МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

"Затверджено"
на методичній нараді
кафедри радіології та
радіаційної медицини
Завідувач кафедри
професор М.М. Ткаченко

"--------"----------2009 р.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Навчальна дисципліна: радіаційна медицина

Тема заняття: Діагностичне та прогностичне значення гематологічних, біохімічних, цитогенетичних та інших методів дослідження для оцінки патологічних змін в органах та системах людини після дії іонізуючого випромінювання.
Клінічні наслідки впливу іонізуючого випромінювання на органи та системи.

Курс V
Факультет: медичний

2015

Київ 2009

Актуальність теми:

Вивчення даної теми ґрунтується на знаннях студентів з біології, медичної генетики, біохімії, нормальної та патологічної фізіології, терапії.

Знання біологічної дії іонізуючих випромінювань – основа радіаційної медицини і радіобіології. Погляди на основні діючи фактори опромінення на біологічні об'єкти до сих пір змінюються, доповнюються даними нових, сучасних методів досліджень на субклітинному і молекулярному рівні.

Актуальність теми заняття – визначення та оцінка всіх діючих факторів іонізуючих випромінювань на організм людини, закономірність виникаючих змін в органах і системах, ефективність різних методів діагностики при променевих ураженнях постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

1. **Конкретні цілі**

1.1. Вивчити фізико-хімічну фазу радіаційного впливу;

1.2. Аналізувати зміни на клітинному рівні, залежність ефекту опромінення від фази життєвого циклу клітини;

1.3. Знати закон радіочутливості на клітинному та тканинному рівнях;

1.4. Синтезувати данні про основні механізми патологічних змін в органах і системах.

1.5. Оцінити гемограму;

1.6. Розрахувати дозу опромінення і оцінити прогноз по гематологічним показникам;

1.7. Призначити лабораторні та інструментальні дослідження постраждалим при рішенні ситуаційного завдання.

2. **Базовий рівень підготовки**

Назви попередніх дисциплін
Біологія, цитологія, медична генетика, біохімія, нормальна та патологічна фізіологія, терапія, гематологія, імунологія.

3. **План і організаційна структура навчального заняття з дисципліни**
   1. Підготовчий етап. 30 хв.
   2. Основний етап – 110 хв.
   3. Заключний етап – 40 хв.

4. Методика організації навчального процесу на практичному занятті.

4.1. **Підготовчий етап:**

- вступне слово викладача;

- визначення мети заняття;

- контроль рівня знань студентів попередньої теми. (Тестові завдання формату А).

4.2. **Основний етап:**

Іонізація та збудження атомів та молекул опроміненої речовини - найважливіші первинні фізичні процеси, що обумовлюють пусковий механізм біологічної дії випромінювань.

Передача енергії випромінювань атомам і молекулам біосубстрату - це тільки найперший, фізичний етап дії, яка відбувається в клітині, а згодом у тканинах і в усьому організмі. Наступний етап – хімічний, або радіаційно-хімічний етап променевого ураження клітини.

В основі первинних радіаційно-хімічних змін молекул лежать два механізми:

- пряма дія, коли молекула зазнає зміни безпосередньо при взаємодії з опроміненням;

- непряма дія – змінювана молекула безпосередньо не поглинає енергії випромінювання, а одержує її шляхом передачі від іншої молекули.

Первинні фізико-хімічні зміни, що відбуваються у перші частки секунди, призводять до утворення наступних ланок реакцій, що розвиваються вже після безпосереднього акту опромінення і спричинюють глибокі зміни в клітинах і тканинах через досить значні проміжки часу.

