

БИОЛОГИЧНО
ДЕЙСТВИЕ
НА
ЙОНИЗИРАЩИТЕ
ЛЪЧЕНИЯ

Проф. Д-р Начко Тоцев, д.м.

Съдържание:

- 1. Видове йонизиращи лъчения и техният ефект върху живата материя.
- 2. Източници на облъчване на хората. Ефект на ниските дози.
- 3. Природен радиационен фон и надфоново облъчване.
- 4. Облъчване при медицински изследвания.
- 5. Биологични ефекти на молекулно равнище.
- 6. Биологични ефекти на клетъчно равнище.
- 7. Биологични ефекти на системно и органно ниво.
- 8. Биологични ефекти на ниво цялостен организъм.
- 9. Ефект на високите дози. Стохастични и детерминирани ефекти на облъчването.
- 10. Остър радиационен синдром (ОРС).

Видове йонизиращи лъчения и техният ефект върху живата материя

- **Излъчването** е процес , при който определен източник изпуска вълни и/или частици, които се разпространяват в пространството като материални обекти. Според материалния си носител (*вълни* или *частици*), йонизиращите лъчения се делят на:
 - ◆ **електромагнитни** (рентгенови и гама-лъчи);
 - ◆ **корпускулярни** - *електрически неутрални* (неутрони, неутрино-частици) или *електрически заредени* (протони, позитрони, деутрони, алфа-частици, ускорени тежки ядра).

- **Радиобиологията** изследва чрез различни физични, химични, биохимични, биологични и медицински методи ефектите, получавани при взаимодействието на йонизиращите лъчения с живата материя на всички равнища на организация – от биомолекулите и субклетъчните структури до цялостния организъм

- Радиобиологичните изследвания, относно биологичните ефекти на йонизиращи лъчения обогатиха и дадоха тласък в развитието на други науки:
- ♦ Радиобиологичните изследвания на *свободните радикали* установиха ролята им в химическите реакции и хвърлиха светлина върху уврежданията на мозъка, черния дроб, бъбреците, съдовия ендотел и значението им при криоконсервацията на органи.
- ♦ Радиобиологичните проучвания на директното и индиректно увреждане на *ДНК-молекулата*, разшириха познанията за механизмите на синтез и репарация на ДНК, дадоха нови идеи за мутагенезата и канцерогенезата, за откриването на неизвестна дотогава група *ДНК-репариращи ензими* и разкриха нови перспективи в проучването на стареенето, генетичните ефекти и др.

- ◆ Радиобиологичните изследвания откриха ролята на *СТВОЛОВИТЕ КЛЕТКИ* в самообновяващите се клетъчни системи и дадоха светлина върху механизмите на нормалното кръвотворене и имунитета.
- ◆ Постигненята в радиобиологията са в основата на съвременните знания за хемопоезата, лъчелечението и разпръвящото се използване на радионуклиди за диагностични и лечебни цели.

- Най-важната *обща характеристика* на йонизиращите лъчения е свойството им да предизвикват **йонизация на молекулите** в средата, където се разпространяват и с която взаимодействат.

За един акт на йонизация и разкъсването на химическа връзка са необходими 34 eV енергия и време по-кратко от милионна част от секундата, приблизително толкова, колкото е нормално необходимата енергия за провеждането на един импулс от нервното към мускулното влакно.

Несъответствието между величина на погълнатата енергия (за сметка на радиацията) и бурната реакция на биологичния обект /биологичният ефект/, наричаме *“радиобиологичен парадокс”*.

Например, облъчване на бозаиници с доза 10 Gy води до абсолютно летален изход, въпреки че от чисто физическа гледна точка тази доза изразена в единици за измерване на топлинната енергия, ще повиши телесната температура с 0,001 С, т.е. с по-малко, отколкото след изпиването на чаша горещ чай.

- В зависимост от получената доза, настъпват увреждания на биомолекулите, образуват се огромно количество свободни радикали, които по косвен път допълнително усилват многократно радиационния ефект.

Минути до часове след облъчването настъпват поражения на биохимично, метаболитно, клетъчно равнище и патофизиологични промени в критичните органи и системи.

