**Зависимость восстановительных процессов в облучённом организме от мощности дозы**

**Введение**

биологический излучение репарация

Восстановление организма после острого лучевого поражения в первом приближении можно свести к пролиферации клеток, которые сохранили жизнеспособность, вследствие чего, восполняется убыль популяции клеток критических органов и восстанавливается их функциональная активность.

Процессы восстановления в организме человека и животных после облучения протекают с определённой скоростью: наивысшей в активно пролиферирующих тканях и минимальной в тканях с низким уровнем физиологической регенерации.

**1. Степени поражения после воздействия однократных доз излучения**

Ш 1100-5000 Р (рентген) - 100% смертность в течение одной недели;

Ш 550-750 Р - смертность почти 100%; небольшое количество людей, оставшихся в живых, выздоравливает в течение примерно 6 месяцев;

Ш 400-550 Р - все пораженные заболевают лучевой болезнью - смертность около 50%;

Ш 270-330 Р - почти все пораженные заболевают лучевой болезнью - смертность 20%;

Ш 180-220 Р - 50% пораженных заболевают лучевой болезнью;

Ш 130-170 Р - 25% пораженных заболевают лучевой болезнью;

Ш 80-120 Р - 10% пораженных чувствует недомогание и усталость без серьезной потери трудоспособности.

Ш 0-50 Р - отсутствие признаков поражения.

Если же период облучения будет больше четырех суток, то в облученном организме начинают протекать процессы восстановления пораженных клеток.

**2. Кинетика восстановления организма после облучения**

Распространенным методом оценки пострадиационного восстановления организма является изучение его чувствительности к повторному облучению, производимому в разные сроки после первоначального радиационного воздействия. Этот метод и положенная в его основу теория восстановления организма впервые были предложены Г.А. Блэром (1955), а затем развиты Г.О. Дэвидсоном. В качестве меры чувствительности организма к моменту повторного облучения принимают величину ЛД 50/30. Эту дозу сравнивают с дозой, вызывающей тот же эффект при однократном облучении.

Согласно классической теории Блэра, пострадиационное восстановление протекает с постоянной скоростью (пропорционально величине поражения) по экспоненциальному закону. Это относится не ко всей величине начального поражения, а к определенной его части. Другая часть начального поражения существует в виде доли необратимого поражения, величина которой пропорциональна общей накопленной дозе (Рис. 1.).



Рис. 1. Теоретическая кривая восстановления с долей необратимого поражения (по Дэвидсону, 1960)

В соответствии с этой теорией «чистое» поражение - эффективную дозу - можно выразить следующим выражением:

Dt=D [f+(1-f) e-tb], где

f-необратимая часть поражения; (1-f) - доля обратимого лучевого повреждения; β-скорость восстановления в сутки, %; t-количество суток; e-основание натурального логарифма.

Если повторное облучение и определение ЛД 50/302 проводить через разные промежутки времени, то по разнице между величинами ЛД 50/30 однократного и повторного облучений можно определить изменение во времени величины остаточного радиационного поражения (его необратимую компоненту), темп восстановления радиорезистентности организма и период полувосстановления организма - время, необходимое для восстановления организма от лучевого поражения на 50%.

Период полувосстановления (Т1/2) практически является константой, как правило, увеличивающейся с продолжительностью жизни животного. По данным разных авторов, он равен 2-8 суток для мыши; 6-9 суток для крысы; 14-18 сут для собаки; 20-28 сут для осла. Для человека Т1/2 составляет 25-45 суток; За среднее принимают значение, равное 28 суткам при скорости восстановления ~0.1% в час.

В общем виде концепция Блэра-Дэвидсона была подтверждена дальнейшими исследованиями радиобиологов. Вместе с тем, начали накапливаться факты, противоречащие ей. Прежде всего были получены данные об уменьшении радиочувствительности некоторых лабораторных животных к повторному облучению после предварительного нелетального облучения. В работах ряда авторов отмечалось, что не всегда удается зарегистрировать необратимую компоненту лучевого поражения. Период же полувосстановления, а, следовательно, и константа восстановления в уравнении Блэра, не являются постоянными величинами и зависят от дозы излучения.

Все эти данные послужили основой для критики концепции Блэра-Дэвидсона по следующим соображениям:

. При первом и повторном облучениях возможно несоответствие между временем протекания одних и тех же процессов;

. Оценочные тесты при первом и повторном облучении могут оказаться несопоставимыми;

. Принципиально невозможно равенство эффективности доз первого и второго облучения в любом их сочетании.

Все эти соображения не снижают ценности количественных принципов Блэра и свидетельствуют о необходимости внесения соответствующих корректив при построении и анализе конкретных экспериментов. При рассмотрении процессов посттрадиционного восстановления организма необходимо выделить наиболее ответственное звено в цепочке развивающихся событий, поражение и восстановление которого поддается количественному учету. Самыми подходящими объектами в этом случае являются критические в данном диапазоне доз ткани и органы.

