

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКИЙ ИНЖЕНЕРНО- ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ)

М. Г. ТАИРБЕКОВ В.М. ПЕТРОВ

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩИХ
ИЗЛУЧЕНИЙ**

Москва 2005

УДК 577. 3(075)

ББК 28. 707. 1я 7 Т 14

Таирбеков М.Г. , Петров В.М. *Медико-биологические эффекты ионизирующих излучений.*
М.: МИФИ, 2005. - 106с

В данное пособие включены лекции, прочитанные студентам МИФИ в последние годы в рамках учебной программы «Медицинская физика», осуществляемой ГНЦ РФ - Институтом медико-биологических проблем РАН совместно с кафедрой экспериментальных методов в ядерной физике МИФИ. Учебное пособие предназначено для студентов физиков и аспирантов, специализирующихся в области биологической и медицинской физики

Главы 1,2,3 и 8 написаны М.Г. Таирбековым, главы 4, 5 , 6 и 7 - В. М. Петровым.

Рецензент В. Л. Ушаков

Рекомендовано редакционным советом МИФИ в качестве учебного пособия
(Пособие издается в авторской редакции)

Московский инженерно-физический институт (государственный университет), 2005

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
1. ВИДЫ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ, ИХ ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ	9
2. РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВЫХ СИСТЕМ	17
2.1. Молекулярный и клеточный уровни.....	17
2.2. Пострадиационное восстановление клеток – репарация.....	21
2.3. Системный (организменный) уровень.....	27
3. МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ (теория вопроса).	29
3.1. Теория мишени.....	29
3.2. Стохастическая теория.....	30
3.3. Вероятностная модель радиационного поражения.....	31
3.4. Гипотеза липидных радиотоксинов и цепных реакций.....	32
3.5. Структурно - метаболическая теория.....	33
4. ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ	36
5. ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА	44
5.1. Понятие нормы в состоянии здоровья человека.....	45
5.2. Классификация эффектов радиационного поражения организма человека.....	46
5.3. Ранние проявления радиационного поражения - острая лучевая болезнь.....	48
5.4. Хроническое облучение организма человека (стохастический эффект).....	57
5.5. Отдаленные эффекты, риск возникновения и тяжесть протекания болезни.....	60
6. НОРМИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ (основные принципы)..	63
6.1. Нормирование как основной принцип создания системы радиационной безопасности.....	64
6.2. Основные эффекты ионизирующей радиации.....	67
6.3. 6.3. Сопоставление принципов радиационного нормирования для наземных и космических условий.....	75
7. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК – ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ВЕЛИЧИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ И НОРМИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ	81
7.1. Определение риска.....	81
7.2. Теория и концепция риска.....	84
7.3. Подход к оценке риска.....	88
8. ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ОТ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ.	95
8.1. Радиационная иммунология.....	95
8.2. Фармакологическая защита - радиопротекторы.....	97
8.3. Биологическая защита.....	99
Заключение.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Ионизирующие излучения, существующие в природе, создают в окружающей среде радиационный фон, который складывается из внешних и внутренних источников излучения.

Главным внутренним источником ионизирующих излучений природного происхождения являются радиоактивные изотопы. Кроме того, существуют искусственные источники ионизирующих излучений, возникающие в результате деятельности человека, связанной с использованием ядерных технологий в народно-хозяйственных и военных целях. К категории внешних источников излучения относятся космические лучи и продукты вызываемых ими ядерных реакций на атомах атмосферы Земли.

Ионизирующая радиация - неотъемлемый фактор окружающей среды, существующий на всем протяжении биологической эволюции. Поэтому вся биосфера, включая микроорганизмы, растения, животные и человека, постоянно находятся под влиянием естественного радиационного фона. Однако в последнее время возникали и могут вновь возникнуть ситуации, когда естественный радиационный фон может быть превышен в сотни и даже в тысячи раз. Такие чрезвычайные обстоятельства могут произойти в результате применения ядерного оружия в период военных действий или террористических актов, а также техногенных катастроф, вследствие аварий на АЭС или других спецобъектах.

Биологический эффект воздействия ионизирующей радиации обусловлен поглощением тканью энергии, передаваемой излучением атомам вещества за очень короткий период времени (10⁻⁴⁵ - 10⁻¹⁶ с). Эта энергия намного превосходит энергию внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Поэтому процессы, происходящие в биологических системах на различных уровнях организации, подвержены модифицирующему влиянию радиации. Через очень короткий промежуток времени (~ 10⁻¹² с) с момента начала ионизации электрон взаимодействует в жидкой среде (в биологической ткани - это вода) с другими молекулами, образуя высокоактивные компоненты, т. н. «свободные радикалы», которые в дальнейшем инактивируются в продуктах химических реакций. Эти продукты, растворенные в жидкой субстанции клетки, реагируют с молекулами структурных компонентов клетки, наиболее чувствительными из которых являются молекулы ДНК - носители наследственной информации. Повреждение этих молекул - главная причина поражающего действия ионизирующей радиации.

В основе радиационно-химических изменений молекул лежат два разных механизма, которые можно рассматривать как результат прямого или косвенного действия ионизирующей радиации.

Под прямым действием радиации подразумевается поглощение энергии излучения самими молекулами.

Под косвенным действием радиации понимают изменения молекул в растворе, обусловленные химическими превращениями растворенных в воде веществ, вызванными продуктами радиолиза воды.

Основной задачей радиобиологии является установление общих закономерностей ответных реакций живых систем всех уровней организации (от молекулярного до организменного) на действие ионизирующих излучений.

Возникновение радиобиологии связано с тремя великими событиями, последовавшими друг за другом за очень короткий промежуток времени в самом конце XIX века: открытием в 1895 году Вильгельмом Рентгеном X-лучей, названных его именем (рентгеновское излучение), открытием в 1896 году Анри Беккерелем естественной радиоактивности урана и открытием в 1898 году Марией Склодовской и Пьером Кюри радиоактивных свойств радия и полония.

Обнаруженные затем негативные последствия действия ионизирующей радиации на биологические системы и понимание необходимости исключения таких последствий или их уменьшения явились предпосылками возникновения и бурного развития в XX веке радиобиологии как самостоятельной научной дисциплины.

Можно сказать, что радиобиология своим возникновением и развитием во многом обязана практической потребности защиты организма человека от губительного воздействия ионизирующей радиации.

Изучение биологического действия ионизирующих излучений началось сразу же после открытия рентгеновских лучей. Примерно через год (1896) в печати появилось сообщение о поражениях кожи у лиц, которые принимали участие в экспериментах с использованием этого вида радиации. Долгое время объектом наблюдения оставалась кожа, так как мало кто догадывался о проникающей способности рентгеновских лучей.

Однако уже в 1903 году было обнаружено летальное действие рентгеновских лучей на лабораторных животных - мышей, а также впервые отмечены изменения в составе крови и повреждение органов кроветворения, что в настоящее время относится к основной симптоматике лучевой болезни. Далее были детально описаны типичные изменения клеток костного мозга и лимфатических узлов. Результаты этих экспериментов, суммированные в монографии «Радий в биологии и медицине», опубликованной в 1911 году в Германии, ознаменовали первый этап становления радиобиологии - описательный период развития этой науки. Кроме того, к этому времени уже было установлено, по крайней мере, два принципиальных факта: феномен торможения клеточного деления и неодинаковая реакция разных типов клеток на облучение.

На этом основании в 1906 году были сформулированы положения, вошедшие в историю как закон или правило *Бергонье и Трибондо*, суть которого состоит в том, что радиочувствительность клеток прямо пропорциональна уровню их репродуктивности и обратно пропорциональна степени дифференцировки (специализации). Несколько позже начались эксперименты по изучению влияния ионизирующих излучений на эмбриональное развитие и выявление роли ядра в радиочувствительности клетки. Однако, как уже было отмечено выше, эти исследования хотя и имели фундаментальное значение, но носили описательный характер и не могли объяснить механизма действия ионизирующей радиации на организм.

Второй этап развития радиобиологии связан со становлением количественных методов исследования последствий воздействия радиации на биологические объекты, который дал возможность связать возникающий биологический эффект с *дозой облучения*. Этот этап характеризуется массовыми экспериментами на различных одноклеточных и многоклеточных организмах для установления и интерпретации зависимости *доза-эффект*.

В 1922 году Ф. Дессауэром была предложена первая теория, объясняющая радиобиологический эффект дискретностью облучения, -актов ионизации в чувствительном объеме. Эти предположения в последующем получили развитие при разработке теории попаданий и теории мишеней в трудах Д. Ли, Н.В. Тимофеева-Рессовского, К. Циммера и др.

Однако одним из самых выдающихся событий в радиобиологии является обнаружение влияния ионизирующих излучений на генетический аппарат клетки и мутагенного эффекта радиации.

Особенно интенсивное развитие радиобиологических исследований началось после ядерной бомбардировки Японии, когда для оказания неотложной помощи огромному числу людей, пострадавших от взрыва, возникла необходимость разработки эффективных способов лечения радиационных поражений.

Это в свою очередь, потребовало более детального изучения механизма радиобиологических эффектов и патогенеза лучевой болезни.

Вместе с тем резкое увеличение радиационного фона в атмосфере Земли вследствие массовых испытаний ядерного оружия, радиационных техногенных аварий, развитие промышленных ядерных технологий и необходимость создания высоконадежных систем радиационной безопасности населения и персонала сделали эту проблему общепланетарной и придали ей международный социально-политический характер. Кроме того, начавшиеся во второй половине прошлого века космические полеты, проходящие в

условиях чрезвычайно высокого уровня фона потоков заряженных частиц космической радиации, привнесли ряд дополнительных задач в проблему воздействия ионизирующего излучения на биологические системы, образовав специфический раздел - космическую радиобиологию.

1.ВИДЫ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ, ИХ ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

К ионизирующим излучениям относятся излучения, производящие ионизацию при прохождении через вещество. К этому классу относятся α -(β -и γ -излучения естественных и искусственных радиоактивных изотопов, рентгеновские лучи и излучения, возникающие в ядерных реакциях, включая нейтроны, мезоны, позитроны и т.д. Прохождение ионизирующего излучения через вещество сопровождается передачей последнему энергии излучения. Основной способ передачи энергии - ионизация, т.е. вырывание электрона с оболочки атома вещества. При этом образуются свободный электрон и положительно заряженный ион. Энергия ионизации - весьма стабильная величина, составляющая около 30 эВ и специфическая для вещества, в котором распространяется излучение. Потери энергии такого рода называются ионизационными потерями, хорошо изучены теоретически и могут быть рассчитаны заранее, если известен тип, энергия излучения и состав вещества-поглотителя. Отметим, что нарушение химических связей в молекулах веществ (диссоциация молекул) требует энергии примерно на порядок меньшей. Следует отметить, что ионизационные эффекты основаны на электрических взаимодействиях электронов с заряженными частицами, составляющими падающее излучение.

В этой связи подчеркнем, что ионизационные эффекты, возникающие при прохождении через вещество γ -излучения и нейтронов, обусловлены рассеянными электронами и ядрами отдачи, соответственно. Кроме того, передача энергии корпускулярными типами ионизирующих излучений может осуществляться за счет реакций, возникающих в результате взаимодействий налетающих ядер с ядрами вещества мишени.

Энергия, переданная излучением единице массы облучаемого вещества, определяет степень радиационного воздействия на облучаемый объект и называется поглощенной дозой.

Таким образом, можно заключить, что все живые организмы, обитающие в биосфере, подвергаются непрерывному воздействию ионизирующих излучений. Наиболее важная особенность ионизирующих излучений - это их избирательное действие на биологическую ткань. Такая избирательность обусловлена как физическими свойствами радиации, так и свойствами биологического объекта или биоматериала и клетки, входящих в состав различных органов и систем организма.

Сказанное выше означает, что при совершенно одинаковых условиях облучения, при одном и том же источнике и одинаковой дозе облучения биологический эффект ионизирующего излучения может различаться в зависимости от того, какие органы тела облучены. При общем тотальном облучении всего тела в одинаковой дозе эффекты у разных индивидуумов также могут весьма сильно варьировать. Это свойство выражает эффект индивидуальной радиорезистентности организма. Следует подчеркнуть, что этот эффект в значительной степени зависит от специфической способности биологической ткани противостоять повреждающему действию радиации. Такое свойство биологической ткани называется радиационной чувствительностью. Сложные живые системы обладают различной чувствительностью к радиации. Чем более высокую ступень занимает организм на лестнице эволюционного развития, тем выше его радиочувствительность. Самую низкую радиочувствительность (или наибольшую резистентность к радиации) проявляют микроорганизмы.

Все виды ионизирующих излучений, рассмотренные выше, взаимодействуют с живыми организмами, однако результат этих взаимодействий в значительной степени зависит от степени производимой ионизации, уровня организации живых систем, размеров организма и массы. Так, например, для организмов, обитающих в воздушной среде над поверхностью земли (бактерий и вирусов), а также большинства клеток, расположенных на внешней поверхности тела (кожа), важную роль играют излучения, обладающие малым пробегом в веществе (низкоэнергетичные заряженные частицы и электромагнитные излучения). Для клеток, расположенных в глубоких слоях ткани, большее значение имеют высокоэнергетичные заряженные частицы, электромагнитные излучения и нейтроны.

Несмотря на то, что живые системы в процессе эволюции адаптировались почти ко всем физическим и химическим факторам окружающей среды, в существующих в настоящее время на Земле организмах не обнаружено защитного механизма от неблагоприятных последствий воздействия радиации.

Отсутствием специализированных рецепторов и анализаторов, по-видимому, и следует объяснять то обстоятельство, что в первые моменты облучения, даже при очень большой мощности дозы, животные и человек не ощущают его воздействия.

Вместе с тем многочисленными экспериментами уже на первых этапах становления радиобиологии было обнаружено, что тяжесть и характер радиобиологических последствий облучения в значительной степени зависят от количества энергии, переданной излучением облученному организму (поглощенной дозы). Поэтому для дальнейшего изложения необходимо определить количественные величины для измерения доз излучения и построения зависимостей «доза - эффект», характеризующих степень радиационной опасности облучения.

Приведем основные термины и определения для измерения характеристик радиационного воздействия в соответствии с регламентирующим радиационную безопасность документом - Нормами радиационной безопасности НРБ - 99.

Дозы излучения и мера радиоактивности **Активность (A)** - мера радиоактивности какого-либо количества радионуклида, находящегося в данном энергетическом состоянии в **данный момент времени**:

$$A = \frac{dN}{dt}$$

где dN - ожидаемое число спонтанных ядерных превращений из **данного** энергетического состояния, происходящих за промежуток времени dt . Единицей активности является беккерель (Бк) одно превращение за секунду.

Использованная ранее внесистемная единица кюри (Ки) составляет $3,7 \cdot 10^{10}$ Бк.

Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы (W_g) -используемые в радиационной защите множители поглощенной дозы, учитывающие относительную эффективность различных видов излучения в индуцировании биологических эффектов. Значения коэффициентов (в интервале 1-20) приведены в НРБ- 99

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы (W_T) - множители эквивалентной дозы в органах и тканях, используемые в радиационной защите для учета различной чувствительности разных органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации. Данные по W_T , изменяющимся в диапазоне 0,05 - 0,20, приведены в НРБ- 99.

Доза поглощенная (D)- величина энергии ионизирующего излучения, переданная веществу

$$D = \frac{de}{dm},$$

где de - средняя энергия, переданная ионизирующим излучением веществу, находящемуся в элементарном объеме; dm -масса вещества в этом объеме. В единицах СИ

поглощенная доза измеряется в джоулях, деленных на килограмм, и имеет специальное название - грей (Гр.).

Использовавшаяся ранее внесистемная единица **рад** равна 0,01 Гр.

Доза эквивалентная ($H_{T,R}$) - поглощенная доза в органе или ткани, умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент для данного вида излучения, (**Wg**):

$$H_{T,R} = W_{R_x} * D_{T,R},$$

где $D_{T,R}$ - средняя поглощенная доза в органе или ткани T , а W_R - взвешивающий коэффициент для излучения R .

Единицей эквивалентной дозы является зиверт (Зв).

Использовавшаяся ранее внесистемная единица **бэр** равна 0,01 Зв.

Доза эффективная (E) - величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Она представляет сумму произведений эквивалентной дозы в органах на соответствующие взвешивающие коэффициенты:

$$E = \sum_T W_T * H_T$$

где H_T - эквивалентная доза в органе или ткани T , а W_T - взвешивающий коэффициент для органа или ткани T .

Мощность дозы - доза излучения за единицу времени.

Риск радиационный - вероятность возникновения у человека или его потомства вредного эффекта в результате облучения.

Коэффициент качества излучения - коэффициент, учитывающий качество излучения, характер распределения энергии, переданной веществу вдоль трека частицы. Он применяется для оценки радиационной опасности при общем хроническом облучении всего тела. Коэффициент качества выражается значением регламентированной зависимости от линейной передачи энергии, усредненной по ЛПЭ - спектру воздействующего излучения.

Как видно из приведенных определений и из сформулированных выше положений, биологический эффект облучения (БЭО) определяется как количеством поглощенной энергии излучения, т.е. поглощенной дозой, так и качеством излучения, которое зависит от линейной передачи энергии веществу, т.е. от количества энергии, выделившейся вдоль единицы пути заряженной частицы в веществе. Именно для учета качества излучения по отношению к производимому биологическому эффекту и введен специальный функционал - эквивалентная доза, определение которой дано выше.

Следует отметить, что в настоящее время в ряде стран (например, в США) все еще достаточно широко используются внесистемные дозиметрические единицы. Поэтому в таблице 1.1 приводятся соотношения между дозиметрическими единицами в системе СИ и внесистемными единицами, (см. И.Б.Ушаков и др. Влияние ионизирующих излучений на человека. Воронеж, 2000)

Измерение доз ионизирующих излучений в биологических тканях... Одинаковое энерговыделение ионизирующих излучений внутри ткани может приводить к различным эффектам, т.е. по-разному воздействовать на организмы, в зависимости от уровня его организации, качества излучения, мощности дозы, времени экспозиции и др. Именно с целью учета этих особенностей и вводятся различные дозиметрические функционалы, основное назначение которых с максимальной точностью описать соотношения «доза-эффект» в различных условиях облучения биообъекта. Для полноты картины упомянем некоторую специфическую величину - экспозиционную дозу, которая применяется для описания дозиметрических характеристик квантового (рентгеновского и у - излучения).

Экспозиционная доза выражает энергию квантового излучения, преобразованную в кинетическую энергию заряженных частиц в единице массы образцового вещества: при этом за образцовое вещество принимается атмосферный воздух. Экспозиционная доза является характеристикой радиационного поля квантового излучения, а для оценки радиационной опасности она должна быть пересчитана в поглощенную дозу в веществе, в частности, в биологической ткани. При пересчете экспозиционной дозы в поглощенную дозу необходимо учесть отличие состава и плотности вещества-поглотителя от соответствующих характеристик воздуха и обеспечить соблюдение условий электронного равновесия. Процедуры таких пересчетов представлены в соответствующих руководствах (см. В.И. Иванов. Курс дозиметрии. Атомиздат, 1979).

Таблица 1.1

Соотношение между единицами СИ и внесистемными единицами активности и характеристик поля излучения [4]

Величина и ее символ	Название и обозначение единиц		Связь между единицами
	СИ	внесистемная	
Активность	Беккерель (Бк), равный одному распаду в секунду (расп/с)	Кюри (Ки)	1 Ки=3,700 10 ¹⁰ расп/с=3,700 10 ¹⁰ Бк 1 Бк = 1 расп/с ; 1 Бк = 1 расп/с =2,703* 10 ⁻¹¹ Ки
Экспозиционная доза	Кулон на килограмм (Кл/кг)	Рентген (Р)	1 Р=2.58*10 ⁻⁶ Кл/кг; 1 Кл/кг = 3,876* 10 ³
Мощность экспозиционной дозы	Кулон на килограмм в секунду 1 Кл/(кг*с)	Рентген в секунду (Р/с)	1 Р/с = 2,58* 10 ⁻⁴ Кл/(кг*с)* 2,58 10 ⁸ А,кг = 0,238мА'кг; 1 Кл/(кг*с) * 3,876 10 ³ Р/с* 232,56 10 ³ мин
Поглощенная доза	Грей (Гр), равный одному джоулю на килограмм (Дж/кг)	Рад (рал)	1 рад- 100 эрг/г 1 *10 ² Дж/кг - 1 *10 ⁻² Гр = 1 сГр; 1 Гр = 1 Дж/кг; 1 Гр = 100 сГр = 1 Дж/кг * 10 ⁴ эрг/г 100 рад
Мощность поглощенной дозы	Грей в секунду (Гр/с), равный одному джоулю на килограмм в секунду (Дж/(кг*с))	Рад в секунду (рад/с)	1 рад/с = 1 * 10 ⁻² Дж/кг- т -- 1 •10 Гр с-1сГр 1 Гр/с = 100 сГр/с = 1 Дж/(кг*с)= 1*10 ⁴ рад/с
Эквивалентная доза	Зивер (Зв), равный одному грею на коэффициент качества 1 1 Гр К - 1 ((Дж/кг)/К)	Бар (бар)	1 бар=1 рад*К = 1•10 ⁻² (Дж/кг) К =1 * 10 ⁻² Гр ' К =1 • 10 ⁻² Зи = 1 сЗи; 1 Зв = 100 сЗв = 1 (Дж*кг) К =100 рад/ К = 100 бар: 1 мкЗв= 10 ³ мбар; 1 мбар = 10 мкЗв
Мощность эквивалентной дозы	Зивер в секунду (Зи*с)	Бар секунду (бар/с)	1 бар/с=1* 10 ² Зв/с, 1 Зв/с = 100 бар/с

Примечание. Поглощенная в 1 г ткани организма и условиях равновесия заряженных частиц энергия при экспозиционной дозе 1 Р составляет 96 град 0,96 рад. Поэтому с погрешностью до 1 экспозиционную дозу в рентгенах и поглощенную дозу

Биологические эффекты ионизирующих излучений связаны с химическими превращениями в структуре молекул. Заметные эффекты ионизирующей радиации имеют

место при воздействии доз от 0,50 до $5 \cdot 10^3$ Гр в зависимости от типа биологического вещества.

При дозе $5 \cdot 10^1$ Гр количество ионизации создаваемой в 1 мкм^3 приближается к значению 10^5 . Вероятно того же порядка должно быть число реагирующих молекул. Доза излучения, вызывающая химические изменения определенной доли общего числа молекул при прямом воздействии радиации, обратно пропорциональна молекулярному весу облучаемого вещества при условии, что ионный выход остается постоянным. Возможность объяснить радиационные поражения прямым воздействием излучения на биологические структуры клеток и других биологических объектов была весьма привлекательной, что привело к созданию соответствующей теории, получившей название «теория мишени».

В основу разработки теории был положен экспериментальный факт, определяющий характер зависимости инактивации (гибели) биообъектов в популяции от дозы. Результаты экспериментов показали, что доля инактивированных объектов на единицу дозы остается постоянной. Биофизической моделью, соответствующей такому результату, является заключение, что инактивация происходит при прямом попадании ионизирующей частицы в биообъект, причем для этого достаточно одного попадания. Далее предполагалось, что инактивация происходит только тогда, когда ионизация (удар) произойдет в особой чувствительной зоне биообъекта (мишени). Анализируя вероятность инактивации некоторого биообъекта в зависимости от дозы, можно, в рамках высказанных предположений, оценить размеры чувствительного объема.

