосфорилуванню протеїну pRb, що гальмує активність необхідного для здійснення S-фази специфічного фактору транскрипції.

Клітинна селекція

Для організму в цілому і клітинної популяції зокрема важливо вилучити клітини з генетичними вадами з

клітинних потоків. Якщо клітини з генетичними вадами не поступаються за здатністю до поділу нормальним клітинам, то клітинна популяція є носієм генетичного вантажу, який може бути небезпечним як для організму так і для виду в цілому.

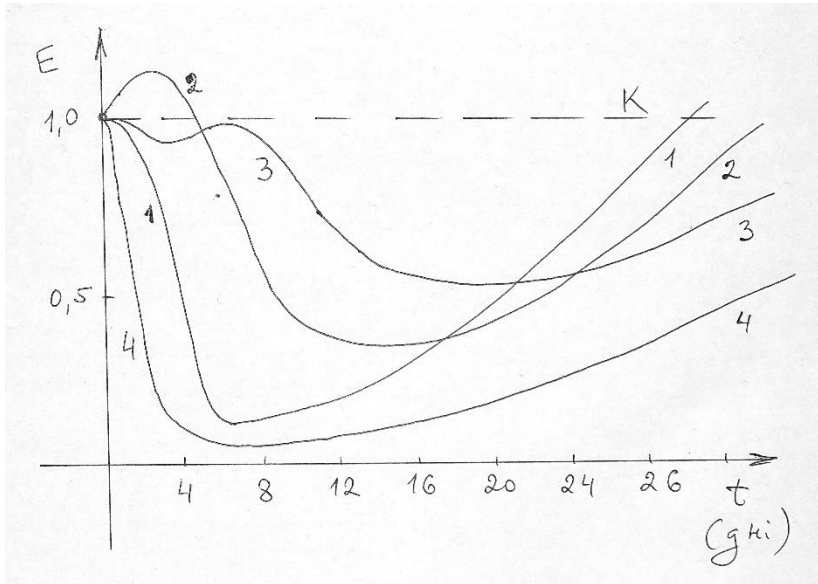


Рис. 46. Зміни чисельності клітин периферійної крові в щурів після гострого одноразового опромінення γ -випромінюванням: 1 – гранулоцитів; 2 – тромбоцитів; 3 – еритроцитів; 4 – лімфоцитів.

Позбавлення клітин участі в підтриманні безперервності клітинних ліній називають **клітинною селекцією** або елімінацією ушкоджених клітин. Розрізняють гаплонтну і диплонтну клітинні селекції – селекції відповідно гамет і соматичних клітин. Суть гаплонтної селекції полягає в тому, що гамета, яка є носієм генетичних вад, стає нежиттєздатною, тому не бере участі в

процесі запліднення. У соматичних клітинах рецесивні мутації накопичуються, і елімінація при цьому не відбувається, бо життєздатність забезпечується домінантним алелем. Вилучення соматичних клітин з клітинних потоків досягається хромосомними аберациями, які роблять неможливим поділ клітин. Таким чином, диплонтна селекція є менш радикальною стосовно очищення клітинних популяцій від клітин з генетичними вадами.

До важливих характеристик твірної тканини належать **клітинні втрати**. **Фактор клітинних втрат (ФКВ)** можна обчислити за формулою:

$$\text{ФКВ} = 1 - T_p / T_d$$

Де:

T_p – час подвоєння числа клітин, визначений за тривалістю клітинного циклу окремої клітини й фракції росту;

T_d – час, що витрачається на подвоєння об'єму тканини або пухлини.

ФКВ характеризує втрату потенціалу росту для твірної тканини або пухлини.

Дозу, летальну для клітин, що перебувають у найрадіочутливішій фазі клітинного циклу, називають **кондиціонуючою**. Внаслідок опромінення в кондиціонуючій дозі відбувається часткова синхронізація проходження циклу клітинами, що вижили після опромінення. Якщо під час другого опромінення клітини перебувають у радіочутливій фазі циклу, то вся клітинна популяція може загинути. Проте, якщо друге опромінення збігається з перебуванням синхронізованої клітинної популяції в радіостійкій фазі циклу, то ця популяція збережеться.

Вихід генетичних ушкоджень внаслідок дії іонізуючого випромінювання в малих дозах не можна вважати наслідком прямої дії радіації на ДНК клітини, бо

радіаційно-хімічні виходи відповідних реакцій значно нижчі за частоту мутаційних змін. Крім того, крива дозової залежності виходу генетичних ушкоджень має мінімум у зоні малих доз. Отже, є підстави вважати, що опромінення в малих дозах певним чином впливає на процес формування мутаційних змін у клітинах. Ця обставина зумовила формування концепції програмованої ініціації генетичних дефектів у спеціалізованій субпопуляції клітин, яку названо **клітинами еволюційного резерву**. При цьому вважалося, що генетично запрограмована ініціація генетичних ушкоджень є еволюційно закріпленим способом збільшення мінливості на фоні достатньо високої надійності геному, яка властива більшості диплоїдних клітин еукаріот.

ЛЕКЦІЯ XI. РАДІАЦІЙНИЙ СИНДРОМ

Реакція вищих тварин і людини на дію іонізуючого випромінювання розпочинається з радіаційного ушкодження клітин, що проявляється в проліферативній загибелі клітин у твірних тканинах або в порушенні функцій клітин у диференційованих спеціалізованих тканинах. Якщо клітина, яка стала мішенню для влучання випромінювання, але не зазнала повної репарації чи елімінації, започатковує клітинну лінію, яка або призведе до утворення гамет, або ж проявить наслідки індукованої опроміненням трансформації, то реакція на опромінення виражатиметься в стохастичному віддаленому ефекті – генетичних змінах або канцерогенезі. Критичні тканини, радіаційне ушкодження яких внаслідок опромінення спричинює розвиток радіаційного ураження, можна виявити, досліджуючи залежність між дозою опромінення та проміжком часу від моменту опромінення до загибелі організму. Це класична радіобіологічна дозова функція.

Крива такої залежності має складний, багатоступінчастий характер. За зростанням дози від 0 до 2 Гр життя опромінених щурів не зазнає змін. Цей інтервал доз відповідає їхнім допороговим значенням. Подальше зростання доз супроводжується дуже різким скороченням тривалості життя тварин, яке за дози 4 Гр становить лише 20 діб. За ще вищих доз тривалість життя опромінених тварин залишається на такому самому рівні, але за дози 8 Гр вона знову різко скорочується до 3-4 діб. За подальшого зростання дози до 50 Гр тривалість життя така сама, як і за опромінення в дозі 8 Гр. Якщо ж доза перевищує 50 Гр, то тривалість життя знову різко скорочується. За дуже високої дози порядку 1000 Гр тварина гине в момент опромінення. Як видно, на кривій виділяються три компоненти радіаційного ураження. Кожній з них відповідає сукупність ознак хворобливого стану – **синдромів радіаційного ураження**, в основі кожного з яких лежать ушкодження клітин певних тканин. Розбіжності інтервалів доз, у межах яких проявляються зазначені синдроми радіаційного ураження, пояснюється тим, що істотно відрізняється радіочутливість клітин, інактивація яких спричинює загибель тварини внаслідок прояву відповідного синдрому. Так, найчутливішими є клітини, із загибеллю яких пов'язаний синдром I; найменш чутливими є ті клітини, інактивація яких супроводжується синдромом III. Загибель тварин внаслідок розвитку синдрому III настає скоріше, ніж за синдрому II, а тим паче за синдрому I, а тому в результаті опромінення у великих дозах тварина гине, демонструючи прояв синдрому III, бо синдроми I і II не встигають реалізуватися. Синдром I спричинений інактивацією клітин кровотворної тканини кісткового мозку, тому його називають кістково-мозковим або **гемопоетичним синдромом**. Синдром II відображає наслідки променевого ураження клітин, функція яких полягає в забезпеченні

оновлення клітин епітелію кишківника, тому його називають **гастроінтестинальним** синдромом. Синдром III розвивається внаслідок ушкодження нервових клітин центральної нервової системи, тому його називають **нервово-паралітичним синдромом** або синдромом центральної нервової системи (ЦНС-синдром). Загибель тварин безпосередньо в момент опромінення в дуже високій дозі зумовлена масовим радіаційно-хімічним перетворенням молекул, що робить неможливим функціонування будь-яких клітин. Цю форму загибелі називають молекулярною або **смертю під променем**.

Кістково-мозковий синдром

Причиною розвитку цього синдрому є ушкодження популяції стовбурових клітин системи кровотворення, розташованих у кістковому мозку. Розрізняють червоний кістковий мозок, в якому переважає кровотворна мієлоїдна тканина, та жовтий, що складається в основному з жирової тканини. До складу кісткового мозку входять стовбурові кровотворні клітини, які дають початок усім формам кров'яних та лімфоїдних клітин. Частка стовбурових клітин у червоному кістковому мозку не перевищує 0,1 % всіх його клітин. Основу кісткового мозку становить ретикулярна тканина, яка утворює так зване кровотворне мікрооточення – комплекс мікроанатомічних, гуморальних та інших факторів, що забезпечують розмноження і диференціювання клітин крові. Найчутливішими до дії випромінювання є стовбурові клітини органів кровотворення, клітини-попередники цих органів та лімфоїдні клітини. За відсутності факторів росту строми ці клітини приречені на загибель. Продуцентами гемопоетичних факторів росту є В-лімфоцити, які гинуть після гострого опромінення кісткового мозку. Некротизовані рештки клітин захоплюються локальними

фагоцитами. Ці процеси спричинюють ослаблення міжклітинних взаємодій, зокрема контактів між гемопоетичними стовбуровими клітинами й клітинами строми, а також зниження забезпечення стовбурових клітин факторами росту, зокрема інтерлейкіном I. Дещо стійкішими є міелоїдні клітини, що дозрівають – мегакаріоцити, моноцити, макрофаги. Після опромінення чисельність клітин у периферійній крові поступово зменшується. Зниження клітинної репродукції тим більше, чим вища доза опромінення. Для проходження етапів формування зрілої клітини крові в паростку потрібен деякий час, який називають **транзитним**. Якщо наявне перевищення певного значення дози репопуляційне відновлення клітинної репродукції не відбувається. Процес розвитку радіаційного кістково-мозкового синдрому поділяють на два етапи:

- 1) від моменту опромінення до виникнення вторинної аплазії – недостатності чисельності клітин периферійної крові;
- 2) розвиток аплазії та післярадіаційне відновлення. Наявність цих етапів пояснюється розвитком індукованих опроміненням процесів у двох здатних до самопідтримання клітинних систем кісткового мозку.

Перший етап пов'язаний з тим, що клітини, які дозрівають, втратили здатність до активного самовідтворення, другий – охоплює процеси, зумовлені функціонуванням стовбурових клітин, котрі мають високий потенціал щодо самовідтворення, а отже, до відновлення кровотворної тканини. Для еритроцитів людини транзитний час t_{tr} мало залежить від дози. Так, за експериментальними даними:

$$t_{tr} = 33,9 e^{-0,0919D}$$

Стовбурова клітина здатна сприймати сигнал на формування певного типу клітин периферійної крові, і цей процес, який називається **комітацією**, визначає інтенсивність потоків клітин за різними напрямками диференціації.

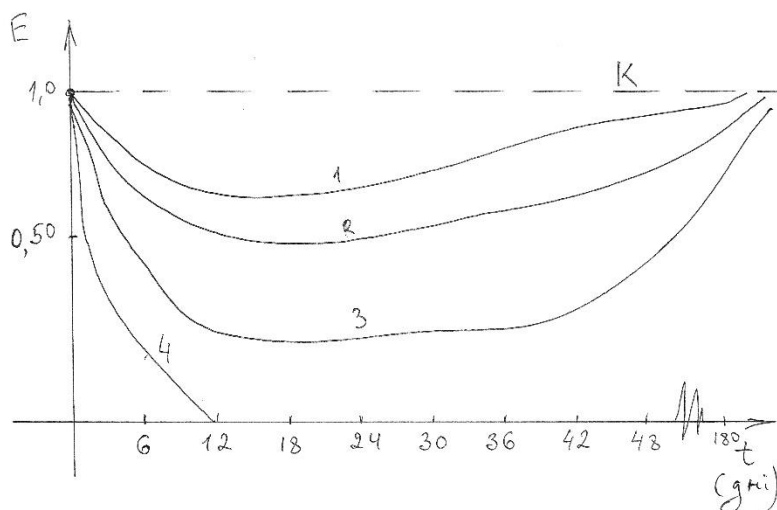


Рис. 47. Зміна чисельності лімфоцитів периферійної крові щурів після різних доз гострого γ -опромінення: 1 – 1 Гр; 2 – 2 Гр; 3 – 5 Гр; 4 – 6 Гр.

Опромінення впливає на комітацію, що проявляється в зміні співвідношення між різними типами клітин периферійної крові. З усіх клітин кісткового мозку найрадіочутливіші – еритробласти (попередники еритроцитів). За кілька годин після опромінення спостерігається зменшення їх чисельності, яка досягає мінімуму на третій день після опромінення. Мієлоцити дещо стійкіші за еритробласти. Їхня радіочутливість

змінюється в різних фазах дозрівання. Мітоз пригнічується в молодих мієлоцитах.

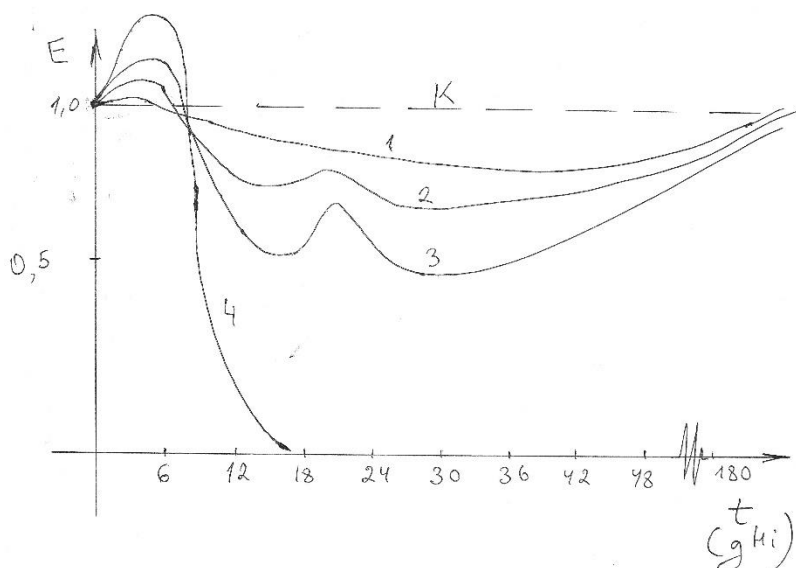


Рис. 48. Зміна чисельності нейтрофілів периферійної крові щурів після різних доз гострого γ -опромінення: 1 – 1 Гр; 2 – 2 Гр; 3 – 5 Гр; 4 – 6 Гр.

Помітні зміни кількості тромбоцитів відбуваються внаслідок опромінення в дозах понад 0,5 Гр. Спостерігаються також зміни концентрації протеїнів у плазмі: зростає вміст α_1 -, α_2 -, α_3 -фракцій глобулінів, підвищується співвідношення між глобулінами та альбумінами. Швидкість надходження еритроцитів у периферійну кров (g_D) за опромінення пропорційна числу комітованих клітин червоного паростка крові, які залишилися неушкодженими після опромінення:

$$g_D = g_N e^{-D/D_0}$$

де g_N – темп загибелі еритроцитів у нормі.

Вважають, що темп виходу еритроцитів з периферійної крові при опроміненні такий самий як і в нормі. Тоді швидкість зменшення чисельності еритроцитів у периферійній крові:

$$dy/dt = g_D - g_N = g_N e^{-D/D_0} - g_N = g_N (e^{-D/D_0} - 1)$$

Причина загибелі тварин і людини внаслідок кістково-мозкового синдрому полягає в нашаруванні вторинних захворювань у відповідь на зменшення клітин периферійної крові.

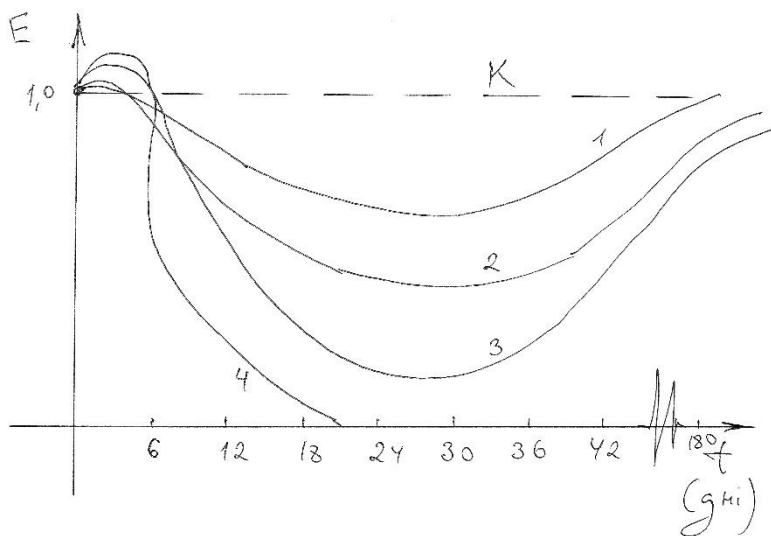


Рис. 49. Зміна чисельності тромбоцитів периферійної крові щурів після різних доз гострого γ -опромінення: 1 – 1 Гр; 2 – 2 Гр; 3 – 5 Гр; 4 – 6 Гр.

В загальному випадку загибель внаслідок ураження системи кровотворення відбувається за такою схемою: ушкодження кісткового мозку \rightarrow втрата кістковим мозком спроможності генерувати білі кров'яні клітини і

тромбоцити → зменшення кількості лейкоцитів і тромбоцитів у периферійній крові → втрата клітинного механізму протибактеріального захисту, крихкість кров'яних судин та геморагія → бактеріальна інфекція та кровотеча → смерть.

Гастроінтестинальний синдром

Причиною розвитку цього синдрому є радіаційне враження клітинної популяції вистильного епітелію шлунку і кишківника. Радіаційне ушкодження шлунково-кишківникового тракту супроводжується дуже істотними порушеннями функцій інтестини. Це проявляється в розвитку низки патологічних станів, оскільки вповільнюється або зовсім припиняється оновлення інтестинальних клітин. В епітелії тонкого кишківника виділяють 5 основних типів клітин: циліндричні (або всмоктувальні), келихоподібні, екзокриноцити, клітини Панета, ентерохромофіноцити. Початок усім популяціям цих клітин (ентероцитів) дають крипти, в базальній частині яких є стовбурові клітини. Внаслідок опромінення стовбурові клітини ушкоджуються, що змінює кінетику клітинних популяцій інтестини й спричинює прояв гострого радіаційного синдрому. Перша найвиразніша зміна в опроміненій інтестині – поява невдовзі після опромінення апоптозних клітин, які зосереджені переважно в зоні стовбурових клітин крипти. Тривалість мітотичного циклу в більшості клітин крипт після опромінення скорочується. Поява чисельних хромосомних аберацій супроводжується втратою цим компартментом клітин здатності виконувати функції поповнення новими клітинами інших клітинних компартментів ворсинок. В епітеліальному шарі є клітини, які мігрують із власної пластинки. До них належать лімфоцити, макрофаги, моноклеарні клітини. Вони також є чутливими до дії випромінювання, у зв'язку з чим в

опромінених тварин і людини залежно від дози тією чи іншою мірою ослаблюється захисна функція інтестини стосовно інфекційних мікроорганізмів та знижується бар'єрна функція щодо токсичних речовин.

Синдром центральної нервової системи (ЦНС-синдром)

У випадку опромінення в дозах порядку десятків Грей швидка загибель настає внаслідок ураження клітин центральної нервової системи (ЦНС). Оскільки нервові клітини є глибоко диференційованими і не діляться, синдром ЦНС відображає порушення функціонування нейронних мереж, зумовлене ушкодженням клітинних мембран. Зміни мембран під дією іонізуючого випромінювання відбуваються дуже швидко, і тому для розвитку синдрому ЦНС не потрібно багато часу, на відміну від гемопоетичного чи гастроінтестинального синдрому. Чим вища доза опромінення, тим скоріше настає смерть від синдрому ЦНС. У людини синдром ЦНС розвивається так: прояв синдрому спостерігається у випадку опромінення в дозах від 50 до 100 Гр; реакція проявляється через 2 год після опромінення і досягає максимуму через 8-24 год; синдром проявляється в церебральному васкуліті (запалення стінок кровоносних судин), менінгіті (запалення оболонок головного мозку), плекситі судинної оболонки ока (запалення нервового сплетіння); розвивається пікноз клітин у мозочку і базофільних клітин гіпофізу; ушкоджуються кровоносні судини, порушуються механізми кровопостачання мозку, відбувається розбалансування електролітів у мозку; смерть настає через 1-2 доби. При опромінення в дозах, що не спричиняють швидкого летального кінця, загальне радіаційне ураження організму проявляється у формі комплексного **гострого радіаційного синдрому**, в якому поєднуються функціональні прояви радіаційного ураження кількох

систем: спостерігаються поєднання гемопоетичного та гастроінтестинального синдромів.

Внаслідок дії особливо великих доз опромінення настає **молекулярна загибель**, що часто відбувається в момент опромінення. Причина **смерті під променем** полягає в цілковитій втраті всіма клітинами здатності до нормального функціонування через масові радіаційно-хімічні ушкодження молекул нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, розпад надмолекулярних структур.

Синдром гострого опромінення у ссавців

У випадку опромінення в дозах, які не перевищують 3 Гр, багато органів зазнає негативних змін і організм може загинути в період до 30 днів після опромінення. Опромінення в дозах від 3 до 9 Гр, залежно від радіочутливості виду, спричинює летальний кінець, що, як правило, настає між 10-тим і 15-м днями після опромінення. У більшості опромінених індивідів чітко проявляються зміни в чисельності клітин крові та ушкодження кровотворної системи. В широкому інтервалі доз від 9 до 100 Гр більшість тварин помирає між 3-тм та 5-тм днями після опромінення. Протягом зазначеного періоду спостерігаються зміни в травному тракті, і летальний кінець зумовлених саме цим.

Опромінення людини в дозах, що перевищують 0,5 Гр, супроводжується типовою системою симптомів, характерних для **променевої хвороби**. Гемопоетичний синдром, який проявляється в атрофії кровотворної системи, відповідає дозам опромінення до 5 Гр. При цьому розвивається лейкопенія (зменшення числа лейкоцитів), тромбоцитопенія (зменшення числа тромбоцитів), анемія (зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну). Гастроінтестинальний синдром спостерігається після опромінення людини в дозах 5 – 20 Гр і проявляється в

діареї, анорексії, нудоті. За дози 10 Гр смерть настає на третій день після опромінення. Синдром ЦНС розвивається після опромінення в дозах понад 30 Гр і проявляється в неврологічних, поведінкових та психічних реакціях. Спостерігається головний біль, кволість, підвищена активність, прострація, запаморочення. Смерть настає за 2-3 дні.

Системна відповідь організму на опромінення

Під впливом опромінення припиняється поділ клітин, це спричинює дегенеративні зміни тканин, і такі явища, як геморагія або зневоднення тканин, порушення проникності клітин. Ушкоджені клітини підпадають фагоцитозу. З часом мітотична активність клітин може підвищитись, завдяки чому може відновитися функціональна здатність тканин або органу. Разом з тим протягом довгого часу, іноді років після опромінення можуть відбуватися вторинні зміни клітин паренхіми, що є наслідком ушкоджень судинної та сполучної тканин. Ці пізні ефекти супроводжуються відповідними порушеннями фізіологічних функцій.

Дуже чутливі до дії опромінення статеві клітини та їх попередники. Опромінення дуже впливає на фертильність. Якщо доза досягає такого значення, за якого інактивуються всі стовбурові клітини сперматогенезу (сперматогонії), то виникає повна стерильність. Внаслідок часткової інактивації цих клітин утворюються аномальні спермії і розвивається функціональна стерильність. Клітини сперматогоніїв дуже чутливі до дії іонізуючих випромінювань – напівлетальна доза гамма-радіації для них становить близько 40 сГр. Дуже високою є біологічна ефективність нейтронів – значення ВБЕ в цьому випадку перевищує 4. Внаслідок багаторазового опромінення в порівняно малих дозах істотно знижується інтенсивність

репродукції пресперматоцитів. Після припинення опромінення кількість цих клітин може відновлюватись, якщо б частково зберігся компартмент стовбурових клітин. Репродуктивна функція тварин і людини порушується за опромінення в дуже малих дозах (біля 0,5 Гр), і для відновлення життєздатності сперматозоїдів потрібно багато часу. Радіаційне враження яйцеклітин розвивається інакше, ніж порушення сперматогенезу. У вищих тварин і людини після народження в жіночих статевих залозах немає компартменту стовбурових клітин, і тому клітини цих залоз мають більш високу радіостійкість порівняно з клітинами сперматогенезу. Але через відсутність стовбурових клітин популяція яйцеклітин не може відновлюватись.

Судини серця, великі артерії і вени є радіостійкими, а капілярні судини, навпаки, дуже радіочутливі, що зумовлено низькою радіостійкістю ендотелію. Ендотелій характеризується високою мітотичною активністю і ушкоджується за опромінення в помірних дозах, що морфологічно проявляється набряканням клітинного шару. Це спричинює блокування капілярних порожнин. За опромінення в малих дозах може ушкоджуватися невелика кількість клітин ендотелію. Це стимулює впливає на темпи поділу решти клітин, внаслідок чого розвивається надкомпенсаторна гіперплазія, і нагромадження клітин можуть закупорювати капіляри. У випадку загибелі клітин ендотелію простежується тенденція до утворення згустків, які блокуватимуть капілярні порожнини.

Зародковий шар шкіри (що містить стовбурові клітини) характеризується високою радіочутливістю – вже за опромінення в дозі 0,35 Гр темпи поділу клітин у цій зоні істотно знижуються. Фолікули волосся також є радіочутливими. Після опромінення щурів в середніх дозах за 1-3 тижні відбувається епіляція – випадання волосся.

Відновлення волосся може відбутися через місяць після опромінення. Аналогічний процес відбувається і у людини.

Сполучна тканина за своїми властивостями належить до радіостійких систем організму. Але навіть за малих доз опромінення змінюється проникність сполучної тканини, що зумовлює зміну її поглинальної здатності. Ці зміни відображають індуковану опроміненням деполімеризацію мукополісахаридів, які становлять основну речовину сполучної тканини.

Кістки, що не ростуть, є порівняно радіостійкими, але пластинки росту, які розташовуються в епіфізах, ушкоджуються за опромінення в середніх дозах.

Сечовидільна система є порівняно радіостійкою. Можуть спостерігатися вторинні зміни, зумовлені ушкодженням дрібних кровоносних судин. М'язи – найрадіостійкіші тканини тіла. Некроз цих тканин спостерігається у дуже великих дозах – понад 720 Гр. Нервова система є дуже радіостійкою. Внаслідок опромінення в дозах порядку 10-20 Гр через кілька місяців чи навіть років після опромінення розвивається так званий відтермінований некроз, спричинений індукованими опроміненням змінами клітин глії та порушенням проникності кровоносних судин.

Вплив іонізуючого випромінювання на плід людини і тварин

Радіочутливість плоду а також його окремих органів набагато вища, ніж організму після народження. У людини ембріон в період від запліднення до імплантації (на 11 день після запліднення) надзвичайно чутливий до опромінення, і дози 0,05-0,15 Гр є для нього летальними. Опромінення в цій дуже ранній стадії впливає на виживаність за правилом «все або нічого», але генетична дія випромінювання є безпороговою. Стадія основного органогенезу триває з 11

по 41 день ембріонального розвитку. Опромінення навіть у дуже малих дозах протягом перших двох тижнів вагітності часто спричинює спонтанні аборти або формування аномалій розвитку. Між 3-тім і 6-тім тижнями вагітності, коли формуються головні системи органів, опромінення навіть у малих дозах може спричинити значні аномалії розвитку. Після 41 дня розвитку ембріон стає радіостійкішим, але і в цей період розвитку підвищену радіочутливість мають нейробласти та зародкові клітини, тому опромінення в цей період розвитку впливає в першу чергу на формування нервової системи та репродуктивних органів.

Ушкодження головного мозку належать до типових ефектів опромінення ембріона та плоду й проявляються в мікроцефалії, ментальній недорозвиненості, зниженні здатності до навчання, погіршенні нейромускулярних зв'язків. Нейрогенез характеризується високоінтегративними процесами індукції органогенезу, утворенням нервових клітин та міграції клітин, і ці процеси є дуже радіочутливими. У людини наприкінці 3-го тижня розвитку плоду формуються субодиноці мозку: стовбурові структури – кора головного мозку й мозочок. Опромінення плоду в цей час навіть за дуже малих доз (порядку 12,5 сГр) негативно впливає на утворення макронервових клітин у вентрикулярному компартменті мозку.

Дія іонізуючого випромінювання на імунну систему

Імунна система організму є надчутливою до дії радіації, оскільки в основі механізмів імунітету лежать чисельні процеси репродукції різноманітних клітин. В опромінених тварин і людини спостерігається залежно від дози зниження імунітету. При цьому довготривале ослаблення захисних реакцій організму виявляється внаслідок опромінення в порівняно малих дозах. У

результаті опромінення розвивається **синдром радіаційно-індукованого імунодефіциту**.

Під впливом опромінення в периферійній крові зменшується число клітин, що блокують антитілотворення й зростання кількості лімфоцитів, які впливають на диференціювання та перетворення В-лімфоцитів на плазматичні клітини. Лімфоїдна тканина характеризується високою радіочутливістю, і її опромінення спричинює розвиток довготривалих структурних і функціональних змін.