Часове до седмици по-късно се появяват клиничните признаци на остър радиационен синдром (ОРС) или локални радиационни поражения.

Късните последиствия от облъчването (мутагенеза, канцерогенеза, съкратена продължителност на живота) възникват след няколко до 20 години.

Теории, обясняващи биологичното действие на радиацията :

- Теория за *прякото* действие на радиацията.

След йонизацията настъпва т.нар. химически етап на радиационното поражение, при който става раскъсване на химическите връзки на биомолекулата непосредствено от погълнатата доза енергия (*пряко действие на радиацията*).

- Теория *за косвеното* действие на радиацията.

След йонизацията става раскъсване на химическите връзки на биомолекулата получена от енергия от друга, съседна на нея молекула (*косвено действие*).

- Резултатът от *пряко и косвено действие на радиацията* е образуване на свободни радикали, които разкъсват химическите връзки и настъпват химически изменения и формиране на нови молекули с нетипични свойства:

- структурата на молекула на ДНК се нарушава (едно- и двуверижни разкъсвания на спиралата;

- окисляват се SH-групите на *ензимите* и се превръщат в ензимно неактивни (S—S) дисулфидни форми.

При по-високи дози разкъсването на химическите връзки води до необратима денатурация на ензимния белтък, както и до денатурирането на други неензимни *протеини*.

■ Биологични ефекти от *пряко и косвено действие на радиацията* са:

натрупване на т.нар. “радиотоксини”
(левкотоксини, хистамини, липидени радиотоксини, хемолитичен фактор);

увреждане проницаемостта на клетъчната мембрана;

нарушаване на нормалното функциониране на цитоплазмените ултраструктури;

блокиране на клетъчното деление;

нарушаване на жизнено важни за клетката метаболитни процеси.

■ *Източници на облъчване на хората. Ефект на ниските дози*

Природния радиационен фон се формира от космическите лъчи, радиоактивните елементи в почвата, строителните материали, въздуха, храната, водата, т.е. към получената доза от космическото лъчение се добавят *външното и вътрешното облъчване* от постоянно присъстващите в почвата и организма **първични естествени радионуклиди** на калий и уран и торий. – средно 1,75 mSv/годишно.

На местата обаче, които са със специфична геологична структура (Бразилия, Франция, Индия, Китай, Иран, Египет, Швейцария), външното облъчване, */гама-фон/*, е от 10 до 100 пъти по-висок от средния за планетата.

Радиоепидемиологичните проучвания в Китай не доказаха отклонения в здравния статус на местното население, което е в полза на появилите се, но оспорвани хипотези за “благоприятното влияние” на ниските дози радиация (*адаптивен отговор*).

- **Изкуствените източници** на радиация, формират **надфоново облъчване**: радиоактивни източници, рентгенови тръби, ядрени реактори, ускорители на заредени частици и др., използвани в медицината, индустрията, енергетиката, в научните изследвания и в бита.

У нас надфоновото облъчване като величина е около *една четвърт от годишния природен радиационен фон*, и е почти изцяло за сметка на рентгеновата и нуклеарно-медицинската диагностика.

- **Рентген-диагностични изследвания:** Най-голям дял от надфоновото облъчване на българското население се пада на рентгеновите изследвания: компютърната томография, ангиографията, урографията, изследванията на стомашно-чревния тракт.

Алтернатива на рентгеновата диагностика е разширяващото се през последните десетилетия приложение на *нелъчеви диагностични методи*, които не са свързани с йонизиращи лъчения и не облъчват пациента, като ендоскопските изследвания, ултразвуковата диагностика и томографията с помощта на ядрено-магнитния резонанс (ЯМР).



- **Нуклеарно-медицинските методи** навлязоха в практиката и се развиват с бързи темпове. Въведени бяха нови радиофармацевтици, като напр. технеций - 99m ; усъвършенстваха се сцинтилационните гама-камери; разшириха се възможностите на въвеждането на компютърната томография на емисията на единични фотони (SPECT) и позитронната емисия (PET).