Из анализа результатов экспериментов с простыми биообъектами (ферменты, вирусы, споры) было показано, что мишень - это, как правило, крупная белковая молекула, входящая в структуру биообъекта. Однако при попытках оценить с помощью этой теории вероятность поражения сложных многоклеточных биологических объектов возникли принципиальные сложности: одноударная модель приводила к сильному расхождению с экспериментальными данными, имеющими вид S-образных кривых зависимости вероятности инактивации от дозы.

Для интерпретации полученных экспериментальных данных пришлось отойти от одноударного механизма и вводить дополнительное число мишеней, которое достигало двух десятков.

Все это поставило под сомнение возможность интерпретировать мишень как геном клетки и привело к необходимости поиска других, более сложных и многопараметрических механизмов развития радиационного поражения.

Вместе с тем отказ от теории мишени как общей теории радиационного поражения биообъектов не означает отрицание возможности прямого действия излучения на различные структуры биообъектов, исключая клетки.

Сегодня достаточно хорошо изучены нарушения хромосом в виде разнообразных последствий воздействия радиации на структуру ДНК: от одиночных и двойных разрывов до разнообразных нарушений структуры хромосомы в результате правильных и неправильных результатов репарационных процессов, проходящих в геноме. Однако совершенно очевидно, что процесс радиационного поражения биологической системы, такой как организм млекопитающих, - это сложный многоступенчатый процесс, в который вовлечены практически все уровни организации организма, от клеточного до системного.

2. РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Как было отмечено, энергия ионизирующих излучений намного превосходит энергию внутри- и межмолекулярных взаимодействий.

Известно, что облучение дозой в 10 Гр является летальным для всех млекопитающих. Вместе с тем, если подвергнуть непрерывному воздействию излучения какое-либо вещество, по плотности соответствующее живой (биологической) ткани в течение 1 часа, то лишь половина ее атомов превратилась бы в ионы только через 1 000 лет. Наконец, следует иметь в виду, исходя из расчетов, выполненных Дж. Ли, что доза 10 Гр в биологической ткани объемом в 1 мкм³ создает около 200 ионизации, то есть примерно такое количество, как и число реагирующих молекул, тогда как в этом объеме ткани содержится около 10¹⁰ атомов. Другими словами, смертоносная доза в 10 Гр способна изменить энергетический статус ничтожно малого количества молекул в данном объеме.

В чем причина этого радиобиологического парадокса? Почему ничтожное количество поглощенной энергии приводит к летальному исходу? Наличие этой фундаментальной задачи и определяет радиобиологию как самостоятельную научную дисциплину.

Радиочувствительность биологических систем принято определять по индексу ЛД₅₀ - летальной дозы облучения, которая вызывает 50% гибель особей. Для человека ЛД₅₀ составляет 2,5-3,5 Гр

Биологический эффект определяется количеством поглощенной энергии на единицу массы вещества (биологической ткани), то есть поглощенной дозой излучения.

Радиочувствительность клеток прямо пропорциональна пролиферативной активности (скорости деления клетки) и обратно пропорциональна периоду покоя клетки и степени ее дифференцировки.

2.1. Молекулярный и клеточный уровни

Как известно, клетка характеризуется двумя основными периодами своего функционирования: активным периодом деления (митозом), который включает 4 фазы (профазу, метафазу, анафазу и телофазу) и подготовительным (интерфазой), в это время происходит синтез ДНК. Интерфаза, в свою очередь, характеризуется тремя фазами G₁, S и G₂.

В течение периода S происходит синтез ДНК, а периоды G₁ и G₂ - характеризуются как пред- и постсинтетические периоды. Только после прохождения периода G₂ в клетке может начаться процесс деления.

В активно обновляющихся тканях (костный мозг, кожа) длительность клеточного цикла составляет от 10 до 48 часов, причем наиболее продолжительными являются периоды G₁ и S, а на время непосредственно деления - отводится от 30 до 60 мин.

Период между делением клетки называется периодом покоя. Время от одного акта деления до другого называется клеточным циклом, а скорость, с которой происходит клеточное деление, обозначается как пролиферативная активность клетки.

Первая, наиболее распространенная реакция клеток на облучение, это задержка деления, которая в свою очередь зависит от дозы ионизирующего излучения и проявляется во всех случаях независимо от того, является эта доза летальной или нет, то есть смогут ли клетки выжить после облучения или погибнут.

У каждой клетки период пострadiационной задержки имеет свою особенность - время. Например, в клетках костной ткани -остеобластах задержка в делении составляет 1 час на каждый 1 Гр дозы. Кроме того, время задержки деления зависит от того, в какой стадии находится клетка. Наибольшая задержка происходит тогда, когда во время облучения клетка находилась в S периоде, а самая короткая - когда клетка проходит одну из фаз митоза.

Задержка деления - это неспецифическая реакция клетки на облучение. Она носит защитный, приспособительный характер и необходима для восстановления поврежденных

внутренних структур. Эту реакцию следует отличать от полного подавления процесса деления, что имеет место при летальном исходе (гибели клетки). Под клеточной гибелью или летальным эффектом облучения в радиобиологии понимают утрату клеткой способности к пролиферации, и наоборот, выжившими клетками или частично выжившими считаются клетки, которые сохраняют способность к делению. Основной причиной репродуктивной гибели клетки следует считать структурные повреждения ДНК, возникающие под действием облучения. Видимым выражением этого феномена являются хромосомные перестройки или аберрации хромосом.

Наиболее частые виды перестроек или аберраций хромосом - это их фрагментация, формирование мостиков между хромосомами, образование дицентриков, кольцевых хромосом, внутри- и межхромосомные перестройки. Во всех перечисленных случаях происходит потеря генетического материала, что приводит к гибели клетки. Дальнейшая судьба клетки с этими дефектами предрешена. Она погибает, или сразу после первого деления, или через 2-3 деления, в зависимости от степени повреждения хромосом. Долю таких клеток с повреждением хромосом используют как количественный показатель радиочувствительности организма на клеточном уровне организации живой материи.

Другая форма радиационной инактивации клеток - интерфазная гибель, наступающая еще до вступления клетки в период деления - митоз. Это происходит при очень больших дозах облучения непосредственно «под лучом» или вскоре после облучения. В диапазоне умеренных доз (до 10 Гр) гибель клеток наступает в первые часы облучения и может быть зарегистрирована в виде различных вышеперечисленных проявлений.

Молекулярный механизм гибели клетки до сих пор не совсем ясен. Считается, что гибель наступает в результате накопления в цитоплазме чрезмерного количества гидролитических ферментов. В принципе, влияние ионизирующих излучений в живых системах на молекулярном уровне сводится к взаимодействию радиации с молекулой ДНК. Если при этом энергия возбужденного электрона, передается непосредственно молекуле ДНК, то следует говорить о непосредственном («прямом») воздействии радиации. Любая модификация ДНК, вызванная

воздействием на молекулу химических агентов, например продуктов радиолитической воды, обозначается как «непрямое» (опосредованное) действие радиационного фактора.

При анализе причин летального радиационного поражения клеток, прежде всего, следует обратить внимание на относительную радиочувствительность двух компонентов клетки: ядра и цитоплазмы. Ядро обладает несравненно большей радиочувствительностью. Облучение вызывает следующие повреждения ДНК и ее компонентов: разрывы в самой молекуле ДНК, потерю азотистых оснований или изменение их состава в молекуле, изменение последовательности нуклеотидов, сшивку ДНК - ДНК или ДНК - белок и т. п. Различают одиночные разрывы, когда связь между отдельными атомными группами нарушается в одной из нитей ДНК, и двойные, когда разрыв происходит сразу в участках двух цепей. При повреждении ДНК наиболее опасным является разрыв нитей. Однако одонитевые разрывы относительно легко восстанавливаются за счет механизмов репарации. Двунитевые разрывы восстанавливаются менее эффективно.

Таким образом, при любом виде разрыва нарушается порядок считывания информации с молекулы ДНК.

Расчеты показывают, что уже при дозе 1 Зв (100 бэр) в каждой клетке человека повреждаются около 5.000 оснований ДНК, возникают около 1.000 одиночных и от 10 до 100 двойных разрывов. Помимо структурных нарушений ДНК, в облученной клетке наблюдаются информационные нарушения. Наконец, важным последствием облучения является изменение эпигеномной (не связанной с ядерным материалом) цитоплазматической наследственности клетки.

Итак, гибель клетки в целом определяется как потеря ее репродуктивной активности (т.е. способности к делению). Вместе с тем, очень часто даже сильно поврежденные клетки сохраняют способность функционировать. Выживание клеток - это наиболее объективный

критерий для количественной оценки эффекта ионизирующей радиации. Однако в многоклеточном организме гибель одной или даже нескольких сотен клеток выявляется только в тех случаях, когда нарушаются функции отдельного органа или организма в целом.

Эффективность действия ионизирующего излучения измеряется в соответствии с различными критериальными методиками: по числу колоний, формируемых выжившими клетками, по вероятности возникновения трансформированных клеток, ведущих к образованию злокачественных опухолей и т.д. Временная шкала, связанная с биологическим эффектом радиационного поражения, имеет сходство с временной шкалой развития других биологических процессов (скорости роста, темпов деления и т.д.). Это означает, что эффект радиационного повреждения живой системы (клетки, ткани, органа или организма) может развиваться довольно длительное время (часы, сутки, месяцы).

При всех прочих равных условиях эффект воздействия радиации на живые системы является функцией поглощенной дозы, характерной для данного типа излучения.

Как известно, многие процессы клеточного метаболизма локализованы на мембранах, точнее на противоположных поверхностях мембраны, что обуславливает необходимое пространственное разделение реагирующих молекул ферментативного комплекса. Поэтому мембранные структуры также имеют высокую степень радиочувствительности.

Отсюда снижение энергетического обмена в клетке вследствие структурного повреждения митохондрий, сдвиг ионного баланса из-за снижения или исчезновения концентрационных градиентов ионов Ca, K, Na.

Тем не менее, главной причиной репродуктивной гибели клетки при радиационном облучении остается повреждение ее генетического аппарата.

Таким образом, биологические эффекты ионизирующей радиации обусловлены поглощением энергии радиации тканью, приводящей к возбуждению атомных и молекулярных компонентов за очень короткий промежуток времени (10^{-15} - 10^{-16} с).

Первичная ионизация (процесс выбивания электронов из атома) обычно генерирует вторичные события, а именно, ионизацию биологической ткани при прохождении электронов через живое вещество. Через очень короткий промежуток времени (10^{-12} с) с момента начала ионизации в окружающей жидкости (в биологических тканях - это вода) в клетке происходит образование высокоактивных химических компонентов (т.н. свободных радикалов). В дальнейшем, со временем (около 10^{-6} с) свободные радикалы инактивируются в продукты химических реакций, которые распространяются из первичного «очага возбуждения» по всему объему клетки и реагируют с внутриклеточными компонентами, в частности с молекулами ДНК. Именно они - основная мишень радиации.

2.2. Пострадиационное восстановление клеток – репарация

Феномен пострадиационного восстановления клеток обусловлен тем фактом, что при облучении в клетках возникают повреждения, которые хотя и должны были бы привести к гибели клетки, но при определенных условиях могут быть устранены системами ферментативной репарации. Такие повреждения принято называть потенциальными. Судьба их после возникновения двояка: либо они восстанавливаются, и клетка выживает, либо реализуются и клетка гибнет.

Термин «потенциальное повреждение» - чисто формальное, феноменологическое понятие. В отношении репродуктивной гибели клетки наиболее изученными являются два вида повреждений - *сублетальные* и *потенциально летальные*:

сублетальные повреждения выявляются методом фракционного облучения, *потенциально летальные повреждения* - по выживаемости клеток под действием изменения условий, при которых клетки находились в первые часы после облучения.

Например, как отмечалось выше, клетки в период интерфазы (покоя) проявляют меньшую степень радиочувствительности. Поэтому, если момент облучения совпадает с периодом, предшествующим началу митоза (деления клетки), то не исключено, что часть

двойных разрывов ДНК может быть восстановлена за время, оставшееся до репликации (удвоения) ДНК. Остальные клетки, которые не успели восстановить свои структуры до начала наступления митоза, обречены на летальный исход. *Молекулярные механизмы репарации.*

Наиболее изучен к настоящему времени механизм восстановления структурных повреждений ДНК. Так, например, механизм восстановления повреждений (одно- и двунитевых разрывов) может быть количественно определен в разное время после облучения различными методами.

По времени их осуществления принято различать *дорепликативную, репликативную и пострепликативную репарации.*

Дорепликативная репарация (до наступления этапа удвоения ДНК) может происходить путем соединения разрывов, а также удаления поврежденных оснований. Например, разрывы могут быть соединены с помощью фермента лигазы. В других случаях требуется участие полной ферментативной системы, состоящей из эндонуклеазы, экзонуклеазы, ДНК-полимеразы, ДНК-азы, а также вспомогательных ферментов, обеспечивающих подготовку концевых оснований ДНК для активной репарации (полного восстановления).

Репликативная репарация — восстановление в процессе репликации. Этот тип репликации осуществляется путем удаления в ходе репликации повреждений в зоне точки роста цепи, либо продолжающейся элонгацией (растяжением) в обход поврежденных участков.

Пострепликативная репарация - предполагает различные варианты синтеза ДНК на поврежденной матрице. Репарация молекулы ДНК до исходного состояния (предшествующего облучению) происходит благодаря рекомбинации, репарации (восстановлению) и регенерации (заживлению).

Рекомбинация-процесс слияния ионов или радикалов с образованием молекулы, из которой они произошли.

Восстановление (реституция) представляет собой процесс химического восстановления молекул, изменивших свою структуру, до их первоначального состояния без участия ферментативных или других каталитических механизмов.

Выживание (репарация) - процесс восстановления функций молекул посредством каталитических процессов, которые имеют место в клетке. Репарация целом поврежденных молекул ДНК - процесс метаболический, осуществляется ферментной системой в или отдельными ферментами и постоянно присутствует в клетке.

Поэтому судьба и интенсивность пострадиационной репарации клеток в первую очередь зависит от общего уровня клеточного метаболизма. Если подавить скорость образования АТФ в клетке, то снизится и интенсивность процессов восстановления.

Ферментативная природа репарации определяется применением ингибиторов различных синтетических процессов. Несмотря на многообразие репарационных процессов, вероятно, природа сублетальных и летальных повреждений одинакова.

Таким образом, вероятность летального исхода для облученной клетки определяется совокупностью многих факторов и процессов, а реализация последних, в свою очередь, зависит от ряда условий, в которых находится клетка в момент облучения, особенно от стадии клеточного цикла.

Повреждение клеток в результате радиационного воздействия, так же как и процессы репарации (пострадиационного восстановления), это процессы, поддающиеся количественной оценке с помощью объективных статистических методов, применяемых в радиобиологии.

Еще недавно считалось, что возникающие в клетке радиационные повреждения необратимы. Основанием для этого служила твердая убежденность, что восстановление (репарация) поврежденной структуры молекулы ДНК не представляется возможным. Однако, оказалось, что эти молекулы, как и другие элементы клетки, обладают способностью к пострадиационному восстановлению (репарации). Такой феномен

наблюдался в широком диапазоне на различных уровнях организации живого. В настоящее время различают два типа восстановления клеточных структур: восстановление после действия сублетальных и потенциально летальных доз.

Сублетальные повреждения, как и следует из названия, сами по себе не ведут к гибели клетки, но в то же время существенно снижают ее сопротивляемость (резистентность) и увеличивают степень инактивации клетки при повторном облучении.

Типичным примером сублетального повреждения могут служить одиночные разрывы в молекуле ДНК.

Потенциально летальные повреждения в отличие от определенных условиях могут быть восстановлены.

Характер процесса репарации после потенциально летальных повреждений имеет очень большое значение для оценки истинной радиочувствительности клеток. Прежде всего, считается, что репарация при потенциально летальных повреждениях имеет место только в клетках, находящихся в стационарной фазе. Поэтому в делящихся и активно растущих клетках пострадиационное восстановление сильно затруднено, а зачастую и вовсе невозможно.

Молекулярные и генетические механизмы пострадиационного восстановления являются предметом углубленных исследований.

В настоящее время открыты и изучены два типа реакций механизмов, ответственных за процессы репарации в клетке. Одни из них обнаруживают и выделяют поврежденные участки молекулы ДНК, а другие производят их восстановление (репарацию). Эти механизмы основаны на активации специфических ферментативных реакций в клетке.

Все эти механизмы используются для управления радиочувствительностью клеток. Самые радиочувствительные клетки - это делящиеся клетки независимо от фазы деления. Покоящиеся клетки обладают минимальной радиочувствительностью и максимальной резистентностью к облучению. При облучении клетки, находящейся в конце S-периода, то есть стадии синтеза ДНК, ее радиочувствительность примерно на порядок ниже по сравнению с клеткой, находящейся на стадии деления.

Характер и выраженность биологического действия ионизирующей радиации зависит от ряда физических и биологических факторов: вида ионизирующих излучений, дозы и ее мощности, кратности облучения и ее локализации, а также реактивности организма и его исходного состояния. Степень чувствительности различных организмов к радиации колеблется в широком диапазоне. Так, например, летальная доза для человека занимает диапазон от 400 до 600 Р, а для отдельных органов и тканей - от 800 до 1000 Р. и выше. Для простейших одноклеточных организмов эта доза почти на три порядка выше и находится в очень широком диапазоне (300.000- 500.000 Р).

Более того, радиочувствительность особей, принадлежащих к одному и тому же виду, также существенно различается.

Эта индивидуальная радиочувствительность имеет большое практическое значение.

Радиочувствительность зависит также от физиологического состояния организма, пола, возраста и др. Кроме того, различные клетки в многоклеточном организме проявляют неодинаковую радиочувствительность. Наибольшую чувствительность к радиации проявляют молодые, активно делящиеся клетки.

Отличаются по степени чувствительности к радиации также клетки различных органов и систем в организме. Например, на первом месте по чувствительности к радиации стоят клетки крови, а на последнем - нервные клетки.

Таким образом, чувствительность организма животного, в том числе и человека, к действию ионизирующей радиации (радиочувствительность) не является величиной постоянной и может колебаться в зависимости от типа клеток, тканей, органов, степени их развития и функционального состояния.

Для оценки радиочувствительности различных организмов (одноклеточных и многоклеточных), а также индивидуальных клеток в радиобиологии используют дозовые

кривые выживаемости, или т.н. кривые «доза-эффект». Чем чувствительнее биологический объект (организм или клетка) к действию ионизирующей радиации, тем меньшая доза радиации необходима для его поражения. Значительные различия в степени радиочувствительности существуют не только между отдельными видами организмов, но и сильно варьируют внутри одного и того же вида. Более того, существует не только межвидовое или внутривидовое, но и индивидуальное различие в чувствительности к ионизирующей радиации. Вместе с тем имеет место и возрастная радиочувствительность. Наконец, даже в одном и том же организме различные клетки и ткани сильно различаются по степени радиочувствительности. В чем же причина такого разброса в радиочувствительности различных клеток, тканей и органов?

За получением ответа на этот и некоторые другие вопросы, имеющие, прежде всего фундаментальное значение, нам снова придется обратиться к клетке как интегральной единице живой материи. Ибо именно в клетке разворачиваются основные события на уровне атомов и отдельных молекул, молекулярных комплексов и внутриклеточных структур, вызванные поглощением энергии.

Каковы же приоритеты в радиочувствительности среди внутриклеточных комплексов?

Наиболее высокой чувствительностью к радиации обладает ядро, в котором сосредоточена преобладающая доля наследственного материала - ДНК. Достаточно отметить, что попадание лишь одной А.-частицы в область ядра делящейся клетки вызывает немедленную гибель зародыша, тогда как для поражения клетки необходима бомбардировка ее 15 млн частиц.

В отличие от эффектов, возникающих в клетке, на организменном (системном) уровне биологические реакции на ионизирующие излучения определяются не общим количеством поглощенной энергии, а формой ее передачи в виде узлокализированных процессов в различных микроскопических участках клетки. Отсюда, при попытке объяснить «радиобиологический парадокс» были сформулированы два основополагающих принципа количественной радиобиологии.

Первый, т.н. принцип попадания (особенность, длительность, вид радиации), и, второй - характеристика облучаемого объекта (высокая функциональная гетерогенность различных участков организма, возраст, степень активности и т.д.).

Какова же непосредственная причина гибели клетки? Как уже отмечалось, наиболее вероятная из них - это повреждение молекулы ДНК при попадании в нее ионизирующей частицы. На втором месте среди причин гибели клетки стоит повреждение (разрыв) хромосом. Это объясняет более высокую чувствительность делящейся клетки по сравнению с покоящейся.

Однако в некоторых случаях, при незначительных дозах излучения гибнут и клетки, находящиеся в интерфазе. Прежде всего, к ним относятся эмбриональные клетки, обладающие очень высоким уровнем метаболизма. Отсюда, можно сделать вывод о том, что чем выше уровень метаболической активности клетки, тем она проявляет большую степень чувствительность к действию факторов внешней среды. Радиация в этом случае не является исключением.

2.3. Системный (организменный) уровень

Еще в середине XX века было обнаружено, что в определенных интервалах, несмотря на увеличение дозы облучения, сроки отмирания животных не изменяются. Это означает, во-первых, что между поглощенной дозой и средней продолжительностью жизни существует строгая зависимость, и, во-вторых, что эта зависимость имеет нелинейный характер. Общая кривая выживаемости (гибели) организма может быть описана кривой, состоящей из трех участков, и имеет классический сигмоидный вид.

Начальный участок кривой охватывает период от нескольких дней до нескольких недель и соответствует дозе от 100 до 1000Р. Далее кривая выходит на плато, где средняя продолжительность жизни соответствует нескольким дням, несмотря на увеличение дозы

на порядок от 1000 до 10.000 Р В дальнейшем, на третьем участке кривой продолжительность жизни укорачивается до нескольких часов.

Разрыв между дозами, вызывающими гибель организма, указывает на разницу в радиочувствительности отдельных систем. Для млекопитающих определены три критические системы: кроветворная, пищеварительная и ЦНС.

Состояние устойчивости (динамического равновесия) любой клеточной популяции в живом организме поддерживается системой обновления. По крайней мере, две из названных выше систем (кроветворная и пищеварительная) характеризуются высокой степенью обновления.

Общий принцип, устойчивого функционирования любой системы клеточного обновления, то есть поддержания ее качественного и количественного статуса на необходимом уровне, состоит в постоянном удалении зрелых, отслуживших свой срок клеток и пополнении системы молодыми клетками, находящимися на стадии максимального роста.

Под действием ионизирующей радиации в этой системе происходят существенные нарушения, сдвиг алгоритма отлаженного динамического равновесия в функционировании отдельных пулов, что приводит к заметным функциональным отклонениям в системе. Причины этих изменений, начинающихся сразу после облучения, кроются, прежде всего, в кроветворной системе.

Наиболее страдают белые кровяные клетки - лимфоциты, что приводит к резкому снижению иммунорезистентности (устойчивости иммунной системы) организма. Эти изменения получили название костно-мозгового синдрома. Время реализации этого синдрома от 7 до 15 суток.

Однако изменения на клеточном уровне наступают гораздо раньше. Суть этих изменений состоит в поражении наследственного аппарата клетки, вследствие повреждения структуры ДНК. Реакция ЦНС на облучение в принципе отличается от костномозгового и кишечного синдрома. Гибель клеток при церебральном синдроме происходит гораздо позже.

Перечисленные синдромы возникают в организме при общем однократном облучении. Для количественной оценки радиочувствительности организма принято пользоваться уже упомянутыми кривыми «доза-эффект», аналогичными тем, которые описывают радиочувствительность клеток.