Таблиця 8. Залежність виникнення аномалій плоду людини від часу опромінення після запліднення.

Аномалія	Час опромінення, дні після запліднення
Ембріональна смерть	4 11
Часткова або повна відсутність черепа й головного мозку (аненцефалія й мікроцефалія)	9 90
Розщеплення піднебіння	20 37
Утворення серця аномальної будови	21 29
Розщеплення хребта	16 54
Анофтальмія (відсутність очних яблук)	20 54
Утворення аномального скелету	25 85
Гальмування росту органів плоду	54 і наступні дні

Після опромінення змінюється кількісний склад імунокомпетентних клітин, ослаблюється проліферація Т-лімфоцитів, знижується їх міграційна здатність.

Опромінення провокує апоптоз тимоцитів. На тривалий час пригнічується гуморальна імунна відповідь на тимусзалежний антиген. Гальмується прояв функції клітин-кіллерів. У післярадіаційному відновленні імунної реактивності організму дуже велику роль відіграє тимус. Екранування цього органу під час опромінення прискорює регенерацію тканин лімфоїдних та кровотворних органів, сприяє повнішому відновленню чисельності клітин-хелперів у тимусі. Екстирляція тимусу дуже ускладнює репродукцію Т-лімфоцитів після опромінення та відновлення гемопоєзу. Ослаблення імунологічної реактивності після опромінення певною мірою залежить від зниження продукції гормонів тимусу, які впливають на перебіг усіх етапів формування Т-лімфоцитів. У чисельних експериментах показано ушкодження ендокринної функції тимусу після опромінення. Оцінюючи вплив опромінення на імунітет людини, виявляють підвищення середнього вмісту в периферійній крові Т-лімфоцитів, індексу $CD4^+/CD8^+$, лейкоцитів, зниження концентрації $CD8^+$ -клітин, процентного відношення Т-кіллери/супресори, абсолютного вмісту природних кіллерів, В-лімфоцитів, сироваткових IgG, IgM, ослаблення фагоцитозу. Опромінення всього тіла людини в дозах понад 0,25 Гр супроводжується депресією більшості імунологічних параметрів. Ослаблюється реакція розчинення чужорідних частинок макрофагами, спонтанна й мітоген-провокована проліферація лімфоцитів тимусу й селезінки, формування лімфокінів інтерлейкіну-1 і -2, реакція лімфоцитів на дію лімфокінів, а також зменшується чисельність клітинних елементів лімфоїдних органів, що спричинює зниження стійкості до інфекцій і зростання схильності до канцерогенезу. Проте за дуже малих доз, що не перевищують 0,1 Гр, спостерігається протилежна картина: зазначені параметри стимулюються (особливо активація Т-

лімфоцитів). Секреція інтерлейкіну-1 макрофагами і колонієстимулюючого фактору – тимоцитами зумовлює формування зворотного зв'язку, який прискорює визрівання лімфоцитів тимусу. У післярадіаційному відновленні тимусу виділяють ранню і пізню фази. У ранній фазі спостерігається активація проліферації й диференціювання радіорезистентних попередників Т-лімфоцитів у тимусі. У пізній фазі інтенсифікується надходження клітин-попередників Т-лімфоцитів із кісткового мозку. В цих процесах беруть участь лімфокіни (цитокіни) – інтерлейкін-1, -2, -3, фактор некрозу пухлин, екскреція яких зростає після опромінення. **Лімфокіни** – це біологічно активні речовини, які синтезуються й виділяються всіма популяціями лімфоцитів під впливом антигену або неспецифічного активатора, зокрема лектину. Лімфокіни беруть участь у кооперації, координації та регуляції функції клітини, які здійснюють імунну відповідь. За хімічною природою лімфокіни є глікопротеїдами з молекулярною масою 15-15 kD. Їх різновиди – інтерлейкіни, інтерферон, і трансфер-фактор. Лімфокіни (інтерлейкін-1, -6, -11, фактор росту стовбурових клітин, трансформуючий фактор росту β) виявляють радіопротекторний ефект, який пов'язують з їх впливом на зростання пулу стовбурових клітин, посиленням інтенсивності циркуляції стовбурових клітин та реколонізації спустошених ділянок кровотворення. На радіаційне порушення імуногемопоезу може впливати недостатня реактивність клітин, що продукують лімфокін, унаслідок чого резерви стовбурового кровотворного пулу сповна не використовуються в репопуляційному відновленні.

Радіаційний канцерогенез у людини

Протягом 120 років своєї історії радіобіологія отримала чимало даних, які однозначно свідчать: опромінення людини спричинює зростання частоти захворювань на злоякісні пухлини. У радіологів початку ХХ століття часто розвивався рак шкіри. Випромінювання радону та його дочірніх радіоактивних елементів є причиною підвищеної частоти розвитку раку легень у працівників уранових копалень. Серед радіологів частіше, ніж у середньому для людської популяції, трапляються лейкомії. Серед злоякісних онкологічних захворювань прийнято виділяти такі великі групи захворювань: **карциноми** – пухлини, що виникають внаслідок злоякісного переродження (малігнізації) епітеліальних тканин; **саркоми** – пухлини, що утворюються внаслідок малігнізації мезенхімних тканин; **лейкемії (лейкози)** – онкологічні захворювання, що виникають в результаті малігнізації стовбурових клітин кровотворення – клітин червоного кісткового мозку; **лімфоми** – пухлини, що виникають в результаті малігнізації клітин лімфатичної системи; **нейробластоми** – пухлини, що виникають в результаті малігнізації клітин центральної нервової системи та їх попередників – нейробластів; **тератоми** – пухлини, що утворюються з гоноцитів – клітин зародкової лінії. Більшість злоякісних пухлин виникають з однієї ініціальної клітини, яка зазнала злоякісної трансформації. Початковим етапом у радіаційному канцерогенезі є поява мутації критичного онкогену або гена-супресора пухлини. Крім того, в ініціальній клітині мають нагромадитись додаткові мутації 6-8 генів, аби клітина стала цілком злоякісною. Ініціальним критичним кроком у радіаційному канцерогенезі є індукція генетичної нестабільності в досить значній частині клітинної популяції. Як правило, між опроміненням і розвитком пухлини проходить чимало часу.

Таке відстрочення реалізації радіаційного ефекту пов'язують із **латентним періодом**. У людини він може тривати понад 30 років. Для багатьох онкологічних захворювань властиві хромосомні транслокації. Внаслідок цих транслокацій відбувається виникнення чи надекспресія онкогенів, зокрема таких як тус-ген, або виникнення так званих химерних генів, що складаються з частин різних генів і теж є онкогенами.

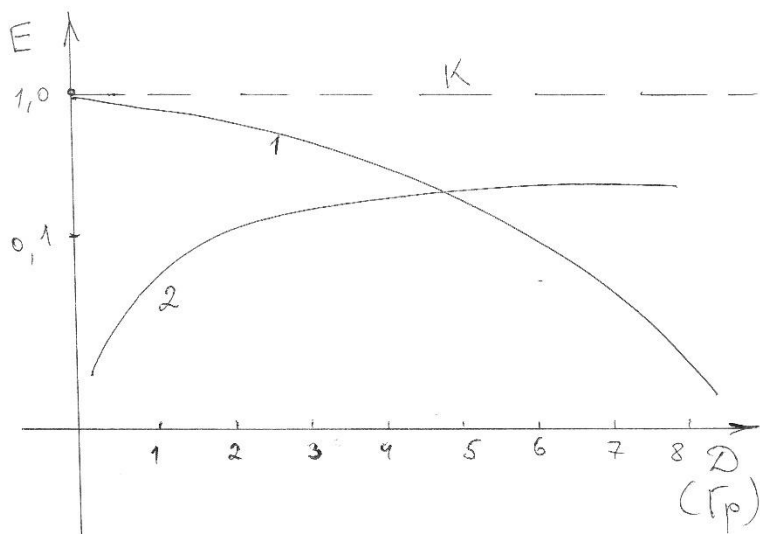


Рис. 50. Дозова залежність виживання (1) та частоти онкотрансформації (2) клітин ембріону китайського хом'ячка після опромінення γ -променями (джерело ^{60}Co).

У радіаційному канцерогенезі проявляється **кумулятивний ефект дози**, коли відбувається сумація ефектів від послідовно здійснюваних опромінювань. Так, чіткий прояв кумулятивності має індукована опроміненням

лімфома в мишей: одноразове опромінення виявилось менш ефективно, ніж чотирихразове в тій самій дозі з чотириденними інтервалами між фракціями. Щодо деяких пухлин виявлено пороговий характер канцерогенезу, оскільки внаслідок опромінення в малих дозах (менше 2,83 Гр) істотної відмінності появи, наприклад, лімфом у мишей від контролю не виявлено.

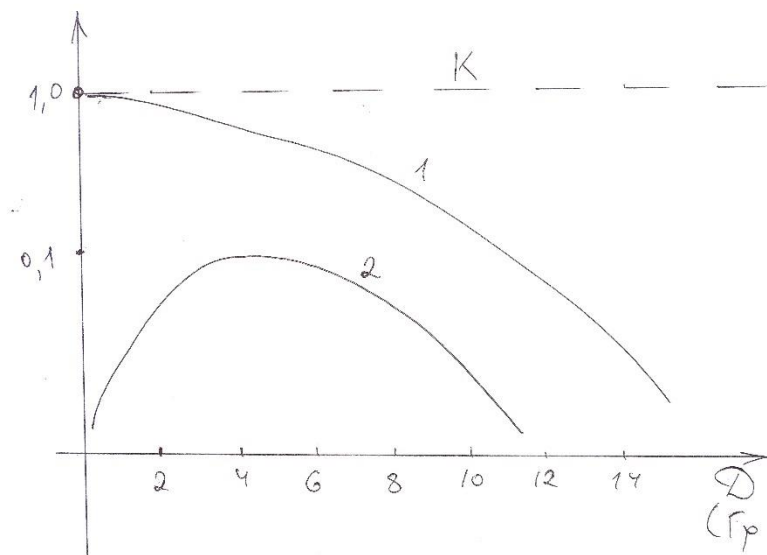


Рис. 51. Дозова залежність виживання (1) та частоти онкотрансформації (2) клітин ембріону миші після опромінення γ -променями (джерело ^{60}Co).

Фракціонування дози спричинює подвоєння частоти розвитку лімфом. Щодо радіаційної індукції раку молочної залози в щурів пороговості не виявлено, залежність частоти розвитку цих пухлин від дози носить лінійний характер.

Кількісно радіаційний канцерогенез характеризують частотою прояву на одиницю дози. Цю величину називають **ризиком канцерогенезу**. У більшості пухлин є терапевтично резистентні гіпоксивні клітини, які не виявляються в нормальних тканинах. Ідентифіковано різні типи стресових гіпоксивних білків. У гіпоксивних клітинах виявлено різні фактори транскрипції, які сприяють експресії протоонкогенів та генів-супресорів пухлин. Генетичні дефекти низки локусів, які стосуються в основному генів-супресорів пухлин, є причиною підвищеної схильності організмів із цим генетичним ушкодженням до радіаційного канцерогенезу і взагалі захворювань на рак.

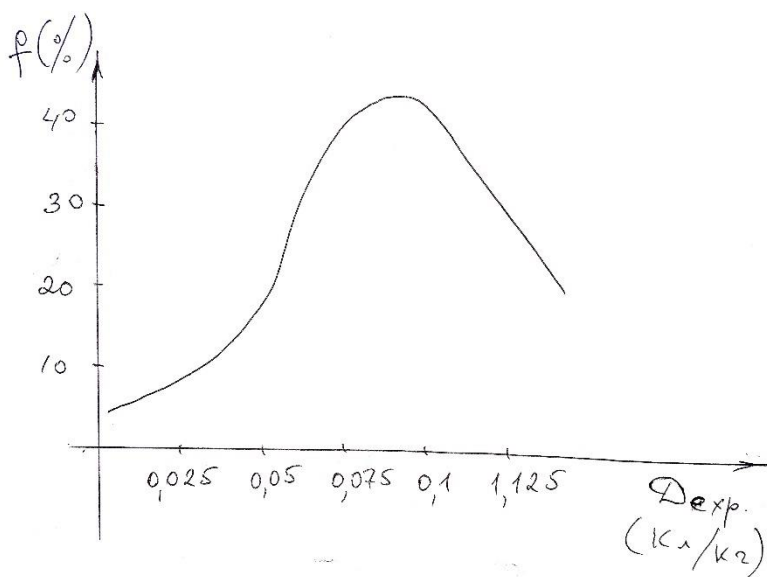


Рис. 52. Дозова залежність частоти лейкемій після опромінення всього тіла миші. Зменшення частоти лейкемій при великих дозах пояснюється загибеллю організмів та

загибеллю клітин – мертві на рак не хворіють і мертві клітини не можуть бути раковими.

Є підстави вважати схильність до захворювань на різні форми раку спадковою. Частота таких генетичних ушкоджень невелика – не менше одного випадку на 10 000. До генів, які безпосередньо визначають цю спадкову схильність до радіаційного канцерогенезу, належать at-ген (атаксії телангіектазії), tr53-ген (ген синдрому Лі-Фраумені), mlm1, mlm2-гени (гени родини меланоми), арс-ген (ген родинного аденоматозного поліпозу), brca1, brca2-гени (гени спадкового раку молочної залози), mlh1, mlh2, rms1, rms2-гени (гени спадкового неполіпозного раку прямої кишки) та ін.

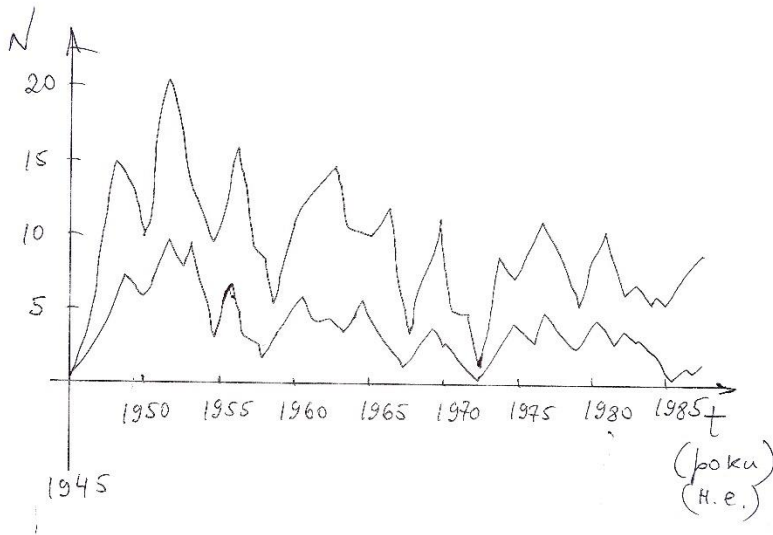


Рис. 53. Число випадків лейкемій у жителів міста Хіросіми, що вижили після атомного бомбардування міста в 1945 році

і перебували не далі ніж за 2000 м від епіцентру вибуху. Вгорі – гостре опромінення, внизу – хронічне опромінення.

Протоонкогенів в геномі людини виявлено багато. Всі протоонкогени в нормі виконують певну функцію (фактори росту та ін.) і лише після мутації перетворюються в онкогени.

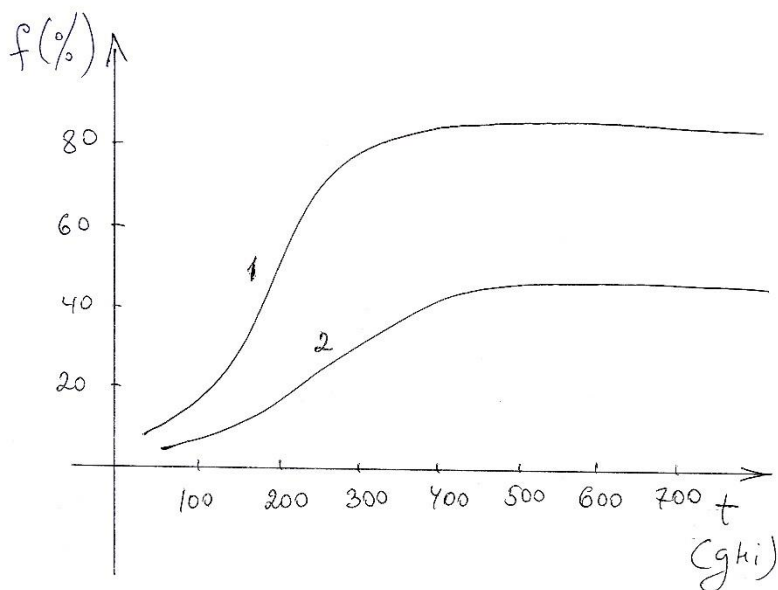


Рис. 54. Кумулятивний ефект опромінення при індукції лімфому в мишей ($D_{\text{exp.}} = 0,12$ Кл/кг). 1 – опромінення поділене на 4 фракції; 2 – гостре одноразове опромінення.

Внаслідок мутації протоонкоген або переноситься, або ставиться в такі умови (внаслідок мутації в регуляторній ділянці), що спонукають його до активації, чи вимикають механізм контролю. Не виключено, що для

повної злоякісної трансформації клітини повинна пройти багатоетапна послідовність подій: стимуляція проліферації з виникненням популяції постійно проліферуючих клітин, трансформація і власне малігнізація.

Одним із найбільш досліджених протоонкогенів людини є ген **ALB**. Це доволі великий (200 kb) гомолог гена *v-alb* мишачого лейкозу Абелонса. Внаслідок мутації t(9;22) відбувається вбудовування цього гена в кластерну область середньої частини іншого великого гена (130 kb) в сайт BCR (5,8 kb). Химерний ген BCR/ALB – матриця великої (210 kD) тирозинкінази, що гомологічна до інших цитоплазматичних тирозинкіназ (SRC, SH1). Цей химерний білок, активуючи RAS-сигнальний шлях, викликає онкотрансформацію клітин.

Іншим дослідженим протоонкогеном є ген **TEL** – ген транскрипційного активатора, що входить до ETS сімейства генів. Він здійснює контроль реплікації ДНК, визначає взаємодію «протеїн – протеїн». Внаслідок мутації t(5;12) утворюється химерний ген TEL/PDGFRB. Другий компонент химерного гена в нормі – ген β -рецептора росту продукування тромбоцитів, що локалізований на хромосомі 5. Ген TEL вбудовується в ген PDGFRB і стимулює його тирозинкіназну активність, вмикає RAS-сигнальний шлях, чим і викликає онкотрансформацію клітин.

Доволі ретельно досліджений протоонкоген **BCL**, точніше ціле сімейство генів, гомологічне гену *ced* нематод – деякі гени з цього сімейства (*ced-3*, *ced-4*) стимулюють апоптоз клітин.

Інші гени цього сімейства (*ced-9*) пригнічують апоптоз. Химерний продукт BCL3 надає лімфоїдним клітинам ознаки «безсмертя».

Ген BCL2 картований у людини в 18 хромосомі в області q21. Він гомологічний гену *ced-9*. Його білковий продукт (25 kD) відноситься до мембранних білків.

Вбудовування цього гену в проксимальні області локалізації локусу важких ланцюгів імуноглобулінів призводить до неадекватного рівня експресії цього протеїну, інгібує апоптоз, надає проліферативні переваги мутантним клітинам, підвищує чутливість до мутагенних сигналів.

Протоонкоген **MLL** (його ще називають ALL-1, Ntrx, HRX) – в нормі експресується в селезінці, в печінці, в серці, в легенях, у Т-лімфоцитах, В-лімфоцитах та їх попередниках. Цей ген кодує протеїн розміром 430 kD, діє як транскрипційний фактор.

Протоонкоген **AML1** належить до цілого сімейства транскрипційних регуляторних білків, гомологічних ядерному ДНК-зв'язуючому runt-протеїну дрозофіли, експресується в гемопоетичних клітинах та ідентифікується як α -субодиниця зв'язуючого фактора (CBF). У людини цей ген кодує поліпептид, який складається з 250 амінокислот, що може інгібувати диференціювання клітин гранулоцитного ряду.

Протоонкоген **PML** у нормі експресується різними тканинами ембріону або дорослого організму, очевидно, має функцію міжбілкової взаємодії, димеризації протеїнів і посттрансляційно фосфорилується протеїнкіназою II. При транслокаціях типу t(15;17) зачіпаються кластерні області генів BCR1, BCR3, BCR2. Саме ці ділянки гена зливаються з інтроном 2 гена RARA рецептора вітаміну А, тобто транскрипційного фактора суперсімейства стероїдних рецепторів на хромосомі 17, що беруть участь у морфогенезі клітин. При цьому утворюються химерні гени PML/RARA або RARA/PML.

Окрему проблему складає радіотерапія онкозахворювань. Основна мета радіотерапії при злоякісних пухлинах полягає в інактивації клітин пухлин за мінімального ушкодження здорових клітин тіла. Клітинна

популяція пухлин складається з кількох субпопуляцій, класів, компартментів. Зокрема, виділяють компартмент клоногенних клітин і низку компартментів, що відрізняються між собою ступенем оксигенації, в тому числі аноксичні клітини, які характеризуються підвищеною радіостійкістю. Для обрання оптимальної стратегії лікування опроміненням враховується наступне:

- 1) клітинні ефекти – репродуктивна загибель клітин, індукція сублетальних і нелетальних ушкоджень клітин, реакції на опромінення клітин різного віку, збільшення тривалості клітинного циклу під впливом опромінення, гетерогенність поклітинної радіочутливості;
- 2) ефекти клітинної популяції – фракціонування клітин пухлини, утворення фракцій, що перебувають у стані аноксії, реоксигенація, репопуляція клоногенних клітин.

Радіація і старіння

Гістопатологічні зміни, пов'язані з природним старінням, полягають у тому, що кількість і об'єм сполучної тканини з часом збільшуються, тоді як число клітин паренхіми і тонких кровоносних судин зменшується. Внаслідок зазначених явищ відбувається розростання сполучної тканини між клітинами паренхіми й кровоносними судинами, виникає гістогематичний бар'єр, який перешкоджає газообміну і обміну метаболітами між кров'ю та клітинами інших тканин. Було виявлено, що такі самі гістопатологічні зміни виникають при опроміненні в тварин, у людини і в більш ранньому віці, ніж у неопроміненних контрольних особин. Цим і зумовлене раннє радіаційне старіння. Найпоширеніша гіпотеза про механізми старіння організму вбачає причину старіння в нагромадженні в клітинах ушкоджень ДНК – одно- і двониткових розривів, делецій, втрат теломер, зшивок ДНК-білок та ін. Експерименти свідчать про те, що

опромінені тварини старіють і гинуть раніше неопромінених. Для мишей встановлено, що тривалість життя при гострому опроміненні скорочується в середньому на 5,4 % на кожен 1 Гр опромінення. Оскільки відмінних від притаманних природному старінню патологічних явищ, як віддалених наслідків опромінення не було виявлено, прискорене старіння дістало назву **неспецифічного скорочення тривалості життя**. Чим вища загальна доза опромінення, тим більше скорочується тривалість життя тварин і людини. При цьому ефект залежить від способу передавання дози: за фракціонування дози він істотно менший, ніж за гострого опромінення. Так само, у випадку хронічного опромінення скорочення тривалості життя менше, ніж за гострого опромінення в такій самій дозі.

У деяких експериментах з опроміненням у малих дозах виявили статистично достовірне збільшення тривалості життя. Для пояснення причин цього парадоксального явища було висловлено припущення, що опромінення може в малих дозах мати терапевтичний ефект при наявності вже розвинутих захворювань, радіація може діяти як профілактичний засіб, запобігаючи новим захворюванням, під впливом опромінення в малих дозах може активуватися ретикульоендотеліальна система, що спричинює збільшенню числа лімфоцитів і нейтрофілів, які циркулюють в крові, що в свою чергу може запобігати розвитку інфекційних захворювань.

Радіобіологічні дослідження дозволили привідкрити завісу над складною проблемою вивчення генетичних механізмів старіння і смерті індивідууму. На сьогодні вважається, що старіння і смерть індивідууму є генетично запрограмовано. В певному віці запускається генетична програма, що ініціює старіння і фізіологічну смерть. Зокрема, підтвердженням цього є рідкісна аномалія –

синдром передчасного старіння, коли старіння організму починається ще в дитячому віці. Дослідження показали, що в процесі старіння організму перестають нормально працювати системи репарації ДНК. Вмикається певна програма, що унеможлиблює нормальну роботу систем репарації. У генах та хромосомах взагалі накопичуються помилки, мутації, ушкодження ДНК. Це призводить до незворотних змін у клітинах і тканинах і як результат виникають відхилення, що і є процесом старіння на рівні організму.

ЛЕКЦІЯ XII. РАДІОАДАПТАЦІЯ, РАДІОМОДИФІКАЦІЯ, ГОРМЕЗИС

Радіоадаптація

Радіоадаптація – це підвищення радіостійкості організму після опромінення в малій дозі. Вперше це явище було виявлено на лімфоцитах людини і було на початку назване «феномен адаптивної відповіді лімфоцитів людини на дію іонізуючої радіації». Пізніше це явище було встановлено для дуже багатьох живих об'єктів – різних клітин прокаріот та еукаріот. Найчастіше про адаптивну відповідь судять за виходом хромосомних аберацій або за утворенням мікроядер. Прояв радіоадаптації властивий для різних рівнів організації живого: від клітин до організмів і популяцій. Наприклад, внаслідок опромінення щурів у дозі 5 сГр їхня радіостійкість збільшується, що виявляється через місяць після передавання малої дози в дослідах з гостим опроміненням у високих дозах. Тобто, для радіоадаптації необхідно опромінити живий об'єкт в малій дозі за деякий час до опромінення у великій дозі. При цьому малу дозу називають **адаптувальною**, високу – **тестувальною**. Змінюючи інтервал часу Δt між опроміненнями в цих дозах, визначають час, протягом

якого формується підвищена радіостійкість (адаптивна відповідь, або радіо адаптивний синдром), а також протягом якого зберігається індукована радіостійкість. Інтенсивність радіоадаптаційного синдрому оцінюють фактором підвищення дози (ФПД) – коефіцієнтом, чисельне значення якого показує, в скільки разів слід збільшити дозу після розвитку радіоадаптації, щоб ефект був такий самий, як у випадку опромінення біологічного об'єкта, що не зазнав впливу адаптувальної дози. Радіоадаптація проявляється в підвищеній радіостійкості, яку оцінюють за різними критеріями – виживанням організмів, клітин, виходом хромосомних аберацій, точкових мутацій, утворенням мікроядер, здатністю утворювати клітини в культурі, клоногенною здатністю клітин, інтенсивністю репарації. Дози, здатні викликати адаптивну відповідь, - незначні: для колоніє твірних клітин селезінки мишей становлять 0,3-5 сГр, для рослин – 10-30 сГр. Для мишей оптимальна доза індукції радіоадаптації становить 5-10 сГр, а відповідь триває до двох місяців. У дослідах з щурами адаптивна відповідь зберігається більше місяця, а ФПД = 1,7. У межах певного діапазону доз інтенсивність адаптивної відповіді не залежить від значення дози, і її прояв має порогів характер. Вважають, що гризунам властива радіоадаптація двох типів: одна спостерігається після опромінення в дозі 5 сГр, а інша – в дозі 50 сГр. Перша відповідь триває довше (два місяці), ніж друга (близько півмісяця). Проте тривалість збереження радіоадаптивної відповіді для різних біологічних об'єктів неоднакова. Адаптивна радіорезистентність формується за 4 години після передавання попередньої адаптувальної дози. Стан підвищеної радіостійкості зберігається досить довго: наприклад, у колонієтвірних клітин селезінки – протягом місяця, у лабораторних мишей – 4 тижні. На лімфоцитах людини було показано, що опромінення їх у дуже малих

дозах (до 1 сГр) зменшує чутливість клітин до вищих доз радіації, що виявляють за виходом хромосомних аберацій. Ефект проявляється через 4-6 годин після опромінення в адаптувальній дозі й зберігається протягом трьох клітинних циклів. Було виявлено, що під час прояву реакції радіоадаптації індукується синтез нових білків із молекулярною масою 14 000 та 35 000, появу яких реєструють тільки після передавання малої дози. Радіоадаптація фіксується як при гострому так і при хронічному опроміненні. Інтервал доз які є радіоадаптувальними є вузьким. Нейтрони, а також різні типи іонізуючого випромінювання з великим значенням ЛПЕ не здатні викликати радіоадаптацію. На інтенсивність радіоадаптації впливають умови культивування клітин. Формування радіоадаптивної відповіді пов'язане з експресією певних генів. Це підтверджується тим, що інгібітори транскрипції (наприклад, циклогексамід), трансляції перешкоджають формуванню радіоадаптації. Ослаблює прояв радіоадаптації інгібітор АДФ-рибозополімерази та інші фактори, що гальмують синтез білкових молекул. Є підстави вважати, що формування радіоадаптивної відповіді пов'язане з синтезом продуктів, що беруть участь у репарації ДНК. Іноді радіоадаптацію викликають шкідливі фактори нерадіаційної природи, наприклад, мітоміцин С, блеоміцин – речовини які індукують відповідно зшивки та розриви ДНК. Адаптивна відповідь іноді формується під впливом мутагенів, антиоксидантів. Водночас індукція радіоадаптації малими дозами радіації підвищує чутливість клітин до мутагенів хімічної природи. Здатність до радіоадаптації неоднакова в особин з різними генотипами одного і того ж виду. Це, зокрема, було показано в дослідях на різних лініях мишей. Залежність радіоадаптації від значень адаптувальної дози має екстремум у дуже вузькому інтервалі малих доз.

Адаптивна відповідь залежить від потужності адаптувальної дози: якщо цю дозу передають протягом тривалого часу, то адаптивна реакція не виявляється. Не виявляється вона і у випадку хронічного опромінення. Натомість зростає радіочутливість. Так на територіях забруднених у результаті Чорнобильської катастрофи адаптивна відповідь не формується, навпаки, зросла радіочутливість опромінених організмів.