Іонізуюче випромінювання проникає в біологічний матеріал і взаємодіє з молекулами і атомами (фізична сфера). Внаслідок цього ефекту уражений орган може змінитися безпосередньо. Однак частіше утворюються проміжні продукти-переважно продукти дисоціації опроміненої води (хімічна сфера): радикали H^* і OH^* , що можуть змінити ферменти або уражений орган. Крім того, утворюються активні сполуки цих радикалів: H_2O_2 і O_2H й інші перекиси, які також можуть призвести до зміни ферментів і ураження опроміненого органа (біохімічна сфера). Зміни хромосом, прямі чи побічні, призводять до різних біологічних проявів (біологічна сфера).

Хімічна активність іонізуючого випромінювання дуже висока, а біологічна ще вища, тому смерть організму настає внаслідок дії дуже малих енергетичних доз випромінювання, при яких початкові фізико-хімічні зміни лежать за межами найбільш чутливих аналітичних методів.

При таких дозах енергії безпосередні прямі порушення в хімічних зв’язках біомолекул дуже невеликі і вирішальну роль в ураженні відіграють процеси, за яких відбувається посилення первинного ефекту, що розвиваються вже після впливу іонізуючої радіації.

Істотну роль у дії іонізуючих випромінювань відіграє водна фаза клітин і тканин організмів, за рахунок радикалів, що утворюються при радіолізі води у водних фазах колоїдів клітин і тканин. Значення подібної активації полягає в тому, що акт розкладання води на радикали потребує порівняно малої енергії, а утворені радикали мають дуже високу хімічну активність.

Водні фази безпосередньо межують з поверхнями біомолекул, які мають велику кількість активних реакційних груп. Водні містки, що розділюють ці молекули, не перевищують 3-4 молекулярні радіуси. За таких умов

радикали, що утворилися, мають можливість безпосередньо реагувати з біомолекулами, а процеси рекомбінації мінімальні.

Радикали, що утворилися при радіолізі води окислюють і відновлюють різні органічні сполуки. В первинній стадії променевого ураження вирішальна роль належить реакціям окиснення, і біологічна дія пов'язується з радикалами, що окислюють – ОН і OH_2.

Дію радіації називають прямою, коли іонізуються молекули органічних компонентів клітини, і непрямою, коли випромінювання діє на біосубстрат внаслідок утворення високоактивних продуктів гідролізу води.

Встановлено, що далеко не вся поглинена тканинами енергія іонізуючих випромінювань спричиняє біологічний ефект. Імовірність взаємодії квантів енергії з біосубстратом, коли іонізаційний акт спричинить реакції в клітинах, дуже мала (0,01-0,0001), а кількість енергії, що спричиняє загибель клітин, незначна.

На сьогодення найбільш прогресивною гіпотезою є стохастична, яка враховує як фізіологічні, так і індуковані випромінюванням процеси.

Стохастична гіпотеза розглядає будь-який біологічний об'єкт, клітину, як лабільну динамічну систему, що постійно знаходиться в процесі переходу з одного стану в інший. Внаслідок крайньої складності системи любий перехід супроводжується і пов'язаний з багатьма комплексними і елементарними реакціями окремих клітинних органел і макромолекул. Згідно зі стохастичною гіпотезою, під впливом опромінення підвищується імовірність спонтанних порушень гомеостазу клітини, який підтримується численними механізмами регуляції, а первинні радіаційні фізико-хімічні зміни е лише поштовхом для таких багатокомпонентних процесів, що призводять до виявленого ефекту.

Певну роль у механізмі опосередкованої дії опромінення відіграють радіотоксини. Радіотоксинами можуть бути аномальні метаболіти, а також речовини, які властиві нормальному стану, але утворюються в

опроміненому організмі в надлишковій кількості (гормони, продукти обміну і розпаду тканин, медіатори).

Виникаючи токсини (хінони, ортохінони) впливають і на нейроендокринний апарат, що є причиною низки опосередкованих ефектів, типовим прикладом яких можна вважати звісний стан так званого «радіаційного похмілля».

Структурні ушкодження в макромолекулах.

