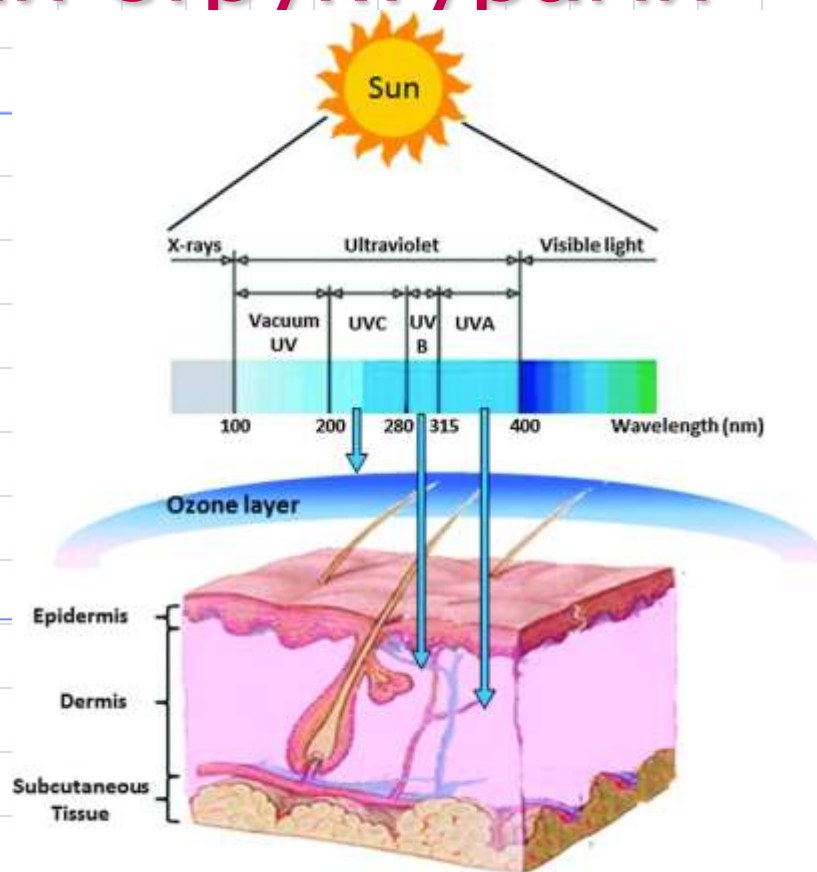
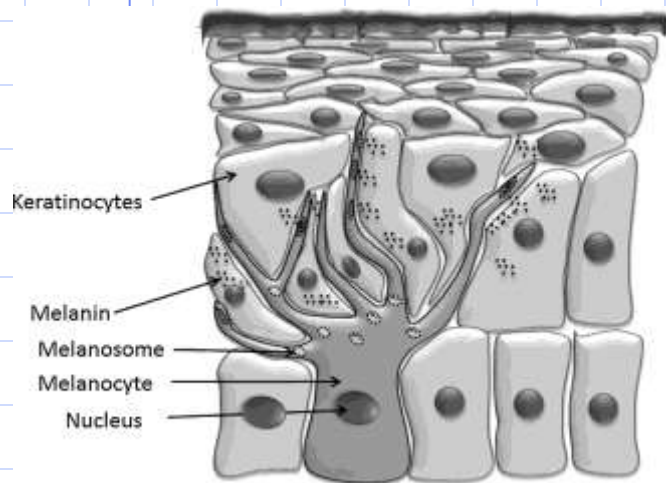




# Взаємодія випромінювання з біологічними структурами



Л1:

# Іонізуючі випромінювання. Їх характеристика.

1. Випромінювання: неіонізуючі та іонізуючі.
2. Типи іонізуючих випромінювань.
3. Електромагнітне випромінювання.
4. Корпускулярне випромінювання.
5. Радіоактивні речовини як джерело іонізуючих випромінювань.
6. Проникаюча здатність іонізуючих випромінювань.
7. Загальні властивості дії іонізуючих випромінювань на біологічні об'єкти.

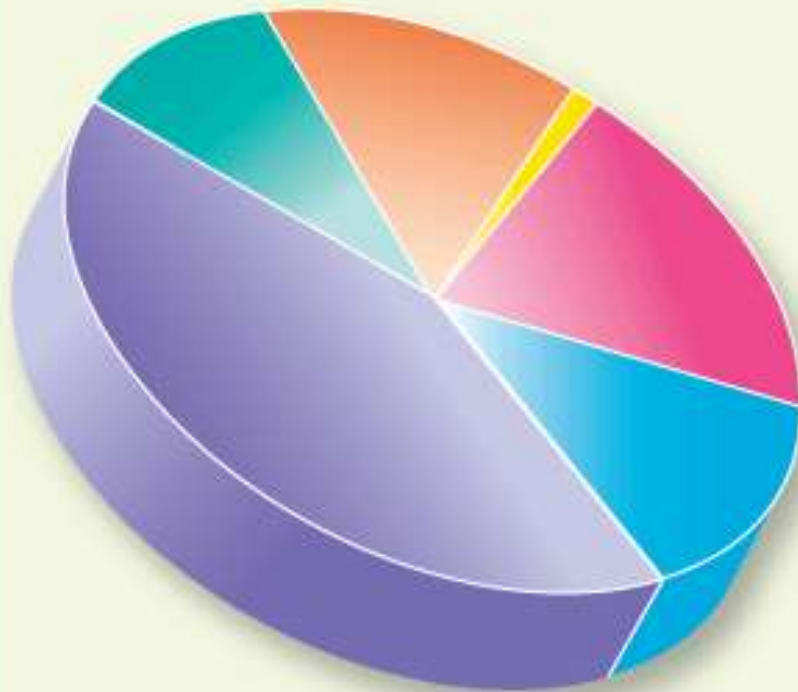
**Головна задача радіобіології** - розкриття загальних механізмів біологічної відповіді на дію іонізуючого випромінювання для того, щоб в кінцевому результаті мати можливість корегувати і керувати реакцією організму при опроміненні.



# Напрямки радіобіології:

- загальна (фундаментальна) радіобіологія: цитологія, біохімія, генетика;
- радіаційна екологія;
- космічна радіобіологія;
- медична радіобіологія (імунологія, гігієна і захист, терапія пухлин)
  
- + новий, окремий напрямок радіобіології - радіобіологія неіонізуючих випромінювань

## Sources of Radiation



Medicine - 14%

Nuclear Industry - 1%

Buildings/Soil - 18%

Cosmic - 14%

Radon - 42%

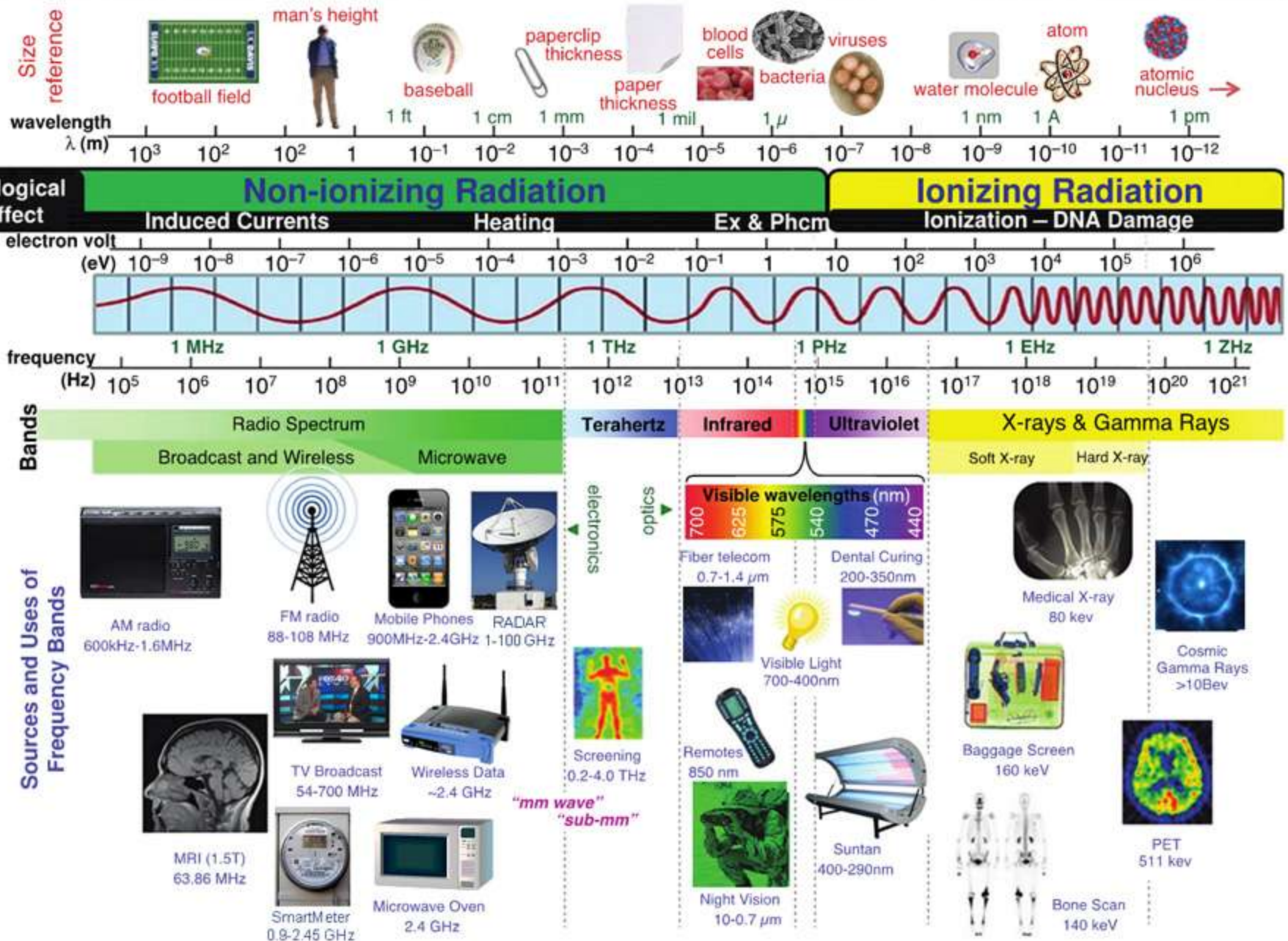
Food/Drink Water - 11%

Natural  
Radiation 85%

# 1. Випромінювання: неіонізуючі та іонізуючі

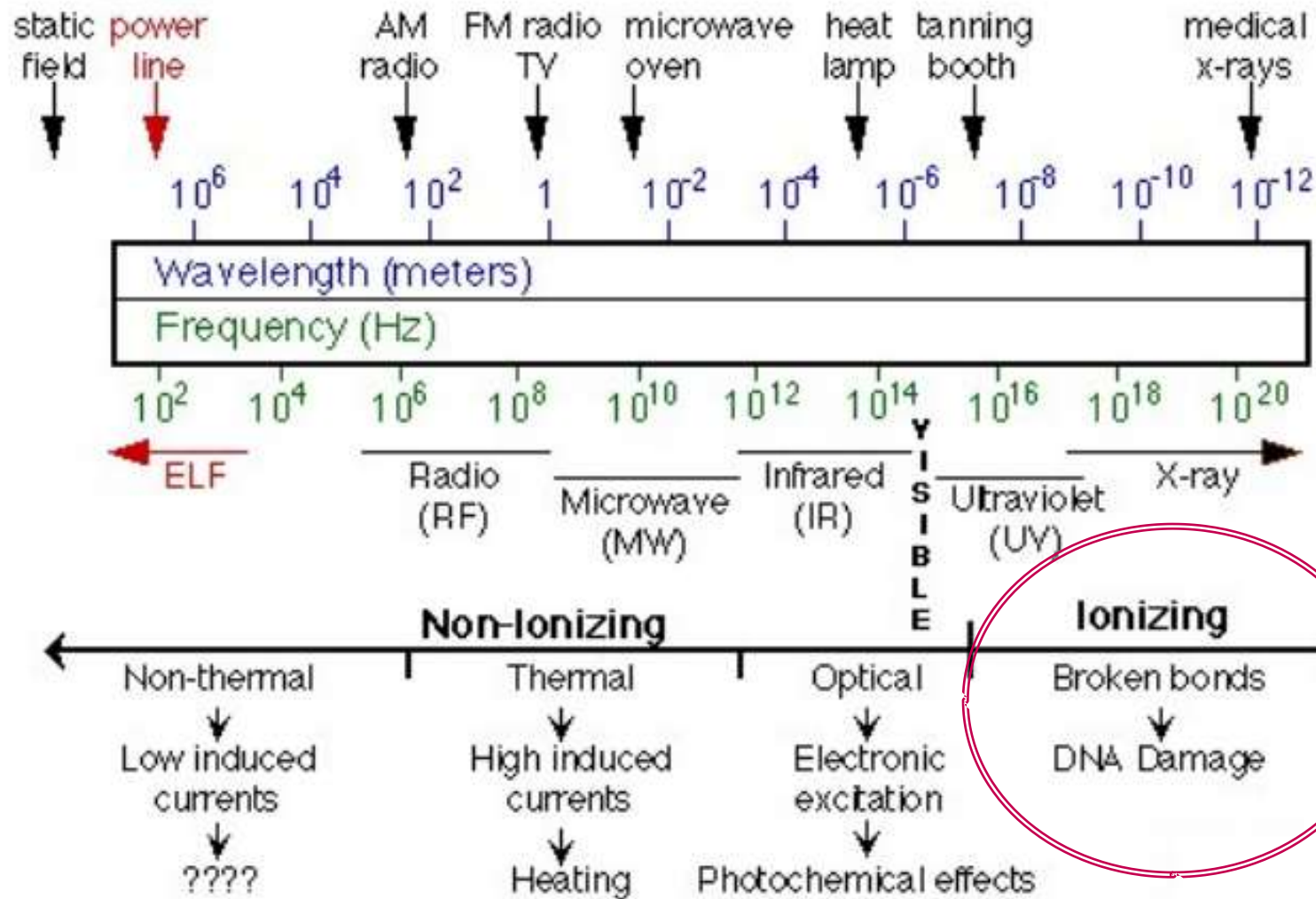
- **Випромінювання** – це процес вивільнення і поширення енергії у вигляді хвиль або частинок.
- **Неіонізуюче випромінювання** – випромінювання, яке має недостатньо енергії для іонізації речовини (інфрачервоне, видиме і ультрафіолетове).
- **Іонізуюче випромінювання** – це випромінювання, яке безпосередньо або опосередковано викликає іонізацію оточуючого середовища.

# ELECTROMAGNETIC RADIATION SPECTRUM



# Електромагнітний спектр та супутні біологічні ефекти:

## іонізуюче та неіонізуюче випромінювання





## 2. Типи іонізуючих випромінювань (класифікація)

*За механізмом іонізації:*

**Безпосередньо іонізуюче випромінювання** — такі частинки (електрони, протони,  $\alpha$ -частинки тощо), кінетичної енергії яких достатньо, щоб викликати іонізацію атомів і молекул речовини.

**Опосередковано іонізуюче випромінювання** — незаряджені частинки (нейтрони) або квазічастинки (фотони), які при дії на речовину спричиняють появу безпосередньо іонізуючого випромінювання або викликають ядерні перетворення.

*За етапом взаємодії з речовиною:*

**Первинне** — випромінювання, яке першим взаємодіє з речовиною.

**Вторинне** — виникає в результаті взаємодії первинного випромінювання з речовиною.

**Третинне** ...

## *За однорідністю енергії:*

**Моноенергетичне** — представлене фотонами однакової енергії або частинками одного виду з однією й тією ж кінетичною енергією.

**Немоноенергетичне** — представлене частинками одного виду, але з різною кінетичною енергією, або фотонами з різною енергією.

**Змішане** — представлене частинками різного виду, або частинками і фотонами одночасно (наприклад, реакторне випромінювання).

*За направленістю поширення:*

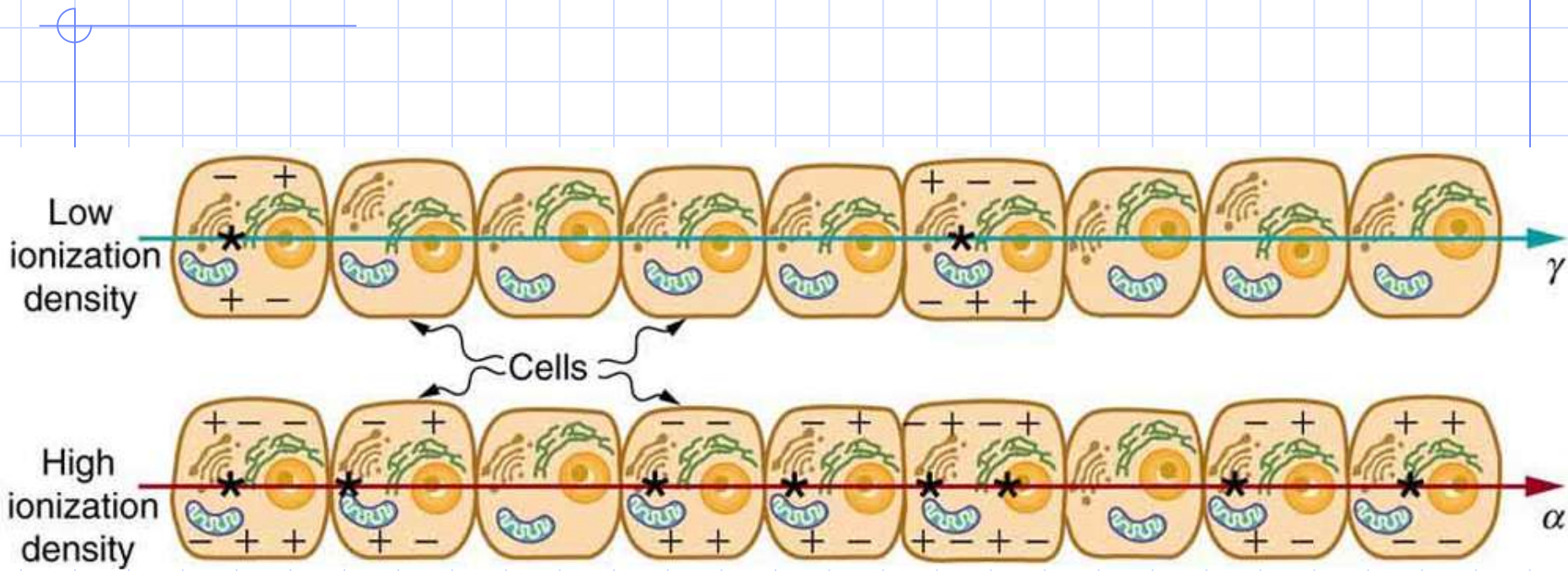
**Направлене** — випромінювання з виділеним напрямком розповсюдження.