Можливі механізми формування адаптивної відповіді:

1. Індукування репарації ДНК, синтез додаткових до конститутивних ферментів репарації.
2. Синтез білків в клітинах, що обумовлюють підвищену радіостійкість (захисних і стресових білків).
3. Зміна концентрації речовин в клітині в результаті зміни проникності мембран.
4. Стимуляція репопуляції та збільшення темпів поділу клітин.

Адаптивна відповідь не проявляється в клітинах з дефектами репараційної системи.

Радіаційний гормезис

Під час дослідження залежності інтенсивності ростових процесів, нагромадження біомаси в широкому інтервалі доз, починаючи від дуже малих – порядку 0,01 Гр, виявляється такий діапазон доз, у межах якого спостерігається стимуляція росту і прискорення розвитку тваринних і рослинних організмів. Стимуляція росту і розвитку організмів зі їх опромінення в малих дозах назвали **радіостимуляцією** або **гормезисом**, за аналогією з тотожним явищем, яке спостерігається у випадку застосування деяких токсичних речовин у дуже малих дозах. Гормезис може проявлятися двома максимумами в області малих доз: в області порядку 0,01 Гр та в області одиниць Грей. Проте гормезис є явищем, яке

характеризується не відтворюваністю: в повторних експериментах з опроміненням насіння рослин у стимулюючих дозах радіо стимуляція проявляється не завжди. Для пояснення гормезису висували різні гіпотези. Найбільш мотивованою вважається гіпотеза Кузіна О. М., за якою гормезис зумовлюється активацією певних генів під впливом так званих тригер-ефекторів, що регулюють експресію окремих ділянок геному. Під впливом малих доз радіації спостерігається функціональне перепрограмування геному. Це явище може бути наслідком ефекту зміщення прицентромernih ділянок хромосом до центру ядра в опроміненних клітинах. У результаті опромінення відбуваються структурно-функціональні перебудови кластера рибосомних генів. Сигнал, що індукує ці перебудови в лімфоцитах, формується за доз порядку 0,3 сГр. Є гіпотеза, що механізми гормезису і адаптивної відповіді однакові. Ефект радіостимуляції залежить не лише від дози опромінення, а і від значення ЛПЕ. При дії випромінювання з високим значенням ЛПЕ гормезис не спостерігається.

Радіація та апоптоз

Ще не початку ХХ століття було виявлено, що лімфоцити відрізняються підвищеною радіочутливістю і після опромінення гинуть дуже швидко, хоча диференційовані лімфоцити периферійної крові втрачають здатність до проліферації і тут не може йти мови про проліферативну загибель клітин – тут є якась інша форма загибелі клітин. Загибель клітин на стадії інтерфази клітинного циклу називають **інтерфазною загибеллю клітин**. Інтерфазна загибель лімфоцитів виявилась випадком апоптозу – однієї з форм запрограмованої загибелі клітин.

Розрізняють дві принципово різні форми загибелі клітин, що в тому числі можуть бути викликані радіацією – некроз і апоптоз. При некрозі відбувається ушкодження клітинних структур, що викликає необоротне припинення фізіологічних процесів, розпад клітин, що супроводжується виділенням в міжклітинний просторі продуктів некрозу, що є токсичними і/або руйнівними для організму в цілому. При апоптозі запускається механізм самознищення клітин, працюють відповідні ферменти та спеціальні органели – апоптосоми, і хромосоми, ядро, клітина в цілому фрагментується на апоптичні тільця, що оточені біліпідними мембранами. Ці апоптичні тільця потім фагоцитуються спеціальними фагоцитами макрофагами. При цьому у міжклітинний простір не потрапляють токсичні продукти некрозу і отруєння організму не відбувається. Апоптоз існує в організмі в нормі – для усунення непотрібних клітин, що виконали свою функцію. Особливо інтенсивно апоптоз відбувається під час ембріогенезу та під час метаморфозу для ліквідації цілих структур та органів, які стають непотрібними і зайвими. Розрізняють спонтанний та індукований апоптоз. Надлишковий апоптоз викликає порушення балансу клітин і має негативні наслідки для організму в цілому. Радіація викликає індукований апоптоз клітин.

Апоптоз (від дав.-гр. *απόπτωσης* — опадання, листопад) — найбільш розповсюджений тип запрограмованої клітинної смерті. Це сукупність клітинних процесів, що призводять до запрограмованої загибелі клітини, свого роду клітинного самогубства – суїциду. На відміну від іншого виду клітинної смерті — некрозу — при апоптозі не відбувається руйнування цитоплазматичної клітинної мембрани і, відповідно, вміст клітини не потрапляє в позаклітинне середовище. Характерною ознакою є фрагментація ДНК у міжнуклеосомальних

ділянках специфічною ендонуклеазою — CAD (caspase activated DNAase) на фрагменти з розміром, кратним 180 – 200 нуклеотидам. В результаті апоптозу відбувається утворення апоптичних тілець — мембранних везикул, які містять цілісні органели і фрагменти ядерного хроматину. Ці тілця поглинаються сусідніми клітинами чи макрофагами в результаті фагоцитозу. Оскільки позаклітинний матрикс не уражається клітинними ферментами, навіть при великій кількості апоптозних клітин, запалення не спостерігається.

Процес апоптозу є необхідним для фізіологічного регулювання кількості клітин організму, для знищення старих клітин, для формування лімфоцитів, що не є реактивними до своїх антигенів (аутоантигенів), для осіннього опадання листків рослин, для цитотоксичної дії Т-лімфоцитів кіллерів, для ембріонального розвитку організму (зникнення шкірних перетинок між пальцями у ембріонів птахів) та іншого.

Порушення нормального апоптозу клітин призводить до неконтрольованого розмноження клітини і появи пухлини.

Термін «апоптоз» був вперше вжитий 1972 року Керром, Віллі і Керрі, які описали його як доповнювальний, але протилежний до мітозу механізм регуляції популяції тваринних клітин.

Клітинні системи, що забезпечують проходження апоптозу, аналогічні у всіх тварин, центральне місце в них займає родина білків каспаз. Каспази – це протеази, що мають в активному центрі залишок цистеїну, і розрізають свої субстрати по специфічному залишку аспарагінової кислоти (звідси назва: с від *cysteine* і asp від *aspartic acid*). Каспази синтезуються в клітині у вигляді неактивних прокаспаз, які можуть ставати субстратами для інших, вже активованих каспаз, що ріжуть їх в одному або двох місцях

по залишку аспартату. Два утворені фрагменти – більший і менший - з'єднуються між собою, формуючи димер, що асоціює із таким самим димером. Сформований таким чином тетрамер і є активною протеазою, що може розрізати білки-субстрати. Крім ділянок, що відповідають більший і менший субодинаціям, прокаспазини інколи також містять інгібіторні продомени, які деградують після відщеплення.

Внаслідок розщеплення й активації одних каспаз іншими формується протеолітичний каскад, який суттєво посилює сигнал і робить апоптоз із певного моменту незворотним процесом. Ті прокаспазини, які розпочинають цей каскад називаються ініціаторними, а їхні субстрати — ефекторними. Після активації ефекторні каспази можуть розщеплювати інші ефекторні прокаспазини або білки-мішені. До мішеней ефекторних каспаз, що руйнуються під час апоптозу належать зокрема білки ядерної ламіни, розщеплення яких призводить до розпаду цієї структури. Також деградує білок, що за нормальних умов пригнічує ендонуклеазу CAD, внаслідок цього розпочинається фрагментація ДНК. Розщеплюються каспазами і білки цитоскелету та міжклітинної адгезії, внаслідок чого апоптичні клітини округлюються і від'єднуються від сусідніх клітин, і таким чином стають легшою мішенню для фагоцитів.

Набір каспаз, необхідний для проходження апоптозу залежить від типу тканини і шляху, за яким активується клітинна смерть. Наприклад у мишей при «вимкненні» гену, що кодує ефекторну каспазу-3, апоптоз не відбувається у мозку, проте нормально протікає в інших тканинах.

Гени прокаспаз активні у здорових клітинах, а отже білки необхідні для протікання апоптозу постійно наявні, потрібна лише їх активація для запуску клітинного суїциду. До складу ініціаторних прокаспаз входить довгий продомен, що містить CARD (caspase recruitment domain,

домен залучення каспаз). CARD дає змогу ініціаторним прокаспазам приєднуватись до адаптерних білків утворюючи активаційні комплекси, коли клітина отримує сигнал, що стимулює апоптоз. В активаційних комплексах кілька молекул прокаспаз опиняються безпосередньо поблизу одна одної, чого достатньо для їх переходу в активний стан, після чого вони розрізають одна одну.

Два найкраще вивчені сигнальні шляхи активації каскаду каспаз у клітинах ссавців називаються зовнішній і внутрішній (мітохондріальний), кожен із них використовує власні ініціаторні прокаспази.

Клітина може отримувати сигнал, що індукує апоптоз, із зовні, наприклад, від цитотоксичних лімфоцитів. В такому разі активується так званий зовнішній шлях (extrinsic pathway), що починається із рецепторів смерті. **Рецептори смерті** – це трансмембранні білки, що належать до родини рецепторів фактору некрозу пухлин (ФНП), наприклад сам рецептор ФНП і рецептор смерті Fas. Вони формують гомотримери, в яких кожен мономер має позаклітинний ліганд-зв'язувальний домен, трансмембранний домен і цитоплазматичний домен смерті, що через адапторні білки залучає та активує прокаспази.

Ліганди рецепторів смерті також є гомотримерами. Вони споріднені між собою і належать до родини сигнальних молекул фактору некрозу пухлин. Наприклад, цитотоксичні лімфоцити несуть на своїй поверхні ліганди Fas, що можуть приєднуватись до рецепторів смерті Fas на плазмалемі клітин-мішеней. У такому випадку внутрішньоклітинні домени цих рецепторів з'єднуються із адапторними білками (FADD, Fas-associated death domain), а ті у свою чергу залучають ініціаторні прокаспази 8 і/або 10. Внаслідок цієї серії подій формується сигнальний комплекс, що індукує смерть клітини, - DISC (death inducing signaling complex). Після активації в цьому комплексі

ініціаторні каспази розрізають ефекторні прокаспази і запускають апоптичний каскад.

Багато клітин синтезують молекули, що у певній мірі захищають їх від активації зовнішнього шляху апоптозу. Прикладом такого захисту може бути експресія так званих рецепторів-приманок (decoy receptors), що мають позаклітинні домени зв'язування лігандів, проте не мають цитоплазматичних доменів смерті, а отже не можуть запускати апоптозу і конкурують зі звичайними рецепторами смерті за ліганди.

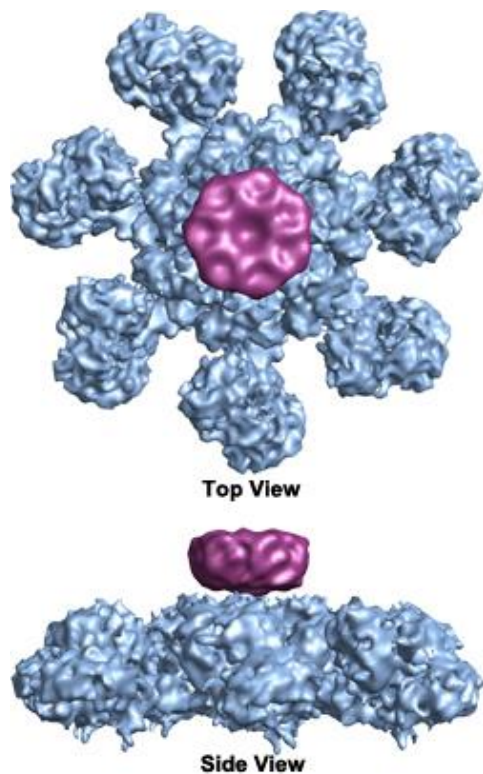


Рис. 55. Апоптосома.

Клітини також можуть продукувати білки, що блокують зовнішній шлях апоптозу, наприклад FLIP, що схожий за структурою до прокаспаз 8 і 10, проте не має протеолітичної активності. Він пригнічує зв'язування ініціаторних прокаспаз із комплексом DISC.

Апоптоз також може запускатись із середини клітини, наприклад у випадку її травмування, пошкодження ДНК, нестачі кисню, поживних речовин або позаклітинних сигналів виживання. У хребетних цей сигнальний шлях називається внутрішнім (intrinsic pathway) або мітохондріальним, ключовою подією в ньому є вивільнення певних молекул із міжмембранного простору мітохондрій. До таких молекул зокрема належить цитохром с, що за звичайних умов входить до електрон-транспортного ланцюга мітохондрій. Цитохром С синтезується мітохондрією та виходить з неї завдяки формуванню мітохондріального апоптоз-індукуючого каналу (МАК) та виконує регуляторну роль до настання морфологічних змін, пов'язаних з апоптозом. Після виходу цитохрому С, відбувається його зв'язування з адаптерним білком АРАF1 (apoptotic protease activating factor-1), викликаючи олігомеризацію останнього у колесоподібну семичленну структуру, що називається апоптосомою. Апоптосома залучає і активує ініціаторну прокаспазу-9, яка після цього може активувати ініціаторні прокаспазы.

У деяких клітинах зовнішній шлях апоптозу повинен активувати внутрішній для того щоб ефективно знищити клітину. Внутрішній шлях суворо регулюється білками родини Bcl-2.

До родини Bcl-2 належать еволюційно консервативні білки, головною функцією яких є регуляція вивільнення цитохрому с та інших молекул із міжмембранного простору мітохондрій. Серед них є про-апоптичні та анти-апоптичні молекули, які можуть взаємодіяти між собою у різних

комбінаціях, пригнічуючи одне одного, баланс між їхньою активністю і визначатиме долю клітини.

Зараз відомо близько 20 білків із цієї родини, всі вони містять хоча б один із чотирьох альфа-спіральних доменів гомології Bcl2, що зветься BH1-4 (bcl2 homology). Антиапоптичні білки родини Bcl2 містять всі чотири домени, до них належить сам BCL2, а також Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 та BCL2A1. Проапоптичні білки діляться на дві групи, члени першої із яких містять три BH-домени (BH1-3), це зокрема BAK, BAX і BOK (останній експресується тільки у тканинах репродуктивних органів). Найбільш численною серед родини Bcl-2 є друга група проапоптичних білків, які містять тільки домен BH3 (BH3-only), до неї належать Bim, BID, BAD, Bik/Nbk, BMF, Nix/BNIP3, Hrk, Noxa, Puma.

За нормальних умов (тобто, коли клітина не проходить апоптозу) антиапоптичні білки, такі як Bcl-2 і Bcl-XL, зв'язуються із проапоптичними білками BH123 (Bax і Bak) і не дозволяють їм полімеризуватись у зовнішній мембрані мітохондрій утворюючи пори. Внаслідок дії певного апоптичного стимулу в клітині активуються або починають синтезуватись проапоптичні білки, що містять тільки домен BH3. Вони у свою чергу інгібують антиапоптичні білки, знімаючи їх пригнічувальний ефект на Bak і Bax, або напряду взаємодіють із останніми і сприяють їх олігомеризації та утворенню пор. Внаслідок пермеабілізації зовнішньої мембрани у цитозоль потрапляє цитохром c, а також інші медіатори апоптозу, такі як AIF (apoptosis inducing factor).

Наприклад, за браку сигналів виживання у клітині за посередництва MAP-кінази JNK активується експресія BH3 білка Bim, що запускає внутрішній шлях апоптозу. У разі ушкодження ДНК відбувається накопичення супресора пухлин p53, який стимулює транскрипцію генів, що

кодують ВНЗ білки Puma і Noxa, які також забезпечують проходження апоптозу. Ще один ВНЗ білок – Bid забезпечує зв'язок між зовнішнім та внутрішнім шляхами апоптозу. Після активації рецепторів смерті і, як наслідок, каспази-8, остання розрізає Bid з утворенням усіченої форми tBid (truncated Bid), яка переміщується до мітохондрій, де пригнічує Bcl-2.

Апоптоз як запрограмована загибель клітин є активною реакцією на фізіологічний сигнал або ушкодження. Програмованість загибелі клітин відіграє важливу роль у численних біологічних явищах, зокрема в ембріології, морфогенезі, клітинному імунитеті, регресії пухлин.

Апоптоз є спонтанним явищем. Опромінення, так само, як і вплив цитотоксичних факторів іншої природи, збільшує частоту його прояву. Вважають, що спонтанний апоптоз є частиною гомеостатичних механізмів, які підтримують чисельність популяції стовбурових клітин. У більш широкому розуміння апоптоз є частиною гомеостатичної рівноваги Всесвіту. Всесвіт взагалі є гомеостатичним.

Апоптоз може спостерігатися як наслідок опромінення в дуже малих дозах довгоіснуючих в нормі клітин, які ніколи повторно не діляться, наприклад малих лімфоцитів. Є три типи Т-лімфоцитів: малі, середні, великі. Частка малих лімфоцитів становить 95 % від загального числа лімфоцитів. Тривалість їхнього життя 100 – 200 днів і більше. Малі лімфоцити, на відміну від середніх і великих, не здатні до мітотичного поділу.

Апоптоз індукується опроміненням також у клітин, які тривалий час не зазнають мітотичного поділу. До таких клітин належать ооцити першого порядку. Спостерігається також апоптоз клітин, що швидко діляться, наприклад

сперматогоніїв, які характеризуються дуже великою мітотичною активністю.

Апоптоз клітин печінки, м'язів, нервової системи спостерігається після опромінення в дуже великих дозах.

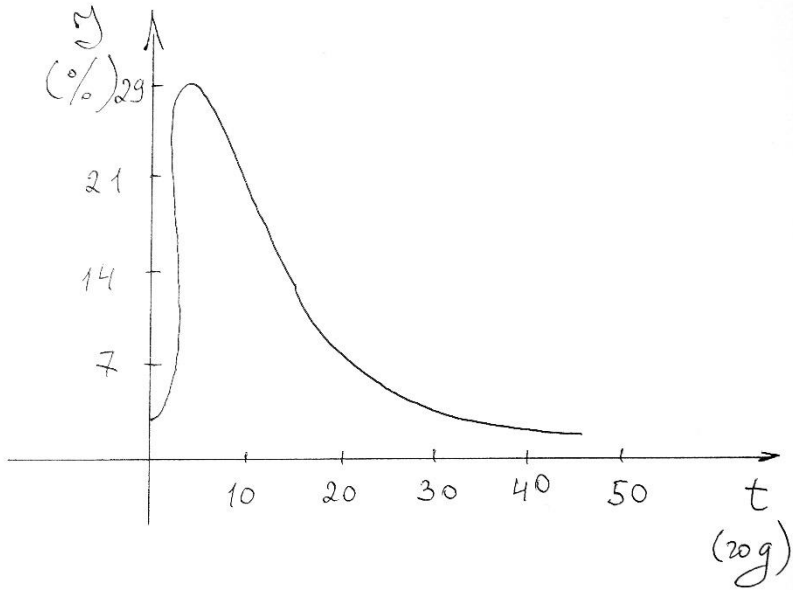


Рис. 56. Зміна інтенсивності апоптозу з часом після гострого одноразового опромінення клітин карциноми молочної залози мишей в дозі 15 Гр.

Крім апоптозу серед клітин ссавців за великих доз спостерігається інші типи інтерфазної загибелі клітин: **некроз** (необоротне припинення життя клітини), **пікноз** (різке зменшення клітинного ядра або всієї клітини в процесі загибелі), **каріорексис** (фрагментація ядра). Під час некрозу спостерігається зморщування ядра (каріопікноз), розпад ядра (каріорексис), розчинення ядра (каріолізис),

дезорганізація ферментативних систем, що призводить до автолізу клітини.

Радіаційно-індукований апоптоз характеризується підвищенням плавної щільності та істотним зменшенням розмірів клітин внаслідок їх ущільнення. Клітини втрачають поверхневі мікрворсинки. Хроматин зазнає фрагментації: якщо в нормі тимоцит має складну мережу ниток хроматину, то в апоптозному стані клітини замість волокнистої структури хроматину спостерігаються ізольовані щільні частинки, які утворилися з фрагментованого хроматину. Інтерфазна загибель тимоцитів є типовим апоптозом.

Апоптоз є частиною захисного механізму від канцерогенезу, що полягає у вилученні клітин з генетичними ушкодженнями.

Апоптоз уповільнюється під впливом інгібіторів синтезу білків та РНК, що свідчить про зв'язок цього процесу з експресією відповідних генів. Справді, інгібітор синтезу білка циклогексимід гальмує розвиток апоптозу, отже, ця форма загибелі клітин пов'язана із синтезом білків. Разом з тим, апоптоз гальмується під впливом протеаз, і це підтверджує його залежність не лише від біосинтезу білків, а й від протеолізу.

Радіаційний апоптоз тимоцитів розпочинається дією радіації дією радіації на певні рецептори плазматичної мембрани клітин. Сигнал, який при цьому виникає, передається від протеїнтирозинкінази через Ras-білки, протеїнкіназу C, фактори транскрипції генів, що здійснюють контроль апоптозу. Факторами, які підтримують і посилюють апоптозний сигнал, є продукти ліпоксигенази.

У пусковому механізмі апоптозу певну роль відіграє порушення пасивної проникності мембран для йонів Ca^{2+} та зміна клітинного гомеостазу цього катіону. Відомо, що

участь катіону кальцію в трансдукції сигналів міжклітинної взаємодії дуже значна.

Деструктивні процеси під час апоптозу пов'язані з конформаційними змінами макромолекул у геномі, а ці зміни залежать від властивостей внутрішньоклітинного середовища. При цьому абсолютно не виключається участь йонів Ca^{2+} в цьому процесі.

У дозову залежність виживання клітин апоптоз вносить суттєві корективи: аби охопити це явище, лінійно-квадратичну функцію виживання клітин доповнюють ще додатковими компонентами:

$$P = N/N_0 = \exp [- \{(a + c + f) D + (b + h) D^2\}]$$

Де c , f , h – коефіцієнти, що кількісно характеризують апоптоз.

Модифікація радіобіологічних ефектів

Ціла низка факторів навколишнього середовища – фізичних, хімічних, біологічних – змінюють радіобіологічні ефекти на різних рівнях організації живого. Цей процес зміни дії радіації на біологічні системи називають **модифікацією** радіобіологічних ефектів. Низка факторів зменшують дію радіації на біологічні системи – такі фактори називають радіопротекторними. Інші фактори посилюють дію радіації. Такі фактори називають радіосенсибілізаторними. Ще одні фактори імітують дію радіації – такі фактори називають радіоміметичними.

Внаслідок впливу різних факторів на опромінену систему може змінюватись рівень прояву радіобіологічного ефекту. Саме такі впливи називають **модифікуючими**, а явище, що полягає в управлінні формування радіобіологічного враження називають **модифікацією радіаційного ефекту**. Ці поняття є дуже широкими за змістом і охоплюють низку найрізноманітніших ефектів залежно від того на якому етапі формування

радіобіологічного ефекту здійснюється його радіомодифікація.

Розрізняють два підходи щодо радіомодифікації:

1. Модифікація променевого враження, що спричинює або підвищення або зменшення радіостійкості під впливом модифікуючого фактора.
2. Враховують, за яких проміжків часу дії модифікатора відносно моменту опромінення його модифікуючий вплив виявляється найбільш ефективним.

Під впливом деяких факторів ще до опромінення ультраструктури мішеней клітин можуть переходити в такий стан, коли їх ушкодження внаслідок опромінення буде або більшим або меншим, порівняно з біологічними об'єктами, що не зазнали дії модифікаторів.

Якщо модифікуючі впливи виявляються ефективними лише за умови їх наявності лише в момент опромінення, то механізм їхньої дії пов'язаний з впливами на виходи радіаційно-хімічних реакцій.

Впливи, які спричинюють модифікуючий ефект після опромінення, мають бути пов'язані зі змінами відповідних процесів репарації та відновлення клітин або розвитку їх ушкоджень. Ці впливи (на відміну від попередніх) не запобігають появі первинних радіаційних ушкоджень мішеней.

Загалом історія радіобіології та радіоекології - це пошук ефективних засобів підвищення радіостійкості організмів, бо практична мета теоретичних розробок у цій науці полягає у визначенні шляхів активного втручання в процеси формування радіобіологічних ефектів.

Особливо важливим процесом є **радіопротекція** – запобігання появі первинних ушкоджень біологічно важливих макромолекул. Завдяки радіопротекції зменшується вихід радіаційно-хімічних перетворень таких клітинних структур, як хроматин та мембрани. Фактори

хімічної природи, що спричинюють радіопротекторний ефект називають **радіопротекторами**.

У чистому вигляді радіопротекторні ефекти можна спостерігати лише в дуже простих системах, таких, як розчини окремих речовин. У клітинах, тканинах, організмах під впливом тих чи інших речовин рееструють відповідь системного характеру, що формується за участі самого радіопротекторного ефекту та низки інших механізмів, котрі охоплюють і власне процеси модифікації радіаційного враження. Тому в більшості існуючих класифікацій ефектів модифікації поняття радіопротекторних ефектів конкретизують.

За характером дії розрізняють **позитивну і негативну модифікацію** променевого враження, залежно від того, ослаблюється чи посилюється прояв радіобіологічної реакції внаслідок модифікації.

Поняття модифікації розглядають в контексті дії радіації на молекули, клітини, організм, проте можна застосовувати це поняття до систем будь-якої складності, в тому числі до екосистем, біоценозів, популяцій. Модифікація радіаційного враження може здійснюватись на різних рівнях організації живого: молекулярних, субклітинних, клітинних, популяцій клітин, тканинних, організменних, видових, популяційних, біоценозних, біосферних.

Природа модифікуючих факторів

Модифікація променевого враження може відбуватися під впливом факторів різної природи: фізичної, хімічної, біологічної.

До **фізичних модифікаторів** належать фактори, що пов'язані з характером опромінення, фізичні поля, під дією яких змінюється розвиток променевих ушкоджень різної природи в процесі формування променевого враження.

Прояв променевого враження залежить від якості опромінення, ефекту фракціонування, потужності поглинутої дози, тому ці фактори можна вважати модифікаторами фізичної природи.

Модифікуючу дію щодо променевого враження мають такі фізичні фактори як світло, магнітні поля, температура, малі дози опромінення, що передують більшим дозам (радіоадаптація).

До **хімічних модифікаторів** належать багато хімічних речовин, під впливом яких змінюється інтенсивність прояву радіобіологічних реакцій біологічних систем.

До **біологічних модифікаторів** належать залежність радіочутливості клітин від фази клітинного циклу, в якому перебуває під час опромінення клітина, функціональна здатність клітинних систем до репарації, проліферативна активність клітин, здатність клітинних популяцій до репопуляційного відновлення, генетичні фактори, що впливають на реакцію організму на опромінення, здатність клітин нагромаджувати продукти метаболізму, що виявляють властивості хімічних радіомодифікаторів.

Вплив факторів фізичної та хімічної природи опосередковується біологічними факторами.

Якщо модифікатори виявляють свою активність щодо результатів опромінення ще до опромінення, то такі модифікатори називають **профілактичними**. Якщо модифікатор проявляє активність дії після опромінення, то йдеться про **пострадіаційну модифікацію**. Якщо при цьому модифікатор послаблює дію радіації, то такий модифікатор називають **терапевтичним**. Профілактичні модифікатори модифікують радіочутливість організму.

Хімічні радіомодифікатори радіаційного враження і радіопротектори зокрема, класифікують за хімічною

природою речовин, які проявляють радіомодифікуючі властивості.

Радіопротектори ще класифікують за особливостями змін перебігу променевої хвороби і виділяють в зв'язку з цим наступні групи:

- мієлопротектори;
- ентеропротектори;
- цереброрадіопротектори;
- стимулятори радіорезистентності;
- фактори, що запобігають нагромадженню радіонуклідів в тканинах і органах.

Радіопротектори

Радіопротектори щодо часу їхньої дії класифікують на такі групи:

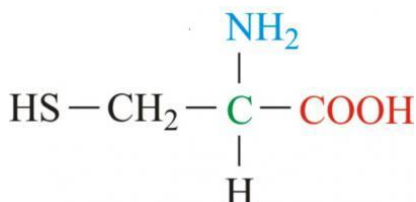
1. Речовини, що ефективні за умов дії до опромінення – **профілактичні радіопротектори**. Їх радіозахисна дія пов'язана з індукуванням процесів, що супроводжуються зростанням радіостійкості клітин.
2. Речовини, що ефективні за умов дії в момент опромінення. Вони взаємодіють з короткоіснуючими продуктами реакцій радіолізу. Це **власне радіопротектори**. Вони інактивують продукти радіолізу і, таким чином, зменшують вихід ушкоджень життєвоважливих макромолекул в клітинах.
3. Речовини, що ефективні за умов дії після опромінення. Такі радіопротектори називають **терапевтичними**. Їх дія зумовлена активацією репараційних процесів, впливом на процеси пострадіаційного відновлення, впливом на репопуляцію клітин.

Відомо дуже багато речовин різної хімічної природи, які мають радіопротекторні властивості. Радіопротектори

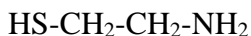
класифікують також за хімічною природою і за клінічними проявами радіопротекторних ефектів.

За хімічною природою виділяють такі класи радіопротекторів:

1. Сульфогідрильні сполуки – сполуки, до складу яких входить сульфогідрильна група (-SH). До цих сполук належать речовини з найсильнішими радіопротекторними властивостями – цистеамін та цистеїн. На сьогодні відомо понад 400 сульфогідрильних сполук з радіопротекторною дією. До цієї групи належать такі радіопротектори як S-β-аміноетилізотіоуроній (АЕТ), меркаптоетилтіогуанідин (МЕТ), 2,3-меркаптопропанол (БАЛ), тіоурацил, глутаніон та інші.