Облъчването на пациента, особено на деца и бременни, винаги трябва да се свежда до възможния разумен минимум (принцип ALARA на радиационната защита = As Low As Reasonably Achievable).

Биологични ефекти на молекулно и субклетъчно равнище

Изследванията на радиационните ефекти на молекулно равнище разшириха познанията за механизмите на радиационното увреждане.

ДНК е предпочитаната и най-лесно уязвима “мишена” на радиацията, заради уникалността си и огромните си размери в сравнение с всички останали биомолекули. Дълго време се считаше, че радиационното поражение на жизнено важната за клетката ДНК-молекула е фатално, защото не може да бъде възстановено. През последните два десетина години обаче беше доказано, че клетките са с набор от ензимни системи, които могат да репарират уврежданията в молекулата на ДНК, включително радиационните поражения.

- Счита се, че **метаболитната стабилност на ДНК *in vivo*** е абсолютно задължително условие, без което функционирането на клетъчния геном е невъзможно.

Новите литературни данни преосмислиха и коригираха концепцията за радиационното поражение на ДНК. Сега е доказано, че при нормални условия жизнено важни генетични процеси, като **транскрипцията и репликацията** на ДНК се съпровождат с непрекъснато нарушаване и възстановяване на структурата на ДНК, т.е. **метаболитната нестабилност на ДНК** молекулите се счита за тяхна **биологична особеност**, осигуряваща нормалното функциониране на генома.

Тази биологична особеност прави изключително важна ролята на репарационните процеси, които постоянно възстановяват структурната цялостност на ДНК. От друга страна, съществува потенциална опасност за живота на клетките в случаите, когато по неизвестни засега причини или под действието на определени увреждащи фактори (напр. радиацията), структурната цялостност на ДНК остане невъзстановена.

- **В облъчените клетки** се установява **дисбаланс** на ДНК синтезите: репликативният синтез на ДНК е сведен до минимум, за сметка на репаративния синтез.

Радиационното поражение може да представлява разкъсване на една от веригите на ДНК или още по-трудни за възстановяване и още по-тежки като последствия са двуверижните разкъсвания на ДНК спиралата, при които резултатът е увреждания в наследствения апарат на клетката и повишена честота на хромозомните аберации от различен тип.

Ако радиационното поражение на ДНК остане невъзстановено, клетката загива в интерфаза (т.е. преди следващото клетъчно делене), или по време на самото делене (репродуктивна гибел на клетката).

Ако след погрешна репарация клетката преживее, тя може да предаде променената си наследствена информация на дъщерните клетки. Промените в ДНК на герминативните клетки могат да доведат до мутации в следващите поколения. Радиационно-индуцираните промени в ДНК дори на само една соматична клетка могат да причинят развитието на злокачествено заболяване.

Хромозомите са съставени почти изцяло от ДНК. След облъчване се нарушава нормалното за митозата разделяне на хромозомите и транскрипцията на генетичната информация.

■ Биологични ефекти на клетъчно равнище

В зависимост от дозата, радиацията причинява клетъчна смърт (репродуктивна / интерфазна гибел) или нелетални промени.

Репродуктивната (митотична) гибел е характерна за всички делящи се, активно пролифериращи клетки, които не са възтановили успешно радиационните поражения на хромозомите си. Клетките загиват веднага след първото делене или при някое от следващите деления.

Интерфазната гибел (настъпва направо “под лъча” или в първите няколко часа след облъчването).

Лъчечувствителността на ядрото е несравнимо по-висока и това играе решаваща роля в поражението на облъчената клетка.

■ **Нелетална промяна е:**

забавянето на митотичния цикъл в активно пролифериращите клетъчни системи, като това специфично радиационно поражение лежи в основата на по-късно появяващите се хематопоетичен и гастро-интестинален синдром; *забавеният растеж на клетките* и *проницаемостта на клетъчната мембрана*, като се уврежда нейния двоен липиден слой, а с това и функционирането на йонните помпи. Резултатът е нарушаване способността на клетката да поддържа метаболитното си равновесие.