**Дифузне** — випромінювання без переважаючого напрямку поширення.

*За природою випромінювання:*

**Корпускулярне**

**Фотонне (електромагнітне)**



## 3. Фотонне випромінювання:

Електромагнітне  
випромінювання з  
довжинами хвиль  
0,0001 — 390 нм.

**γ-випромінювання**  
— 0,0001-0,005 нм,

**Рентгенівське**  
випромінювання —  
0,005-1 нм,

**Ультрафіолетове**  
випромінювання —  
1-390 нм.

# Джерела електромагнітного випромінювання:

◆ **рентгенівське випромінювання**  
утворюється при гальмуванні швидких електронів, які отримують у вакуумі, в речовині.

◆ **γ-випромінювання**  
виникає при переході атомних ядер із одного енергетичного стану в інший, з меншою енергією. Цим процесом супроводжується α- та β-розпад, а також κ-захоплення. Ці кванти генеруються також при анігіляції пари електрон-позитрон, при розпаді окремих елементарних частинок (рі-мезонів).

# γ-випромінювання



Антуан Анрі Беккерель,  
1896 р.

це - поперечні електромагнітні хвилі з  $\lambda < 10^{-8}$  м ( $10^{-14} \div 10^{-10}$  м) і частотою  $3 \cdot 10^{19} - 3 \cdot 10^{21}$  Гц, які виникають при внутрішньоядерних перетвореннях внаслідок переходу ядер з метастабільних станів у стабільні;

джерела γ-випромінювання мають лінійний спектр випромінювання, причому для різних джерел він є постійним;

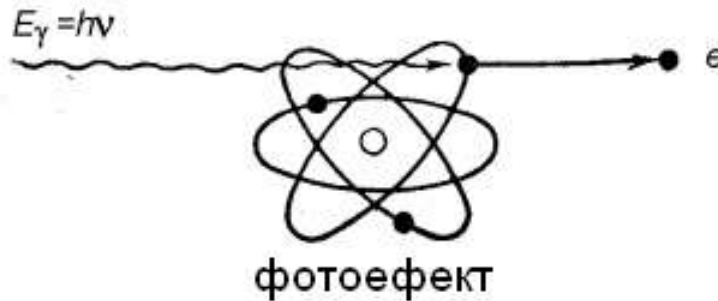
енергія коливається від 0.01 ("м'які" промені) - 3 МеВ ("жорсткі" промені), іноді до 10 (зовсім окремі випадки – 100-1000) МеВ.

головний діапазон енергій для природніх нуклеотидів 0.1-2 МеВ.

головна причина променевої хвороби при використанні атомної зброї



# Взаємодія $\gamma$ -квантів з речовиною:



# Закон радіоактивного розпаду

Коли  $N$  – початкова кількість атомів, то  $dN$  – кількість атомів, які розпадаються за нескінченно малий проміжок часу  $dt$ ; в момент часу  $t$  залишатиметься  $N_t$  атомів:

$$dN = \lambda N dt,$$

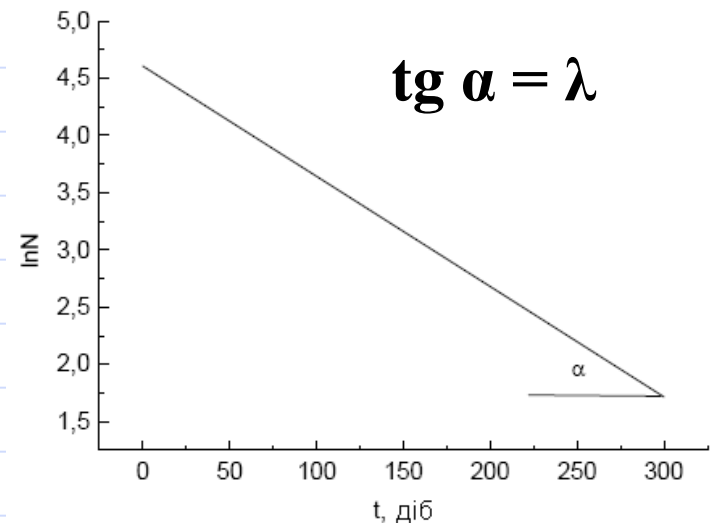
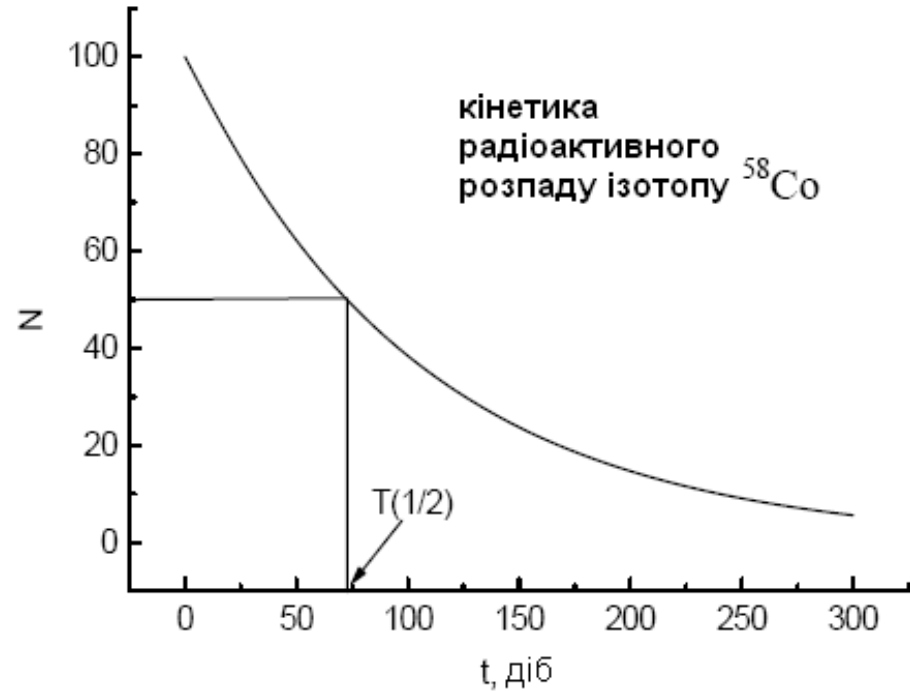
$$N_t = N_0 e^{-\lambda t}$$

$\lambda$  - постійна розпаду ( $\text{с}^{-1}$ )

$$\frac{N_0}{2} = N_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$T_{1/2} = 0.693 / \lambda$$

$T_{1/2}$  – період напіврозпаду ( $\text{с}^{-1}$ )



Періоди  
напіврозпаду  
хімічних  
елементів:

Таблиця 1. Первинні радіонукліди Землі

Радіонукліди	Період напіврозпаду, рік	Тип розпаду	Поширеність, %
Уран-238	$4,5 \cdot 10^9$	альфа	99,28
Уран-235	$7,1 \cdot 10^8$	альфа	0,714
Торій-232	$1,4 \cdot 10^{10}$	альфа	100,0
Калій-40	$1,3 \cdot 10^9$	бета, E3*	0,0119
Ванадій-50	$6 \cdot 10^{15}$	бета, E3	0,25
Рубідій-87	$5 \cdot 10^{10}$	бета	27,19
Індій-115	$6 \cdot 10^{14}$	бета	95,67
Телур-123	$1,2 \cdot 10^{13}$	E3	0,87
Лантан-138	$3,2 \cdot 10^{11}$	бета, E3	0,089
Церій-142	$5 \cdot 10^{15}$	альфа	11,07
Неодим-144	$2,4 \cdot 10^{15}$	альфа	23,83
Самарій-147	$1,3 \cdot 10^{11}$	альфа	15,09
Гадоліній-152	$1,1 \cdot 10^{14}$	альфа	0,20
Лютецій-176	$2 \cdot 10^{10}$	бета	2,588
Гафній-174	$2 \cdot 10^{15}$	альфа	0,163
Реній-187	$4 \cdot 10^{12}$	бета	62,93
Платина-190	$7 \cdot 10^{11}$	альфа	0,012

Примітка: \*E3 — електронне захоплення.

Періоди  
напіврозпаду та  
фізичні характеристики  
хімічних  
елементів:

Таблиця 2. Фізичні характеристики радіонуклідів, які застосовуються в медицині

Ізотоп	Період напіврозпаду	Максимальна енергія, МеВ		Повна гамма- стала р.см <sup>2</sup> / год.мКі
		частинок	фотонів	
Натрій-22	2,62 року	0,545	1,274	11,89
Натрій-24	15,05 год	1,39	2,752	18,55
Фосфор-32	14,2 дня	1,71	–	–
Калій-42	12,36 год	3,514	1,52	1,36
Хром-51	27,8 дня	–	0,32	0,165
Кобальт-58	71,3 дня	0,474	1,67	5,47
Залізо-59	45,1 дня	1,573	1,2	6,25
Мідь-64	12,8 год	0,66	1,34	1,12
Галій-67	77,9 год	–	0,388	0,866
Селен-75	120,4 дня	–	0,572	1,94
Бром-82	35,34 год	0,44	1,91	14,47
Рубідій-86	18,7 дня	1,77	1,08	0,55
Стронцій-85	64,0 дня	–	0,514	2,94
Стронцій-87m	2,8 год	–	0,39	1,72
Ітрій-90	64,2 год	2,27	–	–
Технецій-99m	6,04 год	–	0,14	1,23
Паладій-103	17,0 дня	–	0,498	0,001
Йод-125	60,2 дня	–	0,035	0,002
Йод-131	8,06 дня	0,81	0,722	2,15
Йод-132	2,26 год	2,15	2,39	11,55
Ксенон-133	5,65 дня	0,346	0,16	0,145
Ітербій-169	31,8 дня	–	0,308	–
Золото-198	2,7 дня	0,96	0,412	2,3
Ртуть-197	65,0 год	–	0,19	0,109
Ртуть-203	47,0 дня	0,21	0,279	1,25

# Послаблення потоку $\gamma$ -випромінювання:

При проходженні  $\gamma$ -випромінювання через речовину відбувається його поглинання і розсіювання за законом:

$$n = n_0 e^{-\mu d}$$

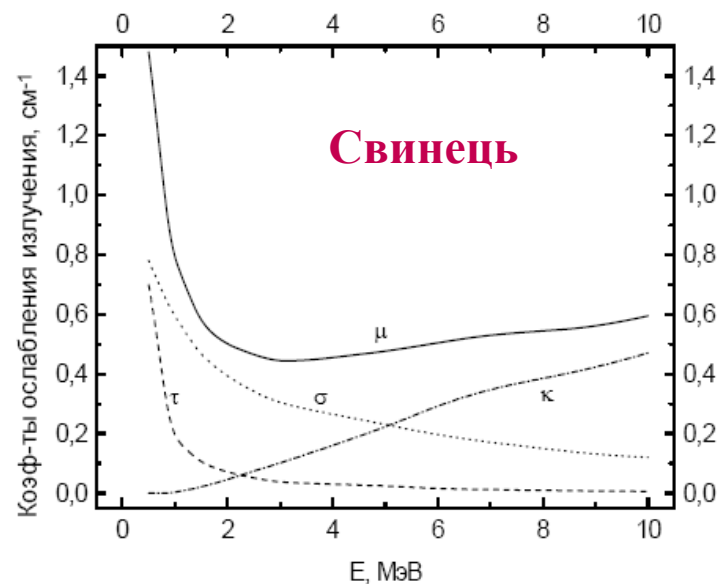
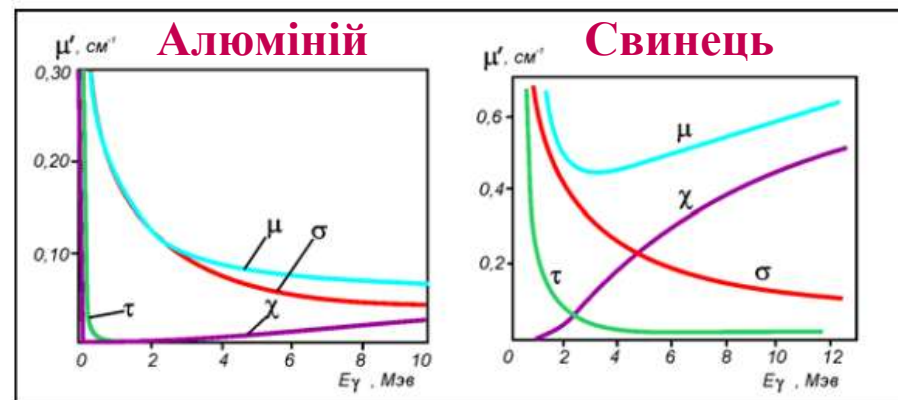
де:

$n_0$  – початковий потік,

$n$  – потік після проходження через поглинаючу речовину товщиною  $d$ ,

$\mu$  – лінійний коефіцієнт послаблення ( $\text{см}^{-1}$ ), який складається з коефіцієнтів поглинання  $\gamma$ -випромінювання при фотоэффекті ( $\tau$ ), Комптон-ефекті ( $\sigma$ ) і ефект утворення пар ( $\kappa$ ):

$$\mu = \tau + \sigma + \kappa$$



Энергетическая зависимость линейных коэффициентов ослабления  $\gamma$ -излучения для свинца.

## Лінійний коефіцієнт послаблення (продовження):

коефіцієнт послаблення має ряд закономірностей:

- лінійний коефіцієнт фотопоглинання ( $\tau$ ):

$$\tau = \tau_e + \tau_s$$

$\tau_e$  – характеризує частину коефіцієнта поглинання, яка призводить до перетворення первинної енергії фотона в кінетичну енергію електрона,

$\tau_s$  – характеризує перетворення енергії первинних фотонів у енергію характеристичного випромінювання

- лінійний коефіцієнт фотопоглинання ( $\tau$ ):

$$\tau = \frac{Z^5}{E_\gamma^{3.5}}$$

$$E_\gamma = 0.5 \div 3 \text{ MeV} \leftrightarrow \tau_{\max}$$

$$E_\gamma > 10 \text{ MeV} \leftrightarrow \tau \approx 0$$

- лінійний коефіцієнт комптонівського розсіювання ( $\sigma$ ):

$$\tau = \sigma_e + \sigma_s$$

$\sigma_e$  – характеризує частину коефіцієнта поглинання, яка призводить до перетворення первинної енергії фотона в кінетичну енергію електрона,

$\sigma_s$  – характеризує перетворення енергії первинних фотонів у енергію характеристичного випромінювання

- лінійний коефіцієнт комптонівського розсіювання ( $\sigma$ ):

$$\sigma = \frac{Z}{E_\gamma}$$

$$E_\gamma > 1 \text{ MeV} \leftrightarrow \sigma > \tau$$

$$E_\gamma > 10 \text{ MeV} \leftrightarrow \sigma \approx 0$$

- лінійний коефіцієнт ефекту утворення електрон-позитронних пар ( $\kappa$ ):

$$\kappa = \kappa_e + \kappa_s$$

$\kappa_e$  – характеризує частину коефіцієнта поглинання, яка призводить до перетворення первинної енергії фотона в кінетичну енергію електрона і позитрона,

$\kappa_s$  – характеризує перетворення енергії первинних фотонів у енергію анігіляційного випромінювання

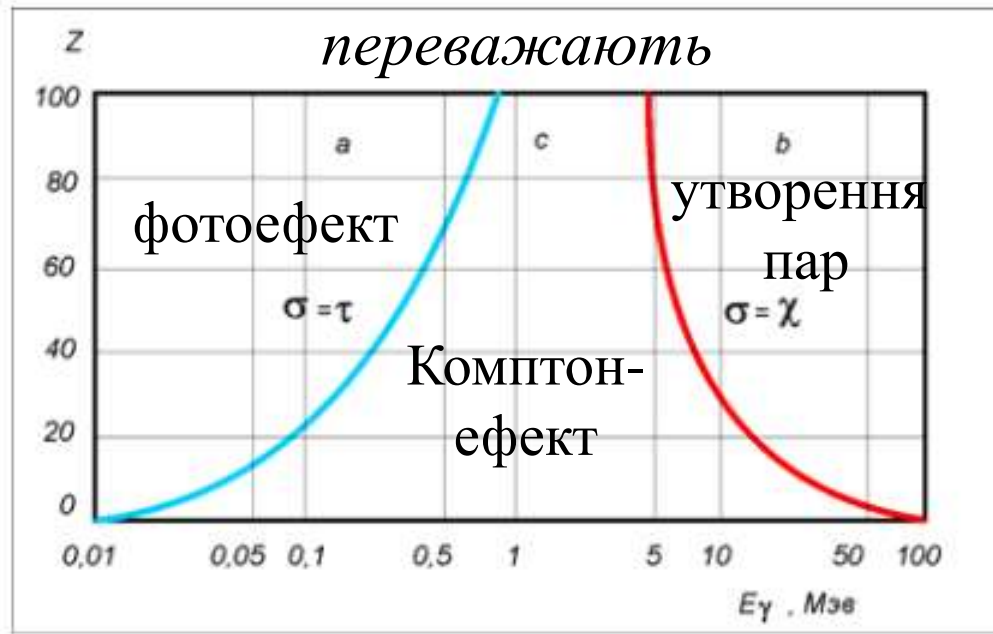
- лінійний коефіцієнт комптонівського розсіювання ( $\sigma$ ):

$$\kappa = Z^2 \ln E_\gamma$$

$$E_\gamma > 10 \text{ MeV} \leftrightarrow \kappa \gg \sigma i \tau$$



1



**Ефекти поглинання фотонів залежать, по-перше, від енергії  $\gamma$ -квантів, і, по-друге, від заряду ядер речовини (та, по-третє, від густини речовини)**

2

$$\mu = \mu_e + \mu_s$$

**Енергія первинного фотона перетворюється на кінетичну енергію електронів і позитронів, а також на енергію вторинного фотонного випромінювання**

# Масовий коефіцієнт послаблення ( $\mu_m$ ) та закон послаблення:

$$\mu_m = \mu / \rho$$

Речовини з однаковими (подібними) ефективними порядковими номерами мають однакові (подібні)  $\mu_m$ .