Цистеїн. Хімічна формула.



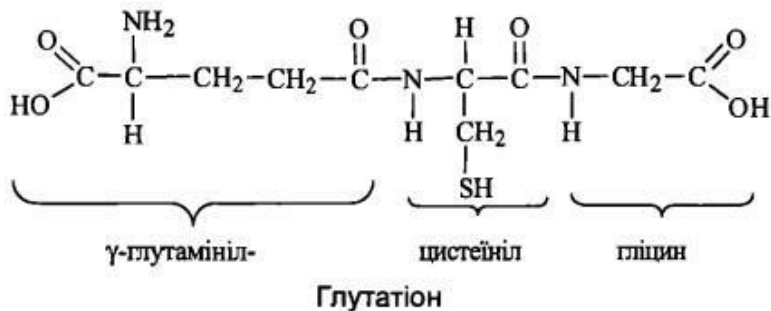
Цистеамін. Хімічна формула.

Радіопротектори з сульфогідрильними групами ділять на такі класи:

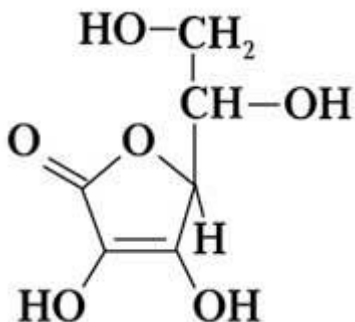
А. N-алкілцистеїн, N-алкілцистеамін, N-акрилцистеїн, N-акрилцистеамін, цистамін, цистин, N-монометилцистеамін, N-диметилцистеамін, N, N-тетраметилцистеамін, N-діетилцистеамін, N-піперидинцистеамін, N-метилфенілцистеамін, N-фенілцистеамін, цистеїн-N-оцтова кислота, S, 2-аміноетил-N-метилізотіоуроній, S, 2-аміноетилсірчана кислота, гуанілтіосечовина.

Б. N-ацилцистеїн, N-ацилцистеамін, глутатіон, N-ацетилцистеамін, N-ацетоацетилцистеамін, алетеїн, тантетеїн, N-ацетилметилцистеамін.

В. Сполуки із заблокованою сульфогідрильною групою – гомоцистинтіолактон, N, S-діацетилцистеамін, S-метилцистеамін, S-бензилцистеамін, метіонін та ін.



2. Відновники – аскорбінова кислота, похідні аскорбінової кислоти, бутиловий спирт, гідроксиамін, гідросульфід натрію, метабісульфіт натрію, пропілгідрат, пропіловий спирт, сульфід натрію, етаноламін та ін.



Аскорбінова кислота.

3. Окисники – кисень, перекис водню, меланіни, пероксосульфат натрію, піросульфат натрію, феросульфат.
4. Комплексні сполуки – 8-гідроксихінолін, дауекс-50, діетилдитіокарбамат, купферон, трилон Б, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА).
5. Йони металів – Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Cu^+ , Ca^{2+} та ін.
6. Радіопротекторну дію мають також різні кофактори НАФ, ФАД, р-бензохінон, цитохром с, АТФ та ін.
7. Вітаміни – тіамін, ціанокобаламін.

Кількісна характеристика радіопротекторного ефекту

Радіопротекторні ефекти кількісно характеризують коефіцієнтом захисту (КЗ), що відображає імовірність ефекту захисту, обчислюється як відношення різниці показників ушкодження системи без захисного фактору (Е) та з ним (Ф) до значення ефекту без захисту (Е):

$$\text{КЗ} = \text{Е} - \text{Ф} / \text{Е}$$

Рівень протирадіаційного захисту характеризується фактором зменшення дози (ФЗД):

$$\text{ФЗД} = \text{ZLD}_{50/30} / \text{NLD}_{50/30}$$

Де:

$\text{ZLD}_{50/30}$ – значення дози $\text{LD}_{50/30}$ для захищеного організму;
 $\text{NLD}_{50/30}$ – значення дози $\text{LD}_{50/30}$ для незахищеного організму.

Оскільки значення $\text{LD}_{50/30}$ та D_0 за наявності на кривих дозових залежностей плеча можуть істотно відрізнятись, то йдеться про два значення ФЗД. Одне з них обчислюється за допомогою $\text{LD}_{50/30}$, і ще за допомогою D_0 . Позначивши ці величини відповідно ФЗД_1 та ФЗД_2 відповідно, то в такому випадку значення ФЗД_2 відображає власне радіопротекторний ефект, а значення ФЗД_1 – суму D_0 та D_q ,

що характеризує сукупний ефект власно радіопротекції та впливу радіопротектора на репарацію.

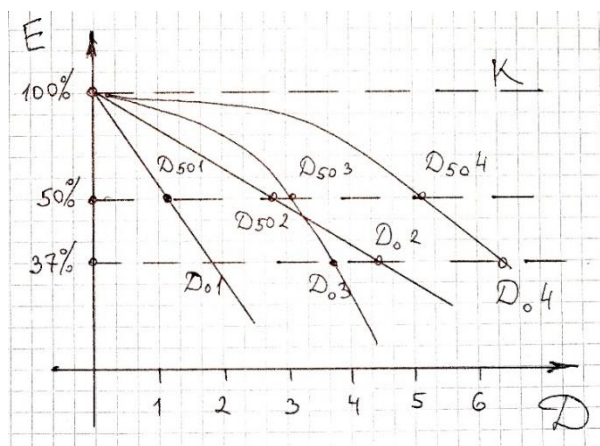


Рис. 57. Схема розрахунку ФЗД.

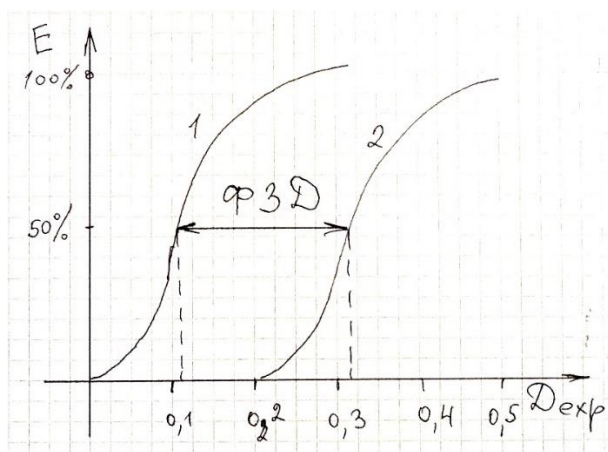


Рис. 58. Приклад розрахунку ФЗД для мишей, опромінених Х-променями за кривими летальності в контролі (1) та за дії радіопротектора (2).

Звісно, для визначення комбінованої дії практично будь-якого радіопротектора треба з'ясувати конкретні механізми його дії. Цей підхід з обчисленням двох значень ФЗД має доволі умовний характер, хоча й уможлиблює виділення компонент власне радіопротекції та позитивної модифікації радіаційного враження організму.

Реальні значення ФЗД переважно складають 1,2 – 1,5. Для найбільш ефективних радіопротекторів ФЗД = 2.

Фармакологічна широта дії радіопротекторів

Багато радіопротекторів, у тому числі цистеамін, є високотоксичними речовинами, тому, аби не зашкодити клітинам і не перейти на інший рівень буття і не піти в нірвану, ці радіопротектори доводиться застосовувати в нетоксичних, іноді в низьких концентраціях. Через це низка радіопротекторів, які в модельних хімічних системах за відповідних їхніх концентрацій виявляють значний радіопротекторний ефект, не можуть використовуватись з належною повнотою, бо в ефективних концентраціях вони виявляються дуже токсичними. Слід враховувати фармакологічну широту дії радіопротектора, що визначається відстанню між кривими концентраційної залежності радіопротекторної та токсичної дії радіопротектора.

Концентраційні залежності радіопротекторних ефектів

Радіопротекторний ефект, що описують чисельним значенням ФЗД, залежить від концентрації радіопротекторної речовини: зі збільшенням концентрації ефект, переважно, посилюється. Проте, якщо концентрація радіопротектора стає токсичною, то на кривій концентраційної залежності простежується екстремум: за певної концентрації речовини досягається максимальне значення ФЗД. Це спостерігається, наприклад, у дослідях з

паростками гороху, які захищають від променевого враження за допомогою цистеаміну.

Якщо ж цитотоксичний ефект під час використання радіопротектора не виявляється, то концентраційна залежність має лінійний або близький до нього характер.

Час дії радіопротектора

Радіопротекторний ефект залежить від часу його введення в організм – до чи після гострого опромінення. Найбільша ефективність справжніх радіопротекторів досягається у випадку, коли їхні молекули присутні в організмі в момент опромінення.

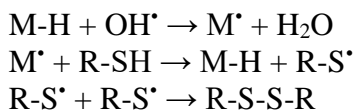
Дослідження дії радіопротекторів на вихід радіаційних ушкоджень складних організмів, зокрема вищих тварин і вищих рослин, можуть ускладнюватись внаслідок того, що засвоєння тієї чи іншої речовини часто супроводжується її метаболічним перетворенням, або ж вона взагалі може не потрапити до місця дії, наприклад у хроматин живого ядра. Тому експерименти на організмах слід дублювати на модельних системах, що дає змогу однозначніше тлумачити добуті дані.

Механізми радіопротекторної дії

Протягом тривалого часу вивчення механізмів дії радіопротекторів були висунуто багато різних гіпотез, кожна з яких ґрунтується на експериментальних даних. Це є відображенням множинності механізмів, за якими розвиваються події, що призводять до появи радіопротекторного ефекту. Множинність радіопротекторних механізмів зумовлена різноманітністю хімічних речовин, що справляють радіопротекторний вплив. Серед радіопротекторів є і окисники, і відновники – механізми їхньої радіопротекторної дії не можуть бути однаковими.

Вільнорадикальна гіпотеза

Вільнорадикальна гіпотеза підтверджується результатами прямих досліджень взаємодії вільних радикалів з молекулами радіопротекторів. За таким механізмом діють, зокрема, сполуки з сульфогідрильними групами. Цей радіопротекторний ефект описується такими реакціями:

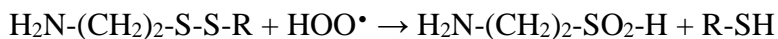


Те, що перехоплення електронів з вільнорадикального стану молекул-мішеней відбувається насправді, доводять низькотемпературні дослідження сигналів ЕПР в опромінених системах, що містять радіопротекторні сполуки. Наприклад, у безводній молекулярній суміші ДНК з цистеаміном, яку було опромінено під час глибокого охолодження, з підвищенням температури спостерігається беззаперечне перехоплення електронів з вільнорадикальних станів ДНК, про що свідчить характер змін інтенсивності сигналів ЕПР у ДНК і в цистеаміні.

Гіпотеза Піля-Елджарна

Суть цієї гіпотези в тому, що внаслідок взаємодії радіопротекторної сульфогідрильної сполуки з сульфогідрильними групами ферментів виникає дисульфід, під час реакції якого з вільними радикалами виникає окислений протеїн, що втрачає властиву йому функцію, або фермент відновлюється за умов окислення сульфогідрильної сполуки:





Де R-SH – фермент з сульфогідрильною групою.

Виявлено чітку залежність між ефективністю радіопротекторної дії *in vivo* та здатністю ферментів клітини утворювати змішані дисульфіди з глутатіоном або цистеїном.

Гіпотеза гіпоксії та аноксії

Оскільки сульфогідрильні сполуки легко окислюються, то за певної їх концентрації в клітині може вилучатися багато молекул кисню, що створює в клітинах локально гіпоксивні та аноксивні умови, що зменшує враження біологічно важливих макромолекул перекисними радикалами. Створення гіпоксивних умов може бути механізмом додаткової захисної дії тіолів. Крім тіолів відомо багато інших сполук, що можуть локально створювати гіпоксивні та аноксивні умови в клітині. До таких речовин належать депресанти й стимулятори ЦНС, загальні анестетики, снодійні засоби, седативні засоби, анальгетики, транквілізатори, холінергічні речовини, ацетилхолін, блокувальні агенти, атропін, гістамін, нітрит натрію, серотонін та чимало іншого драгу, зокрема дихальні депресанти – морфін, героїн. Але ці речовини виявляють радіопротекторну дію за дуже великих доз, коли вони є вкрай токсичними. Епіферин, серотонін звужують судини, що може викликати гіпоксію і певний радіопротекторний ефект. Аналогічну гіпоксивну дію можуть викликати речовини, що знижують тиск або монооксид вуглецю – CO, що блокує функцію гемоглобіну і викликає гіпоксію. Цианістий калій (KCN), що блокує цитохромоксидазу – термінальний фермент дихального електронтранспортного

ланцюга, в певних концентраціях теж може викликати радіопротекторну дію.

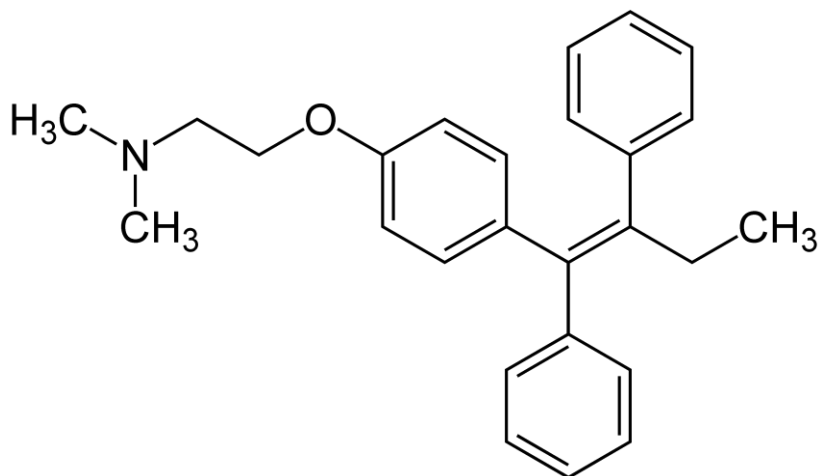
Гіпотеза хелатування

Більшість катіонів металів у концентраціях, які не перевищують їх цитотоксичних рівнів, модифікує радіостійкість клітин. Одні з катіонів виявляють радіопротекторні властивості, інші навпаки, посилюють радіаційне враження. Так, катіони срібла та ртуті підвищують радіочутливість клітин. Це пояснюється тим, що зазначені катіони утворюють зелатні зв'язки, внаслідок чого виникають внутрішньокмплексні сполуки, в яких атом металу з'єднаний з лігандом кількома ковалентними зв'язками. Такі сполуки впливають на конформаційні стани макромолекул, зокрема ДНК, зумовлюють підвищену чутливість до дії радіації. Оскільки катіони в зазначений спосіб спричинюють зниження радіостійкості клітин, вилучення їх зі сфери радіаційно-хімічних реакцій може супроводжуватись радіопротекторним ефектом. Таке вилучення катіонів здійснюють хелатуванням речовин, які характеризуються відповідними константами дисоціації. Крім того, хелатування, впливаючи на йонну силу розчину, змінює конформацію макромолекул і складніших ультраструктур клітини і це може сприяти зменшенню виходу радіаційно-хімічних виходів макромолекул.

Гіпотеза модифікації молекул-мішеней

У рамках цієї гіпотези розглядаються механізми таких впливів на молекули-мішені, за яких змінюється їх ушкодженість внаслідок дії радіації. Йдеться в першу чергу про генетичні мішені – ДНК та біліпідну мембрану клітин. Сполуки, які впливають на клітинний цикл, затримують просування клітин мітотичним циклом до його радіочутливих пунктів і затримують клітини в

радіостійких пунктах мітотичного циклу, мають чіткі радіопротекторні властивості. Таким чином, антипроліферативні речовини, цитостатики зупиняючи поділ стовбурових клітин, виявляють радіопротекторну дію. Цистеамін, тіоли за певних концентрацій можуть виявляти також дію, зупиняючи поділ клітин.

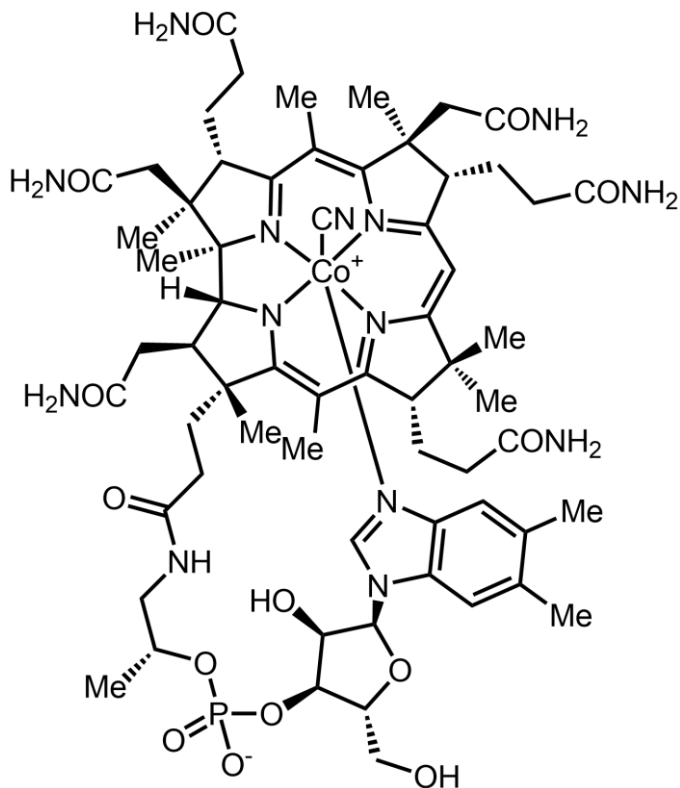


Тамоксифен.

Крім того, впливи на клітинні мембрани, що гальмують реакцію трансдукції сигналів, виявляються радіопротекторними завдяки гальмуванню проліферативної активності стовбурових клітин. Сполуки, що впливають на внутрішньоклітинний рівень цАМФ, можуть мати радіопротекторні властивості, зумовлені відповідними змінами проліферативної активності стовбурових клітин.

Підвищують радіостійкість синтетичні аналоги естрогенів та антиестрогенів, зокрема індометофен – індольний аналог тамоксифену, що належить до радіопротекторів пролонгованої дії. Його вплив пов'язують як із безпосередньою дією на проліферацію та

диференціацію клітин системи кровотворення, так і зі стимуляцією гемопоезидууючого оточення й виділенням рiстдиференціювальних факторiв.

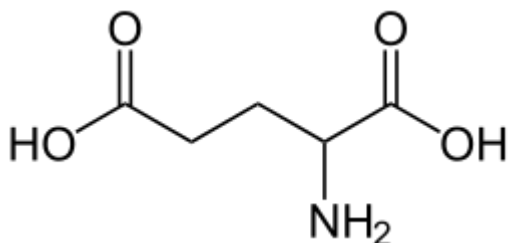


Ціанокобаламін.

Рiзноманiтнiсть радiопротекторiв

Радіопротекторні властивості мають багато речовин найрiзноманiтнiшої хiмiчної природи й фiзiологiчної дiї. Так, радiопротекторнi властивостi характернi для низки кофакторiв – НАД, ФАД, пара-бензохiнону, цитохрому с, АТФ. Такi самi властивостi виявляють i вiтаміни – тiамiн,

ціанокобаламін. Механізми дії зазначених речовин пов'язані з інтенсивністю обміну речовин, що супроводжується зростанням інтенсивності обміну речовин, що супроводжується зростанням інтенсивності репараційних та репопуляційних процесів. Серед радіопротекторів є аміді, похідні аміноалкаліолів – гуанідилалкатиоли. Механізм їх дії, певно, такий самий, як і інших сполук, що мають тіолові групи. Захисну роль метанолу пов'язують з тим, що під його впливом зростає концентрація ендогенної супероксиддисмутази, фермента-регулятора вільнорадикального окислення.



Глутамінова кислота.

Радіопротекторну активність мають аміномодулятори - інтрон А, актовегін, тимоген, лімфокінінпродигіозан. Радіопротекторні властивості має α -адреноміметик індралін. Похідні глутамінової кислоти також мають радіопротекторні властивості. Радіопротекторну дію селеніту натрію, що є активатором глутатіонпероксидази, виявляють за кількістю індукованих опроміненням аберантних клітин кісткового мозку. Досить відчутний радіопротекторний ефект досягається завдяки застосуванню меланінів – складних комплексів, що утворені полімерами тирозину та білками. Мелановмістні продукти істотно зменшували частоту мутацій внаслідок опромінення за малої потужності поглинутої дози.

Крім синтетичних речовин, які підвищують радіостійкість організму, використовують також природні сполуки або їх суміш, що екстрагують з рослин. Так, істотні захисні властивості мають екстракти синьозелених водоростей (ціанобактерій). Одним із найефективніших радіопротекторів є хлорин Е6 (похідна порфірину).

Природні адаптогени, зокрема екстракт родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.), впливають на інтенсивність репарації ДНК, що виявляють за зменшенням виходу мікроядер, підвищенням інтенсивності позапланового синтезу та іншими показниками ефективності репараційних процесів в опромінених клітинах.

Робилися чисельні спроби віднайти метаболічні композиції або компоненти дієти, які підвищували б радіостійкість організмів. Так у свій час було отримано безоболонковий штам хлорели Момотаро Е-25, екстракти бурих водоростей, що мають радіопротекторні властивості. Збагачення раціону мікроелементом Se істотно знижує ризик появи віддалених наслідків опромінення (лейкозів та інших онкологічних захворювань). Радіопротектор синапсин було отримано з рослин родини хрестоцвітих.

Аналіз властивостей речовин, які в досліджах на тваринах і на рослинах виявляли радіопротекторну дію, показує, що механізми, завдяки яким здійснюється протипроменевий захист, охоплюють різні системи організму. Внаслідок того, що різні препарати мають неоднакові механізми радіопротекторної дії, можна створити композиції з радіопротекторів, вплив яких характеризується адитивністю впливів кожного з компонентів композиції.

Було в свій час висунуто гіпотезу «ендогенного фону радіорезистентності», що стверджує: радіостійкість організму зумовлена наявністю в клітинах речовин, що впливають на розвиток індукованих опроміненням реакцій

у такий спосіб, що кінцеві ефекти опромінення послаблюються. Сукупність цих речовин і створює ендogenousний фон радіорезистентності. До них у тваринному світі належать амінотіоли, гістамін, серотонін, дофамін, адреналін, норадреналін. Ці речовини гальмують розвиток радіаційно-біохімічних процесів на початку формування радіобіологічної відповіді. Вважається, що будь-який вплив на рівень цих речовин є модифікацією радіостійкості організму.

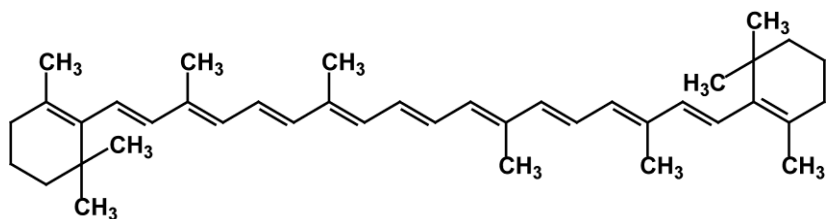
Радіопротектори,

що запобігають прояву стохастичних ефектів

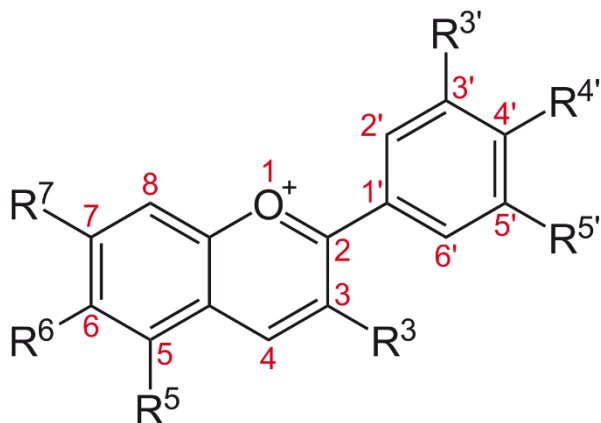
Ефективність дії радіопротекторів найчастіше визначають, вивчаючи прояви детерміністичних ефектів. Разом з тим радіопротекторні механізми причетні до стохастичних ефектів не меншою мірою, аніж до детерміністичних. Радіопротекторні ефекти від застосування різних сполук з радіопротекторними властивостями оцінюють за виходом хромосомних аберацій, точкових мутацій, трансформацією клітин.

Стосовно віддалених стохастичних ефектів опромінення – канцерогенезу, генетичних змін і прискорення старіння організму – протирадіаційний захист досягається в міру зменшення первинних ушкоджень молекул ДНК. Для запобігання мутагенної дії опромінення необхідні підвищення ефективності репарації ДНК, зменшення частки помилкової репарації, а також збільшення ефективності диплонтного добору. Канцерогенез ослаблюється за рахунок зменшення радіаційних виходів транслокацій і мітотичних кросинговерів. До речовин, які виявляють профілактичну радіопротекторну дію щодо мутагенних і канцерогенних ефектів опромінення, належать каротиноїди та антоціани. Аби запобігти індукованому опроміненням передчасному

старінню організму, використовують сполуки, що належать до геропротекторів.



β -каротин.



Загальна схема хімічної будови антоціанів.

Залежність радіопротекторних ефектів від ЛПЕ випромінювань

Радіопротекторні ефекти проявляються у випадку дії рідкоіонізуючих випромінювань. Лише такі сірковмісні радіопротектори, такі як цистеамін, цистафос, АЕТ, виявляють деякий захисний ефект за умови змішаного гамма-нейтронного опромінення тварин. Зменшення ефективності радіопротекторів у випадку зростання значень

ЛПЕ пояснюється тим, що за умов щільної локалізації ушкоджень ускладнюється процес перехоплення вільнорадикальних станів, і при цьому збільшується частка первинних ушкоджень, репарація від яких неможлива. Деякі з радіопротекторів (цистеамін, ДМСО, вітаміни А та С) виявляють захисний ефект у випадку опромінення Оже-електронами. Це свідчить про те, що механізм ушкоджень від Оже-електронів пов'язаний з непрямою дією радіації.

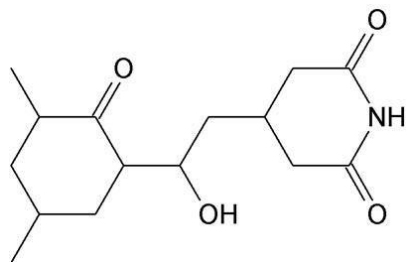
Залежність радіопротекторних ефектів від дози опромінення

Ефективність тих чи інших радіопротекторів залежить від дози опромінення. Розрізняють радіопротектори, найефективніші за опромінення у високих дозах, що спричинюють дуже сильне радіаційне ушкодження, та радіопротектори, ефективність дії яких найвища за опромінення в середніх дозах. Деякі радіопротектори виявляють захисний ефект у випадку гострого опромінення, деякі за умов пролонгованого опромінення.

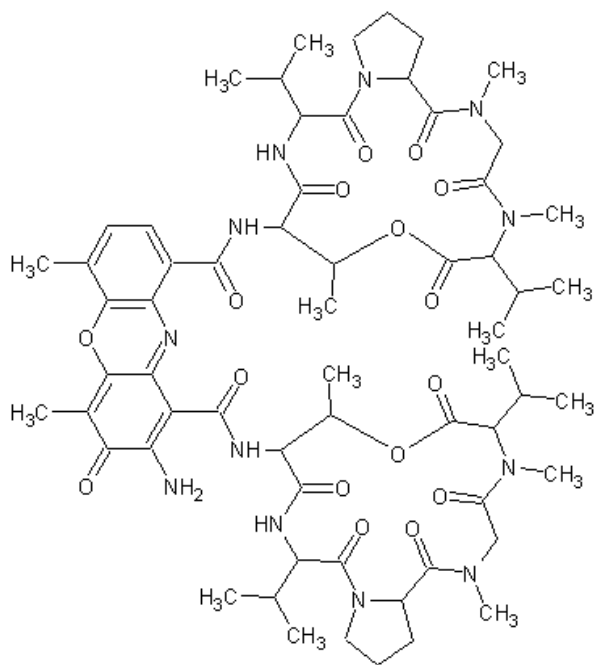
Радіопротекторні ефекти у випадку дії хронічного опромінення

Здебільшого радіопротекторні ефекти виявляли й оцінювали за умов гострого опромінення, коли підвищену концентрацію радіопротектора достатньо створювати на дуже короткий час. Інша ситуація характерна для умов хронічного опромінення, коли відповідна кількість радіопротекторних речовин має підтримуватись в опромінюваних клітинах протягом тривалого часу. Тому ефективність багатьох радіопротекторів не може бути високою за хронічного опромінення. Очевидно, радіопротектори, дія яких базується на тривалому підтримуванні гіпоксії, блокуванні просування клітин мітотичним циклом, зміні на тривалий час властивого нормі

гомеостазу сульфогідрильних сполук, аж ніяк не сприятимуть нормальному функціонуванню систем організму.



Циклогексамід.



Актиноміцин D.

Модифікація інтерфазної загибелі клітин

Інтерфазна загибель лімфоїдних клітин індукується як малих дозах (біля 0,05 Гр), так і в суттєвих дозах (до 10 Гр). Тимоцити – дрібні лімфоцити тимусу – гинуть за кілька годин після опромінення в малих дозах. У клітинах спостерігається поява коротких нуклеосомних ланцюжків, що є типовими для апоптозу. В апоптозних клітинах зменшується об'єм, стає гладенькою поверхня, хроматин зазнає сильної фрагментації.