- **Радиочувствителността на клетките** е различна, като най-чувствителни са активно пролифериращите клетки, а относително най-резистентни – диференцираните.

По своята радиочувствителност, на първо място са:

стволовите клетки на костния мозък (хемopoцитобласти и първичните лимфобласти, еритробласти, мегакариобласти, миелобласти);

стволовите клетки в тънкочревните крипти;

първичните сперматогонии.

Следват

лимфоцитите (големи, средни и малки).

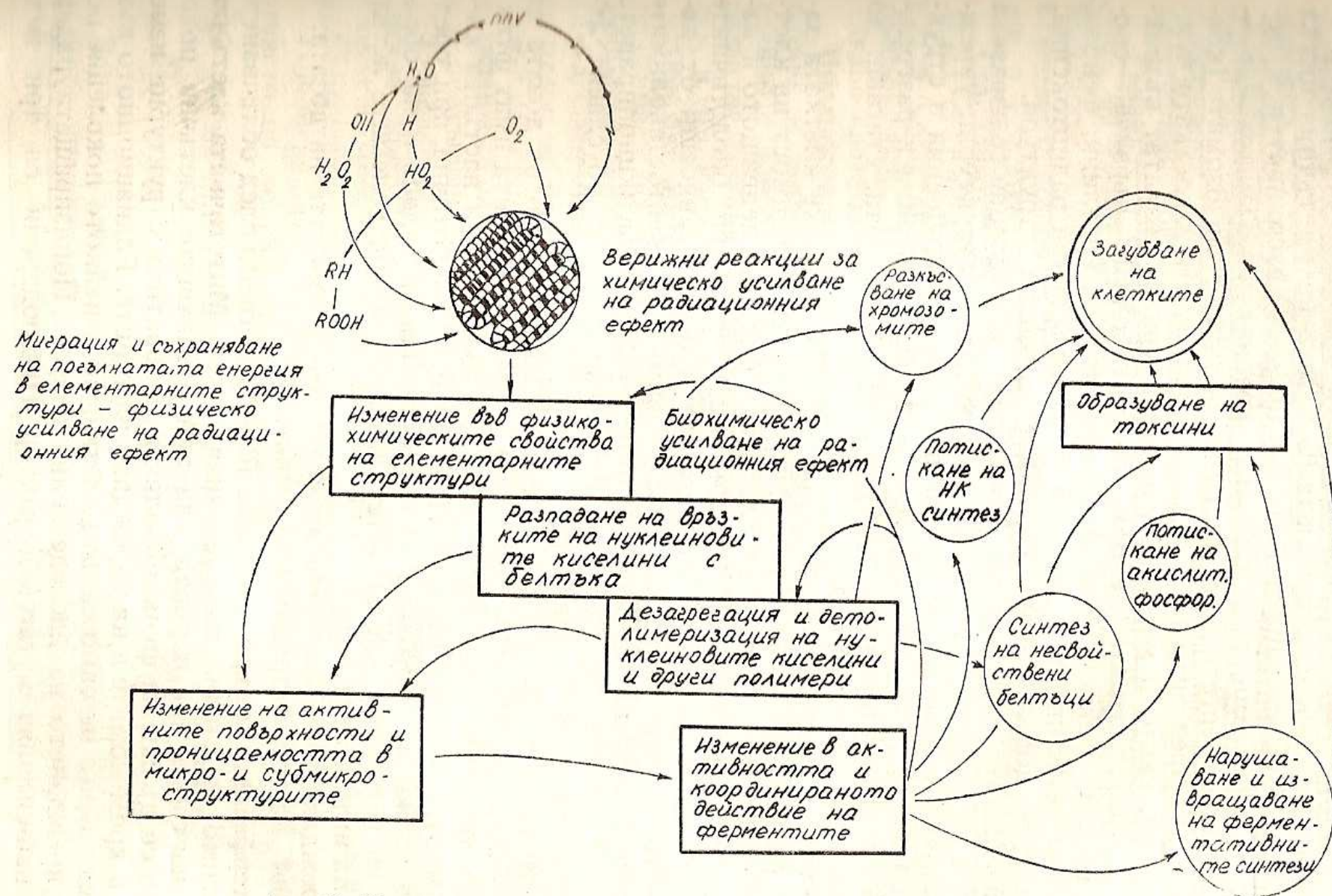
С по-ниска радиочувствителност са:

диференциращите се клетки от гранулоцитния и еритроцитния ред в костния мозък, сперматоцитите.