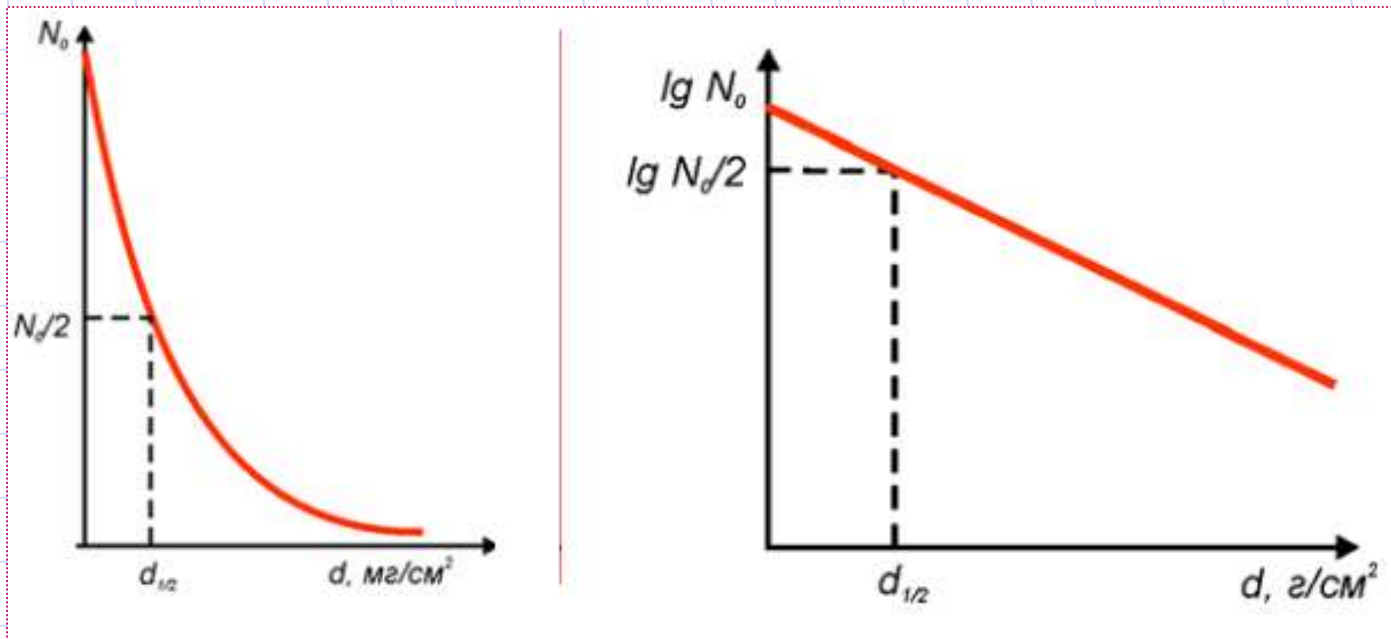
Відповідно, можна переписати **закон послаблення**:

$$n = n_0 e^{-\mu_m \mu_d}$$

де

$$\mu_d = \rho d$$

- маса (г),  
яка відповідає  
1 см<sup>2</sup> мішені з  
товщиною  $d$ .



## Деякі показники:

Толщина слоя половинного поглощения гамма-излучения разными материалами

Энергия гамма – квантов, МэВ	Толщина слоя вещества, ослабляющего поток $\gamma$ – излучения в 10, см		
	Вода	Бетон	Свинец
0,5	24	12	1,3
5,0	76	36	4,7

Линейные коэффициенты передачи  $\mu_k$  и линейные коэффициенты ослабления  $\mu$ , в различных средах,  $\text{см}^{-1}$

Энергия $\gamma$ -квантов МэВ	Вода		Алюминий		Свинец	
	$\mu_k$	$\mu$	$\mu_k$	$\mu$	$\mu_k$	$\mu$
0.1	0.0253	0.171	0.1002	0.444	24.494	60.0
0.2	0.0299	0.137	0.0742	0.323	6.645	11.8
0.5	0.0330	0.097	0.0775	0.228	1.022	1.72
1.0	0.0310	0.0706	0.0726	0.166	0.435	0.79
2.0	0.0260	0.0493	0.0613	0.117	0.218	0.51
5.0	0.0189	0.0302	0.0486	0.075	0.308	0.49
10.0	0.0154	0.0221	0.0451	0.062	0.372	0.60

# рентгенівське випромінювання (РВ)



Іван Пулюй,  
1895 р.



Вильгельм Конрад  
Рентген, 1895 р.

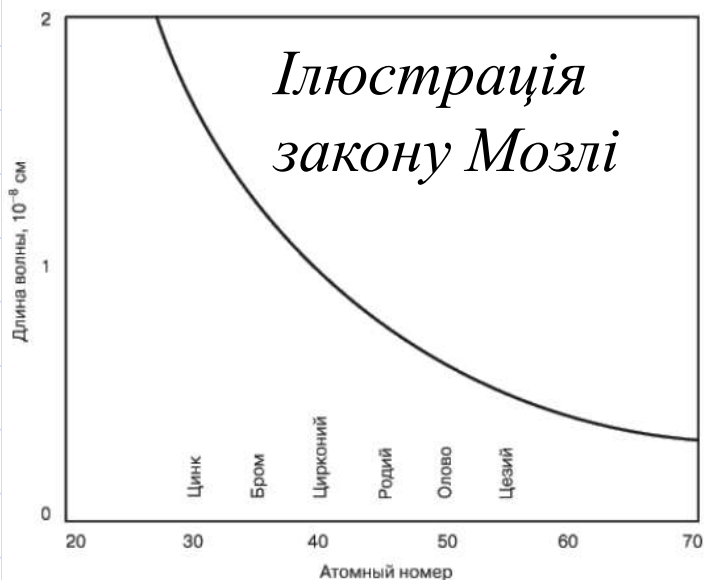
РВ – випромінювання, яке розташовується в спектральній області між  $\gamma$ -та УФ-випромінюванням, з  $\lambda = 0.005$  (0.001) – 1 (100) нм:

- \* до 0.2 нм - "**м'яке**" випромінювання,
- \* понад 0.2 нм - "**жорстке**" випромінювання

Енергетичний діапазон 0.1 KeV - 0.1 MeV

РВ (залежно від механізму їх виникнення) можуть мати неперервний (**гальмівне випромінювання**) або лінійчастий (**характеристичне випромінювання**) спектр

# Характеристичне рентгенівське випромінювання



• **Характеристичне РВ** — електромагнітне випромінювання, яке випромінюється при переходах електронів із зовнішніх електронних оболонок атомів на внутрішні (характеристичний спектр)

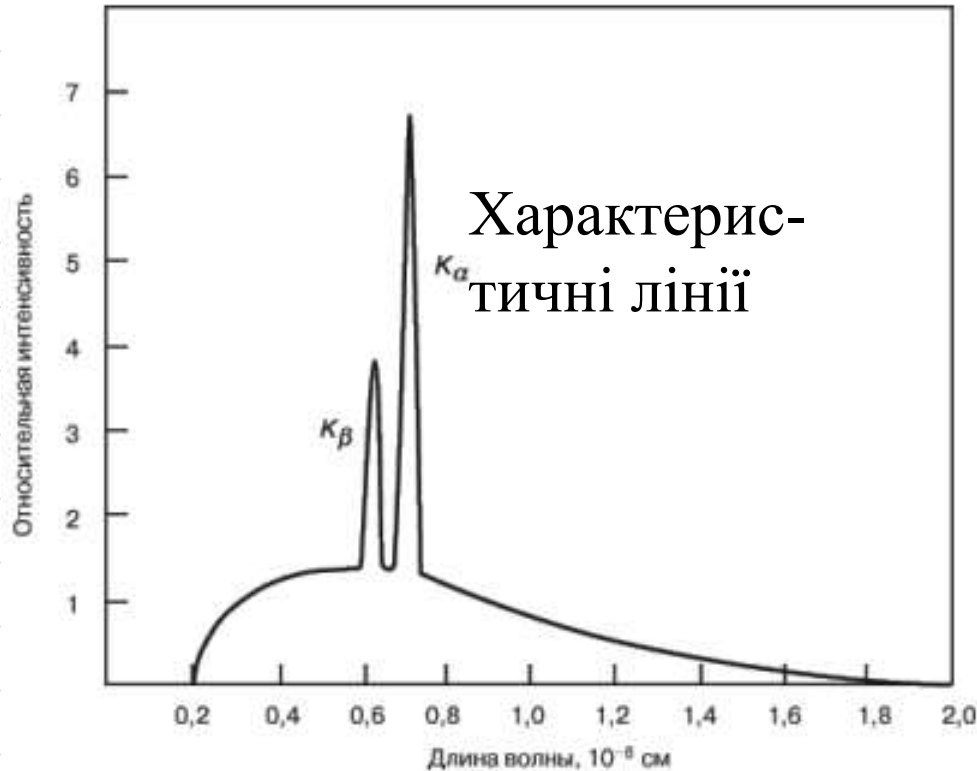
• **Характеристичний спектр** — лінійчатий рентгенівський спектр, який виникає при переходах електронів верхніх оболонок атома на більш низько розміщені до ядра К-, L-, M-, N-оболонки.

• Частоти ліній характеристичного спектра хімічних елементів відповідають **закону Мозлі:**

$$\sqrt{\nu} = AZ + B$$

• де  $\nu$  — частота лінії спектра,  $A$ ,  $B$  — постійні для кожної лінії спектра,  $Z$  — атомний номер

# Гальмівне рентгенівське випромінювання



– Виникає при гальмуванні  $e^-$  и їх стиканні з частинками цовини.

– Наприклад, отримання гальмівного РВ у рентгенівській убіці – через бомбардування талевого електрода в куумній трубці пучком искорених  $e^-$  (коли прискорені мають надто значну енергію, РВ переходить в енергетичний спектр  $\gamma$ -випромінювання)

## 4. Корпускулярне випромінювання:

- До нього належать:
- **α-випромінювання**,
- **електронне** випромінювання,
- **протонне** випромінювання,
- **нейтронне** випромінювання,
- **мезонне** випромінювання.

• У випадку, коли частинки мають заряд, вони є безпосередньо іонізуючими, незаряджені – опосередковано іонізуючі

• залежно від маси, заряду і швидкості частинок КВ поділяють на:

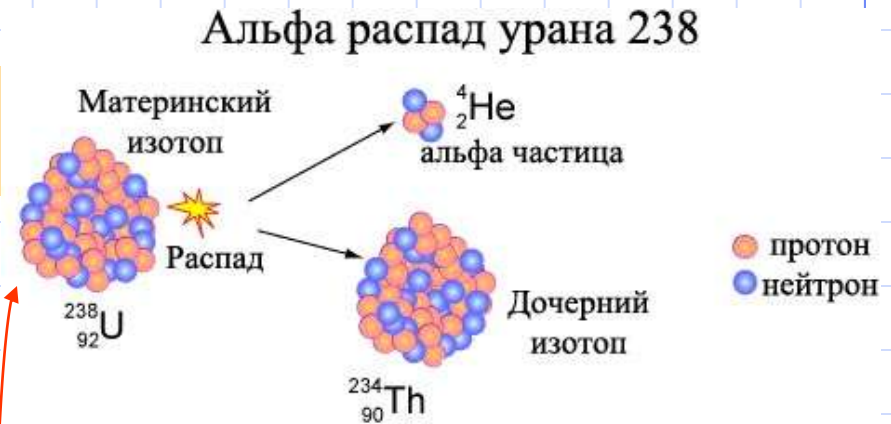
- **легкі і жорсткі** (діапазон  $E_{\max}$  0.015-0.05 MeV ("легке") - 3-12 MeV ("жорстке").

$$E = mv^2 / 2$$

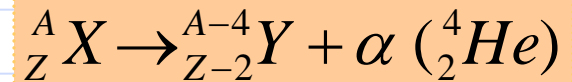
- **заряджені і незаряджені,**
- **повільні і швидкі.**

## $\alpha$ -частинки:

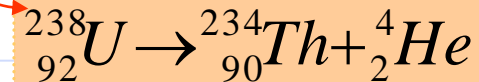
- **$\alpha$ -частинки** – потік ядер атомів гелію (складаються з 2 протонів і 2 нейтронів), який випромінюється при  $\alpha$ -розпаді окремих радіоактивних атомів.
- заряд +2.
- маса 4.003 а.о.м.
- енергія 2 (4) – 11 (9) МеВ (для кожного ізотопу є постійною).
- $\alpha$ -розпад характерний для елементів з  $Z$  понад 82 та  $A$  понад 200.



**$\alpha$ -розпад** – тип розпаду ядра, при якому відбувається випромінювання  $\alpha$ -частинки:



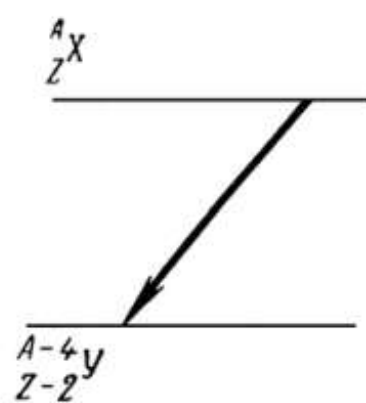
приклад:



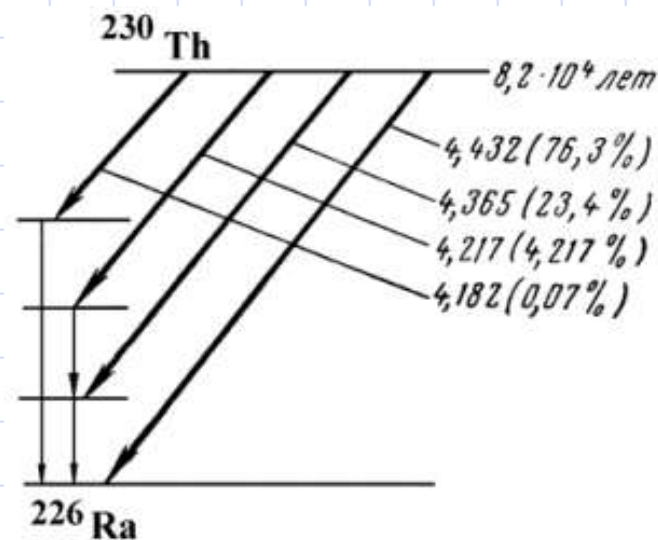
- При  $\alpha$ -розпаді масове число ядра ( $A$ ) зменшується на 4, а атомний номер ( $Z$ ) – на 2.



## $\alpha$ -частинки:



- **$\alpha$ -розпад** є можливим, оскільки маса (а значить і сумарна енергія)  $\alpha$ -радіоактивного ядра більша від суми мас  $\alpha$ -частинки і дочірнього ядра. Надлишок енергії вивільняється в формі кінетичної енергії  $\alpha$ -частинки і віддачі дочірнього ядра
- Відповідно,  $V=15\ 000\text{--}20\ 000$  км/с
- **Пробіг**  $\alpha$ -частинки в
  - повітрі – 5-8 см,
  - воді – 30-50 мкм,
  - металі – 10-20 мкм



Таким чином,  $\alpha$ -частинки мають малу проникаючу здатність

## α-частинки:

- Довжина пробігу  $l$  α-частинки (**закон Гейгера**):

$$l = k V_0^3$$

де  $V_0$  – початкова швидкість частинки,  $k$  – константа,  
 $k=9,25 \cdot 10^{-28}$  сек<sup>3</sup>/см<sup>2</sup>.

- Емпіричне **правило Брега-Клімента**:

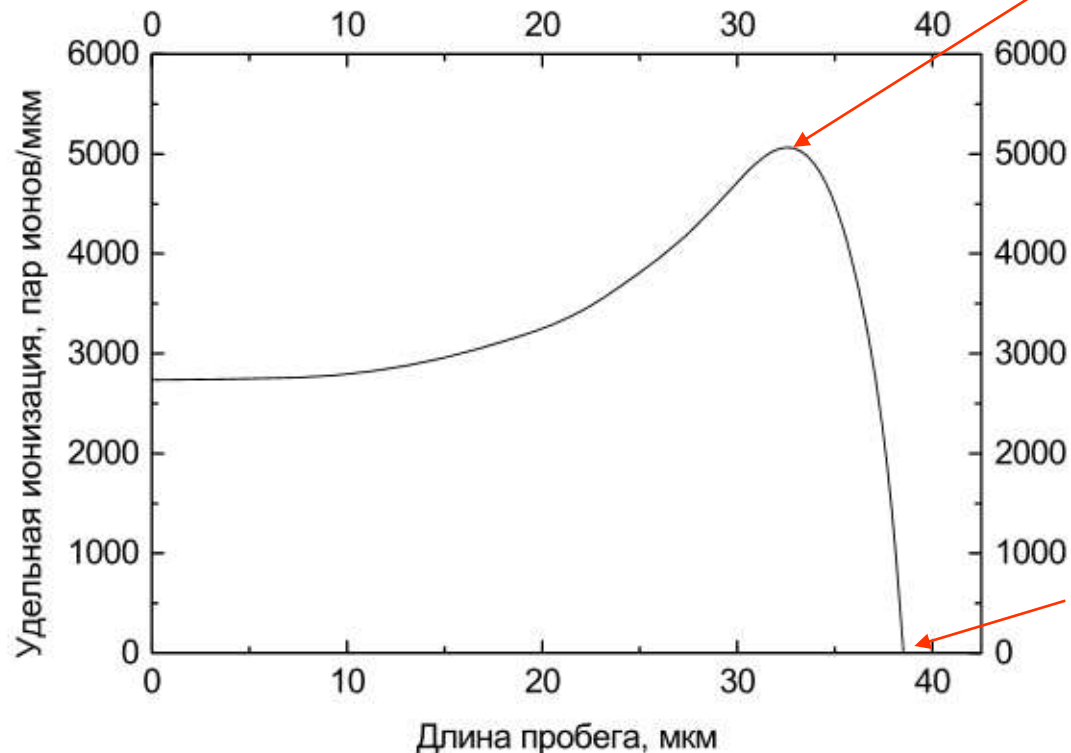
$$l = 0.003 * l_0 A^{1/2} / \rho$$

де  $l_0$  – довжина пробігу в повітрі,  $\rho$  – густина речовини,  
 $A$  – атомний номер елемента, який утворює речовину.

## $\alpha$ -частинки:

На 1 акт іонізації витрачається близько 35 еВ.

Пробіг 1 см в повітрі забезпечує створення до 50 000 пар іонів.



глибина  
проникання  
 $\alpha$ -частинки  
в речовину

*Залежність питомої іонізації від пробігу  $\alpha$ -частинки  
(крива Брега)*

## $\alpha$ -частинки:

- Енергія, яка вивільняється при  **$\alpha$ -розпаді**, визначається як:

$$E = [M_A - M_{A-4} - M_\alpha]c^2$$

де  $M_A$  – маса материнського ядра,  $M_{A-4}$  – маса дочірнього ядра,  $M_\alpha$  – маса  $\alpha$ -частинки.