**3. Восстановление клеток и репарация ДНК**

Связь между восстановлением от потенциально летальных и сублетальных поражений, наблюдаемом на клеточном уровне, с повреждением ДНК можно представить себе следующим образом. Часть поражений ДНК столь велика, что клетка не сможет пройти несколько делений, необходимых для ее учета как жизнеспособной, сколько бы времени у нее не было для восстановительных процессов. Часть поражений, вероятно, репарируется достаточно быстро ферментативными системами, действующими в обычном режиме. Благодаря этому часть клеток после облучения вступает в деление в обычное время, производя клоногенное потомство. У других клеток поражения элиминируются благодаря удлинению цикла, наступающему при обнаружении поражений. Феноменологически это выглядит в виде задержки митозов, возрастающей с увеличением дозы излучения. Если клетка в момент облучения находится вне цикла, то у нее больше возможностей для восстановления, чем у клетки, активно реплицирующей ДНК и готовящейся к митозу. Поэтому клетки в стационарной фазе роста, независимо оттого, находятся ли они там из-за дефицита питательных веществ или из-за контактного ингибирования (скорость прохождения цикла уменьшается даже у опухолевых клеток после того, как они покрывают всю поверхность культурального сосуда, хотя у них контактное ингибирование выражено несоизмеримо слабее, чем у клеток нормальных тканей) имеют больше времени для репарации потенциальных леталей. Если после облучения клетки сразу пересеять, поместив их на хорошую питательную среду и дав им место для размножения, то они не успеют отрепарировать повреждения ДНК до начала быстрого продвижения по циклу и погибнут. Если их пересеять через несколько часов после облучения, то их клоногенность возрастет. Это - эффект восстановления от потенциальнолетальных поражений.

Часть нанесенных повреждений ДНК не влияет на выживание клетки и подвергается удалению в процессе ее нормальной жизнедеятельности.

Явление восстановления клеток от лучевого поражения было открыто в конце 50-х годов. Здесь имеется в виду восстановление самой облученной клетки, а не восстановление на тканевом уровне (регенерация) известное гораздо раньше и послужившее основой для развития фракционированных режимов лучевой терапий» опухолей, которые стали использовать еще в 20-е годы прошлого века.

В 1959 г. в опытах на дрожжах В.И. Корогодиным было показано, что если после облучения суспензии клеток вместо немедленного высева на питательные среды выдержать несколько часов в так называемой «голодной среде» и лишь затем поместить в нормальные для роста условия, то их способность к почкованию значительно увеличивается. Впоследствии такой вид восстановления был изучен в количественном плане и на животных клетках и получил название восстановления от потенциально летальных поражений.

Второй вид восстановления клеток носит название восстановления от сублетальных поражений. Он был обнаружен в опытах с фракционированным облучением одноклеточного объекта - хламидомонады - Б.С. Якобсоном в 1957 г. Через два года эффект был детально изучен на клетках млекопитающих М. Элкайндом, который определил динамику восстановления клоногенной способности клеток в зависимости от времени между фракциями дозы.

**4. Процессы восстановления в облученном организме**

Восстановление организма после острого лучевого поражения в первом приближении можно свести к пролиферации клеток, сохранивших жизнеспособность, благодаря чему восполняется убыль популяции клеток критических органов и систем, а следовательно, восстанавливается их функциональная полноценность.

Источником пострадиационного восстановления критических тканей и органов могут быть не только неповрежденные клетки, но и клетки, поврежденные обратимо и восстановившие жизнеспособность, точнее, способность к неограниченному размножению.

В любой облученной клеточной популяции следует различать два типа пострадиационного восстановления: репарацию на клеточном уровне, детально описанную в гл. 8, и пролиферацию клеточных элементов.

Процессы восстановления в организме животного и человека после облучения протекают с различной скоростью: наивысшей в активно пролиферирующих тканях и минимальной в тканях с низким уровнем пролиферации.

Пострадиационное восстановление - ликвидация повреждения, вызванного воздействием ионизирующего излучения. Пострадиационное восстановление проявляется на различных уровнях биологической организации от молекулярного до организменного. В его основе лежат физиологические процессы, направленные на обеспечение стабильности генетического материала и клеточного обновления жизненно важных систем. П. в., протекающее в облученных клетках без их деления (внутриклеточное восстановление), обозначают термином «репарация». В клетках облученного организма происходит репарация сублетальных и потенциально летальных повреждений. Репарация сублетальных повреждений характерна для активно пролиферирующих клеток, например клеток костного мозга и эпителия кишечника. При таком типе П.В. в первые несколько часов после облучения репарируются повреждения, делающие клетку более чувствительной к повторному облучению. Репарация сублетальных повреждений обычно бывает полной и завершается до вступления облученных клеток в период синтеза ДНК.