На оси абсцисс откладывают дозу облучения, а на оси ординат - процент гибели за определенное время. Но при этом гибнут не все особи. Что же происходит с выжившими особями (индивидуальными клетками, одноклеточными или многоклеточными организмами)? Оказывается, не все они восстанавливаются, но по прошествии некоторого времени в них могут произойти изменения, которые принято называть отдаленными последствиями радиационного воздействия.

Наиболее характерные из них - сокращение продолжительности жизни и возникновение опухолей. В этой связи принято говорить о «радиационном старении». На клеточном уровне отдаленные последствия имеют место, как в соматических, так и половых клетках. Следует также отметить, что отдаленные последствия часто проявляются при облучении малыми дозами. Как правило, последствия облучения половых клеток сказывается на потомстве.

Кислородный эффект

Под кислородным эффектом (КЭ) понимают явление усиления лучевого поражения при повышенной концентрации O_2 .

Удобным объектом для изучения КЭ являются изолированные клетки, изменение выживаемости которых в зависимости от концентрации кислорода в среде во время облучения можно наглядно отразить на кривой выживания. Количественным выражением КЭ. обычно служит так называемый коэффициент кислородного усиления (ККУ) или фактор изменения дозы (ФИД), оцениваемый по отношению величины доз, вызывающих одинаковую выживаемость при облучении в гипоксических условиях и в среде кислорода

3. МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ (теория вопроса)

Формирование взглядов на природу эффекта ионизирующей радиации в живых системах протекало ступенчато в течение всего XX века по мере возникновения новых гипотез и теоретических предположений, опирающихся на вновь получаемые экспериментальные данные. Смена представлений в радиобиологии происходила относительно быстро, что объясняется интенсивным развитием ядерной физики с одной стороны, и молекулярной биологии, с другой.

В настоящее время существует, по крайней мере, пять самостоятельных концептуальных взглядов на механизм биологического действия ионизирующей радиации, которые не только не исключают другого (альтернативного) взгляда, а скорее, дополняют друг друга.

3.1 Теория мишени - это самая ранняя, и вместе с тем наиболее убедительная и «долгоживущая» концепция механизма действия ионизирующей радиации на живые системы. Теория мишени, или принцип попадания в мишень возникла и сформировалась в начале 20-х годов прошлого столетия после того, как Ф. Дессауэром было сделано предположение о том, что большой биологический эффект при ничтожно малой поглощенной дозе облучения можно объяснить концентрацией энергии в микрообъеме клетки. Автор назвал это *гипотезой точечного тепла*. Учитывая гетерогенность клеточной структуры, т.е. наличие в клетке более важных и менее существенных элементов, он пришел к выводу, что судьба клетки будет зависеть от вероятности случайных попаданий дискретных порций энергии на жизненно важные структуры, в первую очередь ДНК. Другими словами, *летальный эффект ионизирующих излучений имеет вероятностный характер*.

Принцип попадания и принцип мишени и основанная на них *теория мишени* получили развитие в работах Д. Ли, Н.В.Тимофеева-Рессовского, К. Циммера. Использование основных положений *теории мишени* ограничивается строго определенной областью.

Данная концепция применима лишь для анализа первичных элементарных радиационных событий, и только при рассмотрении эффектов ионизирующей радиации на молекулярном и клеточном уровнях организации живого. Попытки применения *теории мишени* для объяснения биологических эффектов ионизирующей радиации на системном и организменном уровнях неправомерны, так как при формулировании самих понятий «попадание» или «мишень» имеются в виду не конкретные физико-химические или биохимические процессы, а лишь элементарные акты первичного взаимодействия частиц с той или иной макромолекулой, главным образом с ДНК как носителем наследственной информации.

Таким образом, классическая теория попаданий, сыгравшая плодотворную роль при анализе количественных закономерностей радиационного поражения отдельных микроструктур - мишеней, неприемлема для объяснения процессов, связанных с действием радиации на системном и организменном уровнях.

3.2. Стохастическая теория

При формировании радиобиологического эффекта существует множество случайных событий. Поэтому, хотя при массивных повреждениях конечный эффект на самом деле детерминирован уже на начальной стадии, однако в подавляющем большинстве других ситуаций все случайные факторы затрагивают более поздние стадии развития радиационного повреждения.

Как известно, любой биологический объект, в частности клетка, представляет собой лабильную динамическую систему, постоянно находящуюся в стадии перехода от одного состояния в другое. Вследствие крайней сложности системы любой такой переход сопровождается (связан) с множеством элементарных и

комплексных сопряженных реакций отдельных клеточных органелл и макромолекул. Естественно, что в процессе жизнедеятельности, вследствие влияния самых разнообразных (внешних и внутренних) факторов возникает вероятность сдвигов в исходном состоянии системы.

Таким образом, в процессе развития реакции организма на действие ионизирующей радиации всегда существует множество случайных событий, что и должна учитывать стохастическая теория.

Стохастическая теория рассматривает возмущения биологической системы, возникающие под влиянием облучения, с позиций теории вероятностей, стремясь описать их моделями, максимально соответствующими представлениям биохимии и биофизики. В этом случае *мишенями* являются все компоненты живой системы, а не только молекулы ДНК - носители наследственной информации.

Существенно, что стохастическая теория учитывает как физиологические (присущие самой системе), так и индуцированные действием ионизирующей радиации процессы в динамике, тогда как классическая *теория мишени* рассматривает эффекты, вызванные облучением, как строго детерминированные первичными актами абсорбции энергии.

В то же время радиобиологический эффект, обусловленный попаданием в одну из уникальных структур клетки, может быть описан как с позиций классической *теории мишени*, так и с позиций стохастической теории. Иными словами, выводы *теории мишени* можно расценивать как частный случай стохастического подхода.

Для обозначения клеточных повреждений, которые нельзя отождествлять с локальными изменениями клеточных структур, прежде всего генетических, стохастическая теория вводит понятие *дисперсного начального повреждения*. Природа такого повреждения может быть весьма разнообразной; от изменения молекулярной структуры мембран внутриклеточных органелл до инактивации, какой-либо жизненно важной системы на уровне целого организма. Поэтому, *стохастическая теория* более «биологична» по своей природе, так как устанавливает связи с конкретными морфологическими и функциональными разделами цитологии и физиологии.

3.3.Вероятностная модель радиационного поражения клетки

Согласно этой модели, разные клетки, подвергнутые облучению в одной и той же дозе, поражаются в разной степени в соответствии с принципом попадания, но в отличие от классических представлений и потенциальные, и реализованные повреждения проявляются с вероятностью меньше единицы.

Формально *вероятностная модель*, будучи как бы синтезом двух теорий: *теории мишени и стохастической теории*, используя основные положения первой и дополняя последнюю, расширяет тем самым диапазон явлений, которые могут быть интерпретированы с позиций биологической стохастичности. Кроме того, описывая репродуктивные функции клетки не только качественно, но и количественно (с помощью специальной системы уравнений) различные проявления нарушений в репродуктивной способности клеток, *вероятностная модель* выгодно отличается от других классических схем, что позволяет предсказать наблюдаемое многообразие радиобиологических эффектов на основе минимума исходных предположений.

В отличие от классических теорий, которые определяют чувствительность биологических систем лишь критическим числом попадания и объемом мишени, с позиций вероятностной модели проблема радиочувствительности представляется более сложной и делится на три этапа.

Первый этап радиационного поражения - осуществление событий попадания, в результате которых формируются первичные потенциальные повреждения.

Второй этап радиационного поражения -реализация, потенциальных повреждений.

Третий этап радиационного поражения - проявление вторичных нарушений нормального протекания внутриклеточных процессов, вызываемых реализацией потенциальных повреждений.

Вместе с тем, ни сама *вероятностная модель*, ни производимый с ее помощью анализ реакций клетки на облучение не позволяет выявить природу повреждений, лежащих в основе этих реакций.

Ниже рассмотрим еще две концепции, характерная черта которых заключается в попытке выявить конкретные биохимические процессы, определяющие биологическое действие радиации. При этом основная роль отводится *радиотоксинам* - высоко реакционноспособным продуктам, образующимся в клетке или в ткани вследствие поглощения энергии ионизирующего излучения и инициирующим множественные повреждения различных клеточных органелл.

Известный радиобиологический парадокс несоответствия ничтожно малых количеств поглощенной энергии с разительным биологическим эффектом с позиций *вероятностной модели* объясняется наличием различных биологических механизмов усиления первичных радиационных поражений, происходящих в живой системе непосредственно после облучения.

3.4. Гипотеза липидных радиотоксинов и цепных реакций

Эта гипотеза была разработана в конце 50-х годов прошлого столетия Б. Н. Тарусовым и Ю. Б. Кудряшовым на основании результатов экспериментальных исследований. Было показано, что под действием ионизирующей радиации в клетках печени уже в первые часы после облучения образуется т.н. «гемолитический фактор»- вещество липидной природы, который был назван авторами липидным радиотоксином (ЛРТ).

Это соединение представляет собой лабильный комплекс окисления некоторых продуктов метаболизма клетки: жирных кислот, альдегидов и кетонов, трудно поддающихся дальнейшей утилизации и существенно тормозящих процесс очищения клетки от вредных примесей. Более того, *ЛРТ* вызывает не только гемолиз (растворение красных кровяных телец-эритроцитов), но и другие реакции, характерные для лучевого поражения: торможение клеточного деления, нарушение кроветворения, повреждение хромосом и др. В связи с этим *ЛРТ* был признан *естественным радиомиметиком*, т.е. агентом, имитирующим биологическое действие ионизирующих излучений.

Гипотеза *липидных радиотоксинов* базируется на выдвинутой Б.Н. Тарусовым концепции о решающей роли в начальных процессах лучевого поражения цепных окислительных реакций свободнорадикального типа, наиболее подходящими для которых являются липиды. Так как последние представляют собой структурные элементы мембран, то их поражение ведет к нарушению регуляции метаболизма в клетке вплоть до ее гибели.

Возникновению цепных реакций, согласно этой концепции, способствует вызываемое облучением разрушение или ингибирование природных антиоксидантов (антиокислителей), которые в нормальных (необлученных) клетках предохраняют жировые компоненты клетки от самопроизвольного окисления.

Однако анализ результатов современных исследований не дает оснований для признания концепции *липидных радиотоксинов и цепных реакций* в качестве универсальной теории летального действия ионизирующих излучений на клетку.

В связи с этим гипотезу *липидных радиотоксинов и цепных реакций* следует рассматривать лишь как попытку объяснить одно из звеньев в сложной цепи комплекса реакций клетки на действие радиационного облучения.

3.5. Структурно - метаболическая теория

В основе структурно- метаболической теории, разработанной А.М. Кузиным в середине 60-х годов, лежит идея о том, что под действием ионизирующего излучения в клетке возникают не только чисто радиационно-химические повреждения, но при наличии

биохимических механизмов усиления, в организме синтезируются и высокореакционные продукты, приводящие к дополнительному повреждению биологически важных макромолекул и образованию низкомолекулярных токсичных метаболитов.

В рассматриваемой теории решающее значение придается не только и не столько радиационному поражению наследственных элементов ядерного происхождения, но и цитоплазматических структур, что приводит к нарушению нормального функционирования всей системы. Повреждение такой строго скоординированной системы в одном или нескольких звеньях приводит вследствие изменений в структурной организации мембран к нарушению сопряжения важных метаболических процессов в клетке:

инактивации (потере активности) ферментов, расстройству управляющих систем и другим тяжелым последствиям.

В качестве токсичных метаболитов особая роль, как и в предыдущей гипотезе, отводится *первичным радиотоксинам (ПРТ)*. Множество других «радиотоксинов», образующихся на поздних стадиях лучевого поражения, в отличие от *ПРТ* имеют в рамках этой гипотезы вторичное происхождение и не играют решающей роли в реализации последствий лучевого поражения. Предполагается, что *ПРТ* представляет собой комплекс веществ, близких по своим свойствам, но относящихся к различным классам химических соединений. Одни из них всегда существуют в клетке, но в меньшем количестве, другие образуются только после облучения.

По мнению автора, *структурно-метаболическая теория* является общей теорией действия радиации на живые системы, начиная от клеточного уровня и заканчивая высокоорганизованными многоклеточными организмами. Эта теория рассматривает механизмы поражающего действия сублетальных и летальных доз радиации и стимулирующего действия малых доз радиации. Она применима и при исследовании синергизма действия ионизирующей радиации с другими физическими и химическими факторами.

Структурно-метаболическая теория исходит из дискретного характера передачи энергии ионизирующих излучений молекулярным комплексам и компонентам клетки, возможного неравномерного распределения поглощенной энергии в облучаемой клетке или клетках, использует «*принцип попадания*» только в его строго физическом смысле.

Однако *структурно-метаболическая теория* не может быть признана универсальной теорией биологического действия излучения в силу ряда причин.

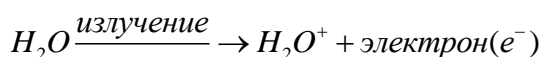
Прежде всего, потому что не определены количественные соотношения между накоплением *ПРТ* в клетке и степенью ее поражения, а сам по себе факт экспоненциального роста содержания *ПРТ* с увеличением дозы и времени, наблюдающийся на отдельных объектах, не может претендовать на какую либо однозначную интерпретацию.

Итак, мы рассмотрели гипотезы, теоретические предположения и концепции, имеющиеся в настоящее время для объяснения механизмов радиационного повреждения живых систем. Вместе с тем, ни одна из них не может претендовать на универсальность. Отсюда можно сделать заключение, что создание единой теории, радиационного эффекта - дело будущего, ибо оно непосредственно связано с познанием молекулярных основ жизни.

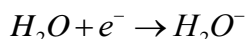
4. ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Как известно, поражение любого органа и ткани начинается с поражения его образующих клеток. Вместе с тем, известна особая роль жидких сред организма для поддержания его жизнедеятельности. Так, например, масса воды в теле человека составляет 65 %, а некоторые органы состоят из воды на 80%. Поэтому естественным было внимание радиобиологов к тем химическим процессам, которые развиваются в воде под воздействием ионизирующих излучений.

При облучении чистой (без примесей) воды молекулы ее будут ионизоваться. Потеряв при этом электрон, молекула воды становится положительным ионом:



Сталкиваясь с другой молекулой воды, электрон захватывается, образуя отрицательный ион



Образовавшиеся в результате этих реакций положительный и отрицательный ионы воды крайне неустойчивы и расщепляются с образованием свободных радикалов H^* и OH^* . Реакции идут по следующей схеме:

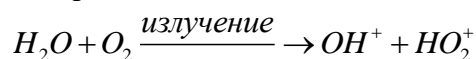


В этих обозначениях точка около химического символа означает, что это соединение или атом являются электрически нейтральными свободными радикалами. Положительный ион воды, захвативший электрон, переходит в возбужденное состояние и расщепляется с образованием свободных радикалов.

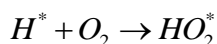


Необходимо отметить, что в одном случае радикалы могут образовываться достаточно далеко друг от друга, тогда как в другом - это расстояние существенно меньше. Подчеркнем, что радикал OH^* электронейтрален, поскольку число электронов в молекуле воды равно количеству атомов протонов в ядре кислорода и присоединенном атоме водорода.

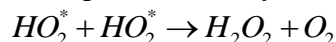
Второй радикал, возникающий в этой цепочке, - это атомарный водород. Этот радикал крайне неустойчив и в течение нескольких микросекунд переходит в более устойчивое состояние: образует молекулу водорода, соединяется с радикалом OH^* , образуя молекулу воды, передает электрон, другому атому, превращаясь в ион водорода H^* , или присоединяется, к какому-либо веществу, присутствующему в воде. Также неустойчив и радикал OH^* . Для перехода его в устойчивое состояние в этом радикале должна быть замещена одна свободная валентность, что проще всего достигается присоединением радикала, к какому-либо веществу, растворенному в воде. Если в воде растворен кислород, то наиболее вероятны следующие реакции:



Если в воде присутствует атомарный водород, то возможна другая реакция образования радикала HO_2^* .



Поскольку в жидких средах живого организма растворенный кислород присутствует в обязательном порядке, реакция образования радикала HO_2^* является, по-видимому, первым шагом преобразования энергии излучения в энергию химических реакций, протекающих в организме после облучения. Поскольку доказательств образования радикала HO_2^* в тканях организма нет, предполагают, что эти радикалы чрезвычайно быстро взаимодействуют друг с другом, с образованием перекиси водорода и молекулы кислорода



Если в воде растворено какое-либо вещество, гидропероксид HO_2^* как сильный окислитель отнимает у него электрон, превращаясь в ион $H_2O_2^-$ с последующим переходом его в перекись водорода по схеме:



Следует отметить, что перекись водорода образуется и в чистой воде (без растворенных веществ), но только в случае облучения излучением с высокой плотностью ионизации, например, тяжелыми заряженными частицами.

Этот эффект является, по-видимому, следствием того, что радикалы образуются в воде на близком расстоянии друг от друга и наиболее вероятной становится реакция их соединения



Таким образом, одним из существенных факторов воздействия излучения на жидкие среды (чистая вода или воде с растворенными веществами) является образование перекиси водорода и свободных радикалов, обеспечивающих протекание интенсивных окислительных химических реакций в облученном организме. В живых системах уловить и зафиксировать образование перекиси водорода трудно, поскольку имеющийся в клетках фермент *каталаза* разлагает перекись водорода сразу же после ее образования на воду и кислород. Схема протекания химических реакций в воде, в которой растворен кислород и какое-либо вещество, под действием редко ионизирующих (гамма-кванты) и плотно ионизирующих (тяжелые заряженные частицы) излучений приведена на рис. 4.1

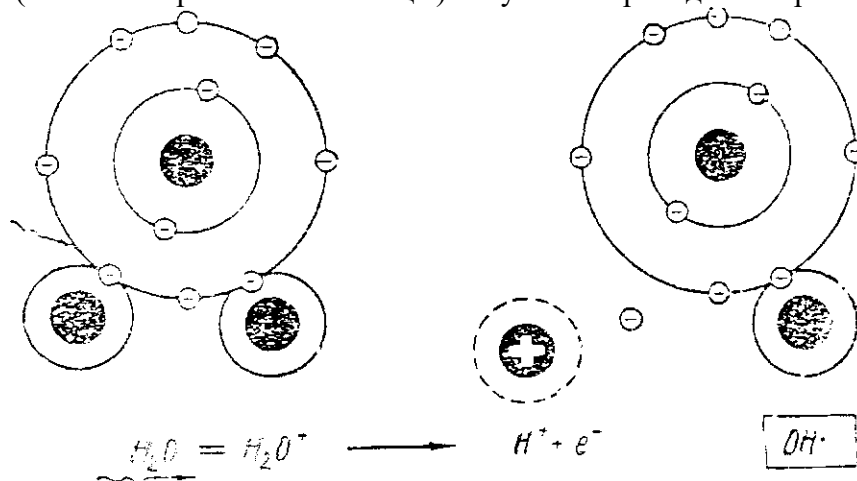
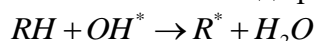


Рис. 4.1. Схема образования свободного радикала $OH\cdot$.

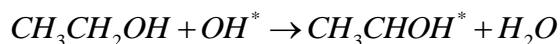
В молекуле воды один атом кислорода соединен с двумя атомами водорода. При ионизации от молекулы отщепляется один электрон и ион H_2O разлагается на протон и радикал $OH\cdot$.

Наличие свободных радикалов, составляющих одну из главных особенностей действия ионизирующих излучений на воду и жидкие среды, можно определить либо с помощью специфических химических реакций (например, реакции полимеризации), либо прямыми измерениями с использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

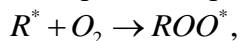
После завершения физико-химической стадии образования в воде свободных радикалов начинается химическая стадия последствий воздействия излучения на водные растворы вещества. Это, в основном, окислительные реакции (присоединение кислорода, отнятие водорода у молекулы вещества). Интерес биологов к этим реакциям состоит в том, что они могут носить цепной характер, приводящий к существенным изменениям свойств вещества, т.е. именно к тем последствиям, которые приводят к развитию в органах и тканях организма повреждений, идентифицируемых с проявлениями лучевой патологии. Принимая во внимание, что в воде растворены органические вещества, содержащие водородные связи, взаимодействие их с радикалами можно записать в виде реакции:



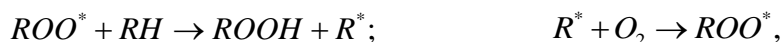
Отнятый у органического вещества атом водорода пошел на образование молекулы воды, а за счет несбалансированной валентности образовался радикал вещества. Если в воде растворено вещество типа спиртов (например, этиловый спирт), то реакцию можно записать следующим образом:



Если в жидкой среде присутствует молекулярный кислород (а в живых организмах именно так и обстоит дело), то дальнейшее развитие реакции идет по схеме:



образуя радикал перекиси растворенного вещества RO_2^* . Этот радикал, взаимодействуя с растворенным веществом, может снова приводить к образованию исходного радикала, включая в процесс еще одну молекулу вещества и молекулу кислорода. Схема реакции выглядит так:



И как видно из схемы, процесс может продолжаться, пока в растворе присутствуют вещество и кислород.

Для понимания негативного воздействия радиации на живые системы важно знать, как она действует на компоненты белков — аминокислоты, и на сами белки в целом. Экспериментами на растворах аминокислот вне живого организма было выяснено, что наиболее общее действие радиации на растворенные в воде аминокислоты состоит в отщеплении от них группы аммиака NH_3 дезаминирование. Однако практически для всех аминокислот этот процесс имеет место только при очень высоких дозах. Исключение составляет одна аминокислота - цистеин, для которой дезаминирование происходит при сравнительно небольших дозах радиации. Под влиянием двух свободных радикалов OH^* две сульфгидрильные группы (-SH), входящие в молекулу цистеина, окисляются (отдают водород), после чего между двумя атомами серы устанавливается связь и образуется новая аминокислота - цистин. Схема этой реакции приведена на рис.4. 2

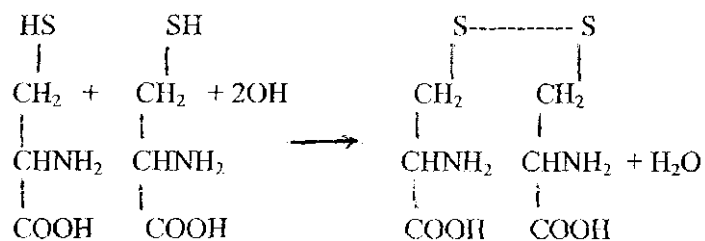


Рис. 4.2.

окисления

свободными радикалами OH

Схема реакции
цистеина

Обратим внимание на относительную легкость окислительной реакции сульфгидрильных групп, что имеет определенное значение для понимания роли химических превращений в процессах радиационного поражения биологических тканей. Важнейшую роль в воздействии радиации на биосистемы играют изменения белков. Следует так же отметить, что при огромном разнообразии белков общая структура их строения типична - это цепочки аминокислот, соединенных аминной ($-NH_2$) группой одной аминокислоты с карбоксильной группой другой ($=CH_2$) т.н. «пептидная связь».

Учитывая специфику воздействия радиации на белки, с одной стороны, и роль белков в существовании биологических объектов, с другой, представляется очень заманчивым предположить, что основной точкой приложения разрушительных воздействий радиации являются именно белки в биологическом объекте. Этот тезис приобретает еще большую привлекательность, если учесть, что ферменты, регулирующие большинство процессов, протекающих в организме, также относятся к белкам.