- Енергія  **$\alpha$ -частинки**:

$$E_\alpha = E \frac{M_{A-4}}{M_A}$$

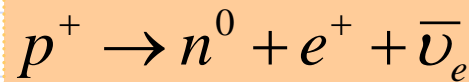
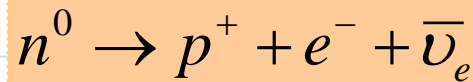
- **Умова  $\alpha$ -розпаду**:

$$M_A > M_{A-4} + M_\alpha$$

- Загалом, до  $\alpha$ -розпаду здатні ядра з  $Z > 82$ .

## β-випромінювання:

- Це – корпускулярне випромінювання з неперервним енергетичним спектром, яке складається з негативно або позитивно заряджених частинок (електронів або позитронів) і яке виникає при радіоактивному β-розпаду ядер.
- **β-розпад** – самовільне перетворення ядер, яке супроводжується випромінюванням (або поглинанням) електрона і антинейтрино або позитрона і нейтрино. При цьому:



- Відомо **три типи β-розпаду**: електронний розпад (перетворення нейтрона в протон), позитронний розпад (перетворення протона в нейтрон) і електронне захоплення.

## β-випромінювання:

- Проникаюча здатність:

1 e<sup>-</sup> з енергією 1 МеВ при пробігу 1 см створює приблизно 90 пар іонів (на створення 1 пари іонів витрачається у середньому 32,5 еВ).

- Закон послаблення потоку β-частинок:

$$n = n_0 e^{-\mu d}$$

де:

$n_0$  – початковий потік,  $n$  – потік після проходження через поглинаючу речовину товщиною  $d$ ,  $\mu$  – лінійний коефіцієнт послаблення (см<sup>-1</sup>)

## незаряджені іонізуючі частинки (нейтрони) :

- Теплові нейтрони - мають енергію теплового руху (при  $T_{\text{кімн}}=0.25$  eV)
- Повільні нейтрони - енергія  $<1$  KeV
- Проміжні нейтрони - енергія 1-100 KeV
- Швидкі нейтрони - енергія  $>100$  KeV
- Надшвидкі нейтрони - енергія 10-50 MeV

## Радіоактивність, активність та одиниці вимірювання:

**Радіоактивність** – це самовільне перетворення ядер елементів, при якому ядра перетворюються у більш стабільні; цей процес супроводжується утворенням корпускулярного або хвильового випромінювань.

**Активність речовини** – це кількість актів його розпаду за 1 секунду.

**Одиниці активності:**

- системна - **Бекерель** (Bq, Бк): 1 Бк - активність нукліду, в радіоактивному джерелі при якому відбувається 1 розпад за 1 секунду
- позасистемна (традиційна) - **Кюрі** (Ки, Сі); 1 Сі - така кількість радіоактивної речовини, яка розпадається з активністю  $3.7 \cdot 10^{10}$  розпадів/с.



## Дози (експозиційна доза):

• **Експозиційна доза** – характеристика поля випромінювання:

**1 Кл/кг** – у 1 кг сухого атмосферного повітря іонізуюче випромінювання індукує іони, які несуть електричний заряд кожного знаку в 1 Кл

• **1 А/кг** = 1 Кл/с\*кг – потужність експозиційної дози.

• **1 Р (рентген)** – доза (зазвичай, характеризує рентгенівське та  $\gamma$ -випромінювання), при якій в  $\text{см}^3$  сухого атмосферного повітря при температурі  $0^\circ\text{C}$  і тиску 760 мм рт.ст. (101,3 кПа) утворюються іони з зарядом  $0.333 \cdot 10^9$  Кл ( $2.082 \cdot 10^9$  пар іонів).

• **1 Р = 3876 Кл/кг**

• **1 фер (фізичний еквівалент рентгена)** – експозиційна доза будь-якого іонізуючого випромінювання – аналог 1 Р

## Дози (поглинута доза):

• **Поглинута доза** – характеристика об'єкту, який піддається опромінюванню:

• **1 Гр (грей)** = 1 Дж/кг

• **1 Гр/с** = 1 Дж/с\*кг – потужність поглинутої дози.

• **1 рад** = 0,01 Дж/кг = 0,01 Гр

• **1 рад/с** – потужність поглинутої дози

## Дози (еквівалентна доза):

• **1 зіверт (Зв, Sv)** – кількість енергії, яка поглинається 1 кг біологічної тканини, та яка відповідає дії поглиненої доз 1 Гр.

• **1 бер – біологічний еквівалент рентгена** – така поглинута доза певного виду випромінювання, що спричиняє біологічний ефект, еквівалентний дії 1 Р:

$$\bullet D_{\text{екв}} = D_{\text{погл}} * k$$

**к:**

• Рентгенівське,  $\gamma$ -,  $\beta$ -випромінювання = 100 бер/Гр (1 бер/рад)

• Повільні нейтрони = 300 бер/Гр (3 бер/рад)

•  $\alpha$ -випромінювання, швидкі нейтрони, швидкі протони = 1000 бер/Гр (10 бер/рад)

• Продукти поділу ядер = 2000 бер/Гр (20 бер/рад)

## 5. Радіоактивні речовини як джерело іонізуючих випромінювань

**Джерела радіоактивного випромінювання** – це об'єкти, які містять радіоактивний матеріал (**радіонуклідні джерела**), або **технічні пристрої**, які здатні при певних умовах випромінювати іонізуюче випромінювання

Закриті

Відкриті

## Характеристики изотопных $\gamma$ -препаратов.

# Джерела $\gamma$ -випромінювань

Радиоактивный элемент	Активность, Г-ЭКВ (МГ-ЭКВ) Ra	Размеры, мм		Оболочка
		диаметр	высота	
$^{170}\text{Tl}$	0.002, 0.004 0.02, 0.1 0.5	4.5 7.5 12	5 8 10	алюминий
$^{75}\text{Se}$	0.05, 0.1 0.02, 0.1 0.5	7.5 12.5 16.5	9.5 12.5 16.5	алюминий
$^{192}\text{Ir}$	0.01, 0.1 0.5, 2.5 20	4.5 4.5 7.5	5 5 8	алюминий
$^{137}\text{Cs} + ^{137}\text{Ba}$	0.0001, 0.0005 0.001, 0.005, 0.01 0.05, 0.1, 0.5 2 10, 20	6 6 6 7.5 16.5	9 9 9 14 18.1	нержавеющая сталь
$^{134}\text{Cs}$	0.01, 0.5 2	7.5 12	8 10	алюминий
$^{152}\text{Eu}$	0.5, 1, 2	7.5	8	алюминий
$^{155}\text{Eu}$	0.0001, 0.0005 0.001, 0.005 0.01	7	27	алюминий
$^{60}\text{Co}$	(0.1, 0.25, 2.5) (0.5, 1, 2) (3.5) (2, 5, 10) 10, 30, 50	0.7 0.7 0.9 0.9 0.9	2 5, 10, 20 30, 50 10 20, 60, 100	без оболочек нержавеющая сталь – " – – " –

# Джерела β-випромінювань

Изотопные источники β-излучения.

Радиоактивный изотоп	Активность, мКи	Диаметр активной части, мм
$^{147}\text{Pm}$	1 – 50	10 -50
$^{204}\text{Tl}$	100 – 1000	50
	5 – 25	10
	20, 40, 1000	20
$^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$	0.02 – 2000	10 – 50
$^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$	1 – 100	10 – 50
$^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$	1 – 100	10 - 50

# Реакторне випромінювання

Условия облучения в атомных реакторах.

Параметры облучения	в активной зоне	вне активной зоны
Плотность потока тепловых нейтронов, $n/cm^2 \cdot c$	$10^{12} - 10^{14}$	$10^7 - 10^{10}$
Плотность потока быстрых нейтронов, $n/cm^2 \cdot c$	$2.5 \cdot 10^{14}$	-
Мощность экспозиционной дозы $\gamma$ -излучения, Р/с	до $10^8$	$10^2$
Температура, $^{\circ}C$	250 - 500	100

## 6. Проникаюча здатність іонізуючого випромінювання

- **Проникаюча здатність** - це шлях, який хвиля або частинка здатна проходити в речовині.
- **Проникаюча здатність** знаходиться в зворотній залежності від маси випромінювання та від відстані пробігу:
- $I(l) = I(0) \cdot e^{(-k \cdot l)}$ , де  $k$  - лінійний коефіцієнт послаблення (поглинання) матеріалу та  $l$  - товщина матеріалу.
- У випадку електромагнітного випромінювання повного поглинання досягти проблематично, використовують показник *лінійного коефіцієнта послаблення* - відносне зниження енергії випромінювання після проходженні 1 см речовини.



# напівослаблення квантів з початковою енергією 2.5 MeV:

◆ матеріал

◆ товщина

повітря

200 м

дерево

25 см

бетон

10 см

свинець

1.8 мм

# Проникаюча здатність корпускулярного випромінювання

- ◆ відносно велика проникаюча здатність у незаряджених частинок (**нейтронів**), а для заряджених частинок вона визначається масою, енергією та швидкістю руху частинки:
- ◆  **$\beta$ -частинки** мають малу масу та велику швидкість - тому вони слабо втрачають енергію на іонізацію речовини і здатні проходити досить великі відстані. Траєкторія руху  $\beta$ -частинок звивиста внаслідок зміни електричними полями зустрічних атомів.

## 7. Загальні властивості дії іонізуючих випромінювань на біологічні об'єкти

Особливості, які варто враховувати при аналізі радіобіологічних процесів

**Закон Гротгуса** (загальний закон фотохімії): хімічну реакцію в речовині може викликати тільки поглинута частина світла.

**Радіобіологічний парадокс:** поглинання дуже незначної кількості енергії призводить до значної реакції організму, аж до його загибелі.

**Спадкова дія іонізуючих випромінювань.**

**Кумуляція доз:** накопичення ефектів.

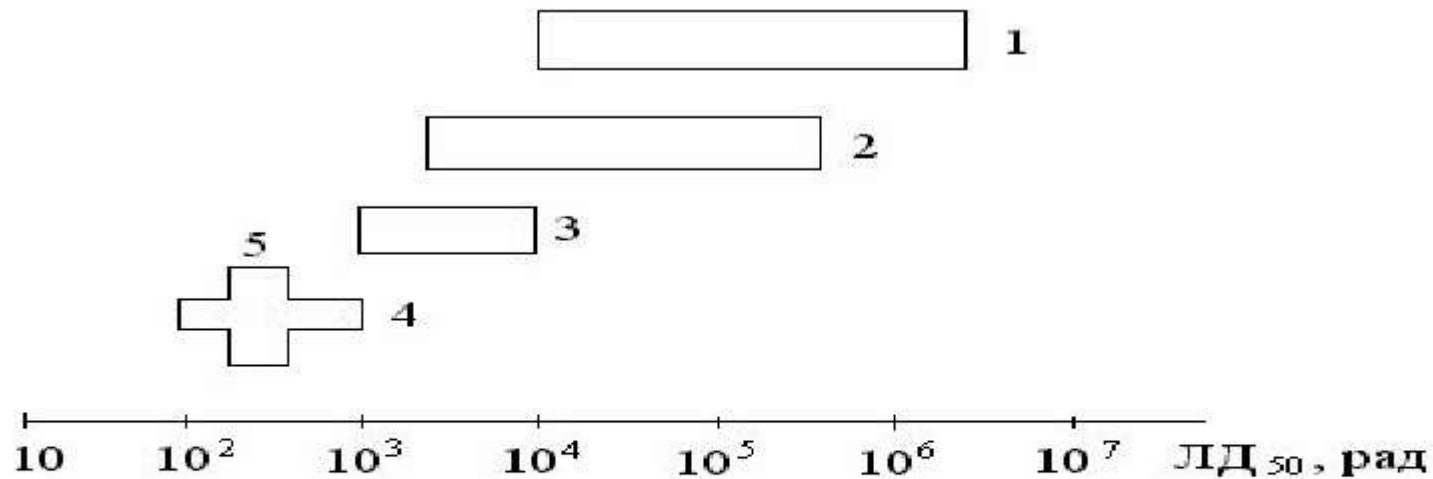
**Наявність латентного періоду** (декілька хвилин – десятки років): характерна для опромінення досить невеликими дозами тривалий час .

- **Радіочутливість** - головний критерій ефективності дії випромінювання - чутливість біологічних об'єктів до впливу випромінювання.
- **LD50** - доза випромінювання, яка спричиняє загибель половини досліджуваних об'єктів - показник, який найчастіше використовують для кількісної характеристики радіочутливості.
- **Радіорезистентність** - поняття протилежне до радіочутливості.

# радіочутливість

Тип	ЛД <sub>50</sub> , Гр	Средняя величина ЛД <sub>50</sub>
<u>Простейшие</u>		
Бактериофаги	220 – 8400	3300
Вирусы	62 – 4600	
Бактерии	17 – 3500	
<u>Растения</u>		
Водоросли	300 – 1700	7500
Лишайники	5000 – 10000	
Покрытосеменные	10 – 1500	400
Голосеменные	4 – 150	
<u>Беспозвоночные</u>		
Черви	500 – 1600	900
Насекомые	580 – 2000	
Моллюски	120 – 200	
<u>Позвоночные</u>		
Рептилии	15-500	250
Амфибии	7 – 30	20
Рыбы	6 – 55	
Птицы	6 – 14	
<u>Млекопитающие</u>		
Мелкие	8 – 15	6
Крупные	1,5 – 2,7	
<u>Человек</u>	2,5	2,5

# радіочутливість



Радиочувствительность различных организмов: 1 – микроорганизмы; 2 – растения; 3 - холоднокровные животные; 4 – теплокровные животные; 5 – человек.



## **Л.2: Механізми біологічної дії іонізуючого випромінювання**

1. Базові поняття: криві виживання та відносна біологічна ефективність випромінювань.
2. Принципи теорії мішені.
3. Ефективний об'єм мішені.
4. Унікальні та масові структури клітини. Багатоударні мішені
5. Роль цитоплазми і ядра в розвитку радіаційного ураження клітини.
6. Цитоскелет як мішень у разі дії іонізуючих випромінювань.
7. Структурно-метаболична теорія.



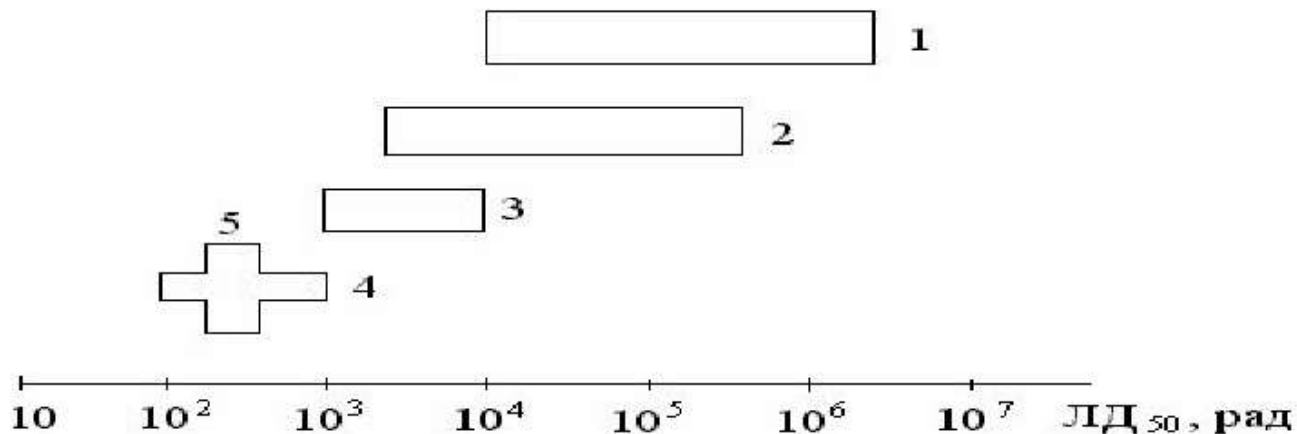
## Особливості, які варто враховувати при аналізі радіобіологічних процесів

- **Спадкова дія іонізуючих випромінювань.**
- **Кумуляція доз:** накопичення ефектів.
- **Наявність латентного періоду** (декілька хвилин – десятки років): характерна для опромінення досить невеликими дозами тривалий час .

**Радіочутливість** - головний критерій ефективності дії випромінювання - чутливість біологічних об'єктів до впливу випромінювання.

**LD<sub>50</sub>** - доза випромінювання, яка спричиняє загибель половини досліджуваних об'єктів - показник, який найчастіше використовують для кількісної характеристики радіочутливості.

**Радіорезистентність** - поняття протилежне до радіочутливості.



Радиочувствительность различных организмов: 1 – микроорганизмы; 2 – растения; 3 - холоднокровные животные; 4 – теплокровные животные; 5 – человек.