напълно диференцираните клетки, които живеят сравнително дълго и при нормални условия не се делят (хепатоцити, гладко-мускулни клетки, съдово-ендотелни клетки), са относително радиорезистентни.

Най-слабо чувствителни към радиацията са неделящите се

при никакви условия ***клетки със високо специализирана морфология и функции*** (неврони, напречно-набраздени мускулни фибри, периферните гранулоцити и еритроцити, сперматозоидите, повърхностните епителни клетки на стомашно-чревния тракт).



Фиг. 19. Усилване на радиационния ефект в биологичните системи (А. М. Кузин)

■ Биологични ефекти на системно и органно ниво

С най-висока радиочувствителност са лимфните органи, костният мозък, гонадите, тънките черва, ембрионите.

Следващи по **радиочувствителност** са кожата, роговицата и лещата на окото, останалите сегменти на стомашно-чревния тракт.

Средна е радиочувствителността на съдовата система, растящите кости и хрущяли.

С относително най-ниска радиочувствителност са белите дробове, бъбреците, черният дроб и панкреаса, надбъбреците, мускулите, главният мозък.

■ Биологично действие на ниво цялостен организъм

След облъчване с йонизиращи лъчения, са възможни два вида неблагоприятни за здравето ефекти:

Стохастичните (“недетерминирани/вероятностни”) ефекти са два вида: соматични (лъчево индуцирания рак) и наследствени /генетични/. Те нямат праг относно дозата, тежестта им не зависи от дозата, не са специфични за източници на йонизиращи лъчения.

Детерминираните /нестохастичните/ ефекти са тези, за които има прагова доза. Обикновено този праг е около 0.5 Sv. Ако погълнатата доза е под този праг, детерминираният радиационен ефект не се проявява, а ако получената доза превиши прага, детерминираният ефект е винаги налице и тежестта на проявата му расте пропорционално с увеличаване на дозата.

Всички детерминирани ефекти са соматични, т.е. възникват непосредствено у облъчения индивид. Основната цел на радиационната защита е нормирането на облъчването на човека – така, че да се изключат напълно възможните детерминирани ефекти.

Типични примери за детерминирани ефекти са острият радиационен синдром (ОРС), лъчевата еритема (радиодермит), помътняването на очната леща (катаракта). Праговата доза за поява на детерминиран ефект в различните органи и тъканите, които ги изграждат, е различна; съответно говорим за нееднаква радиочувствителност на органите и тъканите.

■ Остър радиационен синдром (ОРС)

Острият радиационен синдром е детерминиран, неизбежен отговор на организма при облъчването му с високи дози йонизиращи лъчения - над 1 Gy. Петдесет процентната летална доза /ЛД-50/ за човека е около 4,5 Gy .

ОРС протича в четири отчетливо разграничени фази: начална, латентна, на пълно разгръщане и изходна.

Началната или фазата на първичните, ранни лъчеви реакции започва минути до часове след целотелесното облъчване. Симптомите са: гадене, повръщане, мускулна слабост, обща отпадналост, понижено артериално налягане. Това е неспецифичният отговор на организма след облъчване, затова – ако не се знае причината – най-често се бърка с хранително отравяне. Приемането на антиеметици може сериозно да затрудни диагностиката на ОРС.

- **Латентният (скрит) период** започва непосредствено след излизането от началната фаза. Нарича се още фаза на привидно благополучие, защото докато в организма радиационните поражения на молекулно и клетъчно равнище се развиват и задълбочават с пълна сила, облъченият индивид се чувства сравнително добре и няма никакви видими (клинични) симптоми и субективни оплаквания. Продължителността на латентния период варира в зависимост от получената доза:

Латентният период е между 2 и 6 седмици, при т.нар. **типична /хемопоетична /форма на ОРС**, където облъчването е с дози 1-6 Gy и водещо поражение е увреждането на червения костен мозък.