Этим интересом объясняется большое количество исследований по воздействию радиации на белки *in vitro*. В итоге было показано, что при относительно низкой концентрации белка в растворе и высоких дозах облучения изменения в белке можно приписать в первую очередь воздействию радикалов, возникающих при радиационном расщеплении воды. Показателем проявления этого эффекта может служить изменение физико-химических свойств белка, проявляющихся, в частности, в его денатурации. Следует отметить, что чувствительность ферментов к воздействию радиации выше, чем чувствительность других белков. Особенно чувствительными оказались ферменты, активность которых связана с наличием в их молекуле свободных сульфгидрильных групп (-SH). Их повреждение имело место уже при дозах 0,1 - 1,0 Гр. Эти ферменты катализируют дыхательные процессы в организме, в том числе процессы дыхания в клетках. Фермент, регулирующий механизм функционирования сократительного белка мышц миозина, также

относится к этой группе ферментов. Результаты этих исследований позволили специалистам сформулировать гипотезу о том, что радиационное поражение организма обусловлено повреждением ферментов, а именно, окислением их сульфгидрильных групп.

Такая ситуация приводит к нарушению регуляции в организме, обмена веществ и, в конечном итоге, к развитию лучевой болезни. Эта гипотеза была сформулирована американским биохимиком Э.Барроном. Однако при более тщательном рассмотрении выяснилось, что даже при значительных дозах радиационного облучения (летальных значений) количество окисленных сульфгидрильных групп будет незначительным по сравнению с общим числом таких соединений, и вряд ли можно будет ожидать развития неконтролируемых изменений в организме, адекватных лучевому заболеванию.

Кроме того, вследствие наличия в биологических жидкостях большого количества растворенных веществ в реакции окисления сульфгидрильных групп принимает участие гораздо меньшее количество радикалов, взаимодействующих с этими растворенными веществами.

Таким образом, дозы облучения, которые могли бы привести к значительному увеличению количества инактивированных ферментов с сульфгидрильными группами, должны быть очень велики, что никак не согласуется с теми дозами, при которых развивается летальная форма лучевой болезни. Отсюда, на первый взгляд, казалось бы, весьма содержательная теория Э. Баррона не может дать адекватного определения биохимической основы лучевого поражения организма.

Тем не менее, она принесла значительную пользу в понимании биохимических реакций, возникающих в жидких биологических средах, связанных, в частности, с радиационным гидролизом воды и с ролью образующихся в ней радикалов и растворенных веществ, в том числе и кислорода. Изменение скорости биохимических реакций, возможность управлять с помощью различных компонентов, находящихся в растворе, параметрами их протекания широко используются в настоящее время при проведении различных биохимических исследований, включая разработку защитных фармакохимических средств.

Для более полного понимания последствий радиационного воздействия на живые системы необходимо рассмотреть еще один механизм, связанный с нарушением структуры биологических молекул при радиационном облучении.

Как уже отмечалось выше, наряду с белками и ферментами, имеющими также белковую природу, основополагающую роль в поддержании жизнедеятельности организма играют нуклеиновые кислоты.

Не вдаваясь здесь в подробности и детальное описание состава, структуры и особенностей строения этих соединений, отметим только их определяющую роль в хранении и передаче наследственной информации, необходимой для формирования клеточных, тканевых, органных и системных составляющих живого организма. Основную роль при этом, как уже было отмечено выше, выполняет дезоксирибонуклеиновая кислота. Влияние на ДНК, ионизирующей радиации является ключевым моментом в изучении молекулярных механизмов радиационного поражения клетки.

Наиболее характерные эффекты радиации - это разрывы нитей ДНК. Причем они могут быть вызваны как прямым попаданием ионизирующей частицы в молекулу, так и радикалами, образованными в среде вследствие ионизации водного раствора.

Однако кроме разрывов, излучение способно вызывать и другие нарушения структуры ДНК. К таким нарушениям, в первую очередь, относятся т.н. сшивки, когда отдельные фрагменты молекулы соединяются друг с другом, образуя при этом не характерную для ДНК двунитевую структуру, а различные геометрические фигуры типа центральных и ацентрических колец.

В заключение следует отметить, что, как и в случае с инактивацией белковых молекул радикалами, характер реакций на облучение ДНК, находящейся в пробирке и в клетке, существенно различается, что вызвано, по всей вероятности, спецификой взаимодействия этого соединения с веществами, растворенными в жидких средах живого организма

5. ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Уже в конце XIX века, почти сразу же после открытия рентгеновского излучения и естественной радиоактивности, ознаменовавших эпоху исследования атомных свойств материи и использования атомной энергии, появились результаты, имеющие не менее важное значение для всего последующего периода развития научно-технического прогресса общества. Было обнаружено, что воздействие новых физических факторов - радиационных полей, на организм человека приводит к возникновению крайне серьезных последствий для его здоровья. Кроме того, было показано, что в зависимости от времени, характера воздействия, и его величины диапазон возникающих эффектов может быть чрезвычайно широк: от локальных и быстро исчезающих последствий до серьезных заболеваний, приводящих к смерти при очень большой дозе радиации. Необходимость выяснения причин и закономерностей проявления последствий облучения, разработки мер профилактики и защиты человека от воздействия радиации, определения границ и условий применимости источников радиоактивности в деятельности человека, привели к возникновению целого спектра фундаментальных и прикладных направлений в науке и технике (атомная и ядерная физика, дозиметрия, радиобиология, радиационная медицина).

Для того чтобы рассмотреть последовательно, хотя и бегло, все перечисленные научные дисциплины, построим дальнейшее изложение таким образом, чтобы можно было получить объем информации минимально необходимый для ориентирования в кругу тех вопросов, которые возникают в связи с проблемой обеспечения радиационной безопасности космических полетов.

Предметом нашего обсуждения, будет здоровье человека, которое должно сохраниться на приемлемом уровне после воздействия радиации во время полета на его организм, а также те характеристики, которые могут быть использованы в качестве меры нарушения здоровья. Для этих целей напомним определение здоровья, которое наиболее часто используются в настоящее время.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) здоровье- это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не, только как отсутствие болезней и физических дефектов. Другими словами, в определение здоровья входит в качестве неперемного условия возможность полноценно, активно, без всяких ограничений заниматься трудом и общественно полезной деятельностью. Следовательно, можно сделать вывод, что, в первом приближении, качественное и полное выполнение программы космического полета космонавтом эквивалентно поддержанию в допустимых пределах его здоровья в процессе проведения космического полета, по крайней мере, на достаточно стабильном уровне, который существовал во время включения его в состав экипажа.

5.1. Понятие нормы в состоянии здоровья человека

Существуют две категории, характеризующие стабильный уровень состояния организма.

1. Гомеостаз- специфическое для каждого организма сбалансированное взаимодействие всех систем, поддерживающее существование (основные функции, характеризующие его жизнедеятельность) организма в заданных для него пределах выполнения физиологических, психофизиологических, физических и других функций.

2. Адаптационный резерв, определяемый как способность систем организма и организма в целом изменять характер функционирования (на всех уровнях) таким образом, чтобы обеспечить поддержание его гомеостаза.

Адаптационные возможности организма можно рассматривать, как способность его адекватно реагировать (приспосабливаться) на изменение окружающих условий.

С использованием этих понятий можно определить категорию нормального состояния здоровья человека, как возможность поддержания гомеостаза в изменяющихся условиях среды обитания за счет адаптационных возможностей организма.

При этом, естественно, компенсация характеристик функционирования органа или системы механизмами адаптации (функционированием различных других систем организма, адекватным уровню воздействующего фактора) возможна только до определенной величины воздействия, после чего возникают аномалии в функционировании систем организма, приводящие, в принципе, к заболеванию. Такое состояние может быть купировано (приостановлено), компенсировано и восстановлено, либо процесс продолжает развиваться, усугубляя состояние организма.

Это обуславливает изменение, (ухудшение) состояния здоровья с последующим увеличением числа функций и проявлений, не выполнимых для индивидуума, ведет к дальнейшим нарушениям регуляции в организме, развитие которых увеличивает скорость течения болезни и, в конечном итоге, приводит к смерти.

5.2. Классификация эффектов радиационного поражения организма человека

Из приведенных определений здоровья можно сделать несколько существенных выводов.

Прежде всего, нарушение здоровья связано с нарушением гомеостаза, т.е. нормального функционирования систем организма (органов, составляющих основу этих систем) и с нарушением работоспособности, что является чрезвычайно важным показателем, как общего состояния организма, так и количественной характеристикой состояния здоровья человека. Следует подчеркнуть, что нарушение работоспособности может носить характер как физиологического, так и психологического отклонения от нормы, что соответствует радиационному воздействию на основные «физиологические» органы тела в первом случае, на нервную систему - во втором.

Рассмотрим подробнее классификацию и характерные признаки заболеваний, обусловленных лучевым воздействием.

Как уже отмечалось, эффекты, обусловленные радиационным воздействием, можно разделить на две основные категории: соматические, возникающие в самом облученном организме, и генетические (наследственные, проявляющиеся у потомков в виде различных генетических заболеваний).

Соматические эффекты - это те, которые проявляются непосредственно в органах и тканях облученного организма. Их можно подразделить на ранние (острые), поздние и отдаленные.

Ранние эффекты развиваются как в период лучевого воздействия, так и на протяжении нескольких недель после облучения. Если клинические проявления этих эффектов значительно выражены, то они могут представлять серьезную опасность для здоровья человека. К таким эффектам относятся: потеря аппетита, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, диарея и др.

К поздним эффектам относятся специфические проявления облучения, возникающие в облученном организме спустя несколько месяцев после облучения. К таким эффектам можно отнести, например, катаракту, возникновение которой может заметно снизить работоспособность космонавта и, таким образом, внести дополнительный риск в суммарный риск, связанный с облучением в процессе космического полета.

Отдаленные (стохастические) эффекты возникают спустя много лет после облучения. Как правило, они проявляются как в виде возникновения различных злокачественных новообразований, так и в виде нарушения функционирования некоторых жизненно важных систем организма (сердечно-сосудистой, центральной нервной, иммунной и т.д.).

Следует заметить, что для таких эффектов с увеличением амплитуды воздействия (дозы) возрастает вероятность возникновения эффекта, но тяжесть самого эффекта и характер его протекания от дозы не зависят. Эти эффекты не оказывают непосредственного влияния на

сохранность жизненных функций и работоспособность человека, в конкретном случае космонавта, совершающего длительный полет. Однако поскольку их влияние на уровень здоровья и на сохранение самой жизни в течение всего времени после завершения полета и даже всей профессиональной деятельности чрезвычайно велико, эти эффекты могут выступить как определяющие при решении вопросов радиационной безопасности космических полетов. Подчеркнем, что при долгосрочном планировании деятельности космонавта, в том числе и участия в очередном полете, учет риска, связанного с отдаленными эффектами, может играть определяющую роль при решении вопроса о включении его в состав экипажа. Генетические эффекты заключаются в радиационном повреждении зародышевых клеток, в результате образуются генетически неполноценные гаметы.

Дальнейшее развитие этих гамет может привести к гибели плода на любой стадии его развития или к рождению потомства с врожденными уродствами. Указанные аномалии развития могут проявиться как в первом, так и в последующих поколениях, нанося непоправимый вред состоянию здоровья (в широком смысле этого понятия) родителя. Следует отметить, что выраженность проявления вышеназванных форм лучевой патологии зависит от характера облучения, поскольку различные репарационные процессы могут оказывать компенсирующее или сглаживающее воздействие на последствия облучения, что может привести к ограничению возникновения лучевой болезни.

Это относится, в первую очередь, к детерминированным эффектам. В другом случае, по отношению к стохастическим эффектам, с современной точки зрения, режим набора дозы не имеет существенного значения. Это связано с концепцией линейного, «беспорогового» характера зависимости эффекта от дозы облучения.

Рассмотрим три вида облучения в условиях космического полета: -однократное (острое) облучение солнечными космическими лучами, продолжительность которого может достигать нескольких суток при общем облучении тела космонавта, но с возможным значительным перепадом по глубине,

-длительное хроническое облучение галактическими космическими лучами, практически непрерывное в течение всего полета и с относительно небольшим перепадом по глубине тела, - острое повторное на фоне хронического, связанное с повторным воздействием солнечных космических лучей, а также регулярное дробное, обусловленное спецификой облучения в радиационных поясах Земли в котором реализуется основная доля дозы от этого источника космической радиации. (Подробнее о характере облучения в космосе можно прочитать в кн. Л.И. Мирошниченко и В.М. Петрова Динамика радиационных условий в космосе. Атомиздат, Москва, 1978.)

Не вдаваясь в подробности влияния этих типов облучения на закономерности формирования и развития лучевого поражения организма космонавта, отметим, что эти особенности облучения в космическом полете находят определенное выражение в структуре норм радиационной безопасности космических полетов.

5.3. Ранние проявления радиационного поражения -острая лучевая болезнь

Рассмотрим подробнее основные признаки и проявления ближайших лучевых эффектов, основным из которых является наиболее выраженная форма лучевой патологии - острая лучевая болезнь (ОЛБ).

Для ОЛБ характерна определенная последовательность протекания во времени с характерными особенностями каждого этапа заболевания и пропорциональная зависимость тяжести заболевания от дозы облучения.

Наиболее ранним проявлением лучевой патологии, обусловленным острым однократным воздействием, является первичная реакция. Можно предположить, что такая реакция является результатом функциональных нервно-регуляторных нарушений в облученном организме.

Реакции, перечисленные выше (см. стр. 48), могут влиять как на состояние здоровья космонавта, так и существенным образом проявляться в виде нарушения его физической и

психической работоспособности. Это приводит к уменьшению надежности выполнения программы полета, с одной стороны, и увеличению полетного риска, с другой. Наиболее яркими проявлениями первичной лучевой реакции могут быть: потеря аппетита, тошнота, рвота, нарушение сна, утомляемость, апатия, головокружение. Кроме того, перечисленные симптомы могут существенно повлиять на переносимость воздействия кратковременных факторов космического полета: вибрацию, ударные перегрузки и др.

Ясно, что некоторые из этих реакций в условиях активной деятельности космонавта (например, при выходе в скафандре в открытый космос) могут быть сопряжены с исключительно высоким уровнем риска. Вместе с тем в зависимости от дозы облучения эти реакции могут проявляться через очень короткий интервал времени, измеряемый десятками минут. Поэтому столь важен постоянный контроль уровней облучения космонавтов, особенно при выполнении ими ответственных работ, связанных с требованием высокого уровня работоспособности и с минимальной защитой. По клиническим проявлениям различают четыре степени тяжести первичной лучевой реакции (ПЛР).

Реакция первой степени - симптомы общей реакции единичны и выражены незначительно (небольшая слабость, головная боль, снижение аппетита, легкое головокружение и т.д.).

Реакция второй степени - наличие симптомов, приводящих к некоторому снижению работоспособности в течение первых суток: общая слабость, стойкая тошнота, однократная рвота, выраженное снижение аппетита, обонятельные и вкусовые извращения, головная боль, головокружение, нарушение сна и т.п.

Реакция третьей степени - наличие симптомов, вызывающих выраженное нарушение работоспособности в первые сутки после облучения: сильная общая слабость, отсутствие аппетита, резкая тошнота, многократная рвота, апатия, выраженное извращение вкуса и обоняния, резкое головокружение, сильная головная боль. Бессонница или сонливость.

Реакция четвертой степени - проявляющиеся симптомы, присущие реакции третьей степени; кроме того, развивающийся понос, озноб, судороги, прострация.

Вероятность, время возникновения, продолжительность и тяжесть симптомов зависят в основном от дозы облучения и индивидуальных различий в радиочувствительности организма.

Приведем некоторые данные, иллюстрирующие высказанные положения и дающие представление о масштабах протекающих процессов.

На Рис 5.1 представлена вероятность (частота) проявления первичной реакции у людей в зависимости от дозы острого облучения и времени, прошедшего после экспозиции. Как видно из графика, эта вероятность резко нарастает при дозах, превышающих 1 Гр

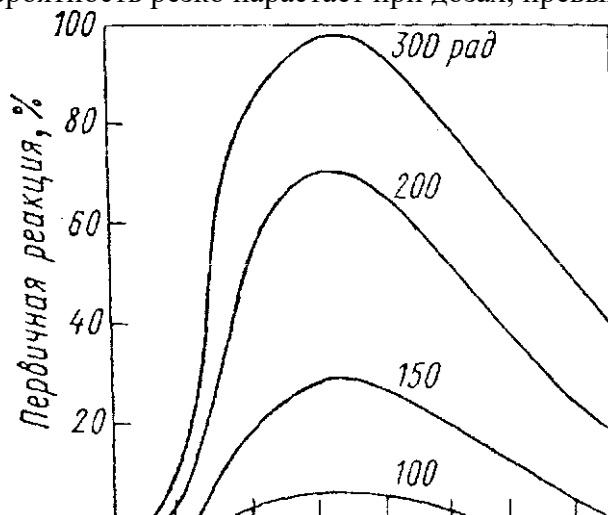


Рис. 5.1. Частота проявления первичной лучевой реакции (ПЛР) у людей в зависимости от дозы острого облучения

Подчеркнем, что временной ход этой величины имеет специфическую форму кривой с максимумом, который реализуется через 6 - 7 часов после облучения практически во всем диапазоне рассмотренных значений доз. Такое поведение кривой, по-видимому, связано с индивидуальным разбросом радиочувствительности организма.

На рис 5.2. приведена в явном виде зависимость вероятности проявления первичной реакции от дозы острого облучения всего тела. Этот график не противоречит данным, приведенным рис. 5.1. Видно, что при дозе 1 Гр вероятность реакции $\sim 3\%$, тогда как при дозе 3 Гр - достигает 100 %. Характер облучения также влияет на частоту проявления и вид первичных реакций.

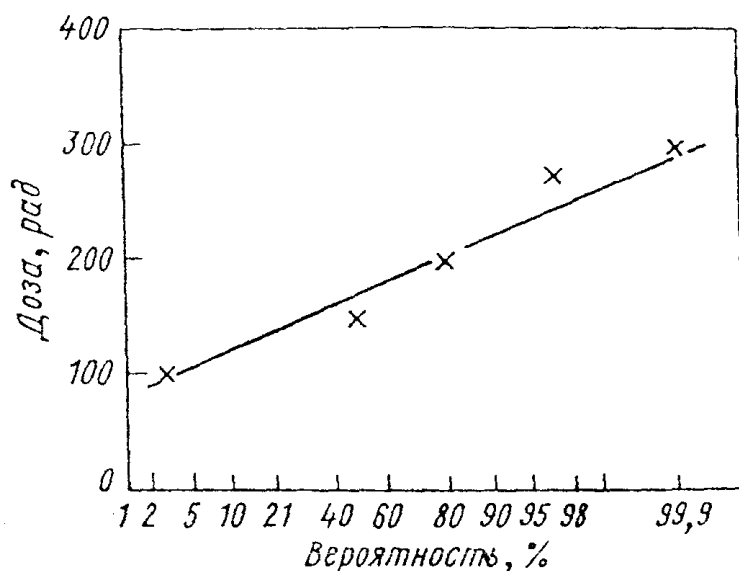


Рис. 5.2. Зависимость вероятности проявления симптомов первичной лучевой реакции у людей от дозы острого облучения

На рис. 5.3. приведен характер зависимости этой величины от суммарной дозы облучения, накопленной при остром и фракционированном воздействии. Из рисунка видно, что частота первичных реакций при одинаковой дозе в 2,5 - 3 раза меньше в случае фракционированного облучения. При этом картина нарастания частоты и типа первичных реакций также отличается от острого облучения. Однако в случае фракционированного облучения сохранялась вполне определенная последовательность возникновения лучевых реакций. Сначала возникали общая слабость, потеря аппетита и повышенная утомляемость. Затем по мере накопления дозы эти симптомы сменились тошнотой, головными болями, головокружением и рвотой.

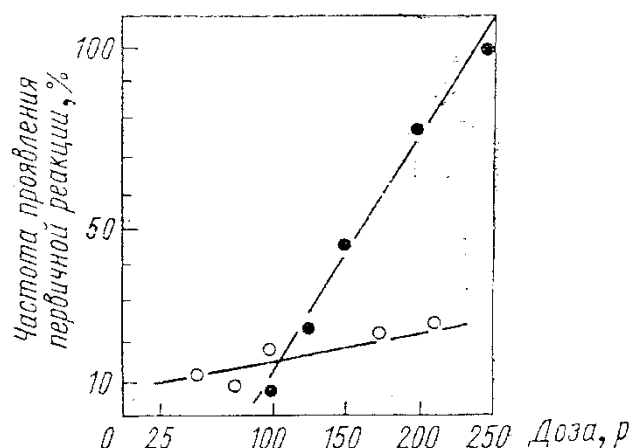


Рис. 5.3. Зависимость развития первичной лучевой реакции (ПЛР) от дозы облучения. ○ - острое; ● - фракционированное облучение

Из имеющейся информации по фракционированному облучению (в частности, полученной в радиологических клиниках) следует, что при таком характере облучения симптомы лучевого поражения и первичные реакции при одинаковых дозах выражены гораздо слабее. При этом симптомы лучевого поражения развиваются медленнее и выражены тем слабее, чем меньше мощность дозы облучения или чем меньше разовая доза при фракционированном облучении

Острое облучение и вызванные им радиационные последствия наиболее показательны с точки зрения различных проявлений лучевого поражения. Для более ясного представления зависимости характеристик этого поражения от дозы, приведем данные, систематизированные в табл. 5.1

Как видно из приведенной таблицы, при дозах общего острого облучения, превышающих 2 Гр., возможно развитие лучевой болезни.

Как показал анализ обширных данных, полученных в случаях радиационных аварий и других случаях массивного облучения больших групп людей, при развитии лучевой болезни основному поражению подвергаются кроветворная, центральная нервная системы и желудочно-кишечный тракт.

Не вдаваясь в детальную клиническую картину течения острой лучевой болезни (ОЛБ), отметим, что ее протекание не подчиняется определенным закономерностям. После периода ПЛР наступает некоторый латентный период временного благополучия, который в зависимости от дозы облучения может продолжаться от двух недель до месяца. В этот период развиваются изменения неврологического характера и накапливаются изменения в системе кроветворения, четко прослеживаемые в показателях периферической крови облученного субъекта. Для этого периода, определяемого как разгар лучевой болезни, характерен симптомокомплекс, заключающийся в следующих проявлениях: развивается общая слабость, повышается температура тела, возможна реакция кожи в виде эритемы и даже некроз, эпиляция, кровоизлияния в тканях.

Нетяжелая форма лучевой болезни может сопровождаться функциональными изменениями со стороны нервной системы, а тяжелая - органическими изменениями. В этот период отмечается подавление гемопоэза, т.е. значительное снижение концентрации основных форменных элементов крови, обеспечивающих возможность поддержания жизнедеятельности основных систем организма. При значительных дозах облучения это снижение может носить угрожающий для жизни характер. На фоне указанных изменений резко нарушается статус защитных систем организма, вследствие чего развиваются инфекционные осложнения. И тогда дальнейший ход заболевания протекает по типу сепсиса. Исход ОЛБ зависит от многих факторов: от характера и величины радиационного

воздействия на человека, от своевременности и эффективности принятых лечебных мер, от индивидуальных особенностей организма, включая его статус на момент облучения.