# радіочутливість

Тип	ЛД <sub>50</sub> , Гр	Средняя величина ЛД <sub>50</sub>
<u>Простейшие</u>		
Бактериофаги	220 – 8400	3300
Вирусы	62 – 4600	
Бактерии	17 – 3500	
<u>Растения</u>		
Водоросли	300 – 1700	7500
Лишайники	5000 – 10000	
Покрытосеменные	10 – 1500	400
Голосеменные	4 – 150	
<u>Беспозвоночные</u>		
Черви	500 – 1600	900
Насекомые	580 – 2000	
Моллюски	120 – 200	
<u>Позвоночные</u>		
Рептилии	15-500	250
Амфибии	7 – 30	20
Рыбы	6 – 55	
Птицы	6 – 14	
<u>Млекопитающие</u>		
Мелкие	8 – 15	6
Крупные	1,5 – 2,7	
<u>Человек</u>	2,5	2,5

# Радіобіологічний (енергетичний) парадокс:



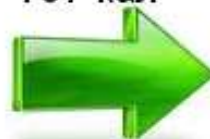
10 Гр



$m = 70 \text{ кг}$

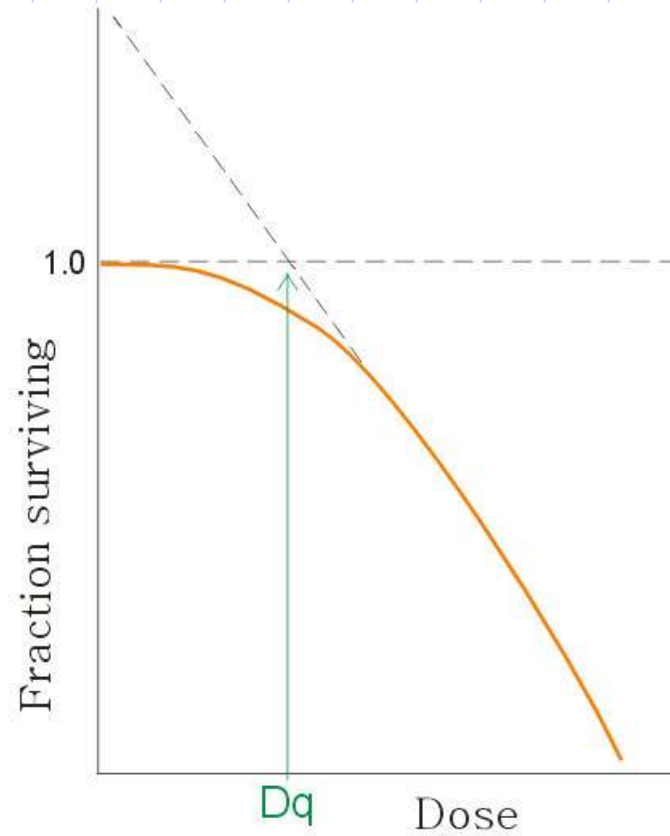
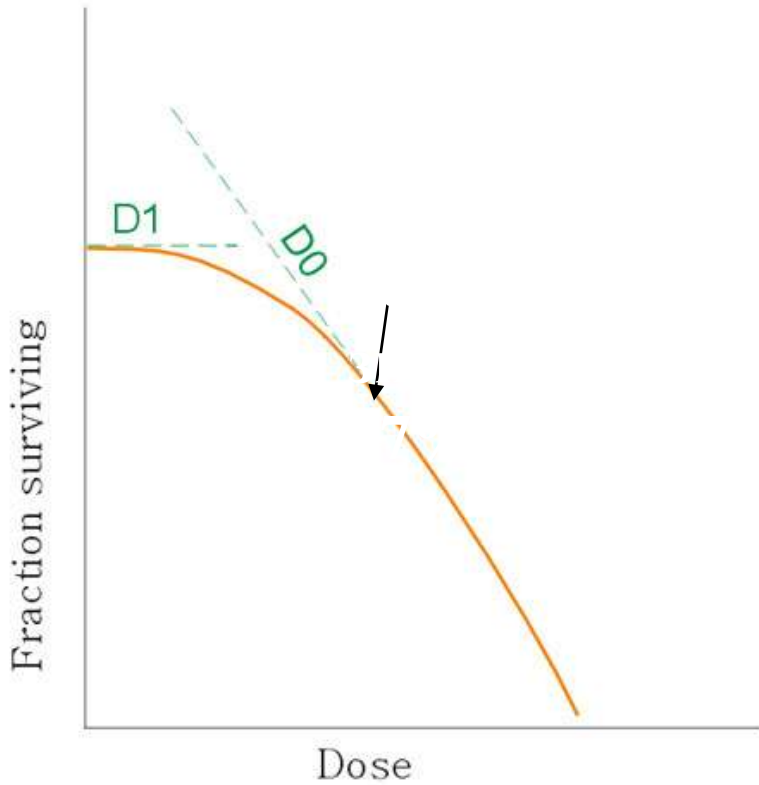
$$\text{ЛД}_{100} = 10 \text{ Гр} = \\ = 10 \text{ Дж/кг}$$

$$70 \text{ кг} \cdot 10 \text{ Дж/кг} = \\ = 700 \text{ Дж} = \\ = 167 \text{ кал}$$



# 1. Базові поняття

## Криві виживання:

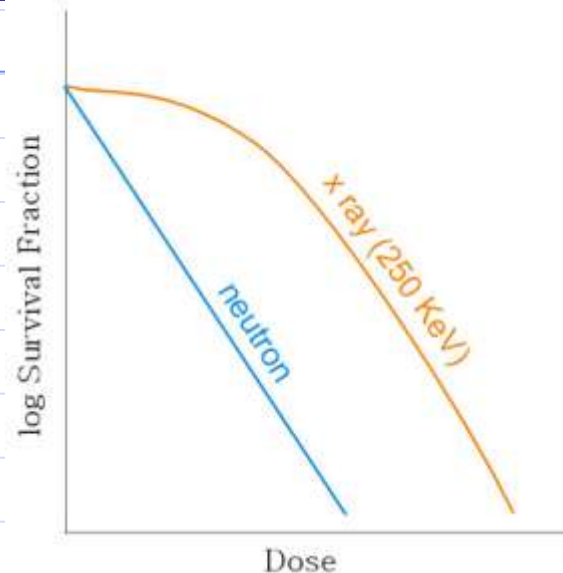


D0

D1

Dq

# Відносна біологічна ефективність випромінювань

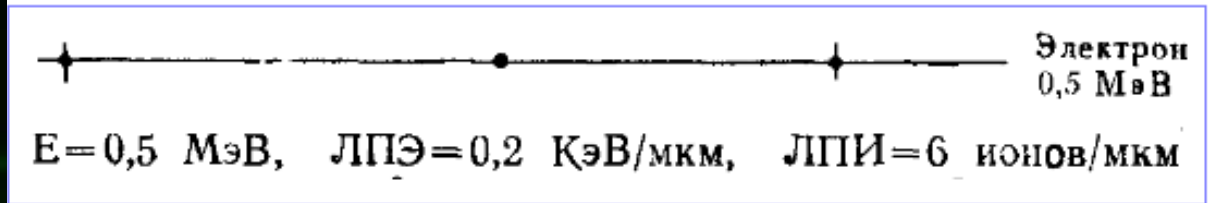
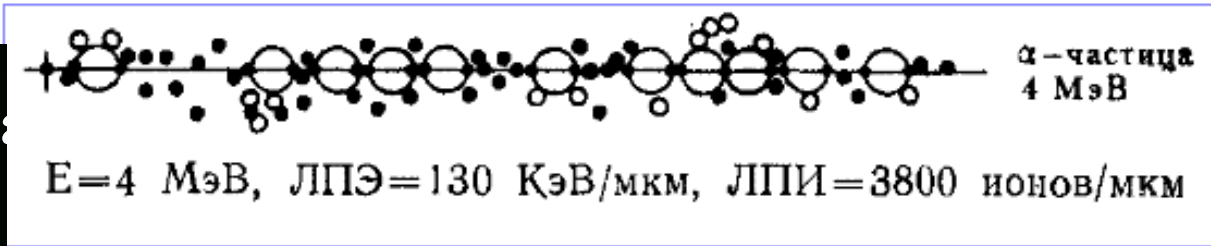
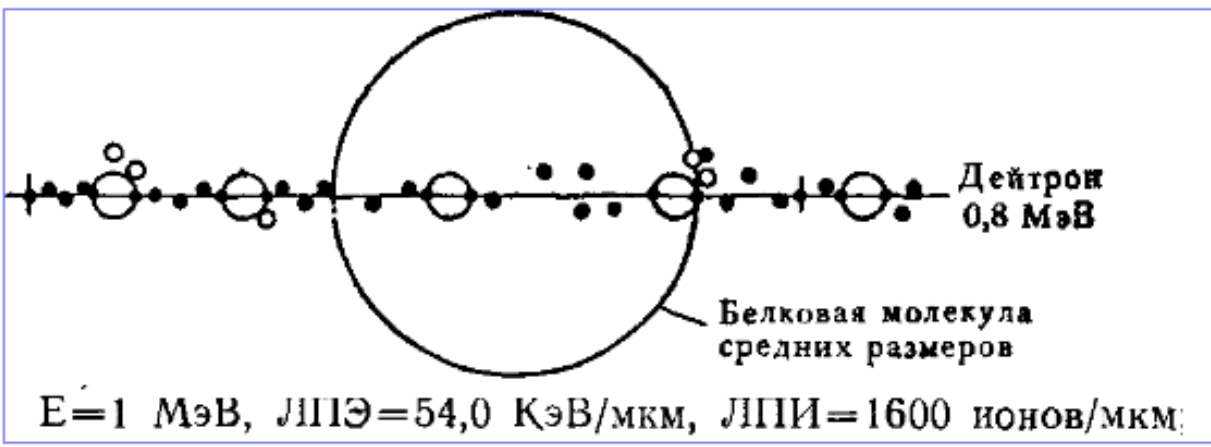
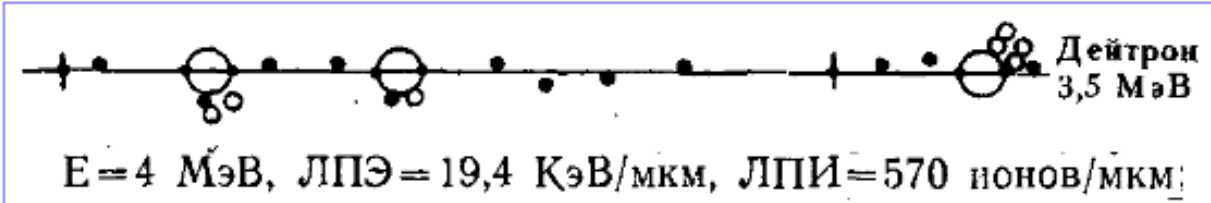


Выживаемость культуры Т-клеток почки человека при действии различных типов ионизирующих частиц (по Барендсену, 1964): 1 —  $\alpha$ -частицы с энергией 2,5 МэВ, ЛПЭ = 165 КэВ/мкм; 2 —  $\alpha$ -частицы с энергией 27 МэВ, ЛПЭ = 25 КэВ/мкм; 3 — дейтроны с энергией 3,0 МэВ, ЛПЭ = 20 КэВ/мкм; 4 — рентгеновские лучи, 20 кВ, ЛПЭ = 6 КэВ/мкм; 5 — рентгеновские лучи, 250 кВ, ЛПЭ = 2,5 КэВ/мкм; 6 —  $\beta$ -частицы с максимальной энергией 2,2 МэВ, ЛПЭ = 0,3 КэВ/мкм

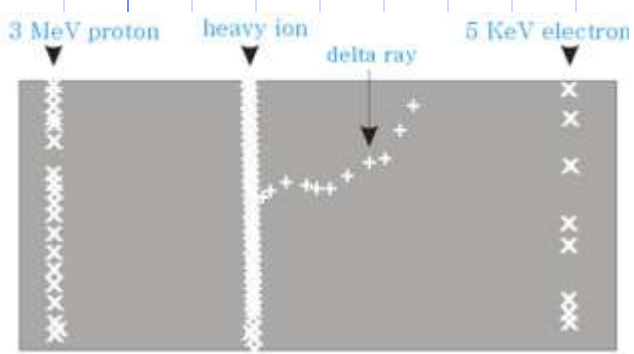


# Траекторії (треки) частинок в речовині

100 Å



1-○ первичная ионизация    2-○ вторичная ионизация    3-● возбуждение



## Лінійна передача енергії (ЛПЕ, L – linear energy transfer)

$$L = \frac{dE}{dl} = \frac{\text{енергія, яку передала частинка речовині, KeV}}{\text{відстань, яку пройшла частинка, мкм}}$$

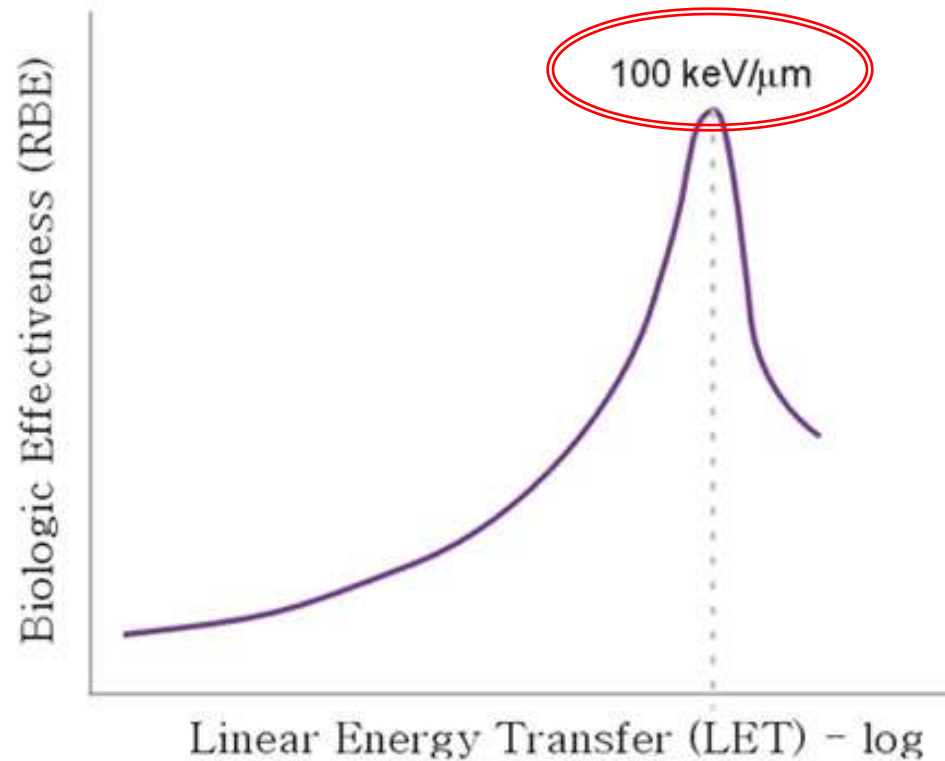
## Гальмівна здатність речовини

$$L = \frac{dE}{dl \cdot \rho} = \frac{\text{MeV}}{\text{cm}^2 \cdot \text{g}}$$

	High LET	Low LET	
particles	$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \\ \rho \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} e^- \\ \beta^- \\ \beta^+ \end{array} \right\}$	“electrons”
		$\left. \begin{array}{l} \gamma \text{ ray} \\ \text{x ray} \end{array} \right\}$	electromagnetic radiation



# Зв'язок між біологічною ефективністю та лінійною передачею енергії:



# Відносна біологічна ефективність різних видів випромінювань

$$\text{ОБЭ} = \frac{\text{биологическая эффективность исследуемого излучения}}{\text{биологическая эффективность рентгеновского излучения с энергией примерно 200 кэВ}} = \frac{\text{поглощенная доза, необходимая для получения данного биологического эффекта при воздействии рентгеновским излучением 200 кэВ (в грэях)}}{\text{поглощенная доза исследуемого излучения, необходимая для получения того же биологического эффекта (в грэях)}}$$

*Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения.*

Вид излучения	Значение $W_R$
Фотоны (кванты) любых энергий	1
Рентгеновское, гамма	1
Электроны (бета- частицы любых энергий), позитроны	1
Нейтроны с энергией менее 10 кэВ	5
От 10 кэВ до 100 кэВ	10
От 100 кэВ до 2 МэВ	20
От 2 МэВ до 20 МэВ	10
Более 20 МэВ	10
Протоны с энергией более 2 МэВ	5
Альфа – частицы, осколки деления, тяжёлые ядра	20

# Етапи дії іонізуючих випромінювань на біологічні об'єкти:

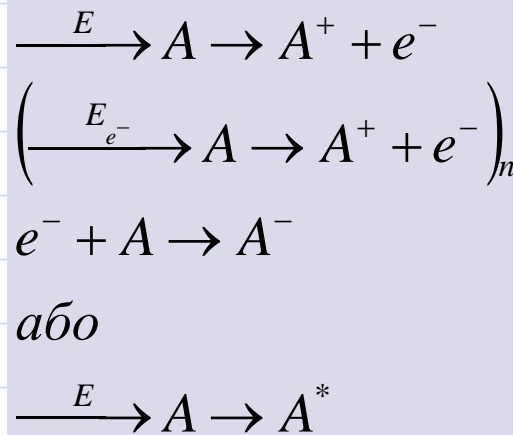
Порядок  
величини  $\tau$

- 1. Фізико-хімічний етап:** іонізація і збудження атомів і молекул,
- 2. Хімічний етап:** утворення вільних радикалів,
- 3. Біомолекулярний етап:** пошкодження білків, нуклеїнових кислот, ліпідів,
- 4. Ранні біологічні ефекти:** загибель клітин, організму,
- 5. Віддалені біологічні ефекти:** пухлини, генетичні аномалії, загибель організму

## 1-й етап дії іонізуючих випромінювань на біологічні об'єкти:

Фізична стадія дії ІВ ( $t = 10^{-13}$  с) : вся енергія фотонів і частинок повністю витрачається на іонізацію атомів і молекул тканини:

1 етап – **первинна іонізація**: електрону надається енергія, достатня для виходу за межі атома з наступною іонізацією атомів і молекул:



2 етап – **вторинна іонізація**: вільні електрони, вибиті з атомів речовини іонізуючим випромінюванням, у свою чергу, також здійснюють іонізацію

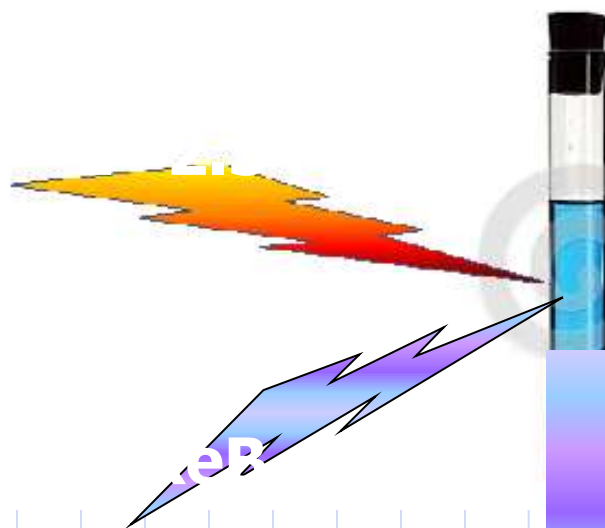
## Іонізація біологічних тканин

- На іонізацію атомів H, N, O, C, S, P затрачається 10-15 еВ. На їх збудження затрачається – в декілька разів менше енергії. Загалом, на формування 1 пари іонів витрачається  $\approx 34$  еВ.