Латентният период е от няколко дни до седмица, при т.нар. **гастро-интестинална форма на ОРС**, където облъчването е с дози 10-50 Gy и основното увреждане е на тънките черва.

Латентният период е 1 до 3 дни, при т.нар. **токсемична форма на ОРС**, където облъчването е с дози 50-100 Gy .

Латентният период е до няколко часа, при т.нар. невро-васкуларна или **церебрална форма на ОРС**, където облъчването е с дози над 100 Gy и се развива тежък сърдечно-съдов синдром.

Не е целесъобразна хоспитализацията на пациент в латентна фаза; практически е приемането в болница да стане във фазата на разгара на ОРС, когато симптоматиката почне да се проявява в разгърнат вид. Изследването на периферната кръв е надежден критерий, ако показва подтиснато кръвотворене.

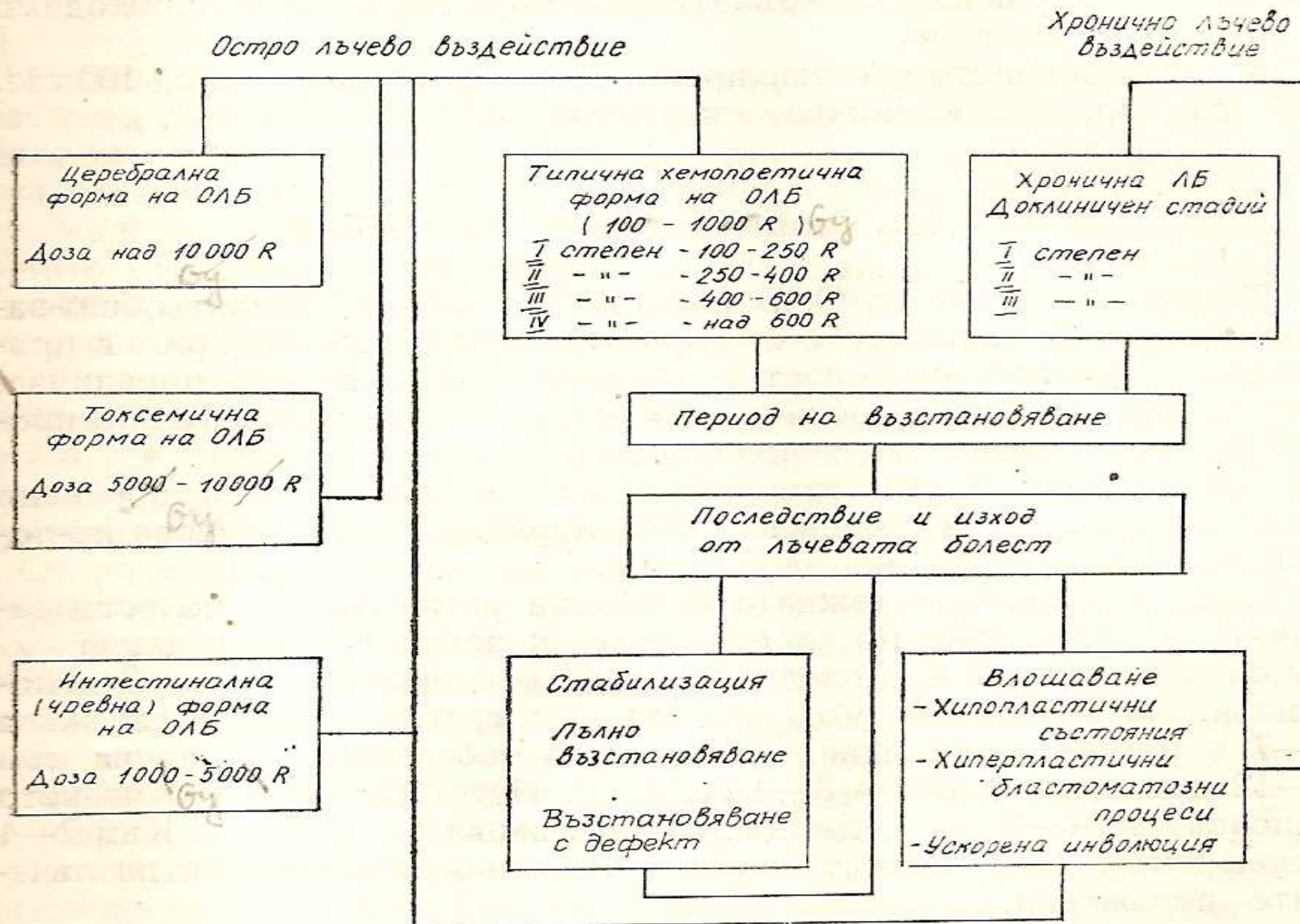
- **Фазата на разгара** на ОРС се характеризира с определени клинични симптоми. Многообразието и съчетанието на симптомите в синдроми зависи от най-тежко поразената система на организма (костен мозък, тънки черва, ЦНС).