При опроміненні ДНК мають місце слідуючи типи ушкоджень молекул нуклеїнових кислот:

- одно- та двониткові розриви.
- міжмолекулярні поперечні зшиви полінуклеотидних ланцюгів.
- розгалужені ланцюги внаслідок сумарного ефекту поодиноких і подвійних розривів.

При опроміненні ферментів спостерігаються слідуючи явища:

- зміна амінокислотного складу (зниження вмісту тирозину, цистину, метіоніну);
- поява вільних амідних груп;
- утворення агрегатів;
- розрив сульфгідрильних зв’язків і поява вільних SH - груп;
- поява кількох компонентів ферменту із ферментативною активністю.

Вплив випромінювання на клітини.

Найбільш універсальною реакцією клітин на опромінення є тимчасова затримка клітинного поділу, яку називають радіаційним блокуванням мітозів. Найрізноманітніші променеві реакції клітин (затримка мітозів, індукція хромосомних аберацій, ступінь пригнічення синтезу ДНК та ін.) виражені в різному ступені і залежать від стадії її життєвого циклу. Найбільш радіо чутливими клітини є під час мітозу.

Результати чисельних досліджень доказали найбільшою радіочутливість ядра клітини і її вирішальну роль в ураженні при опроміненні. Влучення

однієї частинки до ядра клітини призводить до її загибелі, що у випадку опромінення цитоплазми клітини реєструється після 15 млн. частинок.

Далекосяжні наслідки може мати така зміна спадкової інформації, коли клітина не гине, але набуває нових властивостей, або втрачає старі якості. Закріплена в спадковості зміна властивостей клітини або організму називається мутацією, змінений організм – мутантним, а зовнішній агент – мутагенним. Чутливість клітин до іонізуючої радіації можна змінити за рахунок фізичних або хімічних факторів, а також за допомогою впливів, які змінюють біологічні характеристики клітин (рівень метаболітів, інтенсивність дихання).

Дія іонізуючої радіації на тканини.

Радіочутливість тканини пропорційна проліферативній активності і обернено пропорційна ступеню диференційованості складаючих її клітин (правило І. Бергоньє і Л. Трибондо). Для радіо резистентних тканин радіаційний вплив також не залишається безслідним. Дослідами Г.С. Стреліна встановлено, що тканини, які мало оновлюються, «запам’ятовують» радіаційний вплив і тому стають неповноцінними функціонально. Наслідком таких прихованих ушкоджень є, наприклад, цистити, ректити, ураження серця, нирок, печінки.

Найбільш чутливою в організмі людини є лімфоїдна тканина. В перші години після опромінення відбувається масова загибель лімфоцитів, клітин які не діляться. Радіочутливість лімфоцитів лишається загадкою. Припускають, що дія радіації на лімфоцити призводить до швидких змін у властивостях і функціях біомембран, активності ряду ключових ферментів, що регулюють обмін речовин, в енергетичному стані клітин і їхньому іонному балансі. У неопроміненому лімфоциті існують ефективні системи контролю над активністю ферментів. Вплив радіації порушує їх, «некерована» нуклеаза діє на молекулу ДНК, що призводить до її розпаду і, як наслідок, до загибелі клітини.

Істотно, що втрата клітиною контрольних функцій відбувається не відразу після опромінення, а через деякий час. В опромінених лімфоцитах з'являються специфічні білкові фактори. Очевидно, під їхньою дією нуклеази і розщеплюють ДНК.

Променеві реакції окремих органів і систем.

Шкіра та її похідні.

Максимально переносима шкірою доза рентгенівського випромінювання становить близько 10 Гр. при однократному зовнішньому опроміненні. При великих дозах виникають дерматити, згодом – виразкові ураження. Тимчасова епіляція відбувається при загальному опроміненні дозою 4 Гр, при цьому спостерігається руйнування сальних і потових залоз, пригнічення їхньої секреції, стійке облисіння – дозою близько 7 Гр. Крім ушкодження зрілих клітин шкіри та її базального шару, важливу роль відіграє і накопичення токсичних продуктів розпаду і рефлекторний вихід у шкіру біологічно активних кінінів і гістаміноподібних речовин.