Таким чином, стехіометрія

іонізовані атоми : збуджені атоми = 1 : (2-4)

Суспензія клітин

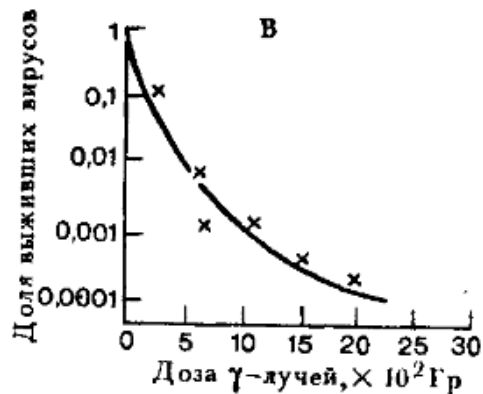
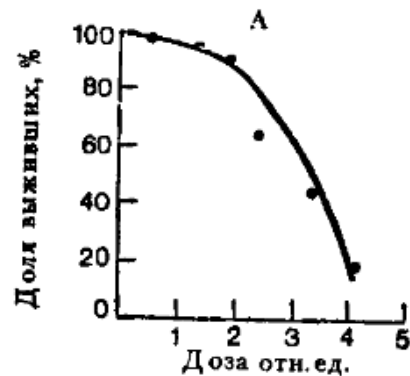


Трек  $l = 13$  мкм,  
густина іонізації =  
 $2.5 \cdot 10^3$  пар іонів/мкм шляху,  
Сумарний трек  $\delta$ -електронів = 26 мкм



Комптонівська взаємодія індукувала  
виліт  $e^-$ , середня енергія  $e^- = 45$  кеВ,  
густина іонізації = 8.5 пар іонів/мкм шляху

# Феноменологія дії іонізуючих випромінювань на різноманітні біологічні об'єкти:



При міні дозі

Зависимость биологического эффекта от дозы облучения: А — гибель инфузорий *Colpidium colpoda* через 2 часа после облучения (Крутер, 1926), Б — гибель яиц аскариды после облучения в аэробных условиях (Браун, Хольтузен, 1929), В — инактивация вируса табачной мозаики  $\gamma$ -лучами (Ли, Смит, 1940), Г — инактивация сухой рибонуклеазы (Ли др., 1944)

при макс дозі

# Уявлення про механізм біологічної дії іонізуючих випромінювань

## Кількісні концепції:

- Принцип влучення і теорія мішені,
- Стохастична гіпотеза і ймовірнісна модель радіаційного враження

## Якісні концепції:

- Гіпотеза первинних радіотоксинів і ланцюгових реакцій,
- Структурно-метаболична гіпотеза

## Гіпотеза "точкового нагрівання"

як індуктора вражень біологічних об'єктів іонізуючими випромінюваннями (Ф. Дессауер, 20-ті рр. 20-го ст.)

1. ІВ має дуже малу об'ємну густину (порівняно з неіонізуючими випромінюваннями енергетично еквівалентної дози),
2. Усі ІВ володіють енергією, яка значно перевищує енергію хімічних зв'язків,
3. Біологічні об'єкти (зокрема, клітини) складаються з частин, які мають різну функціональну важливість,
4. При опроміненні відбувається локальне нагрівання окремих мікрооб'ємів ("точкове тепло"), яке може призводити практично до будь-яких змін в їх структурі,
5. Оскільки розподіл "точкового тепла" є суто статистичним, то кінцевий ефект опромінення буде залежати від потрапляння випадкових дискретних порцій енергії в життєво важливі мікрооб'єми всередині об'єкту (клітини). Ймовірність такого потрапляння залежить від дози ІВ. Таким чином, навіть дуже мала доза з малою ймовірністю може викликати екстремальний біологічний ефект.

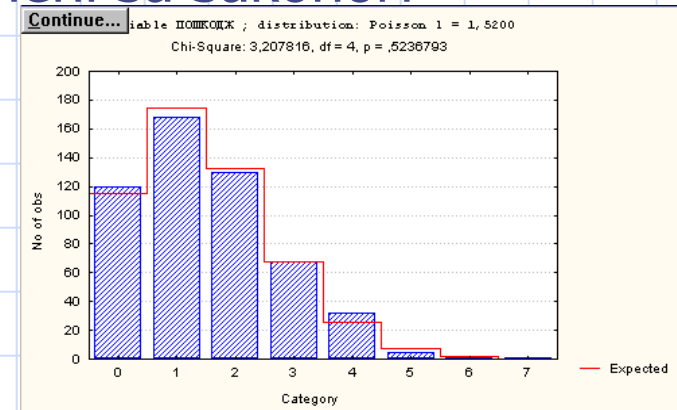


## Базові твердження, які лягли в основу принципу влучення і концепції мішені (мішеней)

Іонізуючі випромінювання переносять енергію у дискретному вигляді,

Акти взаємодії випромінювання з об'єктом (**влучення**) не залежать один від одного і розподілені за законом Пуассона:

$$P_n(k) = \frac{a^k}{k!e^a}, \text{ де } a \approx N_0p$$



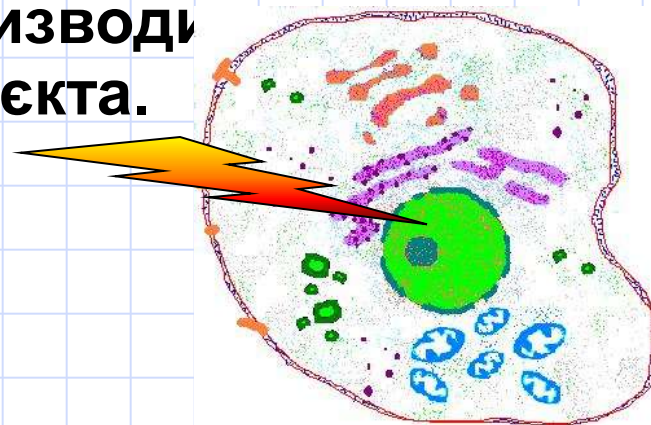
Ефект настає, коли число потраплянь в певну чутливу область об'єкта (**мішень**) становить не менше, ніж **n**.

## 2. Теорія мішені. Принципи теорії мішені.



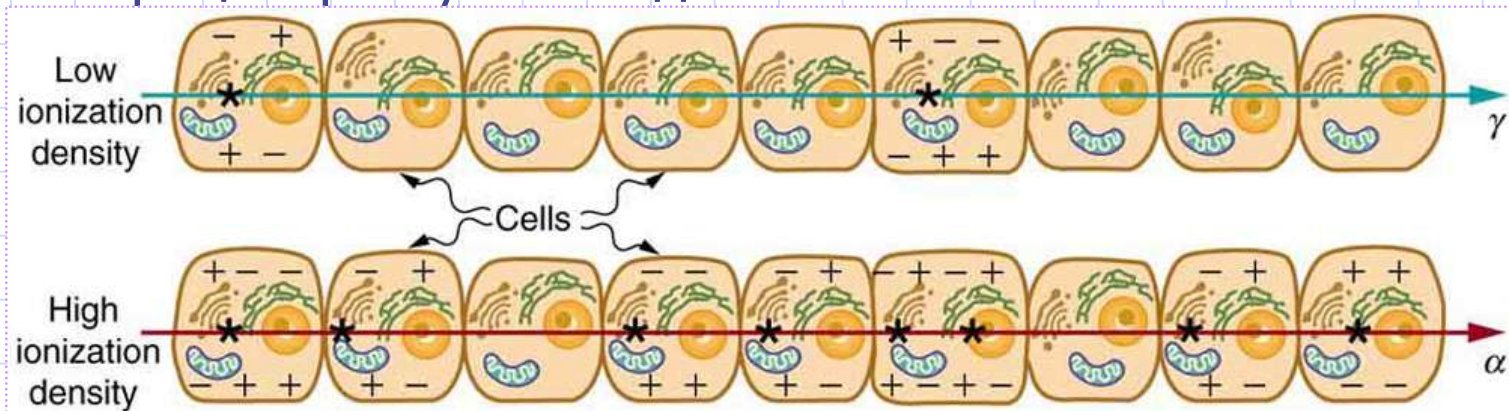
М.В. Тимофєєв-Рессовський,  
1946 р.

- **Принцип влучення і мішені:** В організмах можна виділити частини з надзвичайною (порівняно з іншими частинами) чутливістю до іонізуючого випромінювання, влучення в які призводить до враження всього об'єкта. **Мішень** — чутлива частина об'єкта (наприклад, ДНК клітини), влучення в яку іонізуючого випромінювання призводить до враження усього об'єкта.



## Одноударна мішень

**Одноударна мішень:** влучення в певну чутливу область (мішень), під час якого відбувається одиничний перенос деякої мінімальної кількості енергії, достатньо для досягнення і реєстрації ефекту пошкодження.



Нехай ми опромінюємо систему, яка складається з  $N_0$  об'єктів, кожен з яких має мішень (з площею перерізу  $s$  і об'ємом  $v$ ).

Нехай для інактивації системи достатньо, щоб трек ІВ пройшов через переріз мішені (ця подія - **потрапляння**)

Такі передбачення експериментально підтверджуються для ІВ з

## Кількісні закономірності теорії мішені:

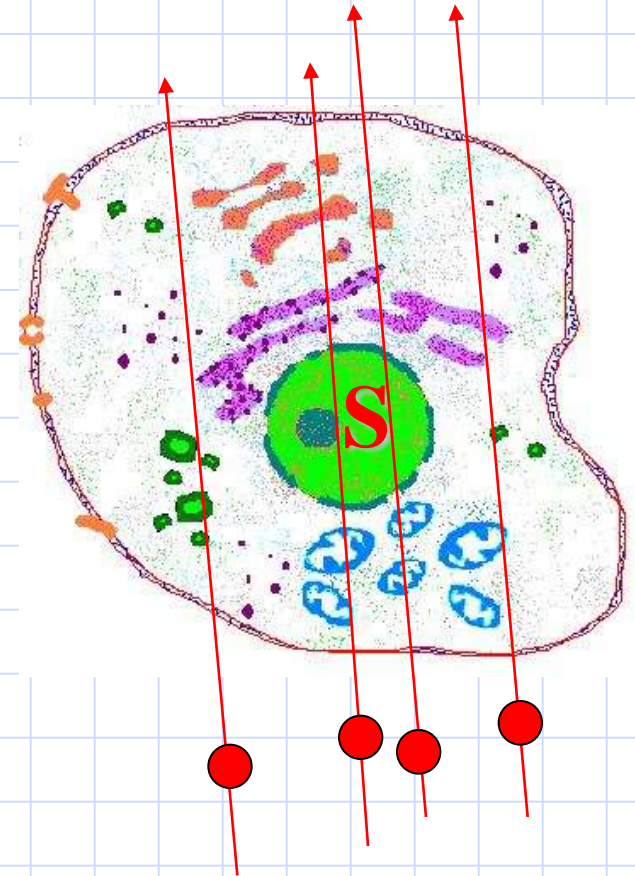
Коли траєкторії частинок розподіляються в межах мішені випадковим чином, то ймовірність  $n$ -потраплянь в мішень:

$$P_n(k) = \frac{a^k}{k!e^a}, \text{ де } a \approx N_0 p$$

$a$  – найімовірніша (і середня) кількість потраплянь в мішень

Коли  $D$  – середня кількість частинок, які пролітають через одиничний переріз  $s$  (і  $s$  – переріз мішені), тоді

$$a = sD$$



## Кількісні закономірності теорії мішені (продовження):

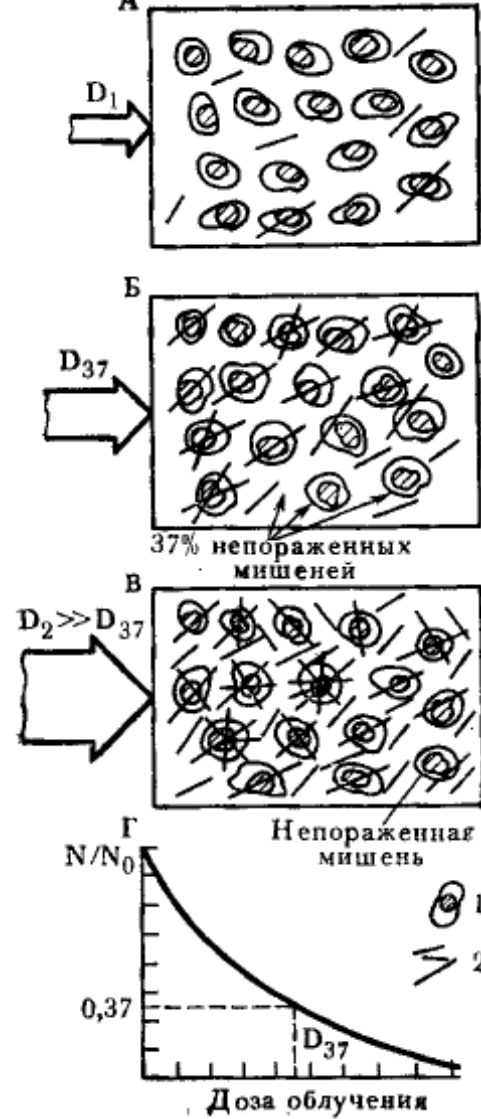
Коли  $N_0$  – загальна кількість об'єктів (клітин тощо) в опромінюваній системі, а  $N$  – кількість клітин, в які не влучило ІВ ("вижили"), то ймовірність непотрапляння ( $N/N_0$ ) (при  $n=0$ ):

$$\frac{N}{N_0} = \frac{(sD)^0}{0!e^{(sD)}} = e^{-sD}$$

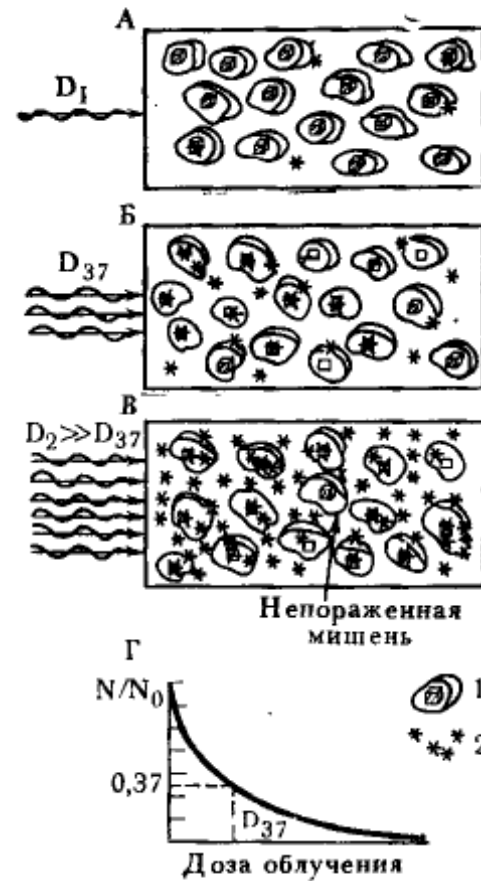
При  $sD=1$  виживають 37% об'єктів. Відповідна доза –

$D_{37}$  – доза ІВ, яку називають: 37%-ова, інактивуюча, середня летальна.

За цих умов теоретично на 1 мішень припадає 1 частинка ІВ.



Зависимость между числом пораженных мишеней и поглощенной дозой: 1 — объект с мишенью сечением  $S$ , 2 — треки частиц



Зависимость между числом неповрежденных объектов и дозой  $\gamma$ - или рентгеновского облучения: 1 — объект с мишенью объемом  $V$ , 2 — акты ионизации

### 3. Ефективний об'єм мішені

Коли розглянути електромагнітні ІВ, які характеризуються значно меншою густиною іонізації, можна визначити також **ефективний об'єм одноударної мішені**.

Нехай в системі є  $N_0$  об'єктів з мішенню об'ємом  $v$ , причому для її інактивації достатньо одної іонізації. Ймовірність потрапляння в мішень  $n$ -разів описується законом:

$$P_n(k) = \frac{a^k}{k!e^a}, \text{ де } a = vD$$

Знову, при  $n=0$ :

$$\frac{N}{N_0} = \frac{(vD)^0}{0!e^{(vD)}} = e^{-vD}$$

Аналогічно: при  $vD=1$  маємо дозу  $D_{37}$  і можемо визначити **ефективний об'єм мішені**:

$$v = 1 / D_{37}$$

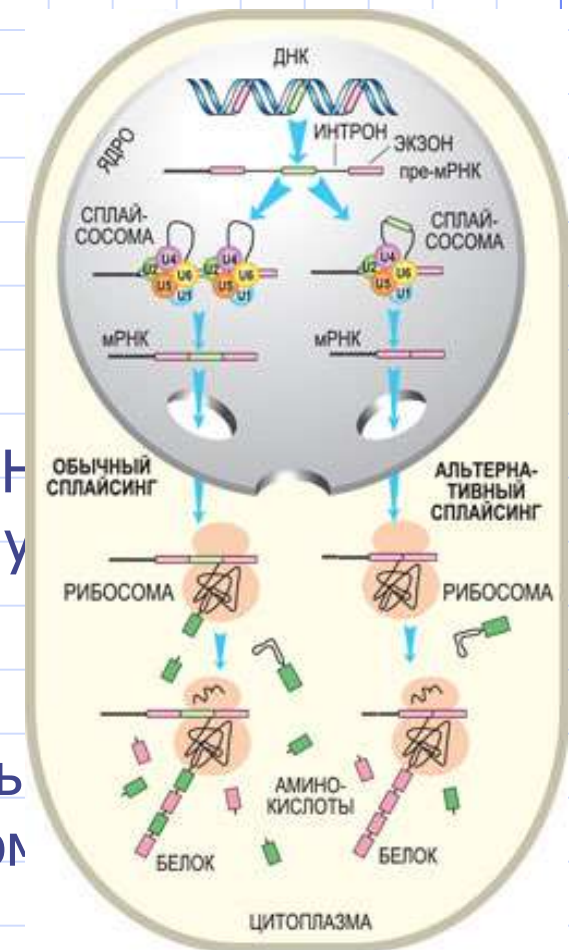
## 4. Унікальні та масові структури клітини. Багатоударні мішені.

**Надійність біологічної системи** – це її здатність виконувати специфічні функції з заданими характеристиками протягом необхідного періоду часу.

Надійність клітини як біологічної системи в значній мірі залежить від неушкодженості

**унікальних структур клітини** – зокрема, ДНК, яке знаходиться в одиначній копії (особливо, у випадку гаплоїдних клітин).

Інші макромолекули формують **масові структури клітини** (зокрема, це РНК), оскільки вони можуть бути відтворені у непошкодженостані.