Така формите на ОРС (хематопоестична, гастро-интестинална или церебрална) се предопределят от получената доза на облъчване и от най-тежко засегнатата система в организма. Те са взаимно свързани и припокриващи секато за всички форми е характерна вече описаната хронология (начална фаза – латентен период – фаза на разгара).

Класификацията на ОРС, която е приета от военно-медицинските служби на НАТО, е опростена и различава споменатите **три фази** и **три форми** на ОРС.

Церебралната форма вещае гибел в първите няколко дни, гастро-интестиналната форма – смърт в края на първата седмица; тези две форми не се поддават на лечение. При тежки нарушения в кръвотворенето първите смъртни изходи се наблюдават през втората седмица.

- **Хематопоеетичната форма на ОРС** е характерна при дози от диапазона на полулеталната (4,5 Gy) до 6 Gy. Пациентите са със сериозно нарушена хемопоеза, функцията на костния мозък е подтисната. Производството на кръвни клетки е недостатъчно, техният брой в периферията рязко пада, а това води до **панцитопения**: най-бързо пада броят на циркулиращите в периферната кръв *лимфоцити*, по-бавно – на гранулоцитите и тромбоцитите, а най-бавно – на еритроцитите. Времето на настъпване на максималната панцитопения варира значително и е съответно на сроковете на съпровождащите панцитопенията *клинични проблеми*: трудно поддаващите се на контрол кръвоизливи, намалената съпротива на организма срещу инфекции, анемията. Тези симптоми могат да се появят в широк интервал – още на 10-ия ден след облъчването или доста по-късно; по-големият интервал съответства на по-лека степен хемопоеетична форма на ОРС. Наличието на други увреждания (травма, предшестващи заболявания) скъсява сроковете и увеличава тежестта на ОРС.



Фиг. 22. Класификация на лъчевата болест

Без адекватно лечение пациентите губят тегло и загиват от кръвоизливи и инфекциозни усложнения, защото спонтанното възстановяване на кръвотворенето и имунната система е бавен процес. Когато уврежданията на костния мозък са толкова сериозни, че възстановяването е невъзможно, гибелта на пациента е неизбежна. Същото в още по-голяма степен е валидно и за другите две, по-тежки форми на ОРС: гастро-интестиналната и церебралната.

Най-полезното лабораторно изследване е на периферната кръв. Доказването на панцитопения е убедително свидетелство за причинената от радиацията депресия на кръвотворенето. Лимфоцитите могат да послужат като *биологичен дозиметър*: лимфоцити под 500/куб.мм към 24-ия час след облъчването означават, че пациентът е получил летална доза.

■ *Четвърта фаза на ОРС: възстановяване или смърт*

Основната причина за смъртта при ОРС е сепсисът, дължащ се на сринатите от облъчването имунна система и кръвотворене. Шансовете за преживяване на пациентите с хематопоеична форма на ОРС зависят от рано поставената диагноза и адекватното лечение в подкрепа на спонтанното възстановяване на костния мозък. Схващането, че ОРС не може да се лекува, остана в миналото.