Інтерфазній загибелі клітин можна запобігти, якщо вводити в середовище інгібітори синтезу РНК та білків, циклогексиміду або актиноміцину D. Це свідчить про генну регуляцію інтерфазної загибелі клітин, що може запускатися за таких доз опромінення, коли проліферативна загибель клітин є дуже рідкісним явищем. В апоптозі тимоцитів беруть участь йони кальцію, тому вилучення кальцію з середовищ сповільнює фрагментацію хроматину та утворення апоптозних клітинних форм. Ослаблюється апоптоз і під впливом гіпертермії, що передує опроміненню або збігається з ним. Апоптоз повністю блокується інгібіторами білкового синтезу, зокрема циклогексамідом. З трьох ендонуклеаз, які виявлені в тимоцитах, γ -ендонуклеаза причетна до фрагментації хроматину розщепленням розщепленням його в міжнуклеосомних ділянках.

Радіопротекторний захист мембран

Зі зменшенням доз опромінення дедалі більший внесок у формуванні радіаційного ушкодження клітин роблять враження біліпідних мембран клітин. Це обумовлено тим, що ДНК репарується від малих ушкоджень, і радіаційне враження організму є наслідком переважно ушкодженням мембранної системи клітин.

Під впливом опромінення в мембранах ініціюється пероксидне окислення ліпідів, яке певною мірою притаманне й нормі, виконуючи відповідну фізіологічну функцію, але виходячи за межі контрольованого процесу внаслідок дії іонізуючого випромінювання, спричинює негативні зміни функції мембран.

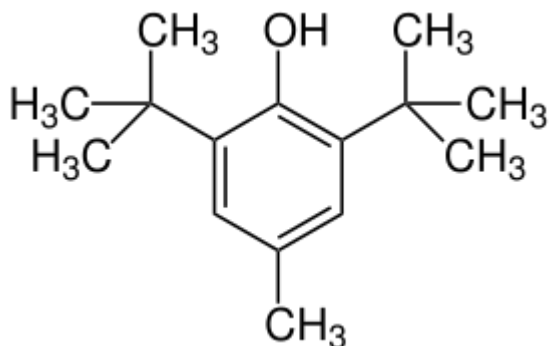
Модифікації властивостей мембран як мішеней полягають у створенні умов, за яких змінюється перебіг ланцюгових реакцій пероксидного окислення ліпідів.

Проте в клітинах здійснюється антиоксидантний захист, що забезпечується наявністю певних речовин – антиоксидантів, активності низки ферментів і притаманній самим ліпідам антиоксидантної здатності.

Зазначені фактори разом становлять систему: ліпіди – пероксидне окислення ліпідів – антиоксидантний захист (ліпіди – ПОЛ – АОЗ), що відіграє важливу роль у регуляції клітинного метаболізму. Порушення гомеостазу у цій системі супроводжується змінами структури білкових комплексів, ферментних систем, мікров'язкості мембран, що спричинює порушення мембранної проникності, спряження окислення й фосфорилування, регуляторних зв'язків у метаболізмі.

Після опромінення в системі ліпіди – ПОЛ – АОЗ спостерігаються зміни складу ліпідів, фосфоліпідів, ліпопротеїдних комплексів, продуктів окислення ліпідів та антиоксидантної активності. Такі зміни виявляють, досліджуючи вміст загальних ліпідів, тригліцеридів, фосфоліпідів, холестеролу, фосфадилетаноламіну, фосфатиділінозиту, фосфатидилсерину, кардіоліпіну, фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, лізофосфатидилхоліну, ліпопротеїнів різної щільності, первинних і вторинних продуктів пероксидного окислення ліпідів – відповідно дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Зміни в складі речовин мембран відображають як первинні процеси

індукованих опроміненням радіаційно-хімічних перетворень речовин, так і вторинні процеси, опосередковані порушенням гомеостазу мембранного потоку й біосинтезу відповідних компонентів біліпідних мембран.



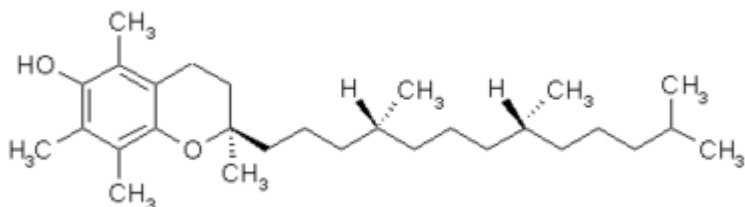
Іонол.

Внаслідок гострого й хронічного опромінення збільшується вміст загальних ліпідів і тригліцеридів у головному мозку, печінці, серці та крові, зменшується вміст фосфатидилхоліну та сфінгомеліну, істотно зменшується антиоксидантна активність ліпідів.

Негативним змінам у мембранах внаслідок опромінення протидіють антиоксиданти – речовини, що переривають ланцюгову хімічну реакцію, гальмують перокисне окислення ліпідів. Ці речовини є ефективними радіопротекторами.

Головними є жиророзчинні антиоксиданти – токофероли, іонол, каротиноїди, убіхінони. Потрапляючи в двочаровий матрикс біомембрани, ці речовини інактивують вільні радикали ліпідів, переважно ненасичених жирних кислот, і тим самим запобігають

розвитку ланцюгової реакції пероксидного окислення ліпідів.



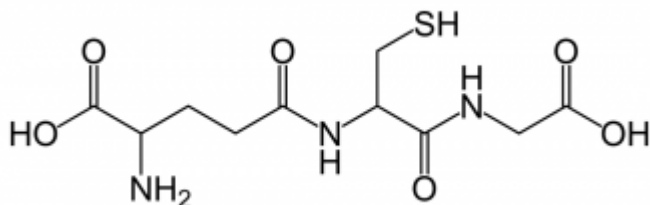
Токоферол.

Водорозчинні речовини також правлять за радіопротектори стосовно променевого ушкодження біомембран. Дія їх пов'язана з нейтралізацією продуктів пероксидного окислення ліпідів. До таких радіопротекторів належать насамперед тіолові сполуки – цистеїн, глутаніон та аскорбінова кислота. У захисті мембран від окислення важливу роль відіграє фермент глутаніонпероксидаза, що за наявності відновленого глутатіону розкладає пероксиди органічних сполук і гідропероксиди, це блокує аутокаталітичний процес пероксидного окислення ліпідів. Глутаніонредуктаза відновлює глутатіон, що окислюється в реакції з пероксидами. Фактори підвищення активності глутаніоноксидази та глутаніонредуктази мають радіопротекторні властивості.

Фермент каталаза, що розщеплює пероксиди та інактивує супероксидні аніони, теж належить до радіопротекторів, як і речовини, що збільшують активність цього ферменту. Супероксиддисмутаза, інактивуючи супероксидний радикал, також здійснює радіопротекторну функцію.

Антиоксиданти діють як радіопротектори під час як гострого так і хронічного опромінення, ослаблюючи прояв і детерміністичних, і стохастичних ефектів. Наприклад,

антимутагенні властивості мають такі антиоксиданти, як іонол, фенозан, анфен.



Глутатіон.

Модифікація радіаційно-індукованої трансформації клітин хімічними сполуками

Доведено можливість зміни частоти реалізації індукованої опроміненням трансформації клітин дією різних речовин. Прояву радіаційної трансформації сприяють 12-0-тетрадеканоїлфорбол-13-ацетат (ТРА) та епоксид цієї сполуки, епідермальний фактор росту, β -пропіолактон, кокарциногени (пірен). Стримують радіаційну трансформацію інгібітори протеаз, тестостерон, дегідротестостерон, вітамін А та його аналоги, каротиноїди, вітамін D, актиноміцин А, мітоміцин С, аспірин, бактеріальні ендотоксини. Серед зазначених сполук є досить сильні токсини. Їхню здатність сприяти реалізації променевої трансформації клітин або стримувати її було доведено на клітинах у культурі *in vitro*.

Фактори природної радіостійкості

У тваринному і рослинному світах трапляються види, що характеризуються істотно вищою радіостійкістю порівняно з іншими видами цього таксону. Причини їхньої підвищеної радіостійкості бувають різними: високий вміст

природних радіопротекторів, ефективність функціонування репараційних систем клітин та ефективність післярадіаційного відновлення твірних тканин.

Прикладом тварини з високою радіостійкістю є черепаха *Testudo horsfieldi* Grey, 1844 з центральної Азії. З її селезінки виділені пептиди, що сприяють післярадіаційному відновленню гемопоезу за рахунок стимуляції колонієстворювальної здатності клітин кісткового мозку й тимусу.

Наявність низки природних сірковмісних сполук забезпечує підвищену радіостійкість клітин. Серед таких ендогенних радіопротекторних речовин найважливіша роль належить тіолам: глутатіону, коензиму А, цистеїну.

За нормальних значень редокспотенціалів глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїнілглїцил) перебуває у формі тіолу (відновлена форма) – Гл-SH. Є спеціальна система, що забезпечує підтримання постійного вмісту та оновлення відновленого глутатіону в клітинах. Час напівоновлення глутатіону в плазмі крові: 1 – 3 хвилини, в нирках – 1 година, в печінці: 2 – 3 години, у селезінці, легенях, нервових клітинах, еритроцитах – кілька днів.

Вміст коензиму А в мітохондріях: 1 – 2 мкмоль, у цитозолі близько 15 мкмоль. Концентрація цистеїну (0,1 – 0,4 ммоль) підлягає регуляції, бо ця речовина в підвищеній концентрації є токсичною для клітин. Природна радіостійкість не є лише спадковою властивістю: вона може змінюватись залежно від речовинного складу їжі. Відомі цитоплазматичні фактори радіостійкості, що пов'язані зі співвідношенням об'ємів ядра та цитоплазми: зі зростанням відносного об'єму цитоплазми збільшується радіостійкість клітин. Клітини ссавців, в яких міститься багато мітохондрій характеризуються підвищеною радіостійкістю.

Плазмідні – носії факторів радіостійкості

Наявність плазмід, які істотно змінюють радіостійкість клітин-трансформантів, свідчить про реальність геноінженерного конструювання клітин зі зміненим рівнем радіостійкості. З дикого штаму сальмонели *Salmonella derby* K89 виділено плазмиду pR89Sm, що надає підвищеної радіостійкості клітинам безплазмідного штаму сальмонели та мутантним штамам *E. coli* (мутантним по генах *pol A12*, *recAB*, *umu CD*, *uvr A*). Ця плазмідна відповідає за стійкість до дії хлорамфеніколу. Вважають, що її вплив на радіостійкість клітини зумовлений прямою дією на процес репарації ДНК, а також опосередкованою дією на темпи ПОЛ у плазматичній мембрані. З того самого дикого штаму сальмонели виділено плазмиду pSD89Sm, що контролює стійкість клітин до стрептоміцину, і одночасно з цим істотно збільшує радіочутливість клітин.

Трансплантація стовбурових клітин як засіб відновлення організму від променевого враження

У випадку прояву гемопоетичного синдрому, коли кількість інактивованих стовбурових клітин перевищує рівень, що визначає можливість репопуляційного відновлення кровотворення, трансплантація клітин червоного кісткового мозку може сприяти репопуляції клітин-попередників і відновленню клітинних потоків у формуванні клітин периферійної крові. Це виражається в істотному підвищенні виживаності опромінених тварин та людей. Такий висновок ілюструють результати експериментів із трансплантацією кісткового мозку. Чим вища спорідненість донорного кісткового мозку з інтактним, тим виразнішим є радіозахисний ефект трансплантації цієї тканини. Спорідненість трансплантантів з погляду імунології має дуже велике значення, бо у випадку малої спорідненості донорної тканини вона

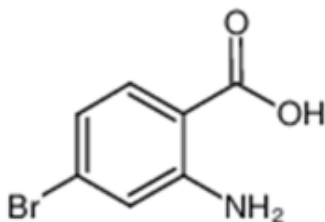
відторгатиметься. Найкращий ефект досягається за сингенічної трансплантації. Зовсім немає ефекту від ксеногенного щеплення. Клітинність червоного кісткового мозку відновлюється за дії АЕТ. Поєднання сингенічної трансплантації червоного кісткового мозку із застосуванням радіопротекторів типу АЕТ є ефективним засобом захисту організму тварин від прояву гемопоетичного синдрому. Внаслідок трансплантації червоного кісткового мозку та участі трансплантанта в репопуляційному відновленні клітин системи гемопоезу може утворитися химера – в організмі в тканині існуватимуть нащадки двох клітинних ліній: організму та донора. Для визначення ефективності репопуляції стовбурових клітин донора, для трансплантації використовують червоний кістковий мозок від іншої статі і виявляють химерність кісткового мозку за наявністю чоловічих або жіночих клітин, що, наприклад, мають або не мають тільця Барра (статевий хроматин). Червоний кістковий мозок трансплантують людям, що опромінені в дозах 1 – 10 Гр.

Радіосенсибілізація

Під впливом низки хімічних сполук зростає радіочутливість клітин. Це явище називають радіосенсибілізацією, а сполуки, що спричинюють такий ефект радіосенсибілізації – радіосенсибілізаторами.

Серед радіосенсибілізаторів є речовини різної хімічної будови, що свідчить про існування різних механізмів радіосенсибілізації. До радіосенсибілізаторів належать: кисень, за наявності якого в опромінених клітинах або тканинах радіаційні ефекти, переважно, істотно посилюються. Крім кисню до радіосенсибілізаторів належать:

1. галоїдовмісні речовини – моноїодацетат, йодоацетамід, йодобензойна кислота, йодистий метил, йодистий калій;



2-Аміно-4-бромбензойна кислота.

2. сполуки з ненасиченими зв'язками – акриламід, акрилова кислота, N-етиламеїмід, похідні малеїнової кислоти;
3. сполуки, які внаслідок перетворення здатні утворювати молекули з реакційноздатною карбонільною групою – хлоргідрат, трифторацетальдегідгідрат;
4. заміщені гліоксалі, кетоальдегіди, нінгідрин, синкавіт;
5. ртусорганічні сполуки – парахлормеркуріобензоат, парахлормеркуріосульфат, параоксимеркуріобензоат, метилмеркурійодид;
6. сполуки, що здатні існувати в формі вільних радикалів – дитретичний бутилнітроксид, триацетамід, N-оксил.

Кількісною характеристикою ефекту радіосенсибілізації є **фактор зменшення дози (ФЗД)** – коефіцієнт, що показує на скільки збільшується радіочутливість клітин під впливом радіосенсибілізатора:

$$\text{ФЗД} = D_0^{\text{cont}} / D_0^{\text{rad}}$$

Де D_0^{cont} , D_0^{rad} – значення дози D_0 відповідно при відсутності та при наявності радіосенсибілізатора.

Цей коефіцієнт подібний до фактору збільшення дози. Тому часто говорять про **фактор зміни дози**, значення якого може бути більшим за одиницю (для радіопротекторів) або меншим за одиницю (для

радіосенсибілізаторів). Коефіцієнт кисневого посилення пов'язаний з ФЗД.

Природні і штучні радіосенсибілізатори

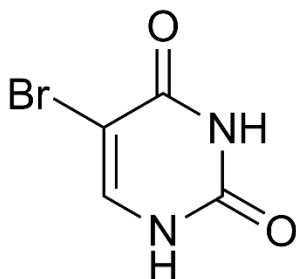
Серед речовин, що належать до продуктів обміну, є чимало сполук із карбонільними групами. Вони можуть спричиняти радіосенсибілізуючі ефекти певного рівня. Компартаментація метаболічних фондів у клітині обмежує прояв цих ефектів. Не виключено, що підвищена радіочутливість клітин може бути наслідком наявності природних радіосенсибілізаторів. Натомість штучні радіосенсибілізатори, яким немає аналогів серед речовин, властивих метаболізму клітини, належать до ксенобіотиків. Можлива поява радіосенсибілізаторів під впливом факторів, що змінюють напрям обміну речовин, спричинюють зростання внутрішньоклітинної концентрації природних радіосенсибілізаторів.

Механізми ефектів радіосенсибілізації

Реалізація ефектів радіосенсибілізації може бути пов'язана як із безпосередньою взаємодією радіосенсибілізатора з біомакромолекулами, так і з непрямим впливом на умови атакування молекул вільнорадикальними продуктами радіолізу води. Так само, як і для радіопротекторів, слід чітко розрізняти власне радіосенсибілізацію, коли наявність радіосенсибілізатора збільшує виходи первинних ушкоджень молекул, та радіосенсибілізуювальні модифікаційні впливи, за яких радіосенсибілізатор підвищує інтенсивність вторинних процесів розвитку радіаційного пошкодження, наприклад, негативним впливом на репарацію ДНК у клітині.

Галогеновмісні основи у випадку їх включення в молекулу ДНК збільшують радіочутливість клітини, що

вперше було доведено на прикладі заміщення тиміну в ДНК 5-бромурацилом.



5-бромурацил.

Включення галогенозаміщених основ у склад молекули ДНК відбувається під час реплікації ДНК. Так, аналоги тимідину 5-хлор-уридин та 5-бромдезоксиуридин та відповідні дезоксирибози включаються в ДНК, конкуруючи з тимідином.

Можливість включення цих основ у склад молекули ДНК зумовлена тим, що йонні радіуси Ван-дер-Ваальса для атомів галогенів близькі до значення йонного радіуса метильного радикала тиміну. Це пояснює збереження життєздатності клітин, в яких відбулися відповідні заміщення основ ДНК. У культурі клітин ссавців вдавалося замінити більш ніж 40 % тиміну 5-бромдезоксиуридином. Тому галогенопохідні дезоксиуридину – 5-хлордезоксиуридин, 5-бромдезоксиуридин, 5-йоддезоксиуридин, як дуже подібні до тимідину, заміщують його в молекулі ДНК. Така заміна ослаблює ланцюг молекули ДНК, що спричинює зростання радіочутливості клітин – галогенопохідні дезоксиурацилу проявляють властивості радіосенсибілізаторів.

Підвищення радіочутливості клітин спостерігається навіть у випадку заміщення 1 % тиміну 5-

бромдезоксиринидином. Зі збільшенням вмісту заміщення тиміну ефект радіосенсибілізації зростає.

Причиною радіосенсибілізуючої дії галогеновмісних основ є збільшення радіаційного виходу розривів ДНК, які не ліквідуються. Про це свідчить, зокрема, відсутність радіосенсибілізуючої дії цих речовин у досліджах на клітинах, які несуть мутацію дефекту за ферментами репарації.

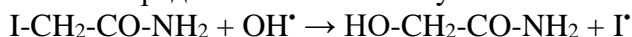
Вважають, що зазнаючи атаки гідратованих електронів, бромдезоксиринидин перетворюється на дуже реакційноздатну форму, яка після протонування перетворюється на урацил.

Для бромдезоксиринидину та бромдезоксиритозину в концентраціях, за яких ці речовини не є токсичними, ФЗД = 1,7. За більших концентрацій ФЗД може досягати значення 2,5.

Оскільки радіосенсибілізація зазначеними речовинами пов'язана з включенням останніх у склад молекули ДНК, клітини, що перебувають поза клітинним циклом, не підпадають радіосенсибілізації за дії галогенопохідних основ.

Галогенопохідні основи, аналоги пуринів, також включаються в склад молекули ДНК, проте вибірність їх менша порівняно з аналогами піримідинів. Тому галогенозаміщені аналоги піримідинів специфічно підвищують чутливість ДНК до дії іонізуючих випромінювань. Вплив деяких радіосенсибілізаторів зумовлений тим, що, взаємодіючи з гідратованим електроном, вони утворюють аніон-радикали з більшим часом життя, ніж акватований електрон. Це спричинює зростання імовірності радіаційно-хімічних перетворень речовин у клітині. Такий самий механізм радіосенсибілізаційної дії N-етилмалеїміду, діацетилу, сполук з карбонільними групами.

Деякі галогенопохідні сполуки, наприклад йодооцетат, йодистий калій, внаслідок опромінення перетворюються на короткоіснуючі продукти радіолізу, яким властива істотна цитотоксичність. Таким продуктом може бути вільний радикал йоду. З йодооцетаміду такий дуже токсичний радикал виникає наступним чином:

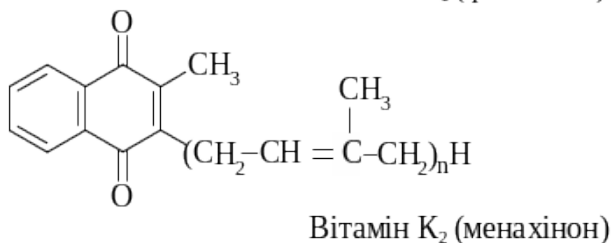
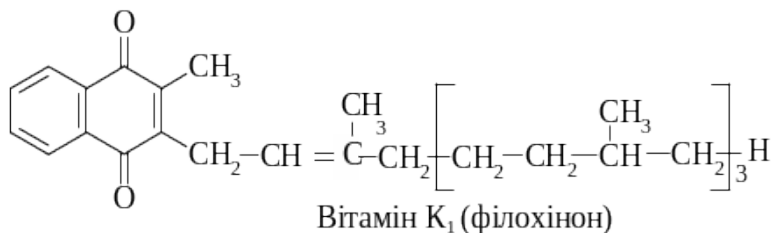


Токсичні продукти утворюються також внаслідок радіолізу інших сполук, наприклад, у клітинному середовищі з'являються такі вільні радикали як сполуки хіноїдної та семихіноїдної структури. Ці сполуки мають властивості радіоміметиків, їх поява посилює радіобіологічний ефект. Крім зазначених вільних радикалів, токсичні властивості притаманні деяким органічним і неорганічним пероксидам та продуктам окислення жирних кислот.

Посилення оксигенації клітин

Оскільки кисень є дуже ефективним радіосенсибілізатором, то очевидно, що будь-який вплив на клітину, який збільшує в ній вміст кисню в тому інтервалі концентрацій, що відповідає пропорційній залежності кисневого ефекту від парціального тиску кисню, буде радіосенсибілізуючим. Посилення оксигенації клітин підвищує їхню радіочутливість за рахунок саме киснезалежних ушкоджень. Один із способів оксигенації полягає в підвищенні вмісту кисню в середовищі. Так, для підвищення радіочутливості пухлинної тканини її збагачують киснем, у той час як оточуючі здорові тканини утримують у стані гіпоксії. Проте є речовини, що здатні спричиняти радіосенсибілізацію гіпоксичних клітин. Якщо під впливом тих чи інших речовин зменшується вміст сульфогідрильних сполук, які становлять фон природної радіорезистентності клітин, то при цьому спостерігається

радіосенсибілізація. Для багатьох відомих радіосенсибілізаторів характерна здатність зв'язувати тіоли, які при цьому втрачають радіопротекторні властивості. До таких радіосенсибілізаторів належать N-етилмалеїмід, малеїнова кислота та її похідні, ртутьорганічні речовини, карбонільні сполуки, хлоралгідрат, нінгідрин, моноіодацетат, параксимеркуріобензоат, синтетичний аналог вітаміну К – синкавіт (4-натрієва сіль 2-метил-1-нафтохінондифосфату). Такий самий механізм дії і оксиду азоту. Радіосенсибілізуючий ефект цих сполук чітко проявляється в аноксичних умовах.

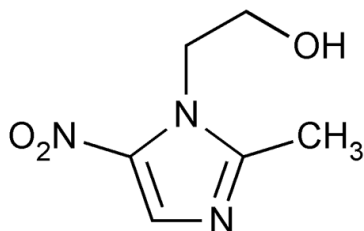


Вітаміни К₁ та К₂.

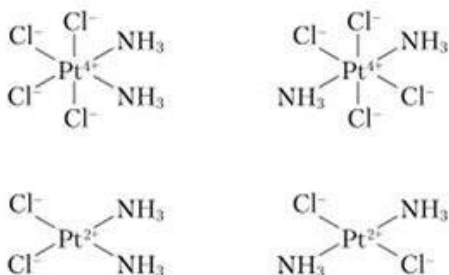
Радіосенсибілізація гіпоксивних клітин пухлин

Для зменшення радіостійкості клітин пухлинних тканин треба збільшити радіочутливість гіпоксивних клітин, наявність яких надає пухлинній тканині підвищеної стійкості до опромінення. У свій час було синтезовано

низку *cis*-платинових комплексів, зокрема *cis*-дихлордіамін платини, які справляють радіосенсибілізуючий вплив вибірково на гіпоксивні клітини пухлин. Такими самими властивостями характеризуються платинові комплекси нітроїмідазолу та метронідазолу.



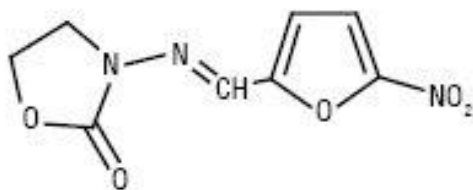
Метронідазол.



Цис- та транс-ізомери сполук платини.

Нітроїмідазоли справляють токсичний вплив на гіпоксивні клітини через утворення відновних похідних, що здатні взаємодіяти з макромолекулами клітини. Аеробні клітини не ушкоджуються цими сполуками. Деякі сполуки нітрофуранів селективно підвищують радіочутливість гіпоксивних клітин ссавців у культурі. Це має велике значення в радіотерапії, оскільки невелика кількість гіпоксивних клітин (1 %) зумовлює істотне підвищення

дозу, яку слід застосувати, щоб загальмувати формування пухлин.



Нітрофуран

У випадку застосування радіотерапії до людей зі злоякісними пухлинами слід враховувати таке:

1. кожна з клоногенних клітин, кількість яких у пухлині становить біля 10^8 , має бути інактивована, або досягти видужання пацієнта;
2. для оксигенованих клітин крива виживаності характеризується нахилом $D_0 = 1,65$ Гр та екстраполяційним числом $E = 2$, тоді як для гіпоксивних клітин нахил кривої виживаності становить $D_0 = 4$ Гр, а екстраполяційне число значно вище;
3. опромінення має бути фракціонованим (сумарна доза поділяється на 30 однакових доз) з часовими інтервалами між передаваннями порцій доз, достатніми для повної репарації від сублетальних ушкоджень;
4. між фракціями доз не повинно бути проявів проліферативної активності клітин.

За цих умов ймовірність одужання становитиме 90 % у випадку використання дози 60,5 Гр. Якщо кількість гіпоксивних клітин у пухлині дуже велика (близько 30 %), то дозу опромінення необхідно збільшити до 135 Гр.

У пухлинах різного типу кількість гіпоксивних клітин неоднакова, цим пояснюється різниця в радіостійкості пухлинних тканин.

Гіпоксивні умови характерні для клітин так званих багатоклітинних сфероїдів, що утворюються в культурі пухлинних клітин. У цих утвореннях досить значна кількість клітин, особливо у внутрішніх шарах сфероїда (до 40 %), є непроліферуючими, тоді як в моношаровій культурі клітин непроліферуючих клітин значно менше (до 15 %). Це і визначає відмінність радіочутливості клітин у таких клітинних популяціях.

Радіосенсибілізатори непрямой дії

Крім зазначених вище речовин, що за механізмами їхнього впливу є справжніми радіосенсибілізаторами, чимало сполук підвищують радіочутливість внаслідок токсичної дії на клітину, яка втрачає здатність протидіяти променевому враженню.

До таких сполук належить актиноміцин D, що пригнічує ДНК-залежний синтез РНК. У концентраціях, які спричиняють загибель деякої кількості клітин за опромінення рентгенівськими променями. Вона впливає також на характер репарації від ДНК сублетальних ушкоджень, що виявляється в дослідях із фракціонуванням дози. Якщо протягом кількох годин клітини піддавати дії актиноміцину D у концентраціях, за яких частина клітин гине, то спостерігається посилення ефекту опромінення.

Метатрексат – антагоніст фолієвої кислоти – впливає на синтез ДНК, гальмуючи синтез коензиму, необхідного для синтезу тиміну. Клітини HeLa в культурі, які протягом 24 годин зазнають впливу метатрексату, характеризуються підвищеною чутливістю до дії іонізуючих випромінювань. 5-фторурацил вбиває клітини в синтетичній фазі клітинного циклу. Після обробки цією сполукою клітини HeLa характеризуються дуже високою радіочутливістю.

Сполуки, які змінюють радіочутливість клітин внаслідок їх токсичності не слід розглядати в якості істинних радіопротекторів.

Радіоміметики

Радіоміметичний ефект полягає в тому, що під впливом деяких речовин – радіоміметиків – у клітинах, тканинах, організмах проявляються симптоми, подібні до радіаційного враження. Радіоміметики спричинюють проліферативну загибель клітин – це основний механізм радіоміметичних ефектів. Крім того, радіоміметики можуть мати канцерогенну дію. Радіоміметики діють синергічно або адитивно з радіосенсибілізаторами. Оскільки Реакція організмів на опромінення має неспецифічну і специфічну компоненти, до справжніх радіоміметиків зараховують сполуки, дія яких ініціює прояв специфічних ознак радіаційного враження. В якості критерію радіоміметичної дії можна взяти збереження характерного для опромінення співвідношення виходів хромосомних аберацій і точкових мутацій. Відомі такі хімічні мутагени, які індукують лише поломки хромосом, або навпаки, тільки точкові мутації. Ці мутагени не належать до радіоміметиків. Важливою ознакою радіоміметиків є збіг, хоча б приблизний, кривих концентрацій і дозових залежностей виживання клітин. До радіоміметиків належать алкілюючі сполуки, що здатні здійснювати реакцію приєднання до органічних молекул алкільних груп, наприклад, метильного радикала, гідразиду малеїнової кислоти, іприту (дихлорметилсульфіту), циклофосфаміду, нітро-N-метил-N-сечовини. Дослідження радіоміметиків є важливим для вивчення механізмів дії іонізуючих випромінювань на живі організми.

Явища синергізму дії іонізуючих випромінювань

У випадку комбінованої дії на організм негативних факторів можуть спостерігатися явища: незалежна сумація ефектів (адитивність), зниження ефективної дії (антагонізм), посилення очікуваного сумарного ефекту порівняно з адитивним. Останній тип взаємодії називається **синергізмом**.