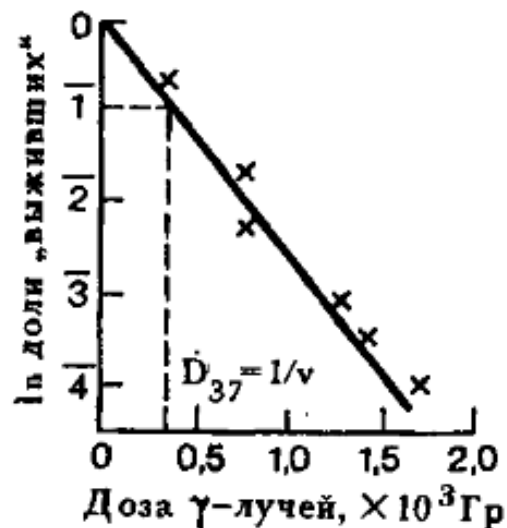




# Одноударні та багатударні мішені

## Критерії одноударності мішені:

- 1- лінійність графіка в координатах [  $\ln(N/N_0)$  ;  $D$  ]:
- 2- ефект, який спричиняє певна поглинута доза не залежить від потужності дози і від того, якими частинами об'єкт отримував дозу,
- 3- при однаковому ефекті доза, яка його спричиняє, зростає при переході від ІВ з низькою до ІВ з високою густиною іонізації



# Багатоударні мішені

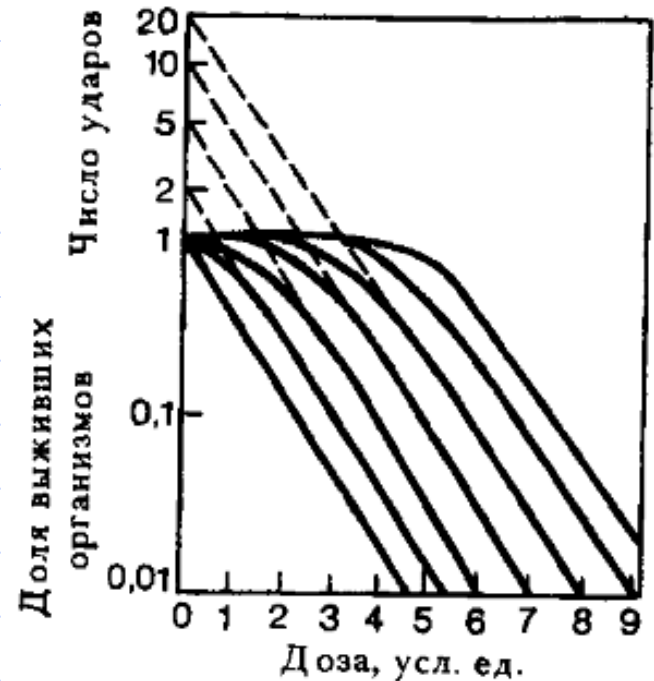
## Критерії багатоударності мішені:

1- лінійність графіка в координатах [  $\ln(N/N_0)$  ;  $D$  ] втрачається:

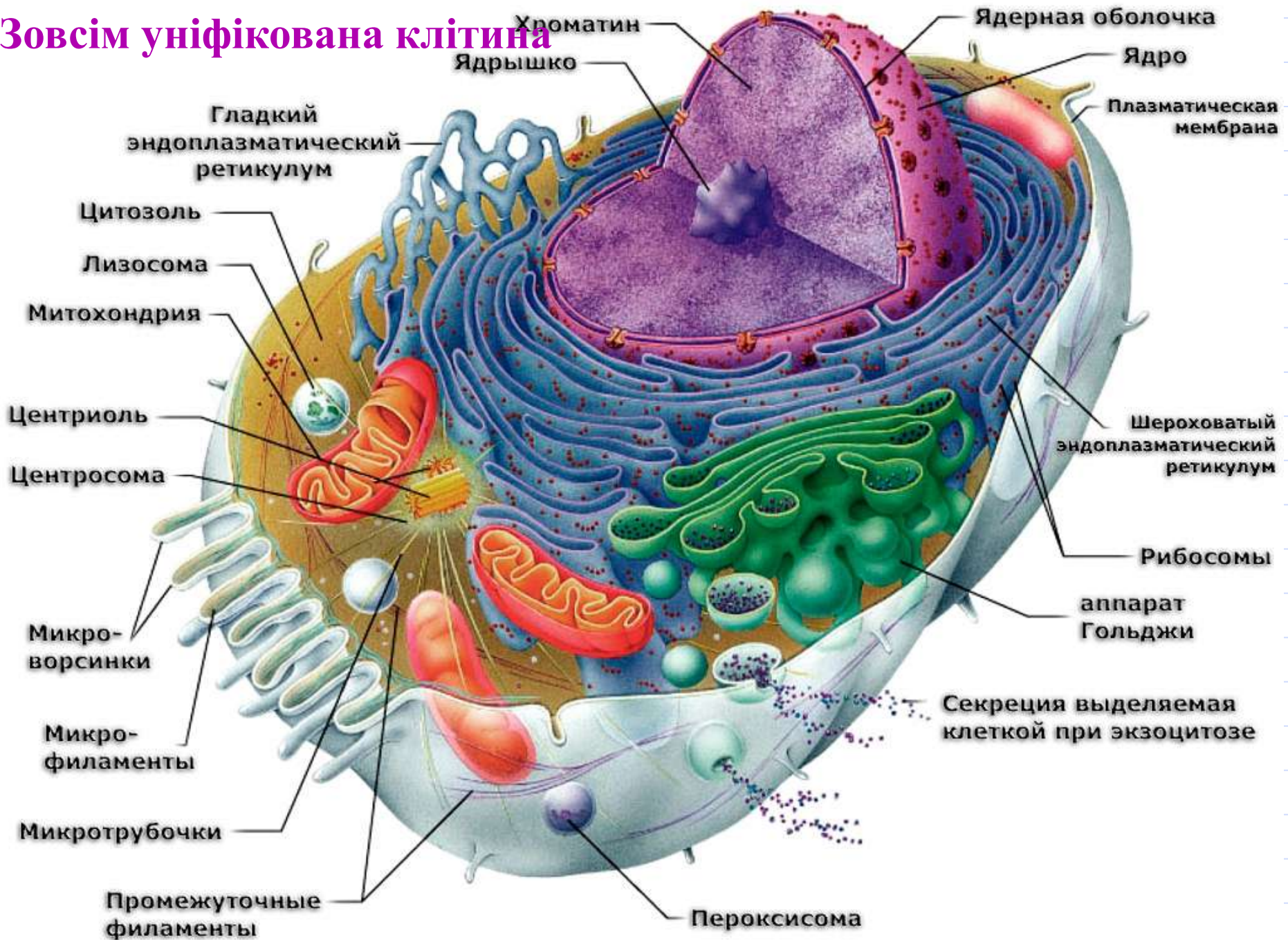
Чим вища "ударність" мішені, тим більш виражене "плече"

2 – теоретична залежність:

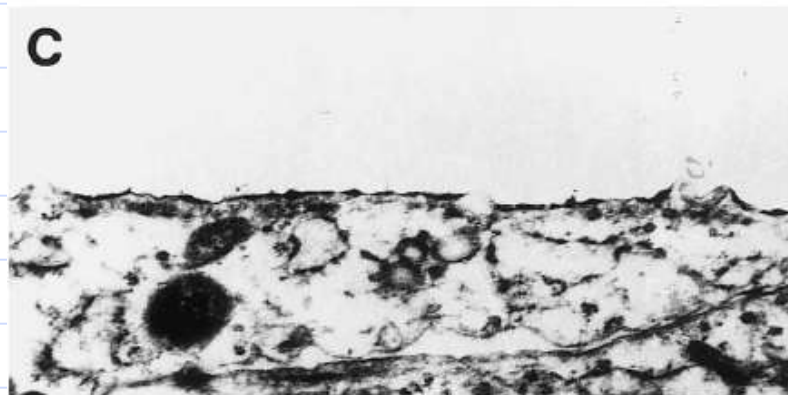
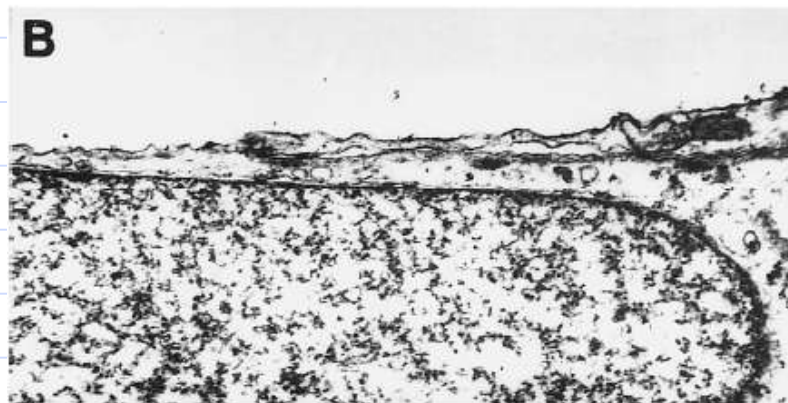
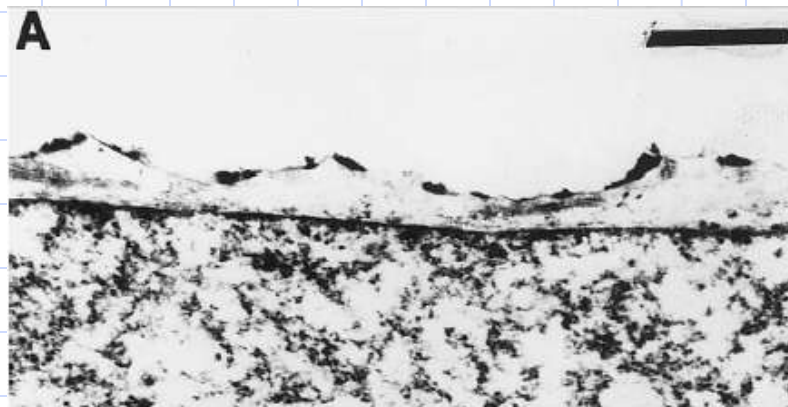
$$\frac{N}{N_0} = e^{-aD} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(aD)^k}{k!}$$



# Зовсім уніфікована клітина



# Загальна схема клітинної відповіді на дію іонізуючих випромінювань:



Binding of CF on (a) non-exposed primary human fibroblasts and (b) 10 min; (c) 1 h 2.5 Gy X-irradiation. Bar: 0.5  $\mu$ m.

## EFFECTS OF IONIZING RADIATION ON CELLULAR RESPONSE SYSTEMS

RADIATION SENSORS / ROS, RNS AMPLIFIERS



SIGNAL TRANSDUCTION



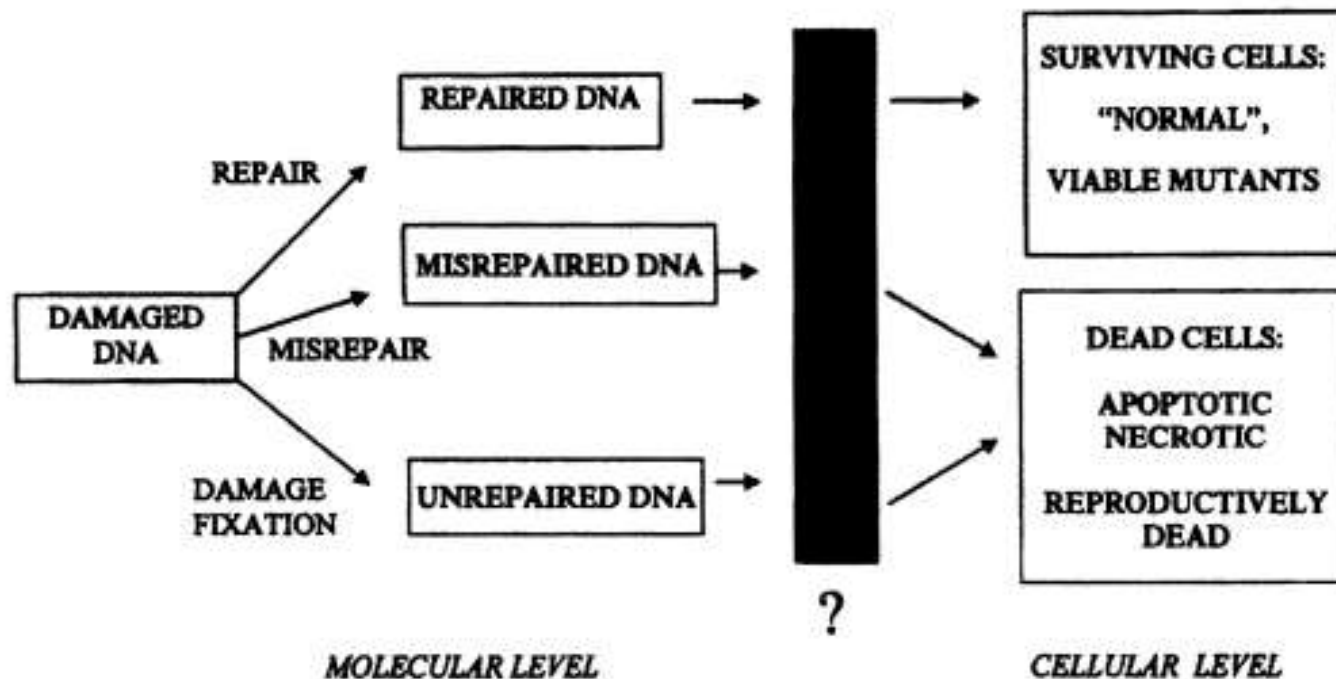
CELL CYCLE CONTROL  
DNA DAMAGE REPAIR



CYTOPROTECTION  
SURVIVAL

CYTOTOXICITY  
DEATH: APOPTOSIS/  
REPRODUCTIVE DEATH

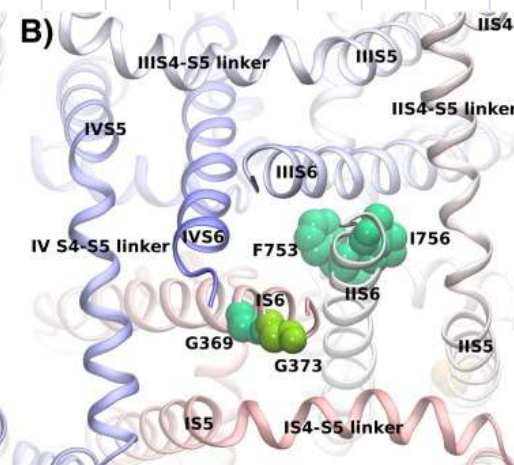
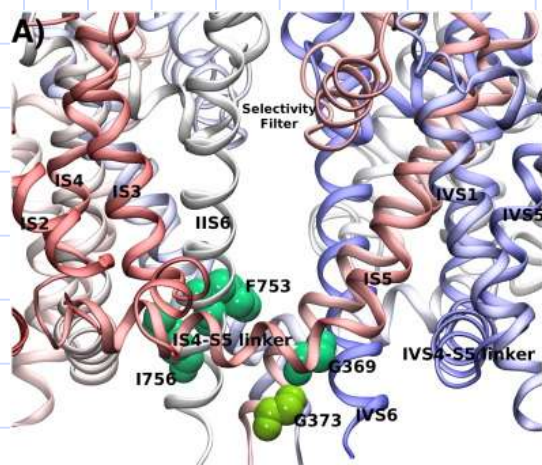
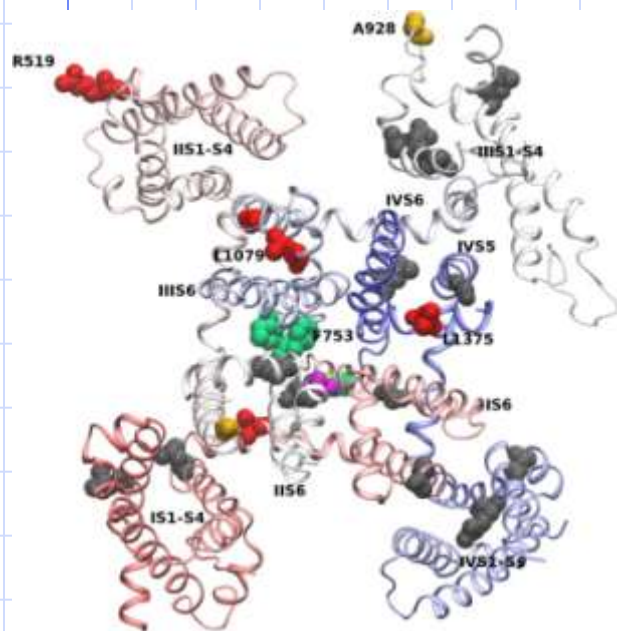
# Центральна догма радіобіології



The “central dogma” of radiation biology: DNA damage and repair studied at the molecular level are causally related to the radiation effects studied at the cellular level. The detailed mechanisms are in the “black box”.

## 5. Роль цитоплазми і ядра в розвитку радіаційного ураження клітини

**Білкові макромолекули цитоплазми:** пошкодження первинної структури (руйнування амінокислот) -> порушення вторинної структури -> зміна конформації -> порушення функції (зокрема, при зміні активного центра ензимів)



# Загальна схема пошкодження і відновлення ДНК

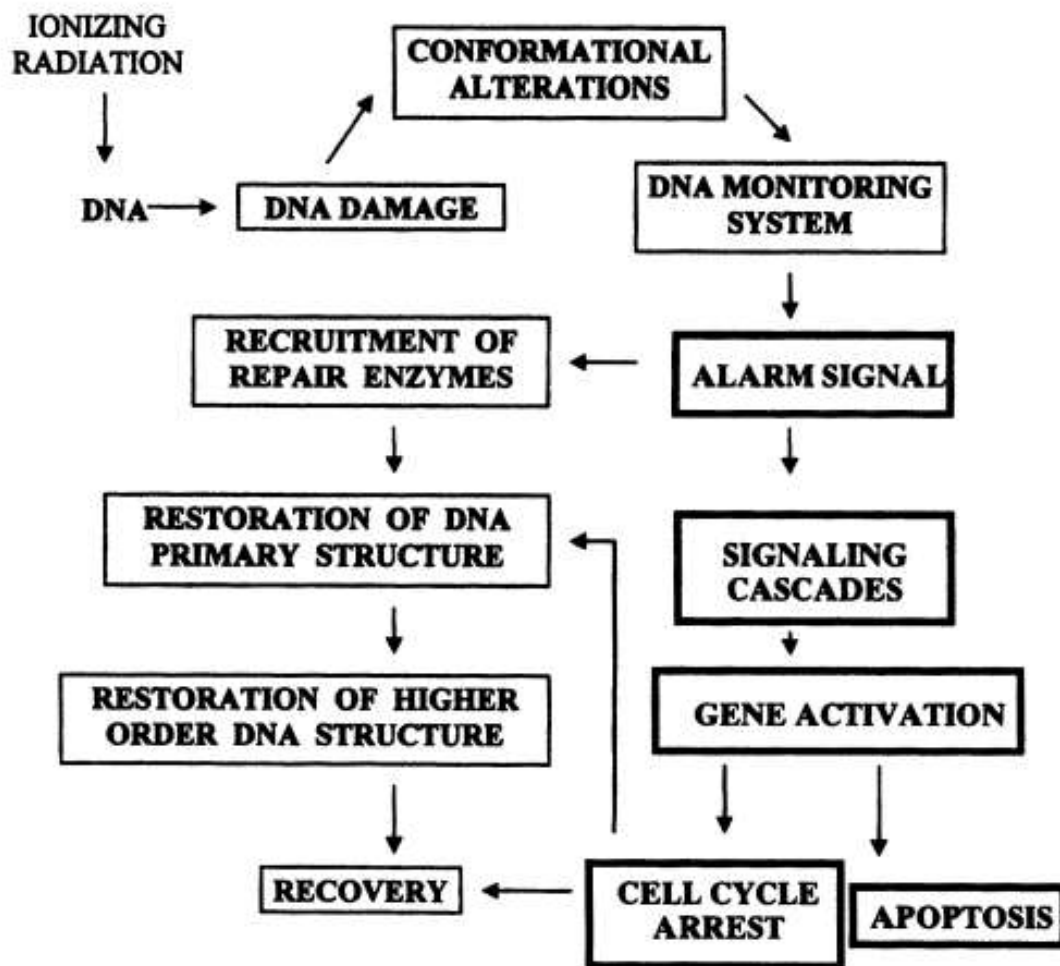


FIG. 2. Two interconnected chains of events in the irradiated mammalian cell. One is the DNA damage-repair-superstructure restoration sequence and the other consists of alarm signal-dependent events.