Репарация потенциально летальных повреждений характерна для клеток, находящихся в фазе временного или постоянного пролиферативного покоя, например для клеток печени, почек, головного мозга. В этом случае выживаемость клеток возрастает с увеличением временного интервала между облучением и воздействием стимула к клеточной пролиферации или при снижении мощности дозы излучения. Репарация потенциально летальных повреждений обычно не является полной, часть популяции представляют клетки, потерявшие способность к «бесконечному» размножению и отмирающие после одного или нескольких делений.

Многообразие процессов П.В. обусловлено как многочисленностью возникающих радиационных повреждений, так и использованием различных показателей - повреждений ДНК, хромосом и целых клеток. Кроме того, доказано, что различные репаративные процессы, разделенные по скорости их молекулярных проявлений, протекают параллельно. Соответствующие типы репарации могут быть полностью или частично завершенными; кроме того, в ряде случаев репарация протекает как «ошибочная». Доказан генетический контроль различных этапов репаративных процессов. В процессах репарации принимают участие многочисленные ферменты - ДНК-полимеразы, рестриктазы, лигазы и др. На клеточном уровне может быть восстановлена большая чисть повреждений молекул-мишеней. Так, например, при облучении в дозе 1 Гр в клетках млекопитающих в среднем образуется около 1000 одиночных разрывов ДНК, 100 двойных разрывов и 1500 испорченных её оснований, которые реализуются затем всего в 1 хромосомную аберрацию обменного типа, т.е. до 99,9% молекулярных повреждений ДНК могут быть восстановлены. Однако из-за стохастического (вероятностного) характера нанесения различных повреждений и невозможностью 100% репарации в каждой клетке или ее генетической структуре, даже при самой низкой дозе излучения, существует некоторая вероятность летального повреждения или индуцирования мутаций.

Пострадиационное восстановление тканей облученного организма включает как внутриклеточное восстановление, так и размножение выживших клеток. В органах и системах, в которых клеточное обновление происходит медленно (стационарные системы), а у взрослых практически отсутствует, результат лучевого поражения по завершении репарации потенциально летальных поражений зависит от степени повреждения эндотелия сосудов. Такую постепенно реализующуюся реакцию на действие облучения рассматривают как проявление необратимого компонента радиационного поражения на тканевом уровне. Он появляется в отдаленные сроки после облучения и в системах быстрого клеточного обновления. В данном случае он может быть связан не только с уменьшением пролиферативного потенциала стволовых клеток (из-за дополнительной пролиферации при восстановлении клеточности системы в острый период лучевого поражения), но и с истощением медленно обновляющейся стромы (в результате повреждения микроциркуляции, обновления фибробластов и др.).

**Заключение**

Регенерация в тканях, поврежденных ионизирующими излучениями, протекает одновременно с процессами деструкции и после их окончания. Степень восстановления пораженной ткани зависит от числа выживших и неповрежденных клеток, а также от физиологических условий, в которых находится данная ткань (иннервация, васкуляризация и др.). Скорость восстановления ткани прямо пропорциональна ее репродуктивной способности (в быстро обновляющихся тканях темп восстановления максимально высокий).

Восстановление может затягиваться надолго (так как период выздоровления совпадает со стадией максимально выраженных расстройств в медленно регенерирующих и нерегенерирующих тканях, к числу которых относятся ткани, регулирующие процессы посттравматической регенерации - нервная, желез внутренней секреции) и не достигать степени полной компенсации.

**Список используемой литературы**

1. Храмченкова О.М. Х 898 Основы радиобиологии: Учебное пособие для студентов биологических специальностей высших учебных заведений. Гомель: УО «ГГУ им. Ф. Скорины», 2003 г. с 238.

2. Основы радиобиологии. Учебное пособие для специальностей высшего профессионального образования группы «Здравоохранение» / Сост. А.Д. Доника, С.В. Поройский. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. -136 с.

. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. - М., Высшая школа, 2004 -549 с.

# 4. Баюров Л.И. Радиобиология; Учебное пособие. - Краснодар: КубГАУ, 2008. - 331 с.

# 5. Кулиев С.И., Радевич А.Г. Радиобиология; Учебно-методический комплекс. - Витебск: Издательство УО «ВГУ им П.М. Машерова», 2006. - 196 с.

6. Практическое пособие по общей радиобиологии для студентов медико-биологического факультета: Учебно-методическое пособие / Сост.: Л.Н. Рогова, Е.И. Губанова, Р.К. Агаева и др. Под ред. Проф. Л.Н. Роговой. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. - 124 с.