Органи кровотворення.

Зміни в лімфатичних вузлах і селезінці виявляються при поглиненій дозі 0,25 – 0,5 Гр, в клітинах кісткового мозку при 0,5 – 1 Гр. вже в першу добу після опромінення. Найважливішим проявом променевого ушкодження кровотворних органів є клітинне спустошення. Цей процес підрозділяється на три стадії. Перша стадія триває близько трьох годин, характеризується відносною постійністю клітинного вмісту. Друга стадія – від 3 до 7 год. після опромінення, характеризується різким і глибоким спустошенням кісткового мозку і лімфоїдної тканини (кількість клітин у кістково мозковій тканині може збільшуватися більш, ніж удвічі). Найважливіший механізм цієї стадії – інтерфазна загибель клітин, яка визначає високу радіо вразливість кровотворних органів. У третій стадії швидкість клітинного спустошення сповільнюється і подальше зменшення кількості клітин відбувається в кістковому мозку внаслідок репродуктивної загибелі, а також

тривалого диференціювання частини клітин і міграції їх у кров. Тривалість третьої стадії пропорційна дозі опромінення.

Найбільш вразливими до дії іонізуючої радіації є еритроїдні клітини кісткового мозку. Вразливість лімфоїдних клітин тимуса, селезінки і кісткового мозку, в основному порівнянна і виражена слабкіше за еритроїдні клітини кісткового мозку; найбільш радіо резистентними є клітини гранулоцитарного паростка. Інтерфазна загибель – основна причина зменшення кількості лімфоїдних клітин. Зниження кількості еритроїдних і гранулоцитарних клітин значною мірою залежить і від інших причин: токсемії, порушення імунних реакцій, нервової і гормональної регуляції.

При променевій патології спостерігаються морфологічні зміни білої крові : з’являються гіперсегментовані нейтрофіли, збільшується франгментоз ядер. Ураження лімфоцитів полягає в пікнотизації ядер, каріорексисі, каріолізі, згодом – у лімфолізі. Часто спостерігається ущільнення лейкоцитів, набрякання, велика кількість зерен.

Зменшення кількості тромбоцитів часто настає після зниження кількості нейтрофілів і вже чітко помітне в перші години після променевого впливу.

Зміна кількості еритроцитів значно менше виражена порівняно з іншими клітинами крові, однак процес відновлення червоних кров’яних клітин затягується . У початковий період променевої хвороби ні кількість еритроцитів, ні вміст гемоглобіну в крові практично не змінюються, однак стійкість еритроцитів до гемолітичних агентів порушується вже незабаром після опромінення.

Серцево-судинна система.

У розвитку радіаційного міокардіофіброзу основну роль відіграють порушення мікро циркуляції внаслідок облітерації ендотеліальних клітин

капілярів. Великі кровоносні судини помірно чутливі до опромінення. Тоді як у капілярах вже після опромінення дозою 1 Гр. порушується проникність.

Органи дихання.

Органи дихання містять структури, що значно розрізняються за стійкістю до радіації. В перші 3-4 доби після опромінення спостерігається набрякання і частковий розпад аргірофільних волокон; гіперемія, діапедез еритроцитів і набряк альвеолах, субплевральна емфізема. Пізніше виникає зростання проникності судин, периваскулярний вихід крові, крововиливи, некрози, які ускладнюються інфекцією, нейтропенічною бронхопневмонією. Пневмонії, які є вторинними інфекційними ускладненнями, можуть стати вирішальною лакою в летальному кінці променевого ураження організму.

Нервова система.

Зріла нервова тканина являє собою непроліферуючу клітинну систему, що складається з високо диференційованих клітин, заміщення яких в організмі не відбувається.