Дослідження синергетичних взаємодій радіації та факторів іншої природи має дуже велике значення з багатьох причин: для оцінки можливих негативних наслідків радіонуклідних забруднень екосистем, в які потрапляють численні хімічні забруднювачі, для радіотерапії хворих з пухлинами, санітарно-гігієнічного нормування, практичного використання іонізуючих випромінювань (стерилізація), експериментального радіаційного мутагенезу.

Для кількісної характеристики синергізму використовують коефіцієнт синергетичного посилення ефекту (КСП). Цей показник є відношенням значень ізоефективних доз для очікуваної кривої доза-ефект у випадку незалежного підсумування ефектів і для кривої, добутої в експерименті за комбінованої дії опромінення і відповідного синергіста. Для експоненціальних залежностей КСП становить відношення відповідних значень D_0 у випадку адитивності дії опромінення та іншого фактору синергізму їх дії.

Синергізм дії опромінення й фактору іншої природи виявляється за певних співвідношень інтенсивності їхніх дій. Наприклад, синергізм радіаційного й термічного впливів реєструється лише в певному інтервалі температур.

Синергічно з опроміненням діє на організм така речовина як азбест. Гербіцид 2,4Д спричинює синергічний з опроміненням ефект в утворенні хромосомних аберацій у лімфоцитах людини.

За тривалого перебування організму в умовах невагомості виявлено синергізм дії іонізуючого випромінювання і гравітації. Оскільки мікрогравітація не впливає не впливає на систему репарації ДНК, вважають, що синергізм зумовлений впливом мікрогравітації на швидкість дифузійних процесів, а також на процеси, причетні до трансдукції сигналів міжклітинної взаємодії.

Фактори фізичної природи як модифікатори променевого враження

Низка факторів фізичної природи змінює радіочутливість клітин. До цих факторів належать в тому числі температура та світло, магнітні, електромагнітні поля різних характеристик та електромагнітне випромінювання за межами оптичного діапазону.

Температура дуже істотно впливає на радіобіологічні процеси, бо від неї залежать розчинність газів (в тому числі кисню) в цитоплазмі та каріоплазмі, швидкість дифузійних процесів, що визначає ефективність рекомбінаційних ефектів за участю вільних радикалів, напруженість дихального фосфорилування та інших метаболітичних процесів, причетних до репарації ДНК та мембран. Важливе значення мають також залежні від температури фазові переходи в складних надмолекулярних структурах клітини.

Вплив температури як фактору модифікації радіочутливості організму неоднаковий для пойкилотермних і гомойотермних тварин.

У рослин вплив температури на радіочутливість проявляється надзвичайно інтенсивно. Наприклад, із підвищенням температури в насінні зменшується вміст кисню, внаслідок чого його радіостійкість одразу після сильного нагрівання підвищується. У рослин у період вегетації із підвищенням температури може спостерігатися й підвищення, й зменшення радіостійкості, що зумовлено

відповідним гальмуванням або прискоренням проходження клітин мітотичним циклом.

Впливу гіпертермії (підвищеної температури) на радіочутливість теплокровних тварин і людини присвячено спеціальний розділ радіобіології.

Вплив гіпертермії на радіостійкість клітин

У гомойотермних тварин, у яких температура тіла підтримується на постійному рівні, гіпертермія – це підвищення температури на кілька градусів вище за норму.

У пойкилотермних тварин, температура тіла яких змінюється відповідно до зміни температури зовнішнього середовища, гіпертермія – це вихід значень температури тіла за межі фізіологічно прийнятної рівня, тобто досягнення значень, за яких починається теплова денатурація білків.

Гіпертермія є фактором, що проявляє синергізм із дією іонізуючого випромінювання. Явище цього синергізму зумовлене тим, що гіпертермія справляє радіосенсибілізуючий вплив на клітини. Кількісно радіосенсибілізацію за умов гіпертермії характеризують **коефіцієнтом термічного підвищення (КТП) радіочутливості**.

Критичним явищем у радіосенсибілізації є теплова денатурація білків. Індуковані перегрівання клітини, агрегати білкових молекул в ядрі змінюють просторову організацію хроматину – це гальмую репарацію ДНК саме активних генів. За гіпертермії критичними елементами є термочутливі протеїни.

Вплив гіпертермії на радіочутливість клітин пов'язують також з індукованими нагріванням змінами структури ДНК, до яких належать:

1. зменшення частоти ексцизії ушкоджень ДНК у складі хроматину;

2. ослаблення спорідненості пов'язаного з матриксом хроматину до ДНК-ази I та інгібіторів топоізомерази II;
3. дестабілізація зв'язків ДНК з ядерним протеїновим матриксом;
4. порушення суперспіралізації ДНК.

У спільній дії гіпертермії та опромінення слід розрізняти два аспекти:

1. підвищення радіочутливості тканини внаслідок нагрівання та власне негативний вплив гіпертермії на клітини, що не залежить від часового розподілу опромінення і гіпертермії;
2. підвищення радіочутливості, навпаки, дуже залежить від послідовності в часі опромінення та гіпертермії. Максимальний ефект спостерігається, коли клітини зазнають опромінення за умов гіпертермії.

Ефект гіпертермії застосовується в клінічній практиці – в радіотерапії хворих зі злоякісними пухлинами, радіочутливість клітин яких можна підвищувати локальним нагріванням опромінюваного органу.

Радіомодифікуюча дія світла

Радіомодифікуюча дія світла найсильніше проявляється у випадку опромінення рослин чи рослинних клітин. Світло може підвищувати радіочутливість клітин, що мають хлоропласти і здатні здійснювати фотосинтез. По ходу реакції Хілла виділяється кисень, і тому на світлі в зелених клітинах може проявлятися кисневий ефект. Одночасно з цим, продукти фотосинтезу є відновленими сполуками, можуть виявляти властивості нативних радіопротекторів, їх наявність до певної міри маскує прояв кисневого ефекту. Під впливом червоного світла (660 нм) при опроміненні рослин їхня радіочутливість зменшується,

а під дією далекого червоного світла (730 нм), навпаки – збільшується. У цій радіомодифікаційній дії світла бере участь фітохромна система, що контролює проліферативну та фізіологічну активність рослинних клітин.

ЗАМІСТЬ ПІСЛЯМОВИ

Життя на планеті Земля протягом всього свого існування, зародження, еволюції зазнавало дії іонізуючого випромінювання. У далекі минулі геологічні епохи – мільярди років тому рівні іонізуючого випромінювання – як космічного, так і земного походження були значно вищі ніж сьогодні. Роль радіації у процесі виникнення життя до кінця не з'ясована, але не виключено, що саме радіація була ключовим чинником в процесі абіогенного виникнення макромолекул, що заклали основу виникнення життя. До кінця не з'ясовано роль радіації в процесі еволюції. Але накопичуються факти, які свідчать про те, що в природних радіоекологічних аномаліях процес еволюції відбувався значно швидше, ніж в інших місцях планети Земля. Наш біологічний вид – *Homo sapiens*, наш рід *Homo* і сучасна форма людини *Homo sapiens sapiens* виникли саме в радіоекологічній аномалії – в Південній Африці. Не виключено, що наш біологічний вид виник в результаті всього однієї єдиної радіаційноіндукованої мутації – злиття двох С-хромосом спільного предка людини і шимпанзе (*Pan troglodites*) в одну гігантську першу А-хромосому людини.

За часів появи життя на землі (приблизно 3,8 мільярди років тому) потужності поглинутих доз іонізуючого випромінювання, в тому числі ультрафіолетового випромінювання Сонця, були значно більшими, ніж у наш час. Це пояснюється тим, що були набагато вищі активність природних радіонуклідів, а також інтенсивність ультрафіолету, через відсутність в тодішній атмосфері Землі кисню та озону. Тому синтез низькомолекулярних

органічних речовин із газів первинної атмосфери, полімеризація мономерів з утворенням ланцюгів білкових молекул і нуклеїнових кислот (а саме ці процеси вважають основою доклітинної еволюції життя на Землі) здійснювалися за участю іонізуючого випромінювання. Експериментально доведено можливість появи органічних сполук – амінокислот, цукрів, азотистих основ – внаслідок опромінення або в електричних розрядах у суміші метану, аміаку, води. Полімеризація мономерів у високомолекулярні сполуки також індукується опроміненням іонізуючою радіацією. На етапі виникнення клітинних форм життя – протобіонтів – рівень опромінення ще лишався настільки високим, що забезпечувалася поява достатньо широкої різноманітності так званих біофільним макромолекул, з яких добиралися форми, найпридатніші для виконання біологічних функцій. Еволюція протобіонтів завершилася появою простих організмів, які мали генетичний апарат і систему синтезу білків. Відтоді іонізуюче випромінювання стало відігравати роль мутагенного фактора, що прискорює темпи еволюції видів. Наявність постійного поля іонізуючих випромінювань у довкіллі є передумовою відповідного спонтанного радіаційного мутагенезу, що відбувається в природних популяціях будь-яких видів. Мутагенез є в тому числі унормованої помилкової репарації, а також диплонтного і гаплонтного клітинних доборів. Внаслідок цих процесів підтримується певний рівень мінливості, що зумовлюється наявністю в середовищі мутагенних факторів. З останніх найголовнішу роль відіграють природна радіоактивність середовища та ультрафіолетові промені в складі сонячного світла.

Тривалий час радіоактивність довкілля в біосфері послідовно зменшувалась і сотні мільйонів років була стабільною. Але в наш час, завдяки діяльності людини,

радіоактивність докiлля рiзко зростає. Людство тепер просто змушено жити в свiтi, де зросли рiвнi опромiнення бiоти i людей. Особливо гостро в зв'язку з цим стоiть проблема впливу малих доз радiацiї на людину, бiоту i докiлля.

З проблемою бiологiчної дiї малих доз iонiзуючого випромiнювання пов'язанi дослiдження природної радiоактивностi докiлля. Природнi радiоактивнi елементи в розсiяному станi мiстяться всюди: в повітрі, природних водах, ґрунтах, у рослинах, тваринах, у бутербродах, сигарах i навiть у кава чи вiскi. Один iз основних життєвонеобхiдних для клiтин макроелементiв калiй є радiоактивним, бо серед трьох його є радiоактивний iзотоп K^{40} . Природна радiоактивнiсть притаманна нашiй планетi з часiв її виникнення, тому опромiнення вiд розпаду природних радiоактивних речовин у малих дозах супроводжувало еволюцiю живого свiту. Але з цього безперечного факту нiяк не впливає, що природна радiоактивнiсть є необхiдною для здiйснення життєвих процесiв, адже далеко не всi фактори хiмiчної та фiзичної природи увiйшли до арсеналу життєвоважливих. Бiологiчне значення природного радiоактивного фону до кiнця не з'ясоване, i питання чи потрiбна природна радiоактивнiсть живим iстотам лишається вiдкритим.

У радiоекологiї склалася парадигма: iонiзуюче випромiнювання є однозначно шкiдливим для живих iстот. Такий погляд ґрунтується на тому, що хоча зi зниженням дози частота радiацiйних ушкоджень клiтин зменшується, але ушкодження, що виникає пiд час проходження треку частинки iонiзуючого випромiнювання крiзь ядро клiтини є сильним i суттєвим, i його iмовiрнiсть можна оцiнити вiдповiдно до теорiї мiшенi.

Разом з тим, є iнший погляд на малi дози iонiзуючого випромiнювання: малi дози не впливають на бiологiчнi

процеси внаслідок того, що по ходу еволюції види адаптувалися до незначних молекулярних ушкоджень, які виникають під впливом природного радіоактивного фону, або енергія природного фону в певний спосіб використовується організмами, а відтак, є фактором середовища корисним і навіть необхідним для нормальної життєдіяльності.

У цьому дискусійному питанні слід виділити два аспекти:

1. опромінення в малих дозах є фактором, що є причиною появи мутантних форм, і це має значення для еволюції видів;
2. фонове опромінення бере безпосередню участь в фізіологічних процесах клітини.

Щодо першого аспекту – він не викликає сумнівів. Безпороговість генетичної дії іонізуючого випромінювання, чисельність особин, що зазнають дії малих доз іонізуючого випромінювання, факти в галузі радіаційного мутагенезу та радіаційної селекції підтверджують можливу участь природного радіоактивного фону в підтримці мінливості. Рівень опромінення, зумовлений природною радіоактивністю, може спричинювати таку частоту виникнення мутацій, за якої не виключається вплив на еволюцію видів: внаслідок радіаційного мутагенезу з'являються нові форми, які у випадку появи ознак, що надають цим формам певних адаптаційних переваг, можуть закріплюватись природним добором. Наявність генетично контрольованого механізму помилкової репарації підтверджує правомірність цієї думки. Про те, що природне іонізуюче випромінювання є однією з рушійних сил еволюції підтверджує той факт, що центри походження видів характеризуються не лише наявністю ландшафтних умов, які забезпечували географічну ізоляцію, сприяли

дивергентній еволюції, а й підвищеним рівнем природної радіоактивності.

Другий аспект цієї проблеми досі лишається дискусійним. Інтенсивність природного фону настільки незначна, що зумовлений ним внесок енергії іонізуючих випромінювань у клітину занадто малий, аби можна було розглядати його участь у біоенергетичних процесах клітини як реальний факт. Тому може йтися лише про сигнальну роль влучань іонізуючого випромінювання природного радіоактивного фону в структури клітини.

Думки про біологічну потребу в малих дозах опромінення базуються на беззаперечному факті наявності природної радіоактивності Землі протягом всієї еволюції живого світу. До того ж у давні геологічні періоди та ери, особливо в час зародження життя на планеті рівень природної радіоактивності був набагато вищим, ніж тепер. Тому логічно припустити, що в процесі еволюції це джерело енергії, хоча й не потужної, але своєрідної за механізмами взаємодії з молекулами, мало б використовуватися для потреб біологічних систем.

Певні сумніви щодо справедливості припущення про використання клітиною випромінювань природного фону в процесі життєдіяльності виникають під час розрахунків кількості енергії, яку одержує клітина внаслідок розпаду радіоактивного ізотопу K^{40} та інших радіоактивних елементів, які входять до складу клітин і діють на будь-яку живу істоту. Значення цієї енергії є дуже малим ($\approx 10^{-8}$ Дж/доба), крім того, розподіл актів взаємодії квантів або частинок випромінювань з молекулами в часопросторі є випадковим.

Чисельні спроби експериментально з'ясувати значення природної радіоактивності для життєдіяльності клітин наштовхуються на великі труднощі. Адже не просто створити контрольну групу, коли б на організм не діяли б

близькі до рівня природного фону дози іонізуючого випромінювання. Важко уникнути комічного випромінювання, неможливо видалити з поживного середовища зі складу речовин у клітинах вкрай необхідний калій. Якщо все таки вдається створити умови різко ослабленого природного радіоактивного фону для контрольних організмів, то вони виявляються настільки складними, що не завжди можна уникнути передбачуваних артефактів. Тому багато описаних в науковій літературі експериментів так і не було відтворено.

Такі дослідження неодноразово здійснювались ще на початку ХХ століття, але їх доказовість була потім спростована. Так, наприклад, із дослідями над ізольованим серцем жаби: скорочення м'язів серця припинялося у випадку вилучення калію з розчину, що використовувався для перфузії, але коли до серця підносили ампулу з радієм, скорочення відновлювалося. Результати цього досліду так ніколи і не вдалося відтворити.

Досліди щодо з'ясування ролі природної радіоактивності в життєдіяльності живих істот базувалися на двох підходах:

1. для максимального зменшення інтенсивності космічних променів і опромінення від радіоактивних ізотопів поживного середовища та оточення використовувалися глибокі шахти, старанне очищення речовин для поживного середовища, екранування стін та інших об'єктів. При цьому виявлено стимулюючий вплив опромінення середнього природного радіоактивного фону на життєдіяльність інфузорій (*Paramecium caudatum*, *Paramecium aurella*, *Tetrahymena pyriformis*, Colpoda), дрозоділи, паростки редьки (*Raphanus raphanistrum*) та молодих щурів (*Rattus norvegicus*);
2. використовували калій, з якого вилучено його радіоактивний ізотоп. У дослідях з молодими гризунами

спостерігали різке зменшення темпів їх росту й розвитку, а в дослідом з грибом *Aspergillus niger* будь-якого впливу на життєздатність не зафіксовано.

Спроби визначити дію природного радіоактивного фону на біологічні об'єкти тривають. Останніми роками з'явилися повідомлення про результати експериментів, у яких спостерігали за розвитком організмів за умов екранування від природного фону радіоактивності. Слід зазначити, що таке екранування саме по собі істотно не зменшує інтенсивність опромінення, бо так само в поживному середовищі, у самій клітині міститься природний радіоактивний елемент – ізотоп калію. Тож природний фон радіоактивності не зводиться до нульового значення, а лише зменшується в кілька разів.

Найпоказовіші дані добуто в дослідах з парамеціями (інфузоріями) із застосуванням низькофонових камер. Відомо, що дуже малі дози (менші 0,01 Гр за рік) спричинюють ефекти гормезису в парамецій (*Paramecium tetraurelia*). За умов екранування впливу природного фону іонізуючого випромінювання (камери зі свинцевими стінками завтовшки 10 см або на глибині 200 м в скельній породі) поділ клітин та ріст парамецій помітно гальмується. Якщо у низькофонову камеру вводили солі радіоактивних елементів, то негативні ефекти усувалися. Це підтверджує думку про позитивний вплив радіоактивності на життєдіяльність клітин парамецій.

Подібні результати було добуто на інфузоріях з роду *Salpoda*, а також на багатоклітинних організмах – дрозофілі, молодих щурах, рослинах. Проте, за умов цих дослідів ефекти, хоч і були виразними, проте не демонстрували істотного гальмування росту і розвитку організмів. Так само в дослідах з низькофоновією камерою у випадку заміни калію звичайного складу калієм, з якого було вилучено його радіоактивний ізотоп, хоча й спостерігали зростання

пригнічення розвитку парамецій, але далеко до повної їх інактивації. Потрібні подальші дослідження впливу природного радіоактивного фону на живі організми та на надогранізовані системи.

Скептичному ставленню до твердження про необхідність природного фону іонізуючого випромінювання для біологічних систем протиставлено ідею відомого радіобіолога Кузіна О. М., про те, що внаслідок збудження біомолекул, які перебувають у клітині в конденсованому стані, виникають довгоіснуючі екситони, які були названі **поляритонами**. Вони втрачають свою енергію у формі малоінтенсивного випромінювання в області оптичного діапазону електромагнітних хвиль. Це випромінювання за своєю інтенсивністю та енергетичними характеристиками подібне до так званих «мітогенетичних променів», про які говорив Гурвич А. Г. в 1920-тих роках. Вважається, що ці промені стимулюють поділ клітин, їх ріст та розвиток. Випромінювання, що виникає внаслідок розпаду поляритонів, які утворюються під впливом природного радіоактивного фону, Кузін О. М. назвав **вторинним біогенним випромінюванням**. Воно виконує регуляторну функцію. У результаті спроб дослідити фізичні характеристики біогенного випромінювання добуто дані, які доводять, що відбиття випромінювань надмалих інтенсивностей від активно проліферуючих клітин на інші культури впливає на інтенсивність поділу клітин та міжклітинні взаємодії.

Отже, випромінювання в сьогодні світі – це благо і зло. Людина використовує випромінювання для своїх потреб, для розвитку цивілізації. Іонізуюче випромінювання має широке застосування в різних сферах діяльності людства, в тому числі в медицині і може мати не тільки шкідливу, але і стимулюючу, і лікувальну дію. Але широке застосування радіоактивних технологій може мати

фатальні, ба навіть катастрофічні наслідки для всього живого. Попередити негативні наслідки дії іонізуючого випромінювання на живі організми, в тому числі на людину, покликані такі науки як радіоекологія і радіобіологія в цілому. Вивчайте радіобіологію!

ЗАДАЧІ

Задача 1. Для опромінення клітин з піддослідними кроликами використали капсулу з Cs^{134} . Джерело помістили на відстані 2 м від клітки. Активність джерела складала 250 Бк. Яка потужність експозиційної дози опромінення у досліді?

Задача 2. Культуру гаплоїдних клітин опромінили дозою 2 Гр γ -променями. Життєвоважливою структурою для цих проліферуючих клітин є унікальний ген, що має ефективний об'єм 3 одиниці. У культурі було 200 000 клітин. Скільки клітин вижило після опромінення?

Задача 3. Культуру диплоїдних клітин опромінили дозою 2 Гр нейтронами. Життєвоважливою структурою для цих проліферуючих клітин є унікальний ген, що має ефективний об'єм 3 одиниці. У культурі було 100 000 клітин. Скільки клітин вижило після опромінення?

Задача 4. Опромінювали культуру диплоїдних клітин. Доза, яка суттєво змінила виживання клітин, при якій число клітин, що вижили, почало відрізнятися від початкового рівня складала 2 Гр. Доза, за якої вижило тільки 37 % клітин, становила 3 Гр. Яке число мішеней у цих клітинах?

Задача 5. Опромінили 1 м^3 повітря γ -променями протягом 20 с. При цьому у цьому об'ємі повітря виникли йони O_2^- з сумарним зарядом $1,6 \cdot 10^{-4}$ Кл, йони H^+ сумарним зарядом $2 \cdot 10^{-5}$ Кл, йони OH^- сумарним зарядом $1,5 \cdot 10^{-5}$ Кл, йони O_2^+ сумарним зарядом $1,7 \cdot 10^{-4}$ Кл. Густина повітря складала 20 г/м^3 . Інші йони які утворилися не досліджували. Яка потужність експозиційної дози випромінювання у рентгенах?

Задача 6. Опромінювали культури клітин дурману. В першій серії дослідів (1) опромінювали гаплоїдну культуру α -променями, в другій серії дослідів (2) опромінювали опромінювали гаплоїдну культуру рентгенівськими променями, в третій серії (3) дослідів опромінювали

диплоїдну культуру γ -променями, в четвертій серії дослідів (4) опромінювали тетраплоїдну культуру рентгенівськими променями. Зобразіть графічно відмінності між залежністю виживання клітин від дози в усіх чотирьох дослідях.

Задача 7. Культуру клітин саркоми Рауса щурів опромінювали γ -променями. Було встановлено, що квазіпорогова доза для цієї культури клітин рівна 3,5 Гр, а $D_0 = 5$ Гр. Побудуйте графік залежності виживання клітин від дози в цих дослідях.

Задача 8. Білих щурів чистої лінії альбінос опромінювали гамма-променями. При цьому визначили, що $D_0 = 5$ Гр, а $D_{50/30} = 3,5$ Гр. Графічно встановіть значення квазіпорогової дози.

Задача 9. Опромінювали культури клітин тютюну. В першій серій дослідів (1) опромінювали гаплоїдну культуру α -променями, в другій серії дослідів (2) опромінювали опромінювали гаплоїдну культуру рентгенівськими променями, в третій серії (3) дослідів опромінювали диплоїдну культуру γ -променями, в четвертій серії дослідів (4) опромінювали тетраплоїдну культуру рентгенівськими променями. Зобразіть графічно відмінності між залежністю виживання клітин від дози в усіх чотирьох дослідях.

Задача 10. Культуру клітин лімфоми Беркета людини опромінювали гамма-променями. Встановили, що для цих клітин $D_0 = 4$ Гр, $D_{50} = 3$ Гр. Графічно визначіть значення квазіпорогової дози для цієї культури клітин.

Задача 11. Створили культури клітин чорного пасльону. Встановили, що при опроміненні бета-променями для гаплоїдних клітин екстраполяційне число = 1, для диплоїдних = 4, для тетраплоїдних = 8. Значення D_0 для гаплоїдних клітин = 2 Гр, для диплоїдних = 4 Гр, для тетраплоїдних = 7 Гр. Встановіть графічно для кожної культури клітин значення квазіпорогової дози.

Задача 12. Зобразіть графічно графік залежності частоти онкотрансформації від дози клітин ембріону китайського хом'ячка (1) і миші (2).

Задача 13. Зобразіть графічно залежність частоти розвитку лейкемії від дози в результаті опромінення всього тіла у мишей.

Задача 14. Мишей опромінювали γ -променями дозою 4 Гр. В першій серії дослідів опромінювали одноразовим опроміненням, в другій серії дослідів опромінення розбивали на чотири послідовних фракції. Зобразіть графічно залежність частоти появи лімфом від часу після першого опромінення в обох серіях дослідів.

Задача 15. Зобразіть графічно залежність радіочутливості мишей від віку.

Задача 16. Зобразіть графіки залежності чисельності лейкоцитів в периферійній крові від часу після одноразового гострого опромінення у помірній дозі у людини.

Задача 17. Продемонструйте графічно як буде відрізнятися залежність виживання від дози клітин і популяції тих же одноклітинних водоростей при γ -опроміненні.

Задача 18. Опромінювали 4 різних штами *E. coli* : 1) дикий тип; 2) мутант по гену *uvr A*; 3) мутант по гену *rec A*; 4) мутант по двох генах: *uvr A* і *rec A*. Зобразіть графічно чим буде відрізнятися залежність виживання клітин від дози в усіх серіях дослідів.

Задача 19. Покажіть графічно залежність ефективності репарації від часу після опромінення для активного хроматину (1) і репресованого хроматину (2).

Задача 20. Культуру клітин лімфосаркоми опромінювали: 1) α -променями в атмосфері повітря; 2) α -променями в атмосфері азоту; 3) γ -променями в атмосфері повітря; 4) γ -променями в атмосфері азоту. Зобразіть

графічно чим буде відрізняться залежність виживання клітин від дози в усіх чотирьох дослідах.

Задача 21. Зобразіть графічно як буде відрізняться зміна мембранного потенціалу клітин після опромінення (залежність величини мембранного потенціалу від часу після одноразового опромінення) при різних дозах γ -радіації.

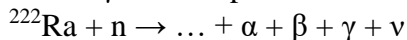
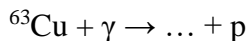
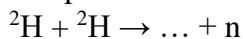
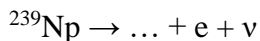
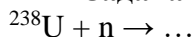
Задача 22. Зобразіть графічно залежність відносного вмісту перекисних сполук ліпідів від дози у ліпосомах при γ -опроміненні.

Задача 23. Зобразіть графічно залежність кількості хроматичних розривів (1) і хромосомних транслокацій (2) від дози у клітинах традесканції при γ -опроміненні.

Задача 24. Зобразіть графічно залежність кількості одно- і двониткових розривів ДНК від дози.

Задача 25. Культуру клітин нейробластоми людини опромінювали β -променями. В першій серії дослідів опромінювали одноразовою дозою, в другій серії дослідів дозу розбивали на дві фракції, в третій серії дослідів – на три фракції. Зобразіть графічно, як буде відрізняться залежність виживання клітин від дози в усіх трьох серіях дослідів.

Задача 26. Закінчіть ядерні реакції:



$$^{209}\text{Bi} + \alpha \rightarrow \dots + n + \beta + \gamma + \nu$$

$$^{99}\text{Tc} \rightarrow \dots + n + \alpha + \beta + \gamma + \nu$$

$$^{60}\text{Co} + n \rightarrow \dots + \alpha + \beta + \gamma + \nu$$

$$^{40}\text{K} \rightarrow$$

$$^{50}\text{V} \rightarrow$$

$$\mu^+ \rightarrow \dots + \dots + \nu_\mu$$

$$\pi^+ \rightarrow \dots + \nu$$

$$\rho^0 \rightarrow \dots + \pi^+$$

$$p + p \rightarrow \dots + e^+ + \nu$$

$$p + \text{D} \rightarrow \dots + \gamma$$

$$\Delta^{++} \rightarrow \dots + \pi^+$$

$$\Delta^+ \rightarrow \dots + \pi^+$$

$$\Delta^0 \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\Delta^+ \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\Lambda^0 \rightarrow \dots + \pi^-$$

$$\Lambda^0 \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\rho^+ \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\rho^- \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\rho^0 \rightarrow \dots + \pi^+$$

$$K^+ \rightarrow \dots + \nu_\mu$$

$$K^+ \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$K^+ \rightarrow \dots + \dots + \pi^+$$

$$\Sigma^+ \rightarrow \dots + \pi^0$$

$$\Sigma^0 \rightarrow \Lambda^0 + \dots$$

$$\Sigma^+ \rightarrow \dots + \pi^+$$

$$\Sigma^- \rightarrow \dots + \pi^-$$

$$W^- \rightarrow e^- + \dots$$

$$\eta^0 \rightarrow \pi^0 + \pi^+ + \dots$$

Семінарські заняття з радіобіології та радіоекології

Заняття № 1.

Тема: Предмет радіобіології.

Питання для обговорення:

1. Розділи радіобіології.
2. Методи радіобіології.
3. Метод чорного ящика.
4. Історія радіобіології.
5. Закон Бергон'є-Трибондо.
6. Досліди Меллера.
7. Радіопротектори.
8. Радіоміметики.
9. Радіосенсибілізатори.
10. Актуальність радіобіології.
11. Джерела опромінення біоти іонізуючою радіацією.
12. Природна радіоактивність.
13. Складові природного радіоактивного фону.
14. Космогенні радіонуклеїди.
15. Радіонуклеїди земного походження.
16. Сімейства природних радіоактивних елементів.
17. Природні радіоекологічні аномалії в біосфері.
18. «Озонові діри» в атмосфері як причина зростання інтенсивності УФ променів.
19. Фотобіологічні ефекти.
20. Космічне іонізуюче випромінювання.
21. Первинне і вторинне космічне випромінювання.
22. Антропогенні зміни радіоактивного фону.
23. Використання іонізуючих випромінювань у медицині.
24. Наслідки випробовувань ядерної зброї.
25. Промислові процеси, що збільшують дозоутворення.
26. Атомна енергетика.
27. Наслідки Чорнобильської катастрофи.

Заняття № 2.

Тема: Іонізуюче випромінювання.