При благоприятном стечении указанных обстоятельств, активной и обоснованной терапии, выздоровление от ОЛБ возможно даже при уровне острого облучения в 4,0-6,0 Гр. Вместе с тем при отсутствии целенаправленного лечения возможны летальные исходы при дозах облучения ~2,5 Гр. Для определения степени тяжести ОЛБ было проведено сопоставление хода заболевания с уровнями облучения. На основе полученных наиболее значимых статистических данных, установлена следующая классификация этой патологии: облучение в дозах 1,0-2,5 Гр приводит к I степени ОЛБ; облучение в дозах 2,5 - 4,0 Гр. приводит ко II степени ОЛБ; облучение в дозах 4,0 - 10,0 Гр приводит к III степени ОЛБ;

Таблица 5.1 Вероятные эффекты острого общего облучения человека в разных дозах

Доза (сГр)	Вероятный эффект
0-50	Никаких видимых нарушений, за исключением, возможно, незначительных изменений крови
50- 100	Тошнота и рвота в течение первых суток у 5-10 % облученных; чувство утомления, но без существенного нарушения работоспособности
100-150	Признаки ПЛР в тяжелой форме имеют место у 20% людей, смертельных исходов не ожидается;
150-200	Выраженные ПЛР и средней тяжести острая лучевая болезнь у 30%-50% людей в течение первых суток, Отмечаются смертельные исходы в 1%-5% случаев;
250-300	ШТР почти у всех облученных с первого дня, лучевая болезнь обнаруживается у 100%. Около 20% смертельных исходов в течение 2-6 недель после облучения (без лечения);
300-500	ПЛР у всех облученных с первого дня, лучевая болезнь имеет место у 100% людей. Около 50% смертельных исходов в течение месяца после облучения (без лечения);
450-500	ПЛР у всех облученных в первые 4 часа, у всех облученных имеет место острая лучевая болезнь. До 100 % смертельных исходов, если отсутствует лечение;
1000	ПЛР у всех облученных в первые 1-2 часа. Никто не выживает от лучевой болезни (без лечения)
5000	Почти немедленно наступает полное изнеможение. Все облученные погибают в течение недели

В дополнение к рассмотренной выше классификации ОЛБ полезно ат материалы о некоторых возможных ближайших радиационных проявлениях определяющих устойчивость организма и работоспособность космонавта, зависимости от дозы острого облучения по мере ее увеличения.

Диапазон доз 15-25 сГр является пограничным диапазоном, ниже которой не выявляются никакие клинически обнаруживаемые симптомы поражения. При этих дозах отмечается лишь достоверное снижение концентрации лимфоцитов и увеличивается лабильность числа лейкоцитов, которая может продолжаться течение нескольких лет. Эти

изменения могут быть выявлены только в результате эпидемиологического обследования больших контингентов людей. Считается, что повреждения организма при этих дозах не происходит, указанные изменения носят скорее временный регуляторный характер.

В интервале доз 25-50 сГр в единичных случаях (1-5%) развивается первичная лучевая реакция в выраженной форме. Отмечаются начальные признаки угнетения костномозгового кроветворения: уменьшается концентрация лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, относительное число лимфоцитов снижается на 25%. Серьезные повреждения отсутствуют.

За первоначальным в первые часы лейкоцитозом и последующим снижением числа лейкоцитов в дальнейшем наблюдаются длительные в течение 3-х лет колебания их числа.

В диапазоне 50-100 сГр первичная лучевая реакция в острой форме имеет место у 5-10% индивидуумов. Отмечается умеренная аплазия костного мозга, происходит дальнейшее снижение концентрации лейкоцитов и тромбоцитов крови до 60-70%. Число лимфоцитов снижается вдвое.

Изменения достаточно стабильны. Лимфопения (дефицит лимфоцитов) в граничном значении дозы наблюдается снижение гемоглобина (высокомолекулярного белка - основного содержимого эритроцитов). При облучении в дозах 100-150 сГр признаки ПЛР в тяжелой форме имеют место у 19-20% людей. Особенно страдают клетки костного мозга и крови. Эритроидный (дающий начало популяции красных кровяных телец эритроцитов, выполняющих функции переносчиков кислорода) и миелоидный (предшественники других форменных элементов крови) ростки снижены в 3-4 раза. Концентрация лимфоцитов (клеток, выполняющих функции защиты организма от инородных белков - антител) в крови уменьшается в 2 раза. Отмечаются единичные смертные случаи (<1%).

Экспериментальные исследования, проведенные на уровне целого организма и на клеточном уровне, показали, что облучение в дозе, превышающей 100 сГр, вызывает снижение устойчивости к инфекции (снижается фагоцитарная и бактерицидная активность лейкоцитов) и изменение ряда показателей иммунитета. Имеет место снижение скорости миграции лимфоцитов.

Облучение в диапазоне 150-200 сГр приводит к выраженным первичным лучевым реакциям и средней тяжести острой лучевой болезни у 30%-50% людей. Лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в крови) достигает 10%-30%, лимфопения (снижение концентрации лимфоцитов) до 6%-12%, тромбоцитопения (снижение количества клеток, ответственных за свертываемость крови) 10%-20% от нормы. Число эритроцитов оказывается сниженным до 60%. Отмечаются смертельные исходы в 1%-5% случаев.

При дозах 200-250 сГр лучевая болезнь имеет место у 100% людей. Наблюдается аплазия костного мозга, резко выраженная лейкопения, включая лимфопению, нейтропению и эозинопению. Кроме того, отмечают тромбоцитопению с выраженными геморрагическими проявлениями и аплазию. При этом вероятность летального исхода достигает 5-20%.

При массивных радиационных воздействиях (более 10 Гр) ОЛБ носит характер преимущественного поражения других ведущих систем организма - сначала желудочно-кишечного тракта до 50,0 Гр, а при больших дозах - и центральной нервной системы (ЦНС). Последние две формы ОБЛ реализуются в виде чрезвычайно тяжелых проявлений описанных выше лучевых реакций и практически однозначно приводят к гибели облученного индивидуума.

При неравномерном во времени облучении проявления последствий радиационного воздействия в основном совпадают с таковыми, специфическими, для однократного, острого облучения, однако дозы, при которых эти проявления совпадают, могут быть в несколько раз выше доз при остром облучении. Различие это определяется характеристиками воздействия и возможностями репарационных процессов в облученном организме частично компенсировать нарушения в различных органах, вызванные их облучением, до момента последующего радиационного воздействия.

5.4 Хроническое облучение организма человека (стохастический эффект)

Представленные выше материалы, относящиеся к острому однократному облучению в различных дозах, явились основой для нормирования радиационного воздействия на космонавтов на ранних этапах для кратковременных полетов.

По мере увеличения длительности полетов возникла необходимость учитывать изменение устойчивости организма в процессе полета к относительно кратковременным стохастически распределенным во времени воздействиям протонов при солнечных протонных событиях (СПС) на фоне хронического облучения от детерминированных источников радиационной опасности. Учет изменения устойчивости проводился на основе модели формирования радиационного поражения с учетом восстановительных процессов в организме и в системе кроветворения. Именно этот подход был применен в последующие годы при регламентации нормативных уровней радиации для длительных полетов. При этом дополнительно учитывалось, что:

- при суммарных дозах стандартного излучения 70-100 сГр и мощности дозы менее 20 сГр в год, отсутствуют клинические проявления лучевого заболевания даже со стороны наиболее поражаемых органов и систем;
- при суммарных дозах стандартного излучения порядка 100-150 сГр и мощности дозы 20-50 сГр/год у 20%-30 % лиц могут возникать нечетко выраженные проявления заболевания. Сроки формирования синдрома затягиваются до 2-5 лет от начала облучения. Симптомы лучевого повреждения выражены слабо;
- при суммарных дозах в пределах 150-400 сГр и более и мощности

Остановимся коротко на последствиях хронического облучения. Как правило, оно отличается небольшим значением мощности дозы, воздействующей непрерывно или с незначительными перерывами, в дозах более 100 сГр в год у 80%-90% лиц развивается клинический синдром хронической лучевой болезни с вовлечением в реакцию большинства органов и систем. Формирование синдрома происходит в течение первых двух лет. Имеют место серьезные сдвиги в центральной нервной и сердечнососудистой системе, определяющие существенное снижение работоспособности человека. Нарушения, требующие госпитализации по клиническим показаниям, весьма ограничены и встречаются в единичных случаях, когда мощности репарационных механизмов недостаточно, чтобы нивелировать даже те незначительные нарушения, которые обусловлены этой «малой» мощностью дозы.

Достаточно большой объем материалов наблюдения за людьми, профессионально облучающихся в малых дозах, позволил определить особенности протекания этого типа патологии.

Приведем основные характеристики этой формы лучевого поражения организма.

В зависимости от величины накопленной дозы и интервала времени, в течение которого эта доза накоплена, различают три группы форм хронической лучевой болезни.

Первая группа (дозы 0,3 - 0,5 Зв за 5 - 10 лет). Наблюдаются только сдвиги в функциональных характеристиках отдельных органов и систем, выявляемые только при специальных клинико-физиологических обследованиях.

Вторая группа (дозы 0,5 - 1,5 Зв за 10 - 15 лет). В этом случае проявления хронической лучевой болезни носят форму таких нарушений гомеостаза, как вегето-сосудистая неустойчивость с проявлениями нейроциркуляторной дистонии гипотонического типа. Возможны нарушения секреторной функции желудка на фоне резкого угнетения. Следует подчеркнуть, что перечисленные изменения функциональных характеристик систем организма нарастают в случае продолжения хронического облучения, и эта тенденция сохраняется в течение 2-5 лет после прекращения хронического облучения.

Третья группа (дозы 1,5 - 4,0 Зв и более за 20 лет). Облучение в таких дозах приводит к дальнейшему нарастанию стойких изменений в функционировании основных регуляторных систем и ведущих органов, что приводит к выраженным нарушениям нормального функционирования организма в целом. Развивается астенический синдром, проявляющийся в снижении функциональных возможностей высших отделов ЦНС.

Появляются признаки недостаточности функциональных возможностей сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем, имеют место стойкие и выраженные изменения. Общий симптомокомплекс свидетельствует о выраженном нарушении работоспособности индивидуума, а перечисленные изменения функциональных возможностей основных систем, ответственных за поддержание гомеостаза, свидетельствуют об истощении адаптационного резерва этих систем и снижении устойчивости организма.

Отметим также, что клинический диагноз хронической формы лучевой болезни должен отражать период развития, ведущий клинический синдром и степень тяжести заболевания, что имеет очень большое значение при определении необходимых лечебных мероприятий. Несмотря на нечеткое разграничение форм клинической лучевой болезни, необходимо все же привести развернутые характеристики этого типа лучевой патологии. Первая степень. Характерным является клинический синдром начальных не резко выраженных, преимущественно нервно-регуляторных нарушений в деятельности различных органов и систем (особенно сердечно-сосудистой), наличие нестойкой умеренной лейкопении и реже тромбоцитопении.

Вторая степень. Характеризуется дальнейшим углублением регуляторных нарушений с появлением признаков отчетливой функциональной недостаточности, особенно пищеварительных желез, сердечно-сосудистой и нервной систем. На фоне этих сдвигов выявляются анатомические повреждения наиболее радио-чувствительных тканей и структур: измененное гипопластическое состояние кроветворения, изменения в функциональных характеристиках центральной нервной системы, а также нарушения некоторых обменных процессов.

Третья степень. Возникают признаки существенного преобладания деструктивных процессов кроветворения (анемия), развиваются атрофические процессы в слизистой желудочно-кишечного тракта и дистрофические изменения в относительно резистентных органах - по типу рассеянного энцефаломиелоза.

При тяжелой степени поражения вследствие ослабления общего иммунитета возможны инфекционно-септические осложнения.

Наблюдаются отчетливо выраженные признаки геморрагического синдрома, циркуляторные расстройства.

Подчеркнем, что оценка степени лучевой болезни осуществляется на основе совместного анализа развивающейся тяжести патологических изменений и времени их наступления и, как правило, в последующем не пересматривается.

В заключение скажем несколько слов о лечении клинической лучевой болезни. Основное требование при этом - исключение дальнейшего облучения пациента.

Кроме того, при диагностике второй и особенно третьей степени заболевания необходимо применять терапию тех неспецифических реакций, которые возникают как следствие функциональной недостаточности различных критических органов или систем.

Существенным является применение общеукрепляющих процедур и лечебных средств, активизирующих восстановительные процессы в организме и стимулирующих процессы нормализации продуктивности различных органов в условиях их централизованной и системной регуляции. При правильной стратегии применения указанных действий и исключении в течение года облучения в большинстве случаев наступает стойкое улучшение состояния пациента по показателю этого типа патологии. Однако при этом не следует забывать о повышении радиационного риска, связанного с накоплением суммарной дозы облучения и возрастанием вероятности развития отдаленных стохастических эффектов.

При нормировании радиационных нагрузок необходимо дополнительно учитывать возможные неблагоприятные эффекты, которые могут приводить к снижению уровня здоровья, а также общий радиационный риск в течение жизни.

5.5 Отдаленные эффекты, риск их возникновения и тяжесть протекания болезни

Из возможных неблагоприятных отдаленных радиационных последствий, во-первых, следует определить возможное увеличение возрастных коэффициентов смертности и увеличение общего риска гибели за оставшийся период жизни от всех причин, а также оценить возможное сокращение средней продолжительности жизни, во-вторых, оценить увеличение риска развития опухолевых заболеваний и возможной смертности по этой причине за весь период жизни космонавтов. В качестве обобщенного дозиметрического функционала в этом случае в условиях неравномерного характера распределения доз по различным органам тела может быть принята эффективная эквивалентная доза, рекомендованная МКРЗ и нормами радиационной безопасности на Земле, принятыми в настоящее время в России. Эта доза определяется на основе выражения: $D_{эф.экв} = \sum \omega_m D_m$ по данным о средней эквивалентной дозе в различных органах и тканях D_m с учетом тканевых весовых множителей ω_m , определяющих относительную вероятность развития опухолей рассматриваемых тканей при равномерном облучении всего тела.

Суммарную вероятность развития опухолей и смертности от них можно также определить на основе расчетных данных о дозовых нагрузках на отдельные органы и ткани, материалов, представленных в радиобиологической литературе о вероятности выхода опухолей в различных органах в расчете на единицу дозы.

Из других отдаленных неблагоприятных последствий, определяющих возможное снижение уровня здоровья и работоспособности космонавтов к концу профессиональной деятельности в результате длительного облучения, можно отметить:

- развитие нарушений в сердечно-сосудистой системе, поскольку ее состояние в значительной степени определяет самочувствие человека и нарушения, которые вносят существенный вклад в общую структуру смертности;
- развитие отдаленных нарушений в системе кроветворения;
- формирование нарушений в центральной нервной системе (ЦНС), обуславливающих увеличение вероятности развития астенического синдрома, при котором отмечаются признаки существенного снижения работоспособности человека;
- формирование помутнений в хрусталике и развитие катаракт в отдаленном периоде.

Вместе с тем в настоящее время пересмотрен подход к установлению коэффициентов риска, связанных с развитием отдаленных стохастических эффектов, вызванных в теле человека радиационным воздействием. Это было связано, в первую очередь, с результатами анализа характера развития канцерогенных образований в органах тела людей японской когорты, а также данными, полученными по отдаленным последствиям у персонала, облучавшегося в первые годы использования ядерной энергии дозами порядка одного зиверта (Зв) в год. Прежде всего, были установлены соответствующие количественные данные для наиболее радиочувствительных органов тела человека. Далее были установлены взвешивающие коэффициенты, позволяющие сопоставлять вероятности возникновения индуцированного рака при одинаковых дозах облучения этих органов.

В результате этого анализа в качестве основной дозиметрической единицы, применяемой при оценке радиационного риска, принята эффективная доза, определяемая как сумма эквивалентных доз в выделенных критических органах с учетом соответствующих взвешивающих коэффициентов.

Дальнейший анализ показал, что в ряде случаев необходимо принимать во внимание влияние на состояние здоровья человека негативных отдаленных эффектов, вызванных облучением не только в виде канцерогенных проявлений, но и вызывающих нарушения нормального функционирования ряда ведущих систем организма.

В частности систем, ответственных за поддержание гомеостаза и нормального функционирования сердечно-сосудистой, центральной нервной, иммунной и других систем. В этом случае, по-видимому, сохранит свое значение дозиметрический функционал

в виде эквивалентной дозы в данном органе или ткани. Поэтому необходимо иметь в виду, что для диагностики лучевого поражения организма и прогнозирования последствий облучения необходима детальная дозиметрическая картина радиационного воздействия с определением не только средних значений доз по телу, но и соответствующих значений доз в основных органах и тканях тела.

Таким образом, в предыдущих разделах были рассмотрены различные проявления радиационного поражения организма человека. При этом обсуждение характера соматических повреждений сопровождалось количественными данными радиационного воздействия, что позволяет получить представление о дозиметрических показателях тяжести радиационного поражения и понять, какие требования к радиационному контролю на сегодняшний день являются необходимыми для диагностики.

Рассмотрим основные принципы нормирования радиационного облучения.

6. НОРМИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ (основные принципы)

Известное буквально с первых шагов использования понятия радиоактивности неблагоприятное воздействие излучения на организм человека побудило необходимость принятия специальных защитных мер, направленных на снижение последствий этого воздействия.

Поскольку амплитуда неблагоприятного эффекта определяется в конечном итоге количеством энергии излучения, переданной облученному организму (дозой), и особенностями распределения этой энергии в облученных тканях (качеством), естественно, что мероприятия по снижению отрицательных последствий направлены на ограничение этих факторов. Если записать выражение для эквивалентной дозы в виде интеграла:

$$H = K \int_0^T \frac{dP}{dt(\delta, t)} * Q(\delta, t) dt, \quad (6.1)$$

где $\frac{dP}{dt(\delta, t)}$ - мощность дозы облучения δ в момент t ; $Q(\delta, t)$ - значение коэффициента качества излучения в тех же условиях; T - длительность экспозиции; K - коэффициент перевода в единицы эквивалентной дозы (Зв), то легко видеть, что существует несколько путей осуществления защитных мероприятий.

К ним относятся: снижение мощности дозы за счет увеличения толщины защиты δ , что широко применяется для обеспечения безопасности при проектировании различных наземных ядерных устройств.

Необходимо отметить, что при этом следует учитывать характер влияния применяемой защиты на коэффициент качества Q , исключая возможное увеличение произведения, $\frac{dP}{dt} \cdot Q$ из-за изменения спектра излучения за защитой ограничение времени экспозиции T , которое обеспечивало бы соответствующую длительность рабочего дня или эвакуацию облучаемых лиц из зон повышенного уровня мощности дозы в случае различных радиационных аварий.

В принципе, в большинстве случаев можно снизить мощность дозы до фоновых значений, окружив мощной защитой из вещества источник радиации или сократив время пребывания персонала в непосредственной близости от источника облучения. Однако здесь начинает играть роль экономический фактор - стоимость защиты и других мероприятий, направленных на обеспечение радиационной безопасности. В большинстве случаев стоимость защиты, обеспечивающая снижение мощности дозы до фоновых значений, оказывается столь высокой, что теряется выгода использования радиационных технологий. Учитывая социальную значимость таких технологий в энергетике и других областях их применения, Международная комиссия радиационной защиты (МКРЗ) сформулировала основной принцип создания систем безопасности, основанных на ограничении дозы облучения индивидуумов и популяции, - принцип ALARA. Этот принцип определяет снижение доз облучения индивидуумов до уровней настолько низких, насколько это разумно достижимо (As Low As Reasonably Achievable). При этом в понятие "разумно достижимо" вкладывается смысл соотношения полезности от использования данной технологии, связанной с облучением индивидуумов и социально-экономический ущерб, обусловленный негативными последствиями облучения.

6.1 Нормирование как основной принцип создания системы радиационной безопасности

Принцип ALARA был сформулирован для наземных объектов, главным образом для нормирования радиационного облучения для лиц, занятых в атомной промышленности, где

основными типами воздействующих излучений являются электромагнитная радиация и нейтроны в широком энергетическом диапазоне - от десятков кэВ до единиц МэВ в первом случае и от эВ до десятков МэВ - во втором. Характерной особенностью этих излучений является относительно малый глубинный перепад и коэффициент качества QF (quality factor), близкий к единице для электромагнитных излучений и большие значения QF (до 20) в случае облучения нейтронами. Удобной формой ограничения радиационного воздействия на организм оказалось установление дозовых лимитов, позволяющее ограничивать суммарное радиационное воздействие на различные категории населения с учетом реализующегося в среднем последствия этого воздействия.

Вместе с тем одним из ведущих показателей наносимого облучением вреда определен радиационный риск, как величина, наилучшим образом соответствующая стохастической природе проявления радиационных эффектов у человека и позволяющая получать оценки вреда, в наибольшей степени соответствующие наблюдаемым проявлениям облучения. Отметим, что для реализации принципа ALARA в качестве параметра, по которому осуществляется поиск оптимального значения ограничиваемой величины, не обязательно использовать дозу облучения. С равным успехом может быть использован любой функционал от радиационного поля, характеризующий возможный радиационный ущерб. Однако в наземных приложениях обычно используют эквивалентную дозу как величину, традиционно применяемую в практике обеспечения радиационной безопасности.

Если внимательно проанализировать смысловой аспект принципа ALARA, то становится ясно, что суть этого принципа заключается в оптимизации функции потерь, под которой в широком смысле этого слова понимают ущерб, наносимый воздействием радиации. Вторым компонентом, участвующим в процедуре оптимизации, являются затраты, расходуемые на обеспечение радиационной безопасности. Производной величиной, вытекающей из этого процесса оптимизации, является обоснованные, приемлемые гарантии радиационной безопасности индивидуумов.

Рассмотрим в общем виде процедуру такого анализа, исходя из известного положения, что увеличение толщины защиты от излучения позволяет, в принципе, снизить дозу облучения до любых сколь угодно малых значений.

Обозначим величину, характеризующую радиационное воздействие, например, дозу через E , а затраты на снижение дозы, т.е. на увеличение уровня безопасности, через S . Ясно, что при уменьшении защищенности (а следовательно, затрат) увеличивается E , а вместе с ней радиационный риск. Можно предположить, что при определенных затратах S уровню воздействия E соответствует вполне определенный уровень потерь D , который отражает увеличение вероятности смерти, ущерба здоровью и т.д.

Следовательно, S и D являются функциями величины E . Выразив в одинаковых единицах (например, в денежных) $D(E)$ и $S(E)$, можно оценить стоимость потерь и затрат $D(E)+S(E)$ при любом значении величины E .

Таким образом, эта сумма характеризует все затраты, связанные с обеспечением радиационной безопасности в космосе.

Поскольку S и D есть функции величины E , используемой для оценки уровня опасности, естественно считать, что минимум суммы $S(E)+D(E)$ совпадает с социально приемлемым значением характеристики воздействия E_{opt} , который может быть использован в качестве критерия безопасности.

Этот вывод справедлив для нормальной, невозмущенной ситуации, когда социально приемлемая величина E определяется на основе анализа усредненных характеристик рассматриваемых величин. При экзотических ситуациях, например при радиационных авариях, этот вывод может нарушаться. В этом случае для обеспечения безопасности человека могут быть использованы критерии, в меньшей степени учитывающие пользу и направленные на сохранение жизни людей. Однако и в такой ситуации принцип "польза-затраты" может быть использован, но необходимо проверить соблюдение двух условий.