В перші хвилини після опромінення змінюються структури біомембран нервових клітин кори головного мозку. Реєструється посиленя біоелектричної активності нейронів кори. В перщу добу морфологічно виявляють слабко виражені поодинокі крововиливи у тканини мозку, незначні ушкодження кровоносних судин. Функціонально – загально мозкові і діенцефальні симптоми, порушення функцій гіпоталамічної ділянки середнього і проміжного мозку, посилення умовно-рефлекторної діяльності, яке спостерігається на фоні підвищенї біоелектричної активності кори. Далі, в період розпалу гинуть у першу чергу високо функціонуючи нервові клітини в результаті прямої дії радіації, а також при опосередкованому впливі інших уражених систем. Клінічно в цей період має місце пригнічення процесів збудження в корі мозку, ослаблення умовно-рефлекторної діяльності, що спостерігається на фоні зниженої біоелектричної активності кори мозку; погіршення постачання мозку

киснем; порушення центрально-периферичних взаємовідносин у нервовій системі; взаємний вплив центральної нервової системи й інших систем в опроміненому організмі.

У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС початок нервово-психічних розладів проявився вегетосудинною дистонією, яка швидко, протягом 2-5 років розвинулась у енцефалопатію. У хворих з ГПХ тяжкого ступеню, у 1986 році діагностували гостру радіаційно-токсичну енцефалопатію. У віддалений період після опромінення виявлені неврологічні ознаки органічного ураження головного мозку у вигляді сенсорно-алгічного, вегетотрофоваскулярного, вестибулоатактичного, епілептиформного синдромів і пірамідно-екстрапірамідної недостатності. При опроміненні в дозах більше 0,5 Гр. частота цих синдромів збільшується. Відмічається пряма залежність частоти і ступеню енцефалопатії від ступені тяжкості ГПХ, а також відсутність в ряді випадків залежності ступені енцефалопатії від рівня порушень серцево-судинної діяльності, обміну ліпідів, рівня артеріального тиску.

4.3. Заключний етап – 40 хв.

- контроль засвоєння матеріалу (Тестові завдання формату А).
- завдання на наступне заняття.

5. Рекомендована література:

1. О.П. Овчаренко, А.П. Лазар, Р.П. Матюшко. Основи радіаційної медицини. Одеса, 2003.
2. Гродзинський Д.М. Радіобіологія.- К.: Либідь, 2001.- 448 с.
3. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. – 549 с.
4. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации: Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1986. - 184 с.

5. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующих излучений на биологические процессы. - М.: Атомиздат, 1977. – 133 с.
6. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. Введение в молекулярную радиобиологию: физико-химические основы. - М.: Медицина, 1981.- 231 с.
7. Жербин Б.Н., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. – М.: Медицина, 1989.-176 с.
8. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. - М.: Энергоатомиздат, 1985. - 296 с.
9. О.В. Ковальський, А.П. Лазар. Радіаційна медицина. Київ, Вища школа, 1993.
10. Б.И. Поливода, В.В. Конев, Г.А. Попов. Биофизические аспекты радиационного поражения биомембран.– М., Энергоатомиздат,1990. – 156с.
11. Радиация, дозы, эффекты, риск. Пер с англ.. – М., Мир, 1999. – 79 с.
12. А.И. Нягу, К.Н. Логановский. Эффекты облучения головного мозга (обзор). – К.,1998. – 37 с.
13. Радиация и иммунитет человека // Под ред. С.В. Комисаренко и К.П. Зака. – К.: Наук. думка, 1994. – 112 с.
14. Гриневич Ю.А., Демина Є.А. Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений. – К.: Здоров’я, 2006.- 200 с.
15. Серкиз Я.И., Пинчук В.Г., Пинчук Л.Б., и др. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. - К.: Наук. думка, 1992. - 171 с.
16. Введение в радиационную тиреоидологию. Под ред. А.Н. Коваленко, Д.Е Афанасьева, А.А. Самойлова. - К.: Томіріс-Н, 2006. – 615 с.