Питання для обговорення:

1. Іонізуюче і неіонізуюче випромінювання.
2. Корпускулярне випромінювання.
3. Хвильове випромінювання.
4. Іонізація.
5. Збудження молекул.
6. Триплетний і синглетний стан збудження молекул.
7. Вільні радикали.
8. Ультрафіолетове випромінювання.
9. Радіохвилі.
10. Інфрачервоні хвилі.
11. Хвилі видимого діапазону.
12. Рентгенівські хвилі.
13. Гамма-випромінювання.
14. Бета-випромінювання.
15. Альфа-випромінювання.
16. Мезони.
17. Баріони.
18. Нейтрони.
19. Мюони.
20. Частинки і квазічастинки.
21. Найбільш консервативна теорія світобудови.
22. Кварки.
23. Речовина та антиречовина.
24. Оже-електрони і ефект Оже.
25. Класифікація елементарних частинок.
26. Фізичні параметри радіобіологічних процесів.
27. Дозиметричні величини і одиниці.
28. Лінійне передавання енергії.
29. Рідко- та щільно іонізуюче випромінювання.

30. Поглинута доза.
31. Експозиційна доза.
32. Відносна біологічна ефективність випромінювання.
33. Способи передавання дози опроміненим об'єктам.

Заняття № 3.

Тема: Теорія мішені.

Питання для обговорення:

1. Експоненціальні дозові залежності виживання клітин.
2. Принципи теорії мішені.
3. Принцип влучання.
4. Принцип мішені.
5. Принцип посилювача.
6. Основні поняття теорії мішені.
7. Унікальні та масові структури клітини.
8. Ефективний об'єм мішені.
9. Роль ядра і цитоплазми в радіобіологічному ефекті.
10. Багато ударні мішені.
11. Інактивація клітин з багатьма мішенями.
12. Квазіпорогова доза. Поняття D_0 в радіобіології.
13. Екстраполяційне число.
14. Цитоскелет в якості мішені.

Заняття № 4.

Тема: Структурно-метаболична теорія.

Питання для обговорення:

1. Теорія Кузіна.
2. Радіаційний синдром.
3. Радіотоксини.
4. Парабіонти.
5. Тригерні механізми.

6. Несуперечливість теорії мішені і структурно-метаболическої теорії.

Заняття № 5.

Тема: Радіоліз.

Питання для обговорення:

1. Нестабільні хімічні форми.
2. Вільні радикали.
3. Ударна іонізація.
4. Стан речовини в клітинах.
5. Кількісна оцінка радіаційно-хімічних реакцій.
6. Радіаційно-хімічні перетворення води.
7. Закон Дейла.

Заняття № 6.

Тема: Радіоліз ДНК.

Питання для обговорення:

1. Однониткові і двониткові розриви ДНК.
2. Співвідношення між однонитковими і двонитковими розривами ДНК.
3. Зшивки ДНК-протеїн.
4. Деградація ДНК.
5. Основні типи ушкоджень ДНК.
6. Молекулярні ушкодження ДНК викликані ультрафіолетом.
7. Зміни структури хроматину під впливом опромінення.
8. Радіаційно-хімічні перетворення РНК.

Заняття № 7.

Тема: Наслідки радіаційно-хімічних перетворень в живій клітині.

Питання для обговорення:

1. Радіоліз білків.
2. Радіоліз ліпідів.
3. Ушкодження мембран.
4. Хромосомні аберації.
5. Делеції.
6. Дуплікації.
7. Транслокації.
8. Інверсії.
9. Механізми виникнення хромосомних аберацій.
10. Потенційні ушкодження хромосом.
11. Гіпотеза помилкової репарації.
12. Обмінна гіпотеза Ріаелла.
13. Мультиаберативні клітини.
14. Точкові мутації.
15. Функціональні порушення.
16. Дія радіації на мембрани.
17. Мікросоми.
18. Ліпосоми.
19. Осциляції.
20. Перокисне окислення ліпідів.

Заняття № 8.

Тема: Кисневий ефект.

Питання для обговорення:

1. Поширення кисневого ефекту.
2. Кисневий ефект у радіаційно-хімічних реакціях.
3. Коефіцієнт кисневого посилення (ККП).
4. Вплив ЛПЕ на кисневий ефект.
5. Кисневий ефект і концентрація кисню.
6. Зворотний кисневий ефект.
7. Киснева післядія.
8. Кисень в живих клітинах.

Заняття № 9.

Тема: Репарація.

Питання для обговорення:

1. Сублетальні ушкодження клітин.
2. Ефект фракціонування.
3. Репарація ДНК від сублетальних ушкоджень.
4. Ефект фракціонування і ЛПЕ.
5. Репарація і кисневий ефект.
6. Квзіпорогова доза і репарація.
7. Ефект потужності поглинутої дози.
8. Потенційно-летальні ушкодження.
9. Фотореактивація.
10. Ферментативна і не ферментативна фотореактивація.
11. Темнова (ексцизійна) репарація.
12. Репарація в різних частинах хроматину.
13. Інгібітори репарації.
14. Постреплікативна репарація.
15. SOS-репарація.
16. Мутації і репарація.
17. Гени, що відповідають за репарацію.

Заняття № 10.

Тема: Радіаційний синдром.

Питання для обговорення:

1. Клітинні популяції.
2. Перманентні клітинні популяції.
3. Проліферуючі клітинні популяції.
4. Оновлювальні клітинні популяції.
5. Критичні тканини.
6. Радіостійкість і клітинний цикл.
7. Синхронні культури клітин.
8. Клітинний пул.
9. Порогові механізми.

10. Клітинна селекція.
11. Гемопоетичний синдром.
12. Гастроінтестинальний синдром.
13. Нервово-паралітичний синдром.
14. Вплив опромінення на ембріогенез.
15. Дія опромінення на імунну систему.
16. Радіаційний канцерогенез.

ПРОГРАМНІ ВИМОГИ ДО КУРСІВ РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІОЕКОЛОГІЇ

1. Предмет радіобіології.
2. Розділи радіобіології.
3. Методи радіобіології.
4. Історія радіобіології.
5. Актуальність радіобіології.
6. Основні джерела опромінення біоти.
7. Космогенні радіонуклеїди.
8. Поодинокі радіонуклеїди земного походження.
9. Радіонуклеїди радіоактивних сімейств.
10. Природні і штучні радіоекологічні аномалії.
11. Космічне випромінювання.
12. Ультрафіолетове випромінювання Сонця.
13. Наслідки випробування ядерної зброї.
14. Наслідки аварій на атомних електростанціях.
15. Типи іонізуючих випромінювань.
16. Електромагнітне випромінювання.
17. Корпускулярне випромінювання.
18. Головні радіометричні параметри.
19. Дозиметричні величини і одиниці.
20. Лінійне передавання енергії.
21. Додаткові дозиметричні величини.
22. Способи передавання дози опроміненим об'єктам.
23. Класифікація потужностей доз опромінення.
24. Дози внутрішнього опромінення.
25. Загальна схема радіобіологічного ефекту.
26. Теорія мішені.
27. Експоненціальні дозові залежності виживання клітин.
28. Принципи теорії мішені. Принцип влучання. Принцип мішені. Принцип посилювача.
29. Основні поняття теорії мішені.
30. Унікальні і масові структури клітини.
31. Ефективний об'єм мішені.

32. Роль опромінення ядра і цитоплазми в розвитку радіаційного ураження клітини.
33. Багатоударні мішені.
34. Інактивація клітини з кількома мішенями.
35. Лінійно-квадратична функція виживання клітин.
36. Цитоскелет як мішень у разі дії іонізуючого випромінювання.
37. Структурно-метаболітична теорія.
38. Радіоліз. Перетворення молекул внаслідок випромінювання.
39. Стан речовини в клітинах.
40. Кількісна оцінка радіаційно-хімічних реакцій.
41. Радіаційно-хімічні перетворення води.
42. Закон Дейла.
43. Радіаційно-хімічні перетворення ДНК.
44. Молекулярні ушкодження ДНК, індуковані ультрафіолетовим випромінюванням.
45. Зміни структури хроматину під впливом іонізуючого випромінювання.
46. Радіаційно-хімічні перетворення РНК.
47. Радіаційно-хімічні перетворення амінокислот і білків.
48. Радіаційно-хімічні перетворення ліпідів.
49. Реалізація молекулярних ушкоджень ДНК.
50. Хромосомні аберації.
51. Точкові мутації.
52. Функціональні порушення внаслідок ушкодження білкових молекул.
53. Дія радіації на мембрани.
54. Кисневий ефект. Поширення кисневого ефекту.
55. Кисневий ефект у радіаційно-хімічних реакціях.
56. Коефіцієнт кисневого посилення.
57. Залежність кисневого ефекту від концентрації кисню.
58. ЛПЕ і кисневий ефект.
59. Зворотний кисневий ефект.

60. Киснева післядія.
61. Кисень в живих клітинах.
62. Сублетальні ушкодження клітини.
63. Потенційно летальні ушкодження клітини.
64. Репарація ДНК. Фотореактивація.
65. Темнова (ексциційна) репарація ДНК.
66. Постреплікативна репарація.
67. Індуцибельна (SOS) репарація.
68. Гени, що контролюють процес репарації.
69. Патології людини, що пов'язані з процесами репарації.
70. Радіобіологія клітинних популяцій.
71. Критичні тканини.
72. Радіостійкість і клітинний цикл.
73. Клітинна селекція.
74. Радіаційний синдром.
75. Кістково-мозковий синдром при опроміненні.
76. Гастроінтестинальний синдром при опроміненні.
77. Синдром ЦНС при опроміненні організму.
78. Вплив іонізуючого випромінювання на плід людини і тварин.
79. Дія радіації на імунну систему людини і тварин.
80. Радіаційний канцерогенез.
81. Проблеми радіотерапії.
82. Радіація і процеси старіння.
83. Радіоадаптація.
84. Радіаційний гормезис.
85. Радіація та апоптоз.
86. Радіомодифікація.
87. Радіопротектори.
88. Радіосенсибілізатори.
89. Радіоміметики.

Глосарій

Аберациї хромосом – порушення структури хромосом, що спостерігають *de novo* в культурі клітин і зачіпають обидві хроматиди. Аберациї переважно є летальними – викликають загибель клітин.

Адрони (від дав.-гр. *ἄδρός* «великий; масивний») — клас елементарних частинок, до якого належать лише частинки, що беруть участь у сильних взаємодіях. Як правило, беруть участь і в інших взаємодіях — електромагнітних і слабких. Згідно з сучасною теорією мезони складаються з *кварків* та антикварків, а баріони - із трьох кварків, тобто адрони не є елементарними у первісному значенні цього слова, однак за традицією їх продовжують називати елементарними частинками. Як і інші елементарні частинки, адрони характеризуються квантовими числами: масою, електричним зарядом, *спіном*, парністю тощо. Крім цього адрони характеризуються ароматовими квантовими числами: дивністю, чарівністю та красою. Адрони – найчисленніша група *елементарних частинок* – їх нараховується близько 400.

Альфа-випромінювання (α-випромінювання) – поширення в часопросторі α-частинок. Альфа-частинка (α-частинка) – позитивно заряджена частинка, яка випромінюється ядрами деяких радіоактивних атомів. Потік α-частинок іноді називають α-променями. Кожна альфа-частинка складається з 2 нейтронів і 2 протонів, тобто є ядром атома гелію.

Анігіляція (грец. α — не, лат. *nil* — ніщо) — взаємодія елементарних частинок і античастинок, унаслідок якої вони перетворюються в інші форми матерії, наприклад, перетворення електрона і позитрона в пару фотонів (електрон-позитронна анігіляція). Анігіляція показує перетворення частинок однієї форми матерії (речовини) в

іншу форму (поле), відповідно до основних законів природи — збереження енергії і закон збереження імпульсу. Спостерігають і зворотний процес, який називається утворенням пар, наприклад, утворення електрона і позитрона з фотона.

Анеуплоїдія – збільшення або зменшення в каріотипі числа (набору) *хромосом* конкретної пари хромосом.

Антиоксиданти (антиокислювачі) – природні або штучно синтезовані речовини, що сповільнюють чи припиняють окиснення (переважно стосовно органічних сполук). Антиоксиданти бувають природного (β -каротин, вітамін С, вітамін Е, лікопен) і синтетичного походження.

Античастинки – частинки з рівними, але протилежними за знаком електричним зарядом і магнітним моментом в порівнянні з відповідними *елементарними частинками*, наприклад, антипротон — протон, позитрон — електрон. Антиатоми і антиядра можна одержати з відповідних атомів та ядер заміною всіх елементарних частинок, що входять до їхнього складу, на античастинки. Речовина, що цілком складається з античастинок називається антиматерією. При взаємодії частинки і античастинки, речовини і антиречовини відбувається *анігіляція*.

Апоптоз – специфічна запрограмована смерть клітини, в результаті якої клітина гине з утворенням апоптозних тілець, без утворення продуктів *некрозу*.

Аромати — загальна назва для квантових чисел елементарних частинок, які зберігаються при сильній і електромагнітній взаємодії. Аромати можуть не зберігатися за слабкої взаємодії. До ароматів належать баріонний заряд, лептонний заряд, електричний заряд і шість квантових чисел кварків.

Баріони – субатомні частинки, що складаються з трьох кварків і мають напівціле значення *спіну*. Разом з *мезонами*, складають клас *адронів* — частинок, що беруть участь у

сильній взаємодії. Назва баріонів походить від грецького βαρύς, важкий, тому що на момент відкриття всі інші частинки були легшими за них. Баріони підкоряються статистиці Фермі-Дірака, тобто є *ферміонами* і для них є справедливим принцип Паулі. Іншою характеристикою баріонів є баріонний заряд, квантове число, що приймає цілі значення.

Бета-випромінювання (β-випромінювання) – потік швидких електронів або позитронів, що вилітають з ядра внаслідок ядерних реакцій при радіоактивному бета-розпаді. Швидкості електронів досягають 0,998 швидкості світла. Бета-частинки іонізують гази, викликають люмінесценцію багатьох речовин, діють на фотоплівки.

Бозон (від прізвища фізика Шат'єндраната Бозе) — частинка або квазічастинка з цілим значенням спіну (0, 1, 2, ... у одиницях Планка). Одна з двох великих груп, на які поділяються всі відомі частинки, як прості так і композитні (іншу групу складають частинки з напівцілим спіном — ферміони). Хвильова функція бозонів симетрична щодо перестановки частинок, тому вони підпорядковуються статистиці Бозе-Ейнштейна: у одному квантовому стані може перебувати необмежена кількість однакових частинок. До бозонів належать: фотони, W і Z бозони, мезони і антимезони. На відміну від ферміонів, елементарні бозони не мають античастинок. Відповідно, кількість бозонів не зберігається, тоді як баріонне і лептонне число – не змінюються при реакціях елементарних частинок.

Брана – багатовимірний фізичний об'єкт, який знаходиться в просторі більшої розмірності. Брани введено в теорію суперструн для узагальнення на багатовимірний випадок поняття суперчастинки. Змінна p вказує на кількість вимірів у брані. Так, 0-брана — точка, 1-брана — струна, 2-брана — мембрана і т. д. У теорії Рандалл-Сандрама (1999) чотиривимірний Всесвіт, в якому ми живемо, вважається

браною, зануреною в простір більшої розмірності. Серед фундаментальних фізичних взаємодій тільки гравітаційна може частково поширюватись між бранами і забезпечувати взаємодію різних бран.

Видиме світло – область спектра електромагнітних хвиль, що безпосередньо сприймається людським оком. Характеризується довжинами хвиль від 380 (фіолетовий колір) до 750 (червоний колір) нм.

Вільні радикали – хімічні сполуки, молекули, що мають електрон з неспареним спіном і в зв'язку з цим мають високу реакційну здатність.

Гамма-випромінювання або гамма-промені (γ-промені) – електромагнітне випромінювання найвищої енергії з довжиною хвилі меншою за 1 ангстрем. Утворюється в реакціях за участю атомних ядер і елементарних частинок у процесах розпаду, синтезу, анігіляції, під час гальмування заряджених частинок великої енергії.

Ген – дискретна ділянка нуклеїнової кислоти, що виконує певну функцію в *геномі*.

Геном – сукупність ДНК гаплоїдного набору хромосом певного організму.

Геномні мутації – кратне збільшення або зменшення набору хромосом певного живого організму або клітини.

Гіперони – група *баріонів*, яким властива *дивність*, але в яких немає ні *краси*, ні *чарівності*. До складу гіперонів входить принаймні один дивний *кварк*. Як баріони вони мають напівцілий *спін*. Вони беруть участь у сильній взаємодії, а також у слабкій взаємодії, з якою пов'язані механізми їхнього розпаду. При розпаді гіперонів парність не зберігається. До гіперонів належать три Σ -гіперони: Σ^+ , Σ^0 та Σ^- , один Λ -гіперон: Λ^0 , два ксі-гіперони: Ξ^0 та Ξ^- , і один омега-мінус-гіперон Ω^- .

Глюон (від англ. glue — клей) – електрично нейтральна елементарна частинка, яка відіграє таку ж роль у сильній

ядерній взаємодії, як фотон в електромагнітній. У рамках Стандартної моделі фізики елементарних частинок вважається, що нуклони складаються з кварків та глюонів, які рухаються практично вільно всередині нуклона. Глюони «склеюють» кварки всередині нуклона. Існування глюона виявляється тільки опосередковано. За гіпотезою про сталі положення кварків та глюонів, енергія, яку потрібно затратити на розщеплення нуклонів, зростає зі збільшенням відстані, і тому виділення чистого кварка потребує нескінченно великої енергії.

Гравітація – загальна властивість матеріальних об'єктів з масою відмінною від нуля притягувати одне одного, найслабша з усіх відомих фундаментальних взаємодій, виникає внаслідок викривлення часопростору навколо будь-якого об'єкту, що має масу.

Дефішенси – різновидність сегментних хромосомних мутацій при яких втрачається кінцеве ділянка хромосом разом з *теломерами*.

Делеції – різновидність сегментних хромосомних мутацій при яких випадає і втрачається частина хромосоми, а хромосома з'єднується в місцях розриву.

Дивність – квантове число, властиве для елементарних частинок, які народжуються при сильній взаємодії, а розпадаються через слабку взаємодію. Частинки, які мають відмінну від нуля дивність, називаються дивними. Наприклад: K^0 , Λ^0 . Дивність зберігається при сильній взаємодії, тому дивні частинки народжуються парами – одна з додатньою дивністю, інша – з від'ємною. Дивність не зберігається при слабкій взаємодії. Поняття дивність запровадили Мюррей Гел-Ман і Казухіко Нісідзіма. Дивність є одним з *ароматів*.

Дуплікації – різновидність сегментних хромосомних мутацій при яких ділянка хромосоми копіюється і копія вставляється в цю ж хромосому.

Елементарна частинка – збірний термін, що стосується мікрооб’єктів в суб’ядерному масштабі, які неможливо розщепити на складові частини, будова й поведінка яких вивчається фізикою елементарних частинок, ґрунтується на факті дискретної будови речовини. Низка елементарних частинок має складну внутрішню структуру, проте розділити їх на частини неможливо. Інші елементарні частинки є безструктурні й можуть вважатися первинними фундаментальними частинками.

Життя – спосіб існування матерії, при якому дискретні матеріальні об’єкти здатні самовідтворюватись і і самостійно збільшувати кількість своїх копій з використанням енергії, що надходить ззовні.

Закон Міхаеліса-Ментен – одна із найпростіших і найвідоміших моделей опису кінетики ферментативних реакцій. Говорять, що фермент слідує кінетиці Міхаеліса-Ментен, якщо для нього характерна гіперболічна залежність початкової швидкості каталізованої реакції (V_0) від концентрації субстрату ($[S]$), що описується рівнянням (рівняння Міхаеліса — Ментен):

$$V_0 = d[P]/dt = V_{\max} [S]/K_m + [S]$$

Ізотопи – різні форми одного і того ж хімічного елемента, що відрізняються числом *нейтронів* в атомному ядрі, тому мають різні атомну масу, але однаковий заряд ядра і однакові хімічні властивості.

Інверсії – різновидність сегментних хромосомних мутацій при яких ділянка хромосоми випадає з хромосоми, розвертається на 180° і вставляється в цю ж хромосому.

Інфрачервоне випромінювання – електромагнітне випромінювання, що охоплює спектральну область між червоною межею видимого світла з довжиною хвилі $\lambda = 700$ нм (частота близько 430 ТГц) та мікрохвильовим випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda \sim 1$ мм (частота близько 300 ГГц). Інфрачервоне випромінювання також

називають «тепловим випромінюванням» через залежність його спектру та інтенсивності, від температури, а також сприйняттям його шкірою людини як відчуття тепла. Довжини хвиль, що випромінюються тілом, залежать від температури нагрівання: чим вищою є температура, тим коротшою є довжина хвилі та вищою є інтенсивність випромінювання.

Іонізуюче випромінювання – поширення в часопросторі частинок або електромагнітних хвиль, що здатні при взаємодії з речовиною перетворювати нейтральні атоми і молекули в заряджені частинки (йони).

Каспази (англ. caspase; англ. cysteine-dependent aspartate specific protease) — родина цистеїнових протеаз, що розщеплюють білки виключно після аспартату. Каспази відіграють важливу роль у процесах апоптозу, некрозу та запальних процесах. Каспази поділяють на ініціаторні і ефекторні. Всі каспази спочатку виробляються в неактивній формі, і активуються у міру необхідності ініціаторними каспазами відсіканням невеликої ділянки. Ініціаторні каспази активуються більш складним чином — спеціальними білковими комплексами: апоптосомами, RIDD-осомами, DISC.

Квант (від лат. quantus – скільки) – елементарна дискретна неподільна частка певної фізичної величини, загальна назва певних порцій променистої енергії, моменту кількості руху та інших величин, якими характеризують фізичні властивості мікросистем, найменша кількість будь-якого фізичного утворення, що бере участь у взаємодії. Основоположне судження про те, що фізична властивість може бути «квантована», називається «гіпотезою квантування».

Кварки – елементарні частинки і фундаментальні складові матерії, що об'єднуються, створюючи композитні частинки, адрони, в тому числі й найбільш стабільні серед них

протони і нейтрони, складові атомних ядер, через явище *конфайнменту*, кварки не існують в вільному стані; вони можуть бути знайдені тільки в межах адронів, таких як мезони і баріони.

Клітинна популяція – група клітин багатоклітинного організму, що мають спільне походження і однакову чи близьку диференціацію чи детермінацію.

Кольоровий заряд (колір) – квантове число, яке в квантовій хромодинаміці приписується глюонам і кваркам, і виступає характеристикою сильної взаємодії. Розрізняють три кольори та три антикольори. Слово «колір» було використано за аналогією зі сприйняттям світла оком людини, кольори в даному сенсі не мають нічого спільного із видимим електромагнітним випромінюванням.

Конфайнмент – явище квантової хромодинаміки, яке робить неможливим існування у вільному стані кварків із кольоровим зарядом при нормальних умовах нижче температури Хагедорна. Кварки та глюони завжди спостерігаються об'єднаними в групи, що утворюють так звані «безбарвні» або «білі» частинки – адрони. Наприклад, баріони, такі як протон і нейтрон, складаються з трьох кварків різних кольорів: червоного, зеленого й блакитного. Інший тип адронів, *мезони*, складаються з кварка та антикварка з відповідним антикольором, наприклад, зеленого й антизеленого, що вкупі теж утворюють «безбарвну» частинку. Іншими прикладами є пентакварки та гіпотетичні глюболи, що складаються виключно з кольорово заряджених глюонів.

Краса (позначається B' , від англ. bottomness або beauty) - квантове число, властиве b -кваркам. За конвенцією для b -кварка краса $B' = -1$, а для b -антикварка $B' = 1$. Для будь-якої композитної частинки, до складу яких входять b -кварки або антикварки.

Малігнізація (лат. Malignus – шкідливий, згубний) – набуття клітинами нормальної або патологічно зміненої тканини організму (у тому числі доброякісної пухлини) властивостей злоякісної пухлини. У основі малігнізації лежать порушення процесів диференціювання і проліферації клітин. Процес малігнізації багатостадійний. Розпочинається з навіть не пухлинної, а передпухлинної хвороби, коли розпочинається підвищена мутабільність в якійсь групі клітин або з однієї при спадковій хворобі. Це викликає порушення у різних генах, зокрема і в тих, які зумовлюють проліферацію.

Матерія – основа буття, яка проявляється у всій різноманітності і багатогранності об'єктів, процесів, явищ мікро-, макро- і мегасвіту. Існує в русі, розвитку та взаємоперетвореннях. Традиційно у фізичній картині світу виділяють два фундаментальні види матерії — речовину та фізичні поля. Однак, такий поділ є умовним, оскільки в рамках квантової теорії поля будь-яка частинка описується квантованим фізичним полем. Квантування полів надає їм ознаки корпускулярності. Різниця між, наприклад, електронами, які традиційно вважають частинками речовини, і електромагнітним полем у тому, що кванти електромагнітного поля, фотони, є бозонами, тоді як електрони – ферміонами. Іншою ознакою, за якою матерію можна поділити на речовину й фізичні поля, є наявність або відсутність маси. Якщо застосовувати таку класифікацію, то W- і Z-бозони слід віднести до речовини, тоді як нейтрино — до полів. Загалом, для фізиків такий поділ несуттєвий.

Мезони – родина елементарних частинок, адрони з цілим спіном, які складаються з кварка та антикварка. Нестабільні частинки — найдовший час життя мають піони ($2,6 \times 10^{-8}$ с). Від класу баріонів (які теж є адронами) відрізняються відсутністю баріонного заряду і цілим спіном. Бувають

електрично зарядженими і нейтральними, дивними, чарівними і красивими (в залежності від аромату кварків, з яких складається мезон), мають цілий (0 або 1) і напівцілий ізотопічний спін. Існують у вигляді частинок і античастинок. Передбачені Юкавою у 1934, відкриті у космічних променях у 1947. Як частинки із цілим спіном мезони належать до бозонів і підкоряються статистиці Бозе-Ейнштейна. Беруть участь у всіх трьох видах взаємодії — сильній, електромагнітній та слабкій, при цьому сильна взаємодія превалює (на близьких відстанях). Обмін мезонами, у низькоенергетичному наближенні, є механізмом сил притягання (і відштовхування на маленькій відстані) між нуклонами. На 2022 рік відомо понад 200 різних мезонів.

Мішень – унікальна структура в живій клітині або в субклітинній структурі, функція якої не може бути замінена іншою структурою і від цілісності якої залежить життя клітини або, відповідно, функціонування субклітинної структури.

Мутації – раптові стійкі зміни генетичного апарату, що передаються з покоління в покоління організмів або клітин.

HeLa – лінія «безсмертних» клітин, що використовується в наукових дослідженнях. Була отримана 8 лютого 1951 року з ракової пухлини шийки матки пацієнтки, яку звали Генрієтта Лакс (англ. Henrietta Lacks), що померла від цього захворювання 4 жовтня того ж року.

Нейтрино – стабільні нейтральні лептони з напівцілим спіном, дуже малою масою – меншою ніж в інших елементарних частинок. Це частинки, що беруть участь тільки в слабкій та гравітаційній взаємодії. Надзвичайно слабо взаємодіють з речовиною – нейтрино мають вільний пробіг в синці товщиною більше 100 світлових років.

Нейтрон – електрично нейтральна частинка, що входить до групи частинок під назвою баріони, котрі в свою чергу

входять до складу групи адронів. Електрична нейтральність нейтрона зумовлюється тим, що заряд u-кварка, який входить до складу нейтрона, компенсується зарядами двох d-кварків. У нейтрона є античастинка, яка називається антинейтроном. Стабільними нейтрони є тільки в складі атомного ядра. У вільному стані нейтрони розпадаються – період піврозпаду вільного нейтрона 886 с.

Нейтронна бомба – різновид зброї масового знищення, воднева термоядерна бомба з низьким виходом фізичної сили самого вибуху, але з високим виходом нейтронного випромінювання, що генерується ядерним синтезом.

Нейтронна зірка – зірка на завершальній стадії еволюції, що утворилася в результаті гравітаційного колапсу і складається переважно з нейтронів вкрай щільно упакованих, що перебувають в стані виродженого фермі-газу з невеликою домішкою інших частинок. Можуть бути джерелом потужного космічного іонізуючого випромінювання різного типу.

Некроз (грец. Νεκρός – смерть) – передчасна загибель і руйнування клітини в живому організмі під дією факторів, найчастіше критичного ушкодження; патологічний стан, при якому відбувається денатурація внутрішньоклітинних протеїнів та ферментативне перетравлення змертвілих нкогени - підтримувати цілісність мембрани, внаслідок чого компоненти клітин виходять за її межі, що викликає запалення оточуючих некроз тканин. Ферменти, що викликають перетравлення некротичних клітин надходять з їх лізосом, а також з лейкоцитів, що завжди супроводжують запальну реакцію.

Онкогени – гени, транскрипція яких викликає перетворення нормальних клітин багатоклітинного організму в ракові.

Популяція – мінімальна самовідтворююча група особин одного виду, що протягом еволюційно довгого часу населяє

певний простір, утворює самостійну генетичну систему і формує власний екологічний гіперпростір, достатньо чисельна група особин, що протягом великого числа поколінь у високій степені ізольована від інших аналогічних груп особин.

Принцип Паулі – квантово-механічний принцип, згідно з яким у багаточастинковій системі невзаємодіючих *ферміонів* ніякі дві частинки не можуть описуватися хвильовими функціями з однаковим набором усіх квантових чисел.

Простір Калабі-Яу (многовид Калабі-Яу) - компактний комплексний многовид з келеровою метрикою, для якої тензор Річчі рівний нулю. Комплексним n -вимірним простором Калабі-Яу є $2n$ -вимірний ріманів многовид з річчі-плоскою метрикою і з введеною симплектичною структурою. Названо по іменах математиків Еудженіо Калабі і Яу Шінтана. Використаний в Теорії Струн.