## 6. Цитоскелет як мішень у разі дії іонізуючих випромінювань.

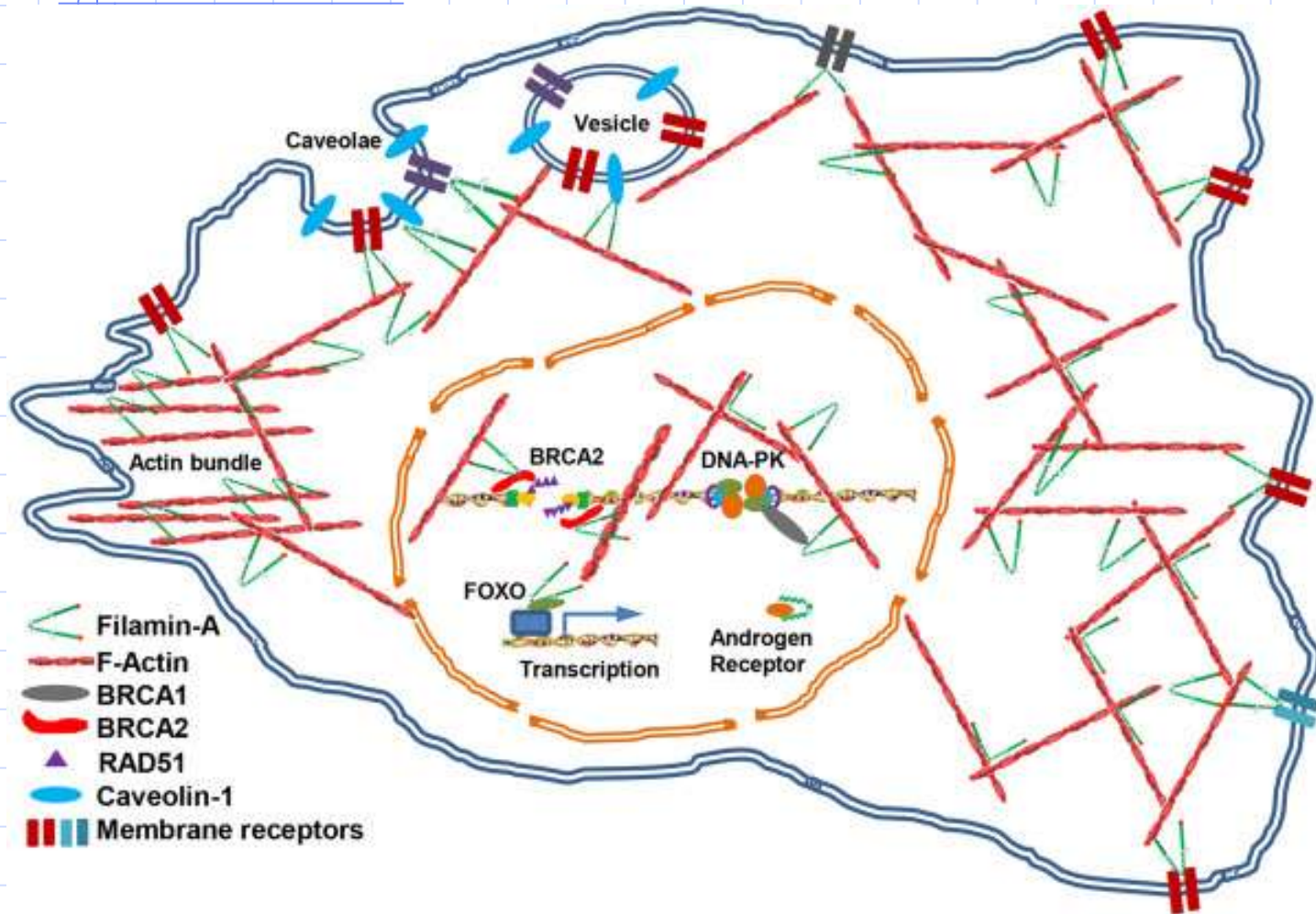


Схема  
структури  
цитоскелету  
нескоротлив  
их клітин



# Точкова мутація і як наслідок – патологія

Diseases associated with mutations in Ca<sub>v</sub>1.2, Ca<sub>v</sub>1.3 and Ca<sub>v</sub>1.4 LTCCs.

LTCC	Disease/syndrome (abbreviation)	Mutation(s)	Number of affected families/individuals (as far as described clearly in the references)
Ca <sub>v</sub> 1.2	Timothy syndrome (TS)	p.Gly402Ser, p.Gly406Arg (exons 8 and 8A)	17 patients (4 case studies), refs. 3, 4
	Brugada syndrome (BS)	p.Ala39Val, p.Gly490Arg, p.Glu850del, p.Glu1115Lys, p.Glu1829_Gln, 1833dupl, p.Val2041Ile,	2 patients, ref. 1
	BS & short QT (SQT)	p.Cys1837Tyr, p.Arg1880Gln, p.Asp2130Asn	9 patients, ref. 2
	Early repolarization syndrome (ERS)		1 patient, ref. 2
Ca <sub>v</sub> 1.3	Sinoatrial node dysfunction and deafness (SANDD)	p.403_404insGly	2 Pakistani families/6 affected males, 1 affected female, ref. 6
Ca <sub>v</sub> 1.4	Congenital stationary night blindness type 2 (CSNB2)	Exonic mutations (see <a href="#">Table 2</a> ) Intronic splice site mutations: IVS4-2A>G, 2387-1(G>C), 2673+3(G>A), 2674-2,3(delCA), 2571+1G>C, IVS24+1G>A, IVS28-1 GCGTC>TGG, 3942+2(T>A), 3942+2(T>A), 4101-1(G>C), IVS40-2A>G	Missense: 33 families, refs. 7–11, 14, 16, 17, 23, 24 Truncations: 24 families, refs. 7–11, 17, 24 Deletions/insertions: 35 families, refs. 7–12, 21, 23 Splice site mutations: 11 families, refs. 9–11
	X-linked retinal disorder (XRD) similar to CSNB2 but more severe phenotype	p.Ile745Thr	1 New Zealand (Maori) family, ref. 16
	Cone-rod dystrophy (CORDX3)	Splice site mutation: IVS28-1 GCGTC>TGG	1 Finnish family/7 affected males, 10 female carriers, 33 non-affected family members, ref. 19
	Åland Island eye disease (AIED)	p.del1211–1247	1 Finnish family/6 samples from affected males, ref. 21
	Night-blindness-associated transient tonic downgaze (NATTD)	p.Trp349stop, p.Gly359Arg, p.Pro1489Arg	8 boys, among those 2 pairs of maternally related half-brothers, 2 cousins, and 2 siblings, ref. 24

## 7. Структурно-метаболична теорія.

Принцип багатofакторності проявів радіобіологічних реакцій, який передбачає наступні спільні властивості:

- 1** – передавання енергії ІВ здійснюється дискретно,
- 2** – ІВ діють не тільки безпосередньо, але й опосередковано,
- 3** – для всіх клітинних структур характерні радіобіологічні ефекти,
- 4** – генетичні зміни успадковуються,
- 5** – у клітині одночасно відбувається не лише пошкодження, але й відновлення (репарація),
- 6** – будь-який радіобіологічний ефект розвивається в часі.

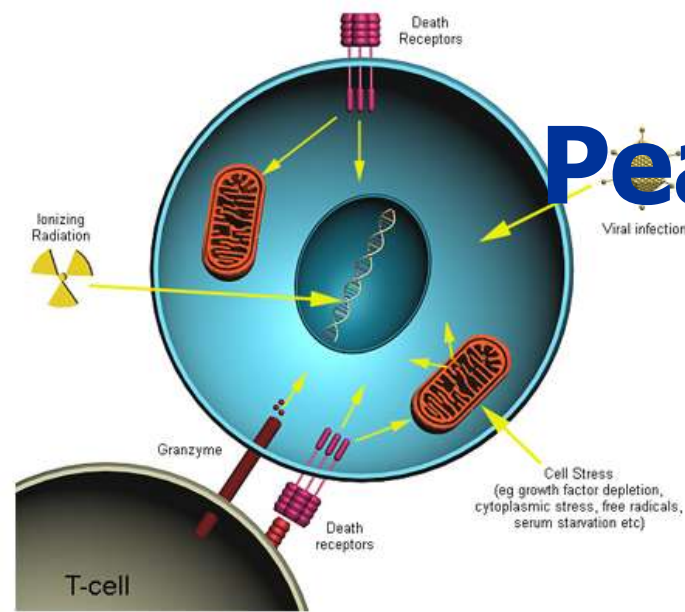
## Тригер-ефектори

**Тригер-ефектори (хінони, гормони тощо)** – речовини, які виникають при опроміненні клітин і, залежно від концентрації, здатні здійснювати депресорну або репресорну дію на геном клітини.

### Основные пределы доз

Нормируемые величины	Пределы доз	
	Персонал (группа А)	Население
Эффективная доза	20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв/год	1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв/год
Эквивалентная доза за год в: хрусталике глаза, коже, кистях и стопах	150 мЗв 500 мЗв 500 мЗв	15 мЗв 50 мЗв 50 мЗв

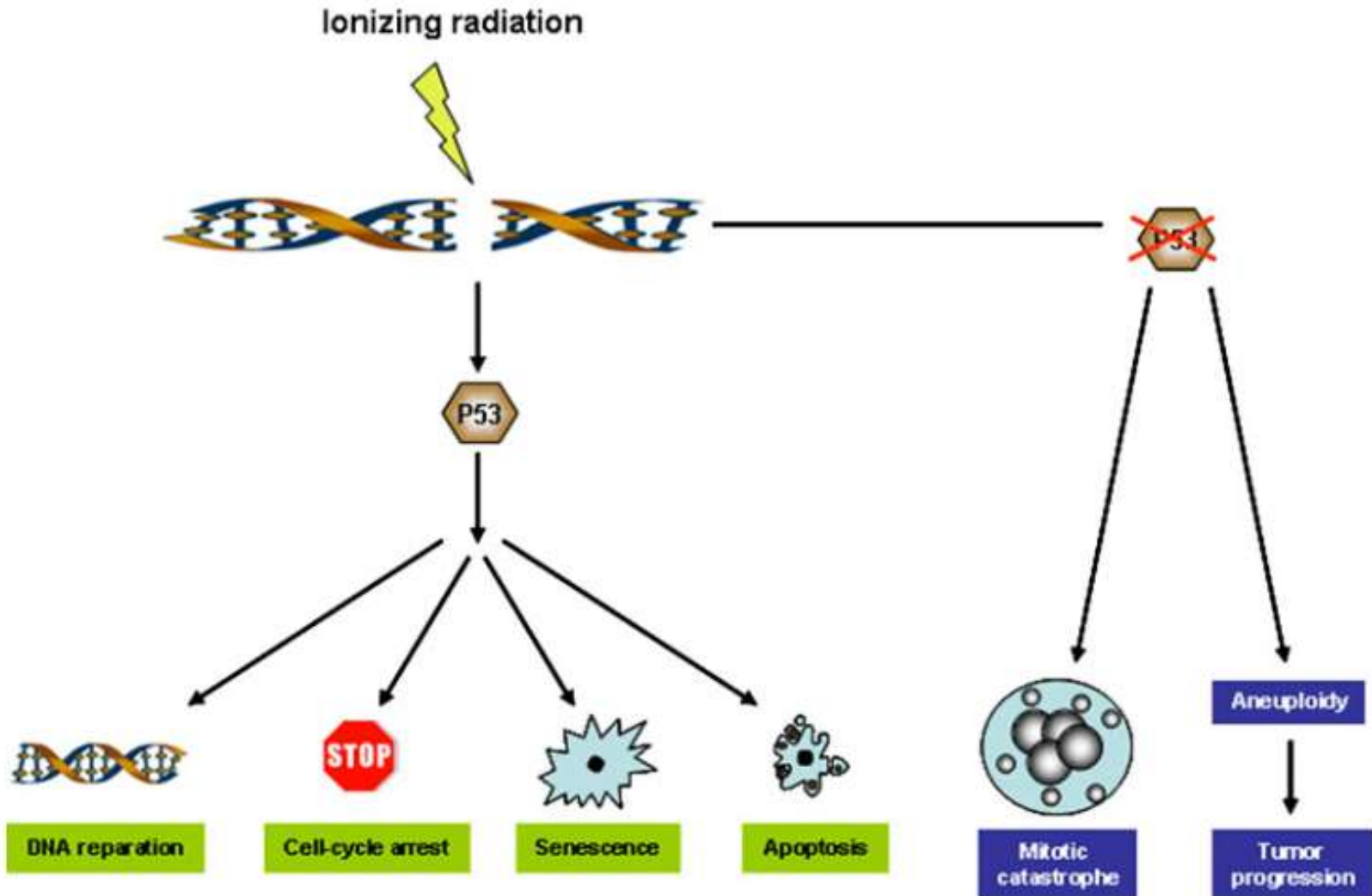




# Реакція клітин на дію іонізуючого випромінювання

1. Типи радіаційної загибелі клітин.
2. Проліферативна загибель клітин.
3. Інтерфазна загибель клітин.
4. Радіочутливість клітин.
5. Природа радіаційної смерті клітин.
6. Пострадіаційне відновлення клітин – репарація.

# Чого очікувати при інтенсивному опроміненні клітини?



# 1. Типи радіаційної загибелі клітин

Загибель клітин при опроміненні залежить від міри їх диференційованості, проліферативної активності і тривалості мітозу (правило Бергоньє-Трибондо, 1906 р.)



## Фази клітинного циклу:

**G1** – початкового росту (синтез мРНК, білків),

**S** – реплікації (подвоєння ДНК),

**G2** – росту,

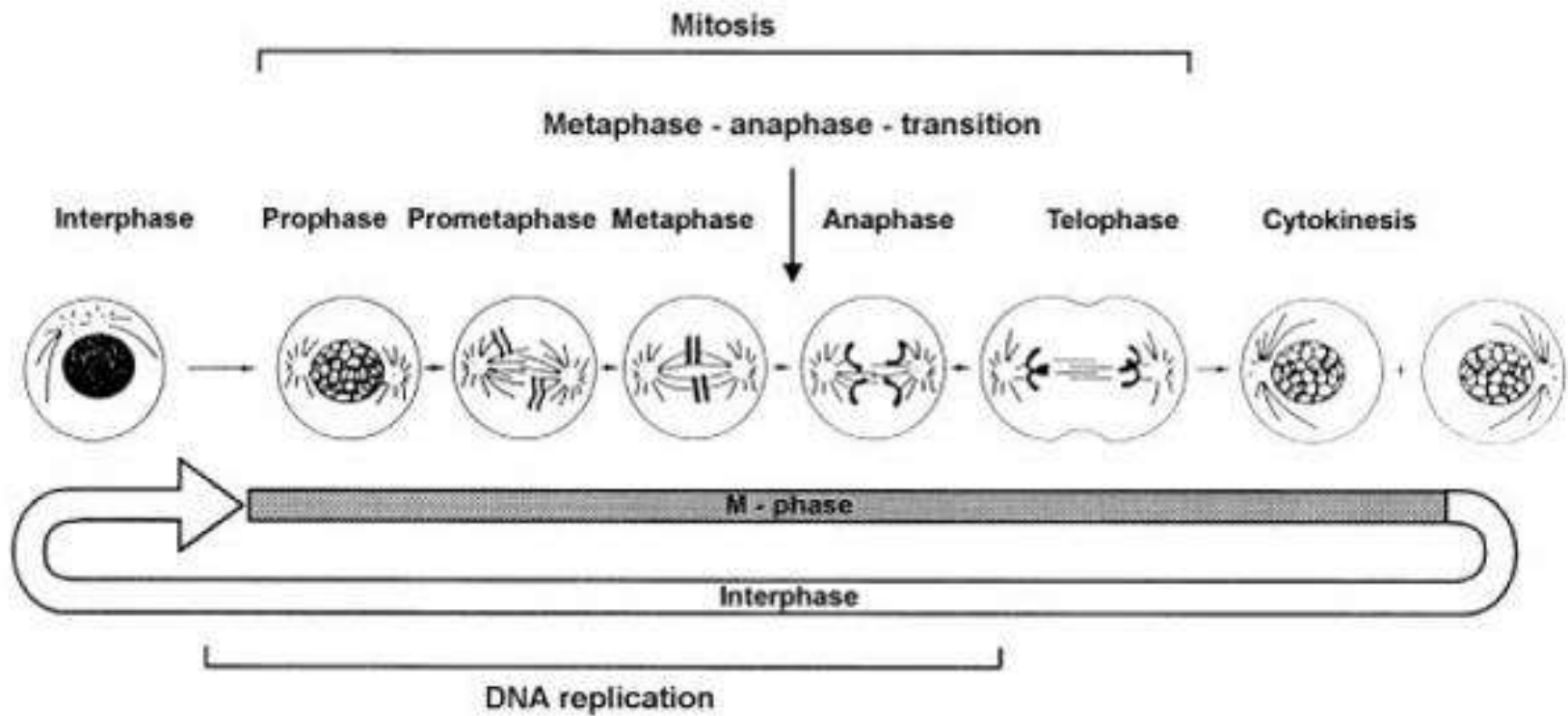
**M** – мітозу,

+