1. Оптимальное значение величины E_{opt} не должно превышать установленного ее предельного значения:

$$E_{opt} \leq E_{пред.} \quad (6.2)$$

2. Достигается ли объективная польза? Если выразить в одинаковых единицах $S(E)$; $D(E)$; затраты на деятельность по достижению цели, приносящую прибыль, обозначить P , саму прибыль обозначить V , то польза D в этих единицах определится условием :

$$B = V - P - [S(E) + D(E)] > 0 \quad (6.3)$$

Естественно считать, что при нормальных условиях в диапазоне значений E вблизи E_{opt} V и P изменяются слабо и их можно принять постоянными. Тогда условие оптимальности соотношения "польза-затраты" имеет следующий вид:

$$\frac{dD}{dE} = - \frac{dS}{dE} \quad (6.4.)$$

Таким образом, при известных функциях $S(E)$ и $D(E)$ можно количественно определить оптимальное значение величины, характеризующей уровень опасности, и ограничивающие условия для проектирования системы радиационной безопасности при космическом полете. Для создания этой системы важнейшее значение имеют нормы радиационной безопасности (НРБ), дающие количественное выражение гарантированному уровню безопасности космонавтов. Поскольку завышенные значения норматива вызывают бесполезное увеличение веса защиты (а следовательно, затрат), чрезвычайно важно увеличивать точность оценки радиационной опасности и улучшать критерии радиационной безопасности.

Подчеркнем в заключение еще раз, что в качестве функционала поля излучения, характеризующего эффект радиационного воздействия может быть не только доза (поглощенная или эквивалентная), но и любая другая величина, адекватно характеризующая неблагоприятные последствия облучения.

6.2. Основные эффекты ионизирующей радиации

Наиболее широко в современной радиационной гигиене, включающей радиационную безопасность, используют для оценок неблагоприятных последствий облучения стохастическую величину - "радиационный риск". Рассмотрим более подробно смысловое содержание этой величины, имея в виду, что радиационный риск должен давать меру вредных эффектов, обусловленных данным радиационным воздействием на организм человека. Естественно, что это понятие базируется на детальном анализе неблагоприятных эффектов, вызываемых в организме действием радиации и проявляющихся в течение всего периода времени после облучения от ближайшего момента облучения и до конца жизни человека.

Отмечается, что эти эффекты могут быть соматическими (т.е. проявляющимися у самого облученного лица) и наследственными (если они проявляются у его потомства). Соматические эффекты, в свою очередь, могут быть:

- нестохастическими (детерминированными), для которых тяжесть поражения зависит от дозы и поэтому может существовать пороговое значение дозы, ниже

которого данные эффекты не наблюдаются;

- стохастическими, для которых отсутствует пороговое значение дозы, а вероятность их появления (а не столько их тяжесть) является функцией дозы.

Основным видом стохастических эффектов являются злокачественные новообразования, которые обуславливают главный соматический риск облучения в небольшой дозе. Наследственные эффекты также относят к категории стохастических, что должно вносить определенный вклад в оценку радиационного риска.

Вместе с тем в качестве основного определения, характеризующего тяжесть неблагоприятных проявлений облучения, введено понятие "вред", которое определяется для какой-либо группы лиц как "математическое ожидание вреда", вызываемого облучением, причем принимают во внимание не только вероятность возникновения каждого вредного эффекта, но и степень его тяжести. Амплитуда радиационного воздействия традиционно оценивается значением эквивалентной дозы, определяемой энергией, переданной ткани, и качеством излучения, зависящим от линейной передачи энергии. Если обозначить вероятность i -го эффекта через p_i , степень его тяжести определить взвешивающим фактором g_i , и предположить, что при дозах облучения характерных для стохастических эффектов, значения p_i достаточно малы, то вред для здоровья G в группе лиц численностью P дается соотношением:

$$G = P \sum_i p_i g_i \quad (6.5)$$

Обратим внимание, что понятие вреда, введенное таким образом, характеризует радиационную опасность в среднем для группы облученных лиц, для которой может быть использована дозиметрическая характеристика - коллективная доза S , определяемая как:

$$S = \sum_j H_j \cdot P_j \quad (6.6)$$

где j - число подгрупп лиц с близкими условиями облучения; H_j , -эквивалентная доза на все тело или учитываемый орган каждого из P_j членов j -й подгруппы.

Если при оценках вреда существует пропорциональность между H и p_j и если g_j , не зависит от H , то вред G будет пропорционален коллективной дозе S .

При условии линейной зависимости стохастических эффектов коэффициент пропорциональности между G и S называют коэффициентом риска k (риск на единицу эквивалентной дозы):

$$G = k \cdot S \quad (6.7)$$

Таким образом, указанный подход, неявно устанавливает правило оценки вреда через некоторую величину, носящую характер вероятности наступления факта неблагоприятного эффекта, и значение коллективной дозы, трактуя ее далее, по существу, как радиационный риск (максимальный, средний и т.д.). Уточнение касается того, что рекомендуется для стохастических эффектов (а только для них и выполняется условие применимости данного подхода) устанавливать в качестве норматива предел эквивалентной дозы, основанный на суммарном риске при облучении всех тканей.

Кроме того, поскольку вред наносится в первую очередь здоровью, считается, что в принципе вклад в эквивалентную дозу от всех источников следует рассматривать в совокупности для оценки вероятности вреда, вызванного и нестохастическими эффектами.

Именно средний риск (характеризующий радиационный вред) сравнивают с риском других профессий для выбора его приемлемого значения.

Как видно из приведенного анализа, четкое определение понятий "радиационный риск" и "вред" отсутствуют. Поэтому в дальнейшем были предприняты усилия к снятию этой неопределенности. В частности, выдвинут более четкий критерий-смертность, как следствие облучения индивидуума. Тогда радиационный риск в результате облучения определяется вероятностью того, что оно может вызвать смертельную форму рака. При всей привлекательности и четкости формулирования и количественного выражения этой величины отмечается три недостатка такого критерия:

- не учитывает все виды не смертельных повреждений, болезней и устойчивого нарушения трудоспособности;
- не учитывает "субъективную" оценку риска, вызванную отсроченным проявлением стохастических радиационных эффектов;
- использование только показателя смертности не позволяет оценить сокращение продолжительности жизни, вызванное облучением, что делает его неоднозначным в применении к различным возрастным группам.

В последующем была предпринята попытка ввести общий индекс вреда на основе оценки профессионального риска в единицах потерянной продолжительности жизни или потерянного здоровья в зависимости от профессионального травматизма, от заболеваний, связанных с условиями труда кроме, ионизирующих излучений и включая ионизирующие излучения.

Другими словами, предпринимается попытка оценки "конкурирующих рисков" от различных неблагоприятных проявлений воздействия окружающей среды на индивидуумов. Вместе с тем, необходимость более четкого определения понятия "радиационный риск" привела к принятию МКРЗ следующих основных эффектов, вызываемых облучением:

повреждение (damage) - это некоторая степень вредного изменения (например, для клеток какого-либо органа), но не обязательно вредного для облученного индивидуума.

вред (harm) - термин, используемый для выделения клинически наблюдаемых вредных эффектов, проявляющихся у индивидуумов (соматические) или у их потомков (наследственные эффекты).

ущерб (detriment) - комплексное понятие, объединяющее вероятность, степень тяжести (силу) и время проявления вреда.

В развитие изложенной выше концепции ущерба предлагается использовать взвешивающие факторы для оценки значимости нарушения здоровья, установив для смертельного исхода значение такого фактора равным единице и меньшим для остальных эффектов. Подчеркнем, что для индивидуума также может быть определен ущерб в виде произведения вероятности вредного эффекта и меры (фактора) серьезности последствий для него от этого эффекта. Общий ущерб для индивидуума может быть определен суммой "дифференциальных" ущербов и нормировки на единицу всех взвешивающих факторов.

Как видно из предыдущего изложения, понятие "радиационный риск" определено недостаточно четко и в основном используется как величина, дающая вероятность наступления вредного стохастического эффекта облучения индивидуума (в основном летальный канцерогенез).

Однако в повседневной практике определения опасности понятие "риск" обычно употребляют как характеристику и вероятности наступления эффекта, и оценку его тяжести.

С этой точки зрения заслуживает внимания предложение рассматривать "риск" как многомерную векторную величину, компоненты которой включают оценки вероятности различных исходов и их характер по степени тяжести проявления. Однако введение такого понятия требует в настоящее время значительных усилий в плане его формализации и разработки концептуальной основы его применения.

Поскольку понятие риск является вероятностным, оно основывается на эффектах, проявляющихся у некоторой выборки (популяции) облученных лиц, и должно учитывать временное распределение различных неблагоприятных проявлений последствий облучения с учетом методов, применяемых в демографии и эпидемиологии. В интересах более четкого понимания методологии оценки радиационного риска предполагается использовать понятие "скорость вероятности смерти" (death probability rate) вместо используемого в этих дисциплинах понятия "скорости смертности" (mortality rate).

Причина в данном особом случае заключается в том, что эти скорости вероятности смерти (dP/dt) будут интегрироваться, и полученный интеграл, по сути дела, является определенной за время жизни вероятностью смерти, отнесенной к среднему индивидууму, что лучше, чем оценка в единицах "наблюдавшиеся или ожидаемые количества смертей на 10^5 членов популяции".

С учетом изложенного, вводятся две количественно определяемые компоненты риска:

P_i - вероятность каждого вредного эффекта i . Эффект должен быть специфическим, т.е. летальный или излечимый рак, тяжелый наследственный вред и т.д.;

W_i последствия, если эффект наступил. Последствия могут быть описаны различными способами, указывающими тяжесть эффекта и его распределение во времени.

С использованием этих величин математическое ожидание последствий, идентичное среднему последствию, дается выражением:

$$W_i = \sum P_i W_i \quad (6.8)$$

когда усреднение уместно, величина которого используется иногда в попытке выразить значение "риска" простым единичным измерением. Для большой популяции N математическое ожидание близко к ожидаемому результату, пока индивидуальная вероятность ущерба p очень мала.

Если возможные последствия для каждого индивидуума составляют $w=1$, т.е. учитывается один вид ущерба, это выражение будет иметь вид:

$$W = N \cdot w = N \cdot (p \cdot w) = N \cdot p. \quad (6.9)$$

Однако, как видно из выражения (6.9) учет только одного вида вреда ($w=1$) маскирует двухкомпонентность введенного выше определения вреда. В свете изложенного основным фактором, характеризующим риск, рекомендуется «вероятность смерти», тогда как остальные проявления вредного воздействия радиации могут быть использованы для некоторого изменения полученных оценок.

Если принять в качестве основного показателя ущерба от облучения риск смерти по причине радиационного воздействия, возникает задача определения этого дополнительного риска. Его удобно выразить в виде размерной величины, определяемой в "процентах на Зиверт". Естественно, что общая вероятность смерти остается равной 100%, но при этом изменяется распределение вероятных случаев смерти в течение жизни.

Другими словами, появление дополнительного источника риска смерти (облучение) при заданном возрасте индивидуума вызывает приращение скорости вероятности смерти, если он жив в этом возрасте (т.е. имеет выражение условной плотности вероятности). Известно, что общая условная скорость вероятности смерти от всех возможных причин для среднего индивидуума (т.е. индивидуум жив в данный момент в возрасте "и") обычно задается уравнением Гомперца - Макета:

$$G_o(u) = A \cdot \exp(B \cdot u) + C, \quad (6.10)$$

где u возраст, A, B, C параметры, определяемые из демографических таблиц. Известный характер облучения позволяет добавить условный, зависящий от источника воздействия член, учитывающий увеличение скорости вероятности смерти dp/du по отношению к фоновой скорости, что приводит к выражению

$$G(u) = G_o(u) + dp/du \quad (6.11)$$

Однако для оценки общей дополнительной вероятности смерти за жизнь должна использоваться безусловная дополнительная скорость вероятности смерти dr/du , учитывая ее значения при каждом возрасте u .

Эта величина dr/du получается как произведение условной вероятности выживания, модифицированной дополнительным риском $S(T, u)$ (зависящим от возраста T , при котором было облучение, и пола)

$$dr/du = S(T, u) \cdot dp/du, \quad (6.12)$$

где: T - возраст, для которого рассчитывается dr/du , т.е. возраст, когда имело место облучение. В случае пролонгированного облучения T -возраст в момент его начала.

С учетом введенных положений дополнительная пожизненная вероятность смерти R , т.е. радиационный риск в случае облучения или начала облучения в возрасте u и в момент T может быть рассчитана по соотношению:

$$R = \int_T^{\infty} \frac{dr}{du} du \quad (6.13)$$

Имея безусловную добавочную скорость вероятности смерти для всех возрастов и нормальную остаточную продолжительность жизни как функцию возраста, можно рассчитать среднее сокращение продолжительности жизни ΔT в случае смерти от радиации. В принципе сокращение продолжительности жизни может быть связано не только с летальным исходом от воздействия радиации, но и с различными неспецифическими заболеваниями, стимулированными этим воздействием. Потерянное в результате заболевания время переводится на время сокращения предстоящей жизни путем умножения на соответствующий переводной коэффициент χ . Система таких коэффициентов $\{\chi_i\}$ для различных заболеваний должна быть установлена экспертным путем.

Две величины: дополнительная вероятность пожизненной смерти R и среднее сокращение продолжительности жизни ΔT по причине смерти от радиации обуславливают минимум информации для выражения дополнительного радиационного риска.

С использованием введенных ранее величин и их выражений сокращение продолжительности жизни ΔT дается соотношением

$$\Delta T = \int_T^{\infty} u \frac{dr}{du} du \quad (6.14)$$

Естественно, что в приведенных оценках возможны различные выражения для использованных величин в зависимости от пола субъектов, начального возраста и других условий.

Итогом рассмотренных положений в применении к проблеме радиационной безопасности наземных объектов могут быть следующие выводы:

радиационный риск - это величина, дающая вероятностную оценку степени опасности, учитывающую как вероятность наступления эффекта, так и его тяжесть;

оценки радиационного риска основываются на сравнении степени опасности от облучения с проявлениями опасности от других вредных факторов;

основной компонентой радиационного риска является смерть, вызванная последствиями облучения, вероятность которой отлична от нуля в течение всего оставшегося после облучения времени жизни; ущерб, нанесенный индивидууму облучением, может быть оценен сокращением продолжительности жизни, связанным с радиационной смертью.

В случае "рискового" рассмотрения радиационной опасности основными факторами, ее обуславливающими, являются стохастические отдаленные эффекты (канцерогенез и наследственный фактор), проявляющиеся в течение описываемого после облучения времени жизни.

Подчеркнем, что в рамках "наземного" подхода к обеспечению радиационной безопасности, отличные от риска смерти проявления облучения в большей мере учитываются при оценке ущерба, как факторы, модифицирующие оценку опасности, выражаемую вероятностью вызванной облучением смерти.

Возникает основной вопрос, связанный с оценкой риска, - какова связь между дозой облучения и эффектом? Причем под эффектом понимается вероятность развития летального исхода.

Естественно, поскольку до настоящего времени четкая завершенная теория возникновения злокачественных опухолей отсутствует основой для получения количественных оценок этой вероятности служат материалы санитарно - эпидемиологических наблюдений. Периодическое уточнение результатов этих наблюдений и появление дополнительных данных приведет к регулярному пересмотру рекомендуемых соотношений между дозой и вероятностью развития рака.

Таким образом, улучшение нашего понимания точности оценки опасности в терминах "риска" связано с повышением статистической обоснованности соотношения доза-эффект

6.3. Сопоставление принципов радиационного нормирования для наземных и космических условий

Как отмечалось в предыдущих разделах, нормирование облучения человека является одним из наиболее мощных средств обеспечения радиационной безопасности. С этой точки зрения можно утверждать, что основной принцип (принцип нормирования) уменьшения неблагоприятных последствий облучения путем ограничения амплитуды радиационного воздействия на человека, является общим для всех случаев, связанных с радиационноопасной профессиональной деятельностью. Не вызывает также сомнений и общность принципа ALARA, который базируется на комбинации общепринятой на сегодня концепций беспорогового характера отдаленных проявлений радиационного воздействия с принципом оптимизации "польза-риск", характерным для любой целенаправленной человеческой деятельности (назовем его принципом установления лимитов по ограничению последствий радиационного воздействия).

Следующий принцип, также широко применяемый при обеспечении радиационной безопасности, заключается в ограничении на социально- приемлемом уровне биологического эффекта, вызываемого облучением, и определении в рамках принятой взаимосвязи

дозиметрическая величина - радиобиологический эффект", значений этой дозиметрической величины адекватных регламентированным уровнем эффекта. Приведем

формализованное изложение этих положений, узаконенное в виде Норм радиационной безопасности НРБ-99.

Для обеспечения радиационной безопасности при нормальной эксплуатации необходимо руководствоваться следующими основными принципами:

- не превышение допустимых пределов индивидуальных доз облучения граждан от всех источников ионизирующего излучения (принцип нормирования);
- запрещение всех видов деятельности по использованию источников ионизирующего излучения, при которых полученная для человека и общества польза не превышает риск возможного вреда, причиненного дополнительным к естественному радиационному фону облучением (принцип обоснования);
- поддержание на возможно низком и достижимом уровне с учетом экономических и социальных факторов индивидуальных доз облучения и числа облучаемых лиц при использовании любого источника ионизирующего излучения (принцип оптимизации).

При этом отмечается, что для расчета вероятностных потерь и обоснования расходов на радиационную защиту при реализации принципа оптимизации принимается, что облучение в коллективной дозе в 1 чел-Зв приводит к потере 1 чел-года жизни населения.

Дадим некоторый комментарий к изложенным положениям с учетом специфики обеспечения радиационной безопасности населения в наземных условиях. Обратим внимание на то, что хотя в большинстве случаев ограничиваются индивидуальные уровни облучения, оценки проявлений соотносятся с эффектами, наблюдаемыми в среднем в достаточно большой выборке индивидуумов (принцип усредненных оценок). Этот подход представляется оправданным в связи со стохастической природой радиобиологических проявлений облучения. Естественно, что эти проявления реализуются тем точнее, чем больше выборка облучаемых индивидуумов.

Поэтому можно характеризовать радиационную составляющую среды их обитания предельно допустимыми уровнями мощности дозы, ориентируясь на значительное усреднение суммарного воздействия за длительные периоды (профессиональная деятельность, этап жизни и т.д.). Верхнее граничное допустимое значение облучения субпопуляции определяется значением допустимых индивидуальных доз, установленных для данной категории людей.

Принцип обоснования соотносит пользу от деятельности, связанной с источниками ионизирующих излучений, с возможным вредом, обусловленным дополнительным к естественному радиационному фону облучением. Именно ограничение техногенной компоненты и составляет регулируемую долю облучения в этом принципе.

Напомним, что при современных космических полетах доля техногенной компоненты при облучении космонавтов пренебрежимо мала или отсутствует совсем. В этой связи меняется содержание данного принципа, поскольку при космической деятельности ионизирующее излучение не является следствием использования каких-либо процессов с применением ядерных технологий, а является мощным естественным фактором радиационной опасности для человека при осуществлении космической деятельности.

Если в наземных условиях запрещение радиационно-опасной деятельности выражается, как правило, в удалении источника излучения из технологического цикла, то при космической деятельности удаление источников космической радиации невозможно. Отметим, что как в космическом пространстве, так и в наземных условиях возможны разнообразные формы облучения человека. Оно может быть острым, пролонгированным, хроническим, смешанным и однородным, изотропным и направленным, равномерным и неравномерным и т.д. Вместе с тем появляется необходимость адекватной оценки радиобиологических проявлений, возникающих в организме после облучения, и обеспечения возможности сопоставления ожидаемых последствий.

Эта проблема решается в рамках принципа сведения проявлений сложного, неоднородного во времени и пространстве смешанного облучения к адекватному стандартному радиационному воздействию, под которым понимается острое однократное облучение рентгеновским или гамма-излучением с энергией 250 к

Будем называть его принципом адекватного воздействия. К принципам, используемым при обеспечении радиационной безопасности, можно отнести способ ограничения неблагоприятных последствий - стохастические, отдаленные эффекты ограничиваются уровнем радиационного риска, а детерминированные эффекты - ограничением однократного воздействия на уровне, исключающем развитие этих эффектов у облученного индивидуума. Использование такого принципа ограничения уровня радиационной опасности (принцип разделения критериев радиационной опасности), вносит, на наш взгляд, ненужную двойственность в восприятие последствий облучения, как неблагоприятного фактора, создающего угрозу здоровью и жизни индивидуума.

Естественно, этот дуализм отражает различные биологические и физиологические пути реализации исхода радиационного воздействия на организм человека. Однако если встать на позицию оценки неблагоприятного последствия облучения как единого фактора, характеризующего, например, увеличение вероятности его гибели (по любой причине, вызванной облучением), становится ясной нелогичность введения различных величин (доза, радиационный риск) для оценки общего исхода.

Можно увеличивать перечень методических приемов, действий и мероприятий, используемых для снижения уровня радиационной опасности (например, защита веществом и временем экспозиции, дозиметрический контроль, управление облучением и т.д.), но, по-видимому, эти категории не могут быть отнесены к «принципам».

Рассмотрим, как реализуются упомянутые выше принципы в приложении к проблеме радиационной безопасности космических полетов. Для этого перечислим основные особенности радиационного воздействия в космосе в сравнении с «земными». При этом будем исходить из основного положения - физическим агентом, инициирующим радиационное повреждение биологического объекта, является энергия излучения, переданная облученному объекту. Особенности радиационного воздействия можно определить следующим образом:

- источники излучения таковы, что радиационные поля присутствуют всюду вне защищенной области пространства (например, вне отсеков космического аппарата), а состав и энергетические спектры их таковы, что проникающая способность излучения может существенно превышать размеры тела человека, но при этом существует значительный (в несколько раз) перепад доз от поверхности к органам, расположенным в глубине тела;
- пространственно-временные характеристики излучения таковы, что в космическом полете реализуются все формы радиационного воздействия
- от хронического до острого;
- амплитуда воздействия в зависимости от условий полета и степени защищенности может варьировать от безопасных уровней (сравнимых с отдаленными категориями населения, проживающего в районах с повышенным радиационным фоном) до абсолютно летальных;
- проблема создания защиты от излучения, которая требует, как правило, значительных весовых ресурсов космического аппарата и не обеспечивает снижение уровней радиации до фоновых значений, характерных для земных условий;
- невозможность (обусловленная в большинстве случаев экономическими соображениями) прекратить облучение космонавтов до выполнения намеченной программы полета.

Отмеченные особенности могут оказывать значительное влияние на характер реализации перечисленных принципов при обеспечении радиационной безопасности в космосе.

Естественно, что традиционный принцип уменьшения уровня радиационной опасности путем ограничения дозы облучения традиционно перешел из наземной практики в космическую. Однако необходимость более гибкого критерия, учитывающего отмеченные выше особенности радиационных условий в космосе, привела к введению дополнительной величины в категорию критериев. В российских нормах регламентированы для разных длительностей полета не только дозы, но и значения радиационного риска, а также двумерная классификация радиационной обстановки, основанная на оценке мощности дозы и текущего значения радиационного риска

В дальнейших разработках нормативов возможен еще больший акцент в установлении норм в терминах радиационного риска (в широком смысле), учитывая как непосредственное воздействие на организм, так и косвенные пути возрастания вероятности неблагоприятного исхода полета по причине воздействия космической радиации. Отметим, что основная дозиметрическая величина - поглощенная доза, в будущем, может заменена формируемой в рамках биодозиметрии более подходящая мерой вызванных радиацией изменений в облученном биологическом объекте, количеством и качеством цитогенетических повреждений в различных органах и тканях.

Такой подход к оценке радиационной опасности в значительной степени удовлетворяет принципу адекватного описания воздействия. Он может служить основой для космического применения, поскольку специфика облучения в космосе создает значительные трудности в оценках радиационной нагрузки на различные органы и ткани и тем самым не позволяет с необходимой точностью оценивать рекомендуемую МКРЗ дозиметрическую величину - эффективную дозу.

В текущий период времени, и, по-видимому, в ближайшем будущем количество людей, занятых космической деятельностью, будет относительно невелико. Поэтому для оценки характера и масштаба радиационной опасности основную роль играет индивидуальная характеристика воздействия и ожидаемых эффектов.

Этот факт можно также отнести к некоторым особенностям реализации принципов обеспечения радиационной безопасности в космическом полете. Естественно, что для космического полета чрезвычайно важно выполнение принципа ALARA, тем более, что, как отмечалось выше, обеспечить защиту, снижающую дозу космических лучей до характерных для наземных условий значений, практически невозможно. Конкретная реализация этого принципа должна разрабатываться для каждой космической программы.

Социальная, экономическая значимость выполняемой программы становится ведущим фактором и в космической реализации принципа обоснования. Невозможность исключить облучение космонавтов или снизить уровни их облучения до минимальных, характерных для "земных" условий значений модифицирует космический вариант принципа обоснования следующим образом: "в связи с невозможностью исключить облучение космонавтов во время их профессиональной деятельности или снизить уровни облучения до характерных для наземных условий фоновых значений, необходимо обеспечить высокую эффективность и пользу космической деятельности для человечества, реализующую необходимый уровень соотношения польза-риск".

Дополнительным учитываемым фактором должно являться ограничение риска на максимальном, приемлемом для общества и космонавта уровне.

Анализ изложенных выше положений показывает, что некоторое различие реализации принципов обеспечения радиационной безопасности на Земле и в космосе нельзя назвать принципиальным. Оно обусловлено особенностями облучения космонавтов и сложностями (в том числе и экономическими) создания защиты экипажа с максимальной эффективностью и минимальным коэффициентом запаса, связанными с недостаточностью наших сегодняшних знаний по ряду ключевых проблем, составляющих фундамент радиационной безопасности космических полетов.

7. РАДИАЦИОННЫЙ РИСК - ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ВЕЛИЧИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ И НОРМИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ

7.1. Определение риска

Необходимость ужесточения требований радиационной безопасности в космосе и недостаточность для этих целей знаний в некоторых областях космической радиобиологии предопределяет необходимость развития следующих направлений исследований, составляющих научно-методологическую основу принципов оценки радиационной опасности, базирующуюся на концепции радиационного риска:

экспериментальное исследование ближайших и отдаленных эффектов воздействия на биологические объекты тяжелых заряженных частиц; изучение соматических эффектов, вызываемых острым облучением (аварийные ситуации);

исследование закономерностей радиационного поражения при комбинированном воздействии факторов космического полета; математическое моделирование радиобиологических эффектов; разработка биологических методов и средств управления радиационным риском;

дальнейшая разработка радиобиологических основ контроля и прогноза радиационного воздействия в космосе;

изучение реакций человека на воздействие ионизирующей радиации в наземных аварийных ситуациях, при рентгенорадиотерапии, или в условиях космического полета.

При разработке концепции радиационной опасности и методов расчета радиационного риска для космических полетов, необходимо в частности учитывать:

сложный по составу и качеству спектр воздействующих источников ионизирующих излучений;

соматические эффекты и нарушение работоспособности, вызванные ионизирующей радиацией;

восстановительные процессы в организме, поскольку имеет место длительный характер облучения от разных источников ионизирующих излучений с различной мощностью дозы;

различный характер распределения дозы по телу от различных источников излучений в космическом пространстве и на борту корабля;

изменение радиочувствительности организма в процессе полета, поскольку радиационное воздействие имеет место на различных этапах адаптированности организма к нерадиационным факторам полета (невесомость, психологический стресс, гипомагнитная среда и др.).

Рассмотрим смысловое содержание основной величины "радиационный риск", которая используется для оценки опасности. Эта величина должна давать меру вредных эффектов, обусловленных некоторым определенным радиационным воздействием на организм. С этой точки зрения важно проанализировать смысловые акценты, вкладываемые в это понятие и возможные его модификации, связанные с особенностями применения в целях оценки радиационной опасности в космическом полете.

С учетом рассмотренных выше концептуальных, научных и методических сторон вероятностной оценки поражения организма ионизирующими излучениями можно предложить следующее определение радиационного риска, предполагая, что эта величина, прежде всего, должна способствовать решению проблемы обеспечения радиационной безопасности.

Радиационный риск - это количественная мера радиационной опасности, определяемая увеличением вероятности смерти индивидуума в течение рассматриваемого отрезка времени, обусловленной специфическими последствиями облучения, проявляющимися на всех уровнях организации: от клеточного до организменного, в течение всего рассматриваемого периода.

Наряду с радиационным риском неблагоприятные последствия могут быть связаны с нанесением ущерба здоровью человека. В качестве меры этого ущерба может быть выбрано обусловленное облучением сокращение продолжительности предстоящей жизни также случайной величины.

Рассмотрим эти чрезвычайно важные для оценки возможных последствий облучения и установления количественных нормативов безопасности две величины: обобщенный индивидуальный риск R_i и обобщенный ущерб здоровью G_i . Первый дает суммарную вероятность смерти за установленное время T и определяется выражением

$$R_i(a, H_E) = \int_0^{\infty} \Phi(a+t, H_E) [h_c(t, H_E) + kh_s(t, H_E)] dt, \quad (7.1)$$

где t - время, отсчитываемое от момента облучения индивидуума в возрасте " a "; h_c и h_s плотность "чистых" вероятностей смерти и заболевания, обусловленных данным воздействием; $\Phi(a+t)$ вероятность человеку в возрасте " a " дожить до возраста $a+t$ при отсутствии радиационного воздействия. $\Phi(a+t)$ определяется через вероятность $H(t)$ индивидуума дожить до заданного момента времени и число равно отношению $H(a+t)/H(a)$. Коэффициент k сопоставляет риск смерти и заболеваний, так что выражение во всех скобках в (7.1) можно рассматривать как обобщенную плотность вероятности смерти к моменту 1: после облучения индивидуума дозой H_E (по существу, как некоторый эквивалент выражения (7.1) Под обобщенным ущербом здоровью понимают математическое ожидание сокращения предстоящей жизни T .

С использованием введенных выше обозначений оно определится выражением

$$T_D = \int_0^{\infty} t \cdot h_{n,r}(t, H_E) \cdot dt, \quad (7.2)$$

где $h_{n,r}$ - плотность совместного распределения вероятностей смерти от естественных причин (индекс «n») и в результате облучения дозой H_E (индекс «r»). Можно показать, что сокращение продолжительности жизни $\Delta T(a, H_E)$ индивидуума, облученного мгновенной дозой H_E в возрасте " a ", дается выражением

$$G_i(a, H_E) = \Delta T(a, H_E) = \frac{1}{H_n(a)} \int_0^{\infty} H_n(a+t) \cdot H_r(t, H_E) \cdot dt \quad (7.3)$$

Аналогичным образом может быть учтено сокращение продолжительности жизни, вызванное различными, связанными с облучением неспецифическими заболеваниями. В этом случае потерянное в результате заболевания (без летального исхода) время переводится на время сокращения предстоящей жизни умножением на соответствующий переводной коэффициент k .

Подчеркнем, что при расчетах величины ущерба коэффициенты k , учитывающие тяжесть заболевания, стимулированного облучением, будут отличаться от коэффициентов k в выражении (7.1), но между ними должна существовать связь.

Кроме того, основные вероятностные величины, получаемые из демографических данных, дают описание эффектов, хорошо реализующихся на выборках, объем которых существенно превышает численность экипажа.

Сопоставление выражений (7.1) и (7.3) показывает, что они различаются структурой, но входящие в них зависимости одинаковы. Поэтому выбор величины, характеризующей радиационную опасность, не оказывает особого влияния на пути их получения. Однако с позиций установления меры опасности путем сопоставления ее с риском различных профессий и более конкретной интерпретации количественных оценок, хорошо согласующихся с оценками опасности от других причин, например, от отказов технических систем, предпочтительно использовать обобщенный индивидуальный риск.

7.2. Теория и концепция риска

Специфика космического полета человека в плане радиационной безопасности заключается в практической невозможности исключить его облучение за счет создания защиты необходимой толщины или эвакуации космонавтов (в большинстве случаев) без нарушения задач выполнения полета. Особенность состоит также в том, что космонавты являются активным звеном в системах управления космическим аппаратом и в этой связи нарушение их работоспособности может привести к заметному увеличению риска гибели всего экипажа. Наконец, радиационное воздействие на системы космического аппарата может привести к отказам технических систем, и тем самым увеличить радиационный риск космического полета. В этой связи подчеркнем, что в нормативных документах введены термины "радиационный риск экипажа", связанный с радиационным воздействием на экипаж, и "радиационный риск космического полета", учитывающий радиационное воздействие, как на организм космонавтов, так и на системы космического аппарата.

Таким образом, при решении проблемы оценки радиационной опасности в космическом полете необходимо, наряду с рассмотренными выше аспектами, связанными с наземными объектами, учитывать также ряд дополнительных путей реализации радиационной опасности, включающих дополнительные компоненты радиационного риска. К ним относятся следующие пути реализации радиационной опасности: биологический "А", когда риск неблагоприятного исхода полета возрастает по причине радиобиологических соматических и отдаленных реакций организма на облучение, имевшее место в процессе полета;

эргономический "В", когда увеличение риска связано с вызванным облучением нарушением операторской и физической работоспособности космонавтов;

технический "С", когда риск экипажа увеличивается в связи с возрастанием вероятности отказов различных систем корабля по причине радиационного воздействия на эти системы.

Если обозначить вероятность появления указанных видов, вероятность эргономического отказа, обусловленного специфическими радиобиологическими эффектами, например, острыми лучевыми реакциями, а $P(C/B)$ вероятность технического отказа вследствие ремонта, выполненного неправильно из-за радиационного воздействия на космонавта, то суммарный риск P_{Σ} ; определяется выражением для полной вероятности зависимых величин:

$$P_{\Sigma} = P(A) + P(B) + P(C) - P(B/A) - P(C/B) \quad (7.4)$$

События А и С предполагаются независимыми. В существующих нормативах радиационной безопасности в России и США оценка опасности осуществляется, в основном, на базе анализа радиобиологического риска. Однако ни в тех, ни в других нормативах не учитывается эргономический риск, хотя, взгляд, он имеет для длительных космических полетов и в особенности для межпланетных экспедиций важнейшее значение не только в плане оценки радиационной опасности, но и для определения вероятности выполнения главной задачи комплекса медицинского обеспечения полета - создание максимальной надежности функционирования экипажа и (или) экспедиции в отношении выполнения программы космического полета при гарантии сохранения здоровья и жизни каждого участника полета. С учетом изложенного представляется целесообразным наряду с оценками радиобиологического риска, используемого при нормировании, остановиться на подходах к оценке надежности функционирования человека в заданных условиях радиационного воздействия в космическом полете.

Введем ряд определений, необходимых для дальнейшего изложения.

Под надежностью выполнения полетной программы космонавтом (экспедицией) будем понимать вероятность того, что все запланированные программой операции будут успешно выполнены, а у космонавта не будут наблюдаться отрицательные последствия радиационного воздействия, имевшего место за время выполнения полета.

Под надежностью функционирования космонавта будем понимать вероятность выполнения каждой из i запланированных программой операций, требующих поддержания определенного уровня физической или операторской работоспособности, P_1^B

При таком определении эффектов радиационного воздействия с учетом введенного ранее радиобиологического риска можно ввести следующую классификацию результатов облучения космонавтов в процессе полета:

эффекты в организме, приводящие к нарушению работоспособности и выражающиеся в неверном выполнении космонавтом запланированных программой операций и увеличению вследствие этого вероятности его гибели (эргономический риск $P(B)$);

развитие лучевого поражения, т.е. заболевание лучевой болезнью во время полета или после его завершения, или проявления отдаленных последствий - генетических аномалий и индуцированного канцерогенеза (радиобиологический риск $P(A)$). Отсутствие этих эффектов определит радиационную надежность P_2^A .

Развитие лучевой болезни во время полета с характерными признаками первичных лучевых реакций в терминах выражения (7.4) дает условную вероятность $P(B|A)$, которая учитывает влияние специфических эффектов острых лучевых реакций на работоспособность космонавтов при выполнении ими некоторых операций.

Если следовать предложенной классификации, то надежность выполнения полетной программы P_Σ определяется выражением (7.4).

$$P_\Sigma = P_1^B \cdot P_2^A(A|B), \quad (7.5)$$

где $P_2^A(A|B)$, отражает вероятность неразвития лучевых реакций при правильном функционировании экипажа, в том числе по выполнению рекомендаций Службы радиационной безопасности.

Если не рассматривать действия экипажа этого типа и считать, что радиационное воздействие влияет только на надежность работы или на радиобиологические проявления, то выражение (7.5) упрощается, принимая вид, характерный для произведения вероятностей независимых событий:

$$P_\Sigma = P_1^B \cdot P_2^A, \quad (7.6)$$

Учтем далее дискретность функционирования космонавтов в процессе полета.

Если накопление эффектов лучевого воздействия в организме носит непрерывный характер и в соответствии с индивидуальными особенностями космонавта развитие лучевой болезни (ее первичные проявления) возможно, в принципе, в любой момент времени, то неверное выполнение некоторой операции (отказ 1-го рода, эргономический) принципиально возможно лишь в запланированный программой момент t_j ее проведения. Накопленные к этому моменту в организме эффекты лучевого воздействия могут привести к изменению надежности функционирования космонавта на этот момент по отношению к деятельности требуемого вида. При расчете общей надежности первого рода в отношении выполнения некоторого количества (n) однотипных операций типа 1 за полет в момент полета t_k следует рассматривать вероятности успешного выполнения n_1-k операций в оставшийся до конца полета отрезок времени $T = t_k$, поскольку " k " операций, выполненных до момента t_k являются событиями достоверными (уже выполненными) и не влияют на P_1^B . Принимая, что операции выполняются в соответствии с циклограммой в различные моменты времени t_j , независимо друг от друга и в момент t_k уже выполнено " k_i " операций

типа 1, общая надежность первого рода за весь полет длительностью T , оцениваемая на любой момент t , определяется выражением:

$$P_1^B(t^*) = \prod_{l=1}^L \prod_{j=k_l+1}^{n_l} P_l(it_j), \quad (7.7)$$

где $P_l(it_j)$ - вероятность расчетного выполнения l -х операций в момент времени полета t_j ; L - общее число классов операций, выполняемых космонавтом; n_l - число операций типа l , выполняемых за полет в соответствии с циклограммой.

Указанный подход позволяет оценить надежность выполнения полетной программы практически в любой момент полета.

При этом, если l -я операция должна выполняться в момент, близкий к t , то радиационная обстановка может рассматриваться как вполне определенная, поскольку предыдущий характер накопления дозы известен из данных системы дозиметрического контроля, а в случае развития в этот период солнечного протонного события детерминированный прогноз уровней облучения космонавтов в условиях известной защищенности возможен на основе существующих в распоряжении СРБ методов.

Если интервал времени между моментом t и временем t_k выполнения k_l операции значителен, так, что детерминированный прогноз дозы облучения космонавтов невозможен, то надежность $P_1^B(t)$ по отношению к таким операциям следует рассчитывать с учетом реально измеренных доз к моменту t и определенных из статистической модели с заданным уровнем доверительной вероятности к каждому из моментов t_k - выполнения оставшихся до конца полета $n_l - k_l$ операций. Отметим, что вид функционала от поля излучения при рассматриваемом подходе не имеет, по-видимому, решающего значения, поскольку эффекты, сопоставленные к этому функционалу, могут различаться весьма сильно. Важно только, чтобы все функции распределения вероятности отказов при выполнении той или иной деятельности, а также функции распределения вероятности P были получены в зависимости от функционала одного и того же вида. Подчеркнем, что существенным для наших целей является использование функционала, позволяющего учесть временную неравномерность облучения космонавтов.

7.3. Подход к оценке риска

В предыдущих разделах было обосновано предложение в понятие "радиационный риск" в приложении к космическим полетам включить как собственно радиобиологический риск, так и эргономическую и техническую составляющие. Рассмотрим радиобиологическую компоненту риска, подчеркнув, что в связи с существующим в радиобиологической литературе отождествлением понятий радиационный и радиобиологический риск в данном разделе будем применять первый термин, имея в виду соматические и наследственные проявления воздействия излучения на живые системы.

Согласно изложенной выше современной позиции МКРЗ, эти эффекты подразделяются на стохастические и нестохастические. Вероятность стохастических эффектов в широком диапазоне доз пропорциональна дозе, но тяжесть эффекта от нее не зависит (в основном канцерогенные и наследственные эффекты). Как следствие, вероятность эффекта возрастает аддитивно с увеличением дозы, а приращение ее не зависит от накопленной ранее дозы. Если обозначить вероятность индуцированного стохастического эффекта через R , а накопленную эффективную эквивалентную дозу через H , то зависимость риска от дозы имеет простой вид:

$$R=r \cdot H, \quad (7.8)$$

где γ коэффициент пропорциональности, определяемый на основе анализа представительной выборки событий для различных значений H . Для нестационарных эффектов тяжесть проявления зависит от дозы H не линейно, и принято считать, что существует некоторая пороговая доза, ниже которой эти эффекты не наблюдаются в течение разумных периодов времени. В принципе, различным эффектам соответствуют различные пороговые дозы, но сама закономерность сохраняется. В качестве функционала от поля излучения МКРЗ рекомендует использовать эффективную эквивалентную дозу H_E , приводящую с помощью взвешивающих коэффициентов W_T эффект неравномерного облучения тела с эквивалентными дозами H_T в органах T к эквивалентному равномерному облучению тела в дозе H_E .

$$H_E = \sum W_T H_T \quad (7.9)$$

Такой подход представляется в принципе приемлемым и для условий космического полета, поскольку он позволяет ограничить эффект отдаленных последствий хронического облучения галактическими космическими лучами путем регламентации риска фатальных канцерогенозов, ограничить наступление, нестационарных неблагоприятных проявлений острых облучений солнечными космическими лучами, установив минимальное из всех значений пороговой дозы, и учесть пространственную неравномерность облучения с помощью соотношения (7.9).

Именно такой подход, реализованный в американских нормах радиационной безопасности при космических полетах (ограничения месячной и годовой дозы 0,25 Зв и 0,5 Зв, соответственно), в принципе, исключают острые эффекты. А ограничение дозы за время производственной Деятельности, различное для мужчин и женщин и зависящее от возраста первого облучения, ограничивает на уровне 3% повышение вероятности летального канцерогенеза за жизнь (радиационный риск), длительность которой принимают равной 70 годам.

В российских нормах радиационной безопасности в космосе основной акцент сделан на другом. В них под радиационным риском понимают увеличение вероятности гибели в полете вследствие индуцированных излучением соматических эффектов.

При этом принимается мультипликативная модель радиационного риска, т.е. предполагается, что в зависимости от дозы радиационный риск изменяется пропорционально скорости смертности в отсутствие радиационного воздействия. Отметим, что выбор модели риска требует достаточного внимания. Так, если считать, что стохастические эффекты определяются только канцерогенезом, а вероятность его линейна по дозе и не зависит от естественной его частоты, то реализуется так называемая модель абсолютного риска R^{abs} , который дается выражением:

$$R^{abs}(a_0, H_E) = \dot{I}_{TA}(a_0, H_E) \int_{a_0+L'}^{a_0+L'+P} \Phi(a_0, t) dt \quad (7.10)$$

где $I_{TA}(a_0, H_E)$ - частота канцерогенозов в возрасте a_0 при облучении дозой H_E ; $\Phi(a_0, t)$ - вероятность человеку в возрасте a_0 дожить до возраста t , $t > a_0$; L' - латентный период P - период продолжительности риска - возможного времени его проявления.

Если принять, что радиационное воздействие увеличивает естественную частоту заболеваний, причем коэффициент пропорциональности $K(a_0, H_E)$ есть функция возраста " a_0 " и дозы H_E , то значение относительного риска $R^{rel}(a_0, H_E)$ будет иметь вид:

$$R^{rel}(a_0, H_E) = K(a_0, H_E) \int_{a_0+L'}^{a_0+L'+P'} c(t) \cdot \Phi(a_0, t) dt, \quad (7.11)$$

где $c(t)$ - естественная частота заболеваний в возрасте t .

Расчеты показывают, что количественно R^{rel} примерно в два-три раза превышает R^{abs} при идентичных исходных посылах, т.е. некорректный выбор формы представления риска чрезвычайно сильно влияет на оценку опасности.

Отметим существенную для дальнейшего изложения рекомендацию НКДАР ООН: при облучении на уровне ниже летального не наблюдается увеличения смертности по причинам, не связанным с канцерогенезом. Это положение, по-видимому, справедливое с позиций радиобиологии, оказывается не корректным в специальном случае - космические полеты. В общем случае увеличение вероятности смерти от естественных причин (в основном старение организма) и от радиационного воздействия независимы. Тогда, если обозначить функции распределения вероятности времени выживания без облучения и при облучении в дозе H_E как $H_n(t_n)$ и $H_r(t_n, H_E)$, а h_n и $h_r(t, H_E)$ - плотности распределения вероятности смерти от естественных причин и от облучения в дозе H_E то общая функция распределения вероятности выжить к моменту t_n (если прошло t_r после облучения) $H_{n,r}(t_n, t_r)$ будет иметь вид:

$$H_{n,r}(t_n, t_r) = P \{ (X > t_n) \cap (z > t_r) \} = H_n(t_n) \cdot H_r(t_r, H_E), \quad (7.12)$$

а соответствующая плотность распределения вероятности смерти от естественных причин и от облучения в дозе H_E , в момент времени t (после облучения) будет иметь вид:

$$\tilde{h}_n(t, H_E) = \tilde{h}_n(t) H_r(t, H_E) + \tilde{h}_r(t, H_E) H_n(t) \quad (7.13)$$

Входящие в эти выражения величины могут быть получены из следующих соображений.

Чтобы определить характерные для популяции параметры функции $H_n(t)$ пользуются обычно законом Гомперца. После выбора риска R_I , в качестве величины, используемой для регламентации радиационной опасности необходимо получить образующие величину $h_r(t, H_E)$ функции $h_c(t, H_E)$ и $h_3(t, H_E)$, (см. формулу 7.1) при этом ранжирование неблагоприятных эффектов может, в принципе, быть увязано с установлением абсолютных значений коэффициентов k_j .

Как отмечалось выше, нестохастические эффекты должны исключаться установлением дозовых лимитов. При условии их соблюдения основным эффектом, определяющим $h_r(t)$ указывается индуцированный канцероген.

Остальные эффекты, выражающиеся в форме различной тяжести заболеваний, не вызывают непосредственного летального исхода и "приводятся" к последнему с помощью упомянутых "взвешивающих" коэффициентов k_j . Однако имеется еще одно существенное обстоятельство, увеличивающее радиационный риск. Воздействие излучения на центральную нервную систему может привести к нарушению работоспособности и

соответственно увеличить эргономическую компоненту полного радиационного риска. Следует также принимать во внимание, особенно применительно к межпланетным полетам в условиях отсутствия мощной защиты от СКЛ геомагнитным полем - это обоснованность ограничения жестким дозовым лимитом проявлений не стохастических эффектов облучения.

Дело в том, что установление жесткого детерминированного лимита не только исключает (точнее сказать снижает до пренебрежимо малой величины) вероятность проявления нестохастического эффекта, но и обуславливает необходимость создания соответствующей защиты, исключающей превышение этого лимита. Это эквивалентно учету при проектировании космического аппарата сверхмощных, гипотетических солнечных протонных событий, вероятность которых чрезвычайно мала. В принципе риск развития такого события может быть учтен введением риска заказчика в дополнение к нормативу, но тогда возникает неоднозначность в интерпретации рискованных критериев.

Кроме того, зависимость доза-эффект для соматических эффектов, характерная для функции распределения вероятности эффекта по дозе, вероятностный характер радиационных условий в межпланетном пространстве, наталкивают на мысль о целесообразности введения некоторого комбинированного функционала, изменяющего функцию $\dot{h}_i(t, H_E)$ в выражении (7.1) таким образом, что в ней появляется член, учитывающий суперпозицию острых соматических эффектов, с указанием закона формирования скорости смертности к моменту "t" в зависимости от дозы острого облучения H_{acute} .

Сформулируем проблемы, которые можно отнести к первоочередным, при решении вопросов радиационной безопасности межпланетных полетов.

Прежде всего, это оценка риска фатальных канцерогенезов по всем j жизненно важным органам, индуцированных излучениями в космосе и в первую очередь тяжелыми частицами галактических космических лучей (ГКЛ), с получением зависимости $h_j(t, H_{E, j})$, где $H_{E, j}$ - эквивалентная доза в j-м органе.

При этом необходимо получить подтверждения применимости регламентированных Международной комиссией радиационной защиты (МКРЗ) значений ОР при оценке $H_{E, j}$, или в противном случае вводить другой параметр (например, коэффициенты относительной биологической эффективности - (ОБЭ) для адекватного описания эффектов в различных органах.

Во-вторых, график радиационного воздействия в космическом полете представляет собой хроническое облучение частицами ГКЛ с возможными острыми воздействиями солнечных космических лучей (СКЛ), так что возникает вопрос оценки риска от проявлений острых соматических эффектов и методики учета режима облучения в закономерностях проявления отдаленных стохастических реакций.

Эта проблема может приобрести чрезвычайное значение, т.к. согласно некоторым оценкам отдаленные эффекты могут различаться на порядок и более для острого и хронического облучения частицами ГКЛ, что, как раз, и специфично для межпланетного полета.

Вопрос учета эргономического риска требует детального исследования воздействия частиц ГКЛ на ЦНС с учетом как ближайших, так и отдаленных проявлений такого воздействия. Так, эксперименты на ускорителях показали, что коэффициент ОБЭ, определенный по морфологическим нарушениям в головном мозге, может составлять от 1,5 до 16-18 в зависимости от ЛПЭ и поглощенной дозы излучения.

Отдельно отметим вопросы (специфические и неспецифические) нарушения работоспособности, вызванные облучением в космосе. Если первые проявляются при достаточно высоких уровнях облучения (более 1.5 Гр), то вторые могут быть сопоставлены с острыми лучевыми реакциями. Большое влияние на изменение работоспособности оказывает уровень мотивации. При высоком уровне сохранения работоспособности возможно даже при летальных дозах (в течение некоторого времени), тогда как при низком

уровне мотивации возможно заметное снижение этого порога, особенно в специфическом случае межпланетного полета - хронического облучения ГКЛ. Этот вопрос требует специального исследования.

Центральным вопросом при определении реальной радиационной опасности и принятии решения о необходимости проведения и эффективности защитных мероприятий, безусловно является оценка индивидуальной радиочувствительности космонавтов. Легко видеть, что в выражениях для оценки риска использованы безусловные функции распределения вероятности, т.е. полученные для среднего индивидуума на основе анализа больших выборок.

При замене этих величин на условные (например, имеющие другие параметры распределений, зависящие от каких-либо физиологических или психических характеристик индивидуума) можно было бы получить корректные оценки риска для каждого участника экспедиции и для всего экипажа в целом. Наконец следует упомянуть о двух факторах, также требующих учета при оценке реальной радиационной опасности - возможном модифицирующем радиобиологические эффекты влиянии других нерадиационных факторов космического полета (невесомость, гипомагнитная среда и т.д.) и фармакохимических средствах профилактики и защиты от радиационного поражения в космосе. Подчеркнем только, что основные проблемы, этого направления, связаны с профилактикой радиогенной трансформации клеток. Можно утверждать, что разработка самих средств и стратегии их применения является предметом усилий в будущем.

8. ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ОТ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

Повреждающее действие ионизирующих излучений на живые системы было известно еще в начале прошлого века, благодаря работам выдающихся ученых-физиков: Рентгена, Беккереля, М. и П. Кюри и др. Однако серьезное внимание к этой проблеме было обращено с середины 40-х годов XX века, после трагических событий, связанных с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки. Эти печальные события заставили ученых всего мира, в первую очередь биологов и медиков, вплотную заняться изучением последствий радиационного поражения, механизмами возникновения и развития лучевой болезни, а главное методами ее профилактики и лечения. Еще большая потребность в изучении неблагоприятного воздействия радиации на организм человека была вызвана становлением и развитием атомной промышленности, в связи с широким использованием атомной энергии в мирных целях. Возникли специальные направления медико-биологического обеспечения специалистов, занятых в атомной промышленности (на урановых рудниках, при строительстве и эксплуатации атомных электростанций и специализированных атомных силовых установок на спецобъектах).

8.1. Радиационная иммунология.

Как известно, живой организм обладает мощной защитной системой от внешних воздействий - иммунной системой. Под действием ионизирующей радиации в первую очередь страдает именно иммунная система.

Анализ экспериментальных данных, полученных в процессе изучения механизмов ответной реакции иммунной системы на действие ионизирующей радиации, показывает, что в основе нарушения иммунитета лежит ряд факторов, а именно:

- уменьшение активности функционирования и количества клеток костного мозга и элементов лимфатической ткани
- разрушение лимфатических барьеров;

- снижение естественной резистентности (сопротивляемости) организма к инфекциям, угнетение фагоцитоза (способности клеток бороться с чужеродными белками);

- снижение бактерицидных свойств крови (потеря способности бороться с бактериями и вирусами);

- разрушение лимфоидной ткани, что приводит к подавлению скорости образования антител и снижению сопротивляемости организма к инфекциям.

При облучении живого организма летальными (смертельными) дозами ионизирующих излучений одной из основных причин его гибели является инфекция - проникновение патогенных микроорганизмов (бактерий и вирусов) в жизненно важные системы.

Инфекции могут быть как эндогенными (внутреннего происхождения), так и экзогенными (привнесенными извне), возникающими и развивающимися в процессе облучения организма ионизирующей радиацией. Степень и скорость развития лучевой болезни находятся в прямой зависимости от состояния естественных защитных механизмов, т.е. иммунной системы или степени сопротивляемости организма.

В настоящее время есть все основания утверждать, что причиной инфекционных осложнений, возникающих в результате радиационного воздействия на организм, является снижение иммунитета (естественной сопротивляемости организма). Было показано, что под влиянием облучения в организме развивается бактериемия - активация бактерий, в том числе и патогенных, что приводит к серьезным осложнениям при лечении последствий лучевого поражения.

Существенным моментом изучения влияния ионизирующей радиации на увеличение роста бактерий и степень их изменчивости является осознание того факта, что постоянное увеличение радиоактивности фона может повлечь за собой непредсказуемые и очень опасные последствия для живых организмов, в том числе и для человека.

В этой связи, одной из задач специалистов, прежде всего микробиологов, является изучение влияния ионизирующих излучений на частоту возникновения инфекций

(вирусных и бактериальных), а также разработка методов борьбы с осложнениями в процессе развития лучевой болезни и нарушениями в иммунной системе.

Таким образом, под влиянием радиации резко снижается естественная сопротивляемость (иммунорезистентность) организма к инфекциям как эндогенного, так и экзогенного (внутреннего) происхождения. Это снижение проявляется в пострadiационной бактериемии (снижении сопротивляемости к бактериям).

Снижение естественного иммунитета организма при облучении особенно ярко проявляется к эндогенной инфекции при заражении микроорганизмами, к которым необлученный (здоровый) организм обладает естественной невосприимчивостью.

Повышение чувствительности облученного организма обусловлено, в первую очередь, снижением естественной сопротивляемости к инфекциям, а не повышением вирулентности (изменчивости) самих микроорганизмов, восстановление естественной резистентности после облучения в сублетальных дозах наступает не ранее, чем через месяц после радиационного воздействия. Таким образом, механизм снижения естественной устойчивости под действием ионизирующей радиации является многофакторным явлением.

По-видимому, при общем лучевом воздействии на живой организм, в зависимости от дозы излучения подавляются, повреждаются или разрушаются как клеточные, так и гормональные факторы естественной защиты от инфекции. При этих условиях организм не в состоянии компенсировать одни поврежденные механизмы естественного иммунитета другими и в этом случае становится беззащитным к любым инфекциям как эндогенного, так и экзогенного происхождения.

8.2. Фармакологическая защита - радиопротекторы

Разумеется, идеальным и наиболее надежным способом защиты от ионизирующей радиации является экранирование биологического объекта с помощью различных материалов: металла, бетона и др. Физический способ защиты от ионизирующей радиации - это задача медико-инженерная, а защита с помощью фармакологических препаратов - медико-биологическая. Оба этих метода не исключают, а дополняют друг друга, но каждый имеет свои области применения и компетенцию.

В целях изыскания средств защиты организма от ионизирующей радиации (радиопротекторов), было изучено и испытано большое количество различных химических соединений, фармакологических препаратов и рецептур, самых разнообразных не только по физико-химическим свойствам, но и по своему фармакологическому действию.

В процессе исследований был отобран ряд химических соединений, применение которых повышало устойчивость организма к действию ионизирующей радиации. Такие вещества получили название радиопротекторов. Особое значение имеет принцип действия радиопротекторов. Необходимо отметить, что радиопротекторы не предотвращают развитие самого патологического процесса, чем они отличаются от профилактических мер. Тем не менее, они повышают сопротивляемость организма.

Принцип действия радиопротекторов заключается в следующем: во-первых, радиопротекторы не являются профилактическим средством, а направлены только на повышение общей устойчивости организма; во-вторых, радиопротекторы эффективны не только в том случае, если они вводятся в организм до облучения и обязательно за очень короткое время перед облучением.

В настоящее время хорошо известно, что повысить радиорезистентность организма можно препаратами, которые тем или иным способом могут вызывать гипоксию (кислородную недостаточность) на клеточном уровне, либо угнетение дыхательных центров (на системном уровне).

В основе механизма защитного действия радиопротекторов лежат следующие принципы:

конкуренция за сильные окислители и свободные радикалы, образующиеся в результате радиолитиза воды;

образование временных, обратимых связей с чувствительными группами ферментов или других белковых молекул; образование прочных и относительно устойчивых соединений с металлами;

связывание макромолекул, обладающих избыточной энергией; торможение цепных реакций окисления; угнетение обмена веществ и общего метаболизма; ускорение вывода из организма радиотоксинов;

Число применяемых в медицинской практике радиопротекторов с каждым годом увеличивалось, и поэтому, на определенных этапах возникала необходимость их классификации. Но вскоре специалисты убедились в том, что классифицировать радиопротекторы по их физико-химическим свойствам невозможно, ввиду того, что они принадлежат к различным, далеко отстоящим друг от друга, химическим соединениям. Не было возможности классифицировать их и по фармакологическим свойствам, поскольку здесь можно было встретить наряду со стимуляторами центральной нервной системы (ЦНС) наркотические и другие средства. В то же время классификации радиопротекторов по механизму защитных действий препятствовало отсутствие научно обоснованных данных.

Тем не менее, все существующие и искиваемые средства защиты от ионизирующей радиации можно объединить в три группы.

1). Препараты, предназначенные в качестве индивидуальных средств защиты от внешнего воздействия проникающей радиации при сравнительно кратковременном облучении дозой большой мощности (например, ядерный взрыв, солнечная вспышка)

2). Препараты, предназначенные в качестве индивидуальных средств защиты при длительном облучении дозами малой мощности (например, при следовом облучении во время длительного космического полета или нахождения в зоне повышенного радиационного фона).

3). Препараты, предназначенные в качестве средств, повышающих устойчивость организма к радиации при рентгенотерапии.

Разумеется, требования к препаратам каждой из этих групп должны быть также различными. Препараты 1-й и 2-й группы в ряде случаев человек может принимать сам лично, без вмешательства и наблюдения врачей, тогда как препараты 3-й группы назначаются врачом и принимаются под его контролем.

Из большого числа радиопротекторов наибольший интерес представляет группа химических соединений - меркаптоалкиламинов, индолилалкиламинов и тиазолидинов, цистеамин, бекаптан, β-меркаптоэтиламин (меркамин) и его производное - цистамин.

Цистамин оказался значительно эффективнее и менее токсичным, чем цистеамин. Поэтому из всех радиопротекторов цистамин и его производные являются наиболее изученными. Защитный эффект цистамина находится в определенной зависимости от дозы препарата, пути и времени его введения в организм, характера облучения, а также от исходного функционального состояния организма.

8.3. Биологическая защита

Этот вид защиты, так же как и фармакологическая защита, осуществляется с помощью лекарственных средств. Однако эти лекарства, в отличие от радиопротекторов, не обладают специфическим действием, а способны только повысить общую сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам. Такого рода вещества принято называть *адаптогенами*, т.е. веществами, способными вызывать в организме неспецифическую повышенную сопротивляемость к действию очень многих повреждающих факторов различного происхождения.

Действие *адаптогена* должно быть неспецифичным в том смысле, что он Должен повышать сопротивляемость организма, к вредному влиянию широкого набора факторов физической, химической и биологической природы.

К числу наиболее эффективных *адаптогенов* относятся препараты элеутерококка, женьшеня, лимонника, некоторые микроэлементы, особенно в сочетании с витаминно-аминокислотным комплексом, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), дибазол и др.

Адаптогены, в отличие от радиопротекторов, оказывают противолучевое действие только в том случае, если вводятся многократно (за несколько дней и даже недель) до облучения не в летальных дозах. В этом случае защитный эффект наблюдается не только при остром, но и при пролонгированном действии облучения. Следует упомянуть и два других способа защиты от ионизирующей радиации.

В качестве радикальной профилактики и основного способа лечения от последствий тяжелого радиационного поражения во многих странах давно применяется пересадка костного мозга. Эффективность пересадки костного мозга была успешно продемонстрирована в опытах на лабораторных животных. Ценность этого метода многократно повышается в том случае, если применяется пересадка гомологичного костного мозга, т.е. если и донор и реципиент имеют генетическое родство.

Другой способ - это гипоксия. Как уже отмечалось выше, избыток кислорода в окружающей среде существенно повышает радио чувствительность организма. Поэтому в качестве защитного средства применяется гипоксия (условия недостаточного снабжения организма кислородом). Хорошее защитное действие гипоксии было получено при содержании кислорода от 7 до 10% . Однако при такой концентрации кислорода в среде, при т.н. условиях жесткой гипоксии, пребывание человека и животных возможно только очень ограниченное время. Тем не менее, метод гипоксии широко и успешно применяется в радиотерапии.

Изучением ряда проблем, связанных с защитой здоровья человека, главным образом социальной группы людей постоянно имеющих дело с источниками радиации, а также мониторингом экологического состояния природных и промышленных регионов, отличающихся повышенным радиационным фоном, занимается область радиобиологии, объединенная под общим названием *радиационная гигиена*.

Радиация как мутагенный фактор

Облучение различными видами ионизирующей радиации может вызвать мутации, значительно превышающие спонтанный уровень (т.н. индуцированные мутации). Впервые этот феномен был выявлен в экспериментах с подовой мушкой *Drosophila melanogaster*.

В дальнейшем мутагенное действие радиации было показано в многочисленных экспериментах почти на всех биологических объектах от бактерий до млекопитающих.

Генные мутации у дрозофилы способна вызвать доза облучения $2 \cdot 10^6$ Гр тогда как у бактерий, в частности кишечной палочки *Esherichia coli* мутагенный эффект радиации достигается лишь при дозах $2.5 \cdot 10^8$ Гр и выше. Таким образом, радиорезистентность бактерий почти на 2 порядка величин превышает таковую у насекомых. Этот пример является еще одним свидетельством в пользу того, что процесс эволюционного развития биологических систем сопровождался увеличением их радиационное чувствительности. Мутации могут быть вызваны и УФ - облучением, но при этом уровень облучения должен быть гораздо выше.

Радиация как канцерогенный фактор Ионизирующие излучения способны вызывать образование опухолей. Так например, однократное облучение крыс дозой 4000 Р, приводит к появлению ; них разнообразных видов кожных опухолей, от папиллом до самых злокачественных видов рака. У человека хроническое воздействие на кожу β частиц приводит к канцерогенезу, а γ -лучи и нейтроны значительно повышают частоту возникновения опухолей лимфатических узлов и легких.

Ионизирующее излучение, источником которого является радий, зачастую приводит к возникновению саркомы кости. Высокий процент костных сарком может быть обусловлен также хроническим воздействием β - частиц стронция. Как правило, онкологические заболевания, индуцируемые радиацией характеризуются наличием скрытого периода образования опухолей, т.е. имеет место отдаленный эффект облучения. *Лучевая болезнь, ранние (острые) и поздние (отдаленные) эффекты*

Соматические (клинические) эффекты ионизирующей радиации делятся на две категории: острые и отдаленные. Ранние эффекты проявляются в течение нескольких часов, дней или недель после облучения большими дозами радиации.

Отдаленные, спустя годы после облучения и охватывают широкий спектр аномалий: повреждение тканей, нарушение репродуктивной функции, возникновение онкологических заболеваний, наследственных дефектов аномалий развития.

Острые эффекты ионизирующей радиации на организм человека в дозах от 10 бэр и выше изучены достаточно подробно. Однако уже при дозах выше 50 бэр у человека появляются характерные симптомы, которые можно объединить по общим термином «лучевая болезнь».

При этом наиболее ранимыми оказываются три системы организма: кроветворная система (от 1,0- 5,0 Зв) желудочно-кишечный тракт (от 5,0-20 Зв) и центральная нервная система (20 Зв и выше).

Если доза облучения (поглощенная доза) оказалась не летальной, то восстановление организма человека, как правило, длится 1-2 месяца. Отдаленный физиологический эффект облучения проявляется, в основном, в виде онкологических заболеваний с латентным периодом в 5 - 15 лет в зависимости от вида рака.

Генетические эффекты проявляются у потомства лиц подвергнутых действию ионизирующей радиации.

Кинетика восстановления организма после облучения Восстановление организма после острого радиационного поражения в первом приближении можно свести к пролиферации клеток, сохранивших жизнеспособность, за счет которых восстанавливается убыль популяции клеток критических органов и их функциональная активность.

В облученной популяции следует различать два типа пострадиационного восстановления: репарацию на клеточном уровне и пролиферацию клеточных элементов. Однако такое деление (необходимое и не вызывающее сомнений в принципе) трудно осуществить на целостном, многоклеточном организме.

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

Распространенный метод количественной оценки пострадиационного восстановления организма состоит в изучении чувствительности организма к повторному облучению, производимому в разные сроки после первоначального радиационного воздействия. Этот метод, положенный в основу теории восстановления организма, был впервые применен Г. Блэром в 1955 г., а затем развит и усовершенствован Г. Дэвидсоном.

Согласно классической теории Г. Блэра пострадиационное восстановление протекает с постоянной скоростью (пропорционально величине поражения) по экспоненциальному закону. Это относится, однако, не ко всей величине начального поражения, а к определенной ее части, так как другая часть является необратимой (она пропорциональна общей накопленной дозе).

Другими словами, эффективную (остаточную) дозу можно выразить формулой

$$D_t = D \{f + (1-f) e^{-\beta t}\},$$

где D -доза первоначального поражения, f -необратимая часть поражения, $(1-f)$ - доля обратимого лучевого поражения, β -скорость восстановления в сутки, в % - t - число суток и; e - основание натурального логарифма.

Знание физических характеристик ионизирующих излучений и биологических характеристик тканей важно для адекватной интерпретации отдаленных последствий воздействия радиации

Специалистам, которые с исследовательскими целями или по производственной необходимости соприкасаются с ионизирующими излучениями, весьма важно знать максимальные интенсивности ионизации (предел безопасной дозы), которая не представляет серьезного риска для их здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль ионизирующей радиации в биологической эволюции Если учесть, что даже самые незначительные изменения в живых системах, начиная с уровня клетки, могут быть индуцированы всеми типами ионизирующих излучений, включая и космическую компоненту, то следует ответить на один из чрезвычайно важных вопросов. Могла ли радиация сыграть определенную роль в биологической эволюции?

Значение ионизирующих излучений в биологической эволюции следует рассматривать в двух аспектах.

Первое - это возможное влияние потока космической радиации на примитивные микроформы (вирусы, споры бактерий и т.п.) - т.е на материал, «блуждающий» во Вселенной, попадающий на поверхности астероидов, комет, а также крупных небесных тел, в частности на поверхность Земли. Такая вероятность, с нашей точки зрения, может иметь место на ранних этапах эволюции.

Второй, более вероятный и важный аспект - это роль радиационного фактора в развитии жизни на Земле на всех последовательных этапах биологической эволюции. В этом случае, несомненно, влияние на эволюционный процесс космической радиации, беспрепятственно проходящей через атмосферу.

Биологическая роль космического излучения априори кажется маловероятной, так как дозы, получаемые на земной поверхности, чрезвычайно малы. Тем не менее, определенное количество космического излучения, достигшее земной поверхности, может оказывать влияние на жизнедеятельность современных организмов. Однако, учитывая условия, существовавшие в начальный период геологической эволюции нашей планеты, в том числе и радиационный фон, можно с большой долей вероятности предполагать, что ионизирующая радиация имела существенное значение в период возникновения и развития жизни на Земле.

Актуальные проблемы радиобиологии

На сегодняшний день существует много работ, посвященных детальному обсуждению механизмов действия ионизирующих излучений на живые системы разных уровней организации. Вместе с тем остается ряд нерешенных проблем, имеющих важное научно-практическое значение.

Первая проблема — это экспериментальное доказательство существования положительной корреляции между величиной дозы и биологическим эффектом, не зависящим от того, имеем ли мы дело с малыми (т.н. стимулирующими) или большими (повреждающими) дозами облучения. Вторая проблема - это отдаленные последствия радиационного воздействия. Она состоит в том, что через много лет после облучения остается высокая вероятность возникновения онкологических заболеваний; лейкемии или опухолей различных органов.

Третье - это проблема малых доз, точнее «разгадки» механизма их стимулирующего действия. Как известно, при облучении многоклеточного организма часть клеток погибает или теряет способность к делению. Оставшаяся неповрежденной часть клеточного пула, очевидно, может возместить потерю и не дать организму погибнуть. Но в этом случае возрастает вероятность возникновения ошибок в последующих генерациях клеток, что приведет к нарушению алгоритма клеточного деления, и тем самым увеличению числа неопластических (опухолевых) клеток, с одной стороны, и преждевременному старению организма на фоне ускорения ростовых процессов - с другой.

Рекомендуемая литература

1. Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.Б. Дозиметрические критерии тяжести острого облучения человека. М.гЭнергоатомиздат, 1988.
2. Григорьев ЮТ. Космическая радиобиология. М.: Энергоатомиздат, 1982.
3. Ковалев Е.Е. Радиационный риск на Земле и в космосе. М.: Атомиздат ,1976.
4. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986
5. Проблемы космической биологии Т.60, Л. Наука , 1989.
6. Нормы радиационной безопасности НРБ-99 М.: Госсаннадзор,1999.

Мурад Гарунович Таирбеков
Владислав Михайлович Петров
**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ**

Подписано в печать 14.01.05.

Формат 60/84 1/16

Изд. № 082 -1

Тираж экз.

Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

Типография «Риза- М»
Садово-Самотечная, 8/2