Протон (від грец. *πρότον* — перший) — стабільна позитивно заряджена елементарна частинка атомного ядра будь-якого хімічного елемента. *Баріон*, який складається з двох верхніх та одного нижнього кварка та має заряд $+e$.

Протоонкогени – гени, мутація яких перетворює їх на *онкогени*. Протоонкогени виконують в геномі в нормі якусь функцію – факторів росту певних клітин, контролю апоптозу та ін.

Радіаційний синдром – комплекс патологічних відхилень, що виникають в організмі під впливом *радіації*.

Радіація – те саме, що *іонізуюче випромінювання*.

Радіоекологічні аномалії – зони на планеті Земля, де внаслідок певних причин наявні підвищені рівні *радіації*. Розрізняють природні та штучні радіоекологічні аномалії.

Радіоліз – сукупність хімічних перетворень, що виникають в речовині від впливом чи в результаті дії *іонізуючого випромінювання*.

Радіоміметики – фактори навколишнього середовища (в першу чергу хімічні речовини), що імітують дію радіації на організм.

Радіопротектори – фактори навколишнього середовища (в тому числі хімічні речовини), що захищають організм від дії радіації.

Радіосенсибілізатори – фактори навколишнього середовища (в тому числі хімічні речовини), що посилюють дію радіації на організм.

Радіохвилі – електромагнітні хвилі з довжиною хвиль 10^{-5} ... 10^{10} м. Виникають внаслідок зміни напруженості електромагнітного поля. Класифікують по довжині хвиль – від наддовгих до субміліметрових виділяючи 9 класів.

Рентгенівське (Пулюївське) випромінювання або Х-випромінювання – короткохвильове електромагнітне випромінювання з довжиною хвилі від 0,01 нм до 10 нм. В електромагнітному спектрі діапазон частот рентгенівського випромінювання лежить між *ультрафіолетом* та *гамма-променями*. Рентгенівське випромінювання виникає від різкого гальмування руху швидких електронів у речовині, при енергетичних переходах внутрішніх електронів атома.

Репарація – процес відновлення, ремонту, повернення у вихідний стан молекул, які вражені *радіацією* чи якимось іншим негативним фактором в живій клітині.

Сингулярність (сингулярність часопростору, гравітаційна сингулярність) – точка (або підмножина) у часопросторі, через яку неможливо гладко продовжити геодезичну лінію, що входить до неї. У таких областях стає непридатним базове наближення більшості фізичних теорій, в яких часопростір розглядається як гладкий многовид без краю. Сингулярності не спостерігаються і є, при нинішньому рівні розвитку фізики, лише теоретичною побудовою. Вважається, що опис часопростору поблизу сингулярності повинна дати квантова гравітація. У рамках класичної

загальної теорії відносності сингулярності обов'язково виникають при формуванні *чорних дір* під горизонтом подій, в такому випадку вони не можуть спостерігатися ззовні. У деяких випадках сингулярності можуть бути видимі для зовнішнього спостерігача - так звані голі сингулярності, наприклад космологічна сингулярність в теорії Великого вибуху.

Синдром Лі-Фраумені – рідкісне спадкове захворювання, що підвищує імовірність однієї або кількох форм онкологічних захворювань (сарком, остеосарком, карціном, лейкозів, нейробластом, меланом) протягом життя пацієнта.

Спін – фундаментальна характеристика частинки (наприклад атомного ядра чи елементарної частинки), яка в деякому відношенні аналогічна «власному моменту імпульсу частинки». Спін є квантовою властивістю частинок і не має аналогів у класичній фізиці. Тоді як класичний момент імпульсу виникає внаслідок обертання масивного тіла зі скінченними розмірами, спін властивий навіть частинкам, які на сьогодні вважаються точковими, і не пов'язаний із жодним обертанням мас всередині такої частки. Спін неточкових частинок, наприклад атомних ядер чи адронів, є векторною сумою спінів та орбітального моменту імпульсу її складових частин (нейтронів та протонів у випадку ядра, кварків у випадку адронів). Тобто і у цьому випадку спін лише частково пов'язаний з обертальним рухом всередині частинки.

Старіння – процес поступового руйнування і втрати важливих функцій організму або його частин, зокрема здатності до розмноження і регенерації. Внаслідок цього організм стає менш пристосованим до умов навколишнього середовища, зменшує свою здатність боротися із хижаками та хворобами.

Такіони – гіпотетичні частинки, що завжди рухаються із швидкістю, більшою за швидкість світла у вакуумі.

Існування тахіонів, які взаємодіють зі звичайною речовиною, порушує принцип причинності. Звичайна частинка не може набрати надсвітлової швидкості, оскільки при цьому їй довелося б подолати світловий бар'єр, при якому її маса, а отже й енергія стали б нескінченними. Аналогічним чином тахіон не може сповільнитися до досвітлових швидкостей.

Теломери – ділянки на кінцях лінійних хромосом еукаріот, що складаються з чисельних повторів. Призначені для захисту хромосом з кінців. ДНК-полімераза не може повністю скопіювати лінійну ДНК, тому синтезується копія ДНК менше на кілька теломер. Для підтримки цілісності ДНК у «вічних» клітинках після кожної реплікації ДНК теломераза досинтезовує теломери яких бракує. У більшості хребетних теломери складаються з повторів TTAGGG.

Теорія струн – теорія світобудови суть якої в тому, що істинно елементарні частинки – кварки, лептони складаються з надзвичайно малих струн, розміри яких є мінімально можливими розмірами часопростору. Струни є певною багатовимірною видозміною часопростору. В залежності від того як коливається струна, утворюється певна частинка або квазічастинка.

Термоядерна бомба (воднева бомба) — тип зброї масового враження, руйнівна сила якої базується на використанні енергії реакцій ядерного синтезу легких елементів (наприклад, синтез двох ядер атомів дейтерію (важкого водню) в одне ядро атома гелію). У термоядерних реакціях виділяється велика кількість енергії. Маючи ті самі фактори, що і ядерна зброя, термоядерна зброя має більшу потужність вибуху. Теоретично вона обмежується лише кількістю необхідних для реакції компонентів.

Транзиція – мутація, в результат якої пуринова основа ДНК замінюється на пуринову основу, або піримідинова основа на піримідинову.

Трансверсія – мутація, в результат якої пуринова основа ДНК замінюється на піримідинову основу, або піримідинова основа на пуринову.

Транслокація – хромосомна сегментна мутація в результаті якої дві або більше негомологічні хромосоми обмінюються ділянками.

Транспозиція – хромосомна сегментна мутація в результаті якої ділянка хромосоми змінює своє положення на *хромосомі*.

Ультрафіолетове випромінювання – скорочено УФ-випромінення або ультрафіолет – невидиме оком людини електромагнітне випромінювання, що посідає спектральну область між видимим і *рентгенівським випромінюваннями* в межах довжин хвиль 10 – 400 нм.

Ферміон (від прізвища фізика Фермі) – частинка (або квазічастинка) з напівцілим значенням спіну ($1/2$, $3/2$, $5/2$...), що підкоряється статистиці Фермі-Дірака. На ферміони розповсюджується принципу заборони Паулі: в одному квантовому стані може знаходитися не більше однієї частинки. Хвильова функція системи однакових ферміонів антисиметрична щодо перестановки будь-яких двох ферміонів. Квантова система, що складається з непарного числа ферміонів, сама є ферміоном. Саме ферміони (протони, нейтрони і електрони) складають атоми, з яких в свою чергу складається вся «звичайна» матерія, що нас оточує.

Фотоліза – фермант, що здійснює *фотореактивацію*.

Фотон – квазічастинка, квант електромагнітного випромінювання, що є носієм електромагнітної взаємодії, маса спокою рівна нулю, може рухатись в вакуумі тільки зі швидкістю світла.

Фотореактивація – *репарація* з використанням енергії квантів світла.

Хроматин – комплекс речовин з яких збудований вміст клітинного ядра еукаріот та *хромосоми*. Складається з ДНК та білків – у першу чергу з гістонів, що упаковують ДНК утворюючи нуклеосоми.

Хромосоми – невеликі тільця, що утворюються під час поділу поділу клітин – мейозу та мітозу в результаті конденсації хроматину клітинного ядра. Складаються з ДНК та білків – у першу чергу гістонів, що утворюючи нуклеосоми, упаковують ДНК.

Чарівність (англ. *charm, C*) – адитивне квантове число (*аромат*), що характеризує *адрони* або *кварки*. Частинки з ненульовим значенням чарівності називаються чарівними частинками. У кварковій моделі адронів чарівність дорівнює різниці між числами чарівних кварків і антикварків. Знак чарівності за конвенцією збігається зі знаком електричного заряду. Так, чарівний кварк має заряд $Q = +2/3$ і чарівність 1. Відповідно чарівний антикварк має заряд $Q = -2/3$ і чарівність -1. Чарівність зберігається в сильній і електромагнітній взаємодіях. У розпадах чарівних адронів, що відбуваються за рахунок слабкої взаємодії, чарівність змінюється на одиницю.

Чорна діра – космічний об'єкт, в якому настільки викривлений часопростір, настільки велика гравітація, що ніщо, навіть світло не може його покинути, утворюється в результаті гравітаційного колапсу, під час якого всі відомі нам феномени нашого всесвіту (речовина, поле, енергія) з'єднуються в щось одне, що отримало назву *сингулярність*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авария на Чернобыльской АЭС и её последствия. Информация, подготовленная для совещания экспертов МАГАТЭ (25 - 29 августа 1986, Вена). – М.: ГКАЭ СССР, 1986.
2. Александров А. П. (ред.) Ядерная энергетика, человек и окружающая среда / Н. С. Бабаев, В. Ф. Демин, Л. А. Ильин и др.) - М.: Энергоатомиздат, 1984. - 311 с.
3. Алексахин Р. М., Буфатин О. И., Маликов В. Г. и др. Радиоэкология орошаемого земледелия. - М.: Энергоатомиздат, 1985. - 320 с.
4. Алексахина Р. М. (ред.) Сельскохозяйственная радиоэкология. - М.: Наука, 1993. - 538 с.
5. Анненков Б. Н., Юдинцева Е. В. Основы сельскохозяйственной радиологии. - М.: Агропромиздат, 1991. - 287 с.
6. Атлас. Україна. Радіоактивне забруднення / Мінчорнобиль України. – К., 2001. – 39 с.
7. Бак З., Александер П. Основы радіобіології. – М.: Наука, 1963. – 300 с.
8. Белова Е. И., Погодин Р. И., Коготков А. Я. Роль диффузии в перемещении ^{90}Sr // Радиобиология. - 1970. - № 13. - С. 62.
9. Бочков Н. П. Хромосоми людини та опромінення. – М.: Атомвидав, 1976. – 162 с.
10. Бутомо Н. В. Основы медицинской радиобиологии / Н. В. Бутомо, А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза [и др.]. - СПб.: Фолиант, 2004. - 384 с.
11. Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б. Гіпотеза ендогенного фону радіорезистентності. - М.: Вид-во МДУ, 1980. – 176 с.
12. Гродзінський Д. М. Радіобіологія. – К.: Либідь, 2000. – 447 с.
13. Гродзінський Д. М. Радіобіологія рослин. – К.: Наукова думка, 1989. – 379 с.
14. Гулякин И. В., Юдинцева Е. В. Сельскохозяйственная радиобиология. - М.: Колос, 1973. - 272 с.
15. Гусев Н. Г., Беляев В. А. Радиоактивные выбросы в биосфере. - М.: Энергоатомиздат, 1991. - 256 с.
16. Гуськова Л. К., Байсоголов Г. Д. Лучевая болезнь человека. - М.: Медицина, 1971. - 384 с.

17. Дертігер В., Юнг П. Молекулярна радіобіологія. – М.: Мир, 1973. – 450 с.
18. Иванов В. И. Курс дозиметрии. - М.: Энергоатомиздат, 1988. - 346 с.
19. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации. Докл. НКДАР ООН. 1988. - М.: Мир, 1992. - Т. 1. - 552 с.; Т. 2. - 726 с.
20. Кайку М. Гіперпростір. – К.: Літопис, 2005. – 460 с.
21. Капульцевич Ю. Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. - М.: Атомиздат, 1978. - 231 с.
22. Козлов В. Ф. Справочник по радиационной безопасности. - М.: Энергоатомиздат, 1991. - 256 с.
23. Кольтовер В. К. Радиологическая проблема радона // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1994. - Т. 34, № 2. - С. 257 – 264.
24. Конев С. И., Волоковський Н. Я. Фотобіологія. - М.: Наука, 1965. – 390 с.
25. Краснов В. П. Радіоекологія лісів Полісся України. - Укр. НДІ ліс. госп-ва та агролісомеліорації ім. Г. М. Висоцького, Поліс. агролісомеліорат. наук.-дослід. станція. - Житомир: Волинь, 1998. - 112 с.
26. Криволуцкий Д. А. Радиоэкология сообществ наземных животных. - М.: Энергоатомиздат, 1983. - 87 с.
27. Крисюк Э. М. Радиационный фон помещений. - М.: Энергоатомиздат, 1989. - 119 с.
28. Кузін А. М. Сучасні проблеми радіобіології. В 6 т. - М.: Наука, 1970. – 2400 с.
29. Кузін А. М. Структурно-метаболична теорія в радіобіології. – М.: Наука, 1986. – 284 с.
30. Куликов Н. В., Молчанова И. В. Континентальная радиоэкология. - М. : Наука, 1975. - 184 с.
31. Кутлахмедов Ю. О., Корогодін В. І., Кольтовер В. К. Основи радіоекології : навч. посіб. / за ред. В. П. Зотова. К.: Вища школа, 2003. - 319 с.
32. Кутлахмедов Ю. А. Дорога к теоретической радиоэкологии. – К.: Фитосоциоцентр, 2015. - 360 с.

33. Легеза В. И. Медицинские средства противорадиационной защиты: Пособие для врачей / В. И. Легеза, А. Н. Гребенюк, Н. В. Бутомо [и др.]. - СПб., 2001. - 96 с.
34. Лось И. П., Павленко Т. А., Бузинный М. Г. и др. Дозы облучения населения Украины источниками природной радиоактивности. - К. : УНЦРМ, 1996. - 34 с.
35. Маргулис У. Я. Атомная энергия и радиационная безопасность. - М.: Энергоатомиздат, 1988. - 224 с.
36. Моисеев И. Т., Агапкина Г. И., Рерих Л. А. Изучение поведения ^{137}Cs в почвах и его поступление в сельскохозяйственные культуры в зависимости от различных факторов // Агрoхимия. – 1994. - № 2. - с. 103-118.
37. Молчанова И. В., Караваева Е. Н. Эколого-геохимические аспекты миграции радионуклидов в почвенно-растительном покрове. – Екатеринбург: УроРАН, 2001. - 161 с.
38. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина, 1991. - 464 с.
39. Мягченко О. П. Основи екології. Підручник. – Київ: Центр учбової літератури, 2010. – 310 с.
40. Николин О. А. Тритий в водных экосистемах Уральского региона. Авт. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. - Пермь, 2008. - 21 с.
41. Нікберг І. І. Радіаційна гігієна. - К.: Здоров'я, 1999. - 160 с.
42. Овсянникова С. В., Петряев Е. П., Соколик Г. А., Любкина И. Я., Капацевич В. В., Рубинчик С. Я. Формы нахождения и вертикальная миграция радионуклидов чернобыльского выброса в почвах // Тез. докл. I Всесоюзного радиобиологического съезда. - Пушкино, 1989. - т. II. - с. 489 - 490.
43. Орлов А. А. Сезонная динамика содержания ^{137}Cs в видах травянисто-кустарничкового яруса как отражение их ценобиотических типов в лесных биогеоценозах // Тез. докл. 4-го Съезда по радиационным исследованиям. - Москва, 2001. - Т. 2. - С. 560.
44. Осипов В. Б. Физико-химические особенности поведения ^{137}Cs , ^{90}Sr и их стабильных изотопов в почвах различных экосистем Брянской области в зоне аварии ЧАЭС. - Автореф. дис. ... к.б.н. - Обнинск, 1996. - 20 с.

45. Павлоцкая Ф. И. Миграция радиоактивных продуктов глобальных выпадений в почвах. - М.: Атомиздат, 1974. - 216 с.
46. Патлай І. М. Основи лісової радіоекології. – Укр. НДІ ліс. госп-ва та агролісомеліорації ім. Г. М. Висоцького. - К.: Ярмарок, 1999. - 252 с.
47. Передельский А. А. Основания и задачи радиоэкологии // Журнал общей биологии. – 1957. - т. 18, № 1. – С. 265 – 270.
48. Перепелятников Г. П. Основы загалної радіоекології. - К. : Атіка, 2012. - 440 с.
49. Перцов Л. А. Природная радиоактивность бисферы. – М.: Атомиздат, 1964. – 315 с.
50. Поликарпов Г. Г. Радиоэкология морских организмов. - М.: Атомиздат, 1964. - 296 с.
51. Романов Г. Н., Спирин Д. А., Смирнов А. Г., Мартюшов В. З., Мартюшова Л. Н. Поведение радионуклидов в естественных фитоценозах зоны воздействия Чернобыльской аварии // Тезисы докл. I Междунар. конф. "Биологические и радиологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции". - М., 1990. - с. 27.
52. Сарапульцев Б. И., Гераськин С. А. Генетические основы радиорезистентности и эволюция. - М.: Энергоатомиздат, 1993. - 209 с.
53. Смагин А. И. Экология водоемов зоны техногенной радиационной аномалии на Южном Урале. - Авт. дисс. на соискание ученой степени д.б.н. - Пермь, 2008. - 52 с.
54. Соломатин В. М. Оценка радиоэкологических рисков для населения и биоты на территории Семипалатинского испытательного полигона. - Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.01 – радиобиология. - Обнинск, 2010. - 26 с.
55. Тимофеев-Ресовский Н. В. Введение в молекулярную радиобиологию. - М.: Наука, 1969. – 500 с.
56. Тимофеев-Ресовский Н. В., Иванов В. И., Корогодина В. И. Применение принципа попадания в радиобиологии. - М.: Атомиздат, 1968. - 228 с.

57. Тихомиров Ф. А. Действие ионизирующих излучений на экологические системы. - М.: Наука, 1971. – 360 с.
58. Тихомиров Ф. А. Радиоэкологические исследования в природных биогеоценозах. - М.: Наука, 1972. – 400 с.
59. Тихомиров Ф. А. Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных. - М.: Наука, 1973. – 380 с.
60. Томилин Н. В. Генетическая стабильность клетки. Л.: Наука, 1983. – 156 с.
61. Усягина И. С. Распределение и пути миграции искусственных радионуклидов в экосистеме Баренцева моря. - Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата географических наук. - Мурманск, 2012. – 24 с.
62. Циммер К. Проблемы количественной радиобиологии. - М.: Госатомиздат, 1962. - 100 с.
63. Шевченко В. А., Померанцева М. Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. – М.: Наука, 1985. – 279 с.
64. Штреффер К. Радиационная биохимия. – М.: Атомиздат, 1972. – 199 с.
65. Шубик В. М. Ионизирующее излучение и иммунитет. - М.: Атомиздат, 1977. – 177 с.
66. Эйбус Л. Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений. – М.: Атомиздат, 1979. – 216 с.
67. Эйбус Л. Х., Корыстов Ю. Н. Кислород в радиобиологии. – М.: Энергоатомиздат, 1984. – 177 с.
68. Ярмоленко С. П. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа, 1988. – 424 с.
69. Cambrey R. S., Playford K., Lewis G. N., Carpenter R. C. Radioactive fallout in air & rain, results to the end of 1988 // Atomic Energy Authority Report (AERE R). - 13575, HMSO Publications. - 1989, London.
70. Flaiq W., Sochtig H., Beutelspacher H. Einfluss der humus fülle and die umtanscheapazität der boden // Landbauforsch. Völknerode. - 1963. - V. 13. № 1. - P. 29 – 31.
71. Guntay S., Powers D. A., Devell L. The Chernobyl reactor accident source term: development of a consensus view // One

- decade after Chernobyl: Summing up the consequences of the accident. - Vol. 2. - IAEA-TECDOC-964, 1996. - P. 183.
72. Jorge Eduardo Duque-Parra Note on the origin and history of the term "apoptosis" // Anatomical record. - 2005. - Part B. - New anatomist. - № 283 (1). P. 2 – 4.
 73. Kroger W., Chakraborty S. Tschernobyl und weltweite Konsequenzen. - Köln: Tuv, Rheinland, 1989.
 74. Odum E. P. Ecology and the atomic age // Association of southeastern Biologist Bulletin. – 1957. - v. 4. – P. 438 – 448.
 75. Patt H. M. Influence of estrogens on the acute X-irradiation syndrome / H. M. Patt, R. L. Straube, E. B. Tyree [et al.] // Am. J. Physiol. - 1949. - Vol. 159, № 2. - P. 269 - 280.
 76. Treadwell A. Effect of combining estrogen with lethal doses of roentgen-ray in Swiss mice / A. Treadwell, W. U. Gardner, J. H. Lawrence // Endocrinology. - 1943. - Vol. 32, № 2. - P. 161 - 164.V.
 77. Schultz V., Klement A. W. Radioecology. - N. Y., 1963. – 540 p.
 78. Schultz V., Whicker F. W. Ecological aspects of the nuclear age: selected readings in radiation ecology. - Oak Ridge, 1972. – 500 p.

Зміст

Вступ	5
Лекція I. Предмети радіобіології та радіоекології	5
Розділи і напрямки радіобіології	9
Методи радіобіології та радіоекології	13
Основні типи дозових залежностей в радіобіології та радіоекології	14
Історія радіобіології та радіоекології	18
Лекція II. Актуальність радіобіології та радіоекології	46
Основні джерела опромінення біоти	46
Космогенні радіонуклеїди	48
Поодинокі радіонуклеїди земного походження	49
Сімейства важких природних радіоактивних елементів	50
Космічне випромінювання	57
Штучні джерела опромінення біоти	61
Наслідки випробувань ядерної зброї	61
Наслідки аварій на атомних електростанціях	74
Лекція III. Фізична природа, характеристика іонізуючих випромінювань та їх взаємодія з речовиною	79
Типи іонізуючих випромінювань	79
Іонізація	80
Електромагнітне випромінювання	81
Корпускулярне випромінювання	82
Класифікація елементарних частинок	84
Основні закони мікросвіту	99
Лекція IV. Фізичні параметри радіобіологічних процесів	100
Головні радіометричні параметри	100
Дозиметричні величини і одиниці	101
Лінійне передавання енергії (ЛПЕ)	102
Рідкоіонізуючі та щільноіонізуючі випромінювання	103
Додаткові дозиметричні величини	103
Способи передачі дози опроміненням об'єктам	105
Класифікація потужностей доз опромінення	105
Дози внутрішнього опромінення	105
Загальна схема радіобіологічного ефекту	106

Лекція V. Теорія мішені	106
Експотенціальні дозові залежності виживання клітин	106
Принципи теорії мішені	109
Принцип влучання	110
Принцип мішені	110
Принцип посилювача	110
Основні поняття теорії мішені	111
Унікальні та масові структури клітини	111
Ефективний об'єм мішені	113
Роль опромінення ядра і цитоплазми в розвитку радіаційного ураження клітини	114
Багатоударні мішені	115
Інактивація клітин з багатьма мішенями	116
Лінійно-квадратична функція виживання клітин	118
Цитоскелет як мішень у випадку дії іонізуючого випромінювання	119
Структурно-метаболична теорія	121
Лекція VI. Радіоліз	124
Перетворення молекул внаслідок опромінення	124
Іонізовані атоми і молекули і їхні вільнорадикальні стани	127
Стан речовини в клітинах	128
Кількісна оцінка радіаційно-хімічних реакцій	130
Радіаційно-хімічні перетворення води	131
Закон Дейла	133
Радіаційно-хімічні uszkodження ДНК	134
Одноткові розриви ДНК	137
Двониткові розриви ДНК	138
Співвідношення між одно- та двонитковими розривами ДНК	139
Зшивки ДНК-протеїн	139
Основні типи uszkodжень ДНК іонізуючим випромінюванням	141
Деградація ДНК	141
Вихід радіаційно-хімічних uszkodжень ДНК у живій клітині	142
Молекулярні uszkodження ДНК, індуковані ультрафіолетовим випромінюванням	142
Зміни структури хроматину під впливом іонізуючого випромінювання	145
Радіаційно-хімічні перетворення РНК	146
Радіаційно-хімічні перетворення амінокислот і білків	146
Радіаційно-хімічні перетворення ліпідів	148
Переокисне окислення ліпідів (ПОЛ)	149

Радіаційне ушкодження біологічних мембран	149
Біохімічні процеси в опромінених клітинах	151
Лекція VII. Наслідки радіаційно-хімічних перетворень біологічно важливих молекул для клітинних процесів.	151
Реалізація молекулярних ушкоджень ДНК	151
Хромосомні аберації	152
Механізми виникнення хромосомних аберацій	156
Точкові мутації	158
Функціональні порушення внаслідок ушкодження білкових молекул	159
Дія радіації на мембрани	161
Лекція VIII. Кисневий ефект.	164
Поширення кисневого ефекту	164
Кисневий ефект у радіаційно-хімічних реакціях	167
Коефіцієнт кисневого посилення	170
Залежність кисневого ефекту від концентрації кисню	173
ЛПЕ та кисневий ефект	173
Зворотний кисневий ефект	174
Киснева післядія	176
Гіпотези про два типи радіаційних ушкоджень	179
Кисень в живих клітинах	180
Лекція IX. Репарація.	182
Формально-аналітична характеристика репараційних процесів у клітинах	182
Сублетальні ушкодження клітин	183
Репарація ДНК від сублетальних ушкоджень	186
Ефект фракціонування дози у випадку опромінення іонізуючою радіацією з високим значенням ЛПЕ	187
Репарація від сублетальних ушкоджень і кисневий ефект	188
Величина D_q як міра репарації клітини від сублетальних ушкоджень	188
Ефект потужності поглинутої дози і репарація	189
Потенційно летальні ушкодження клітин	191
Пряме відновлення ДНК. Фотореактивація.	194
Неферментативна фотореактивація	195
Ферментативна фотореактивація	196
Фотореактивація РНК	198
Темнова (ексцизійно-енцизійна) репарація ДНК	198

Усунення помилкового спарювання основ	200
Репарація в різних частинах хроматину	200
Інгібітори репарації ДНК	201
Постреплікативна та індукбельна (SOS) репарація	203
Постреплікативна рекомбінаційна репарація	204
Репарація ДНК від дwonиткових розривів	205
Індукбельна або SOS-репарація	208
Мутації з дефектами генів, що контролюють репарацію ДНК	210
Лекція X. Радіобіологія клітинних популяцій.	214
Критичні тканини	216
Радіостійкість і клітинний цикл	217
Клітинна селекція	223
Лекція XI. Радіаційний синдром.	226
Кістково-мозковий синдром	228
Гастроінтестинальний синдром	233
Синдром центральної нервової системи (ЦНС-синдром)	234
Синдром гострого опромінення у ссавців	235
Системна відповідь організму на опромінення	236
Вплив іонізуючого випромінювання на плід людини і тварин	238
Дія іонізуючого випромінювання на імунну систему	239
Радіаційний канцерогенез у людини	242
Радіація і старіння	251
Лекція XII. Радіоадаптація, радіомодифікація, гормезис.	253
Радіоадаптація	253
Радіаційний гормезис	256
Радіація та апоптоз	257
Модифікація радіобіологічних ефектів	268
Природа модифікуючих факторів	270
Радіопротектори	272
Кількісна характеристика радіопротекторного ефекту	275
Фармакологічна широта дії радіопротекторних факторів	277
Концентраційні залежності радіопротекторних ефектів	277
Час дії радіопротектора	278
Механізми радіопротекторної дії	278
Вільнорадикальна гіпотеза	279
Гіпотеза Піля-Елджарна	279
Гіпотеза гіпоксії та аноксії	280
Гіпотеза хелатування	281

Гіпотеза модифікації молекул-мішеней	281
Різноманітність радіопротекторів	283
Радіопротектори, що запобігають прояву стохастичних ефектів	286
Залежність радіопротекторних ефектів від ЛПЕ випромінювань	287
Залежність радіопротекторних ефектів від дози опромінення	288
Радіопротекторні ефекти у випадку дії хронічного опромінення	288
Модифікація інтерфазної загибелі клітин	290
Радіопротекторний захист мембран	290
Модифікація радіаційно-індукованої трансформації клітин хімічними сполуками	294
Фактори природної радіостійкості	294
Плазмідні – носії факторів радіостійкості	296
Трансплантація стовбурових клітин як засіб відновлення організму від променевого враження	296
Радіосенсибілізація	297
Природні і штучні радіосенсибілізатори	299
Механізми ефектів радіосенсибілізації	299
Посилення оксигенації клітин	302
Радіосенсибілізація гіпоксивних клітин пухлин	303
Радіосенсибілізатори непрямой дії	306
Радіоміметики	307
Явища синергізму дії іонізуючих випромінювань	308
Фактори фізичної природи як модифікатори променевого враження	309
Вплив гіпертермії на радіостійкість клітин	310
Радіомодифікуюча дія світла	311
Замість післямови	312
Задачі	321
Семінарські заняття з радіобіології та радіоекології	326
Програмні вимоги до курсів радіобіології та радіоекології	333
Глосарій	336
Література	352

Сіренко А. Г.

Основи радіобіології та радіоекології
Лекції

Комп'ютерна верстка – Сіренко А. Г.
Художній редактор, обкладинка – Калагурка В. С.
Використані малюнки художника
Моріса Корнеліуса Ешера

Здано до набору 15.03.2022 р. Підписано до друку
20.03.2022 р. Формат 60x84/16. Папір офсетн. Літ.гарн.
Умовн. друк. арк. 11,6. Зам. 305. Наклад 100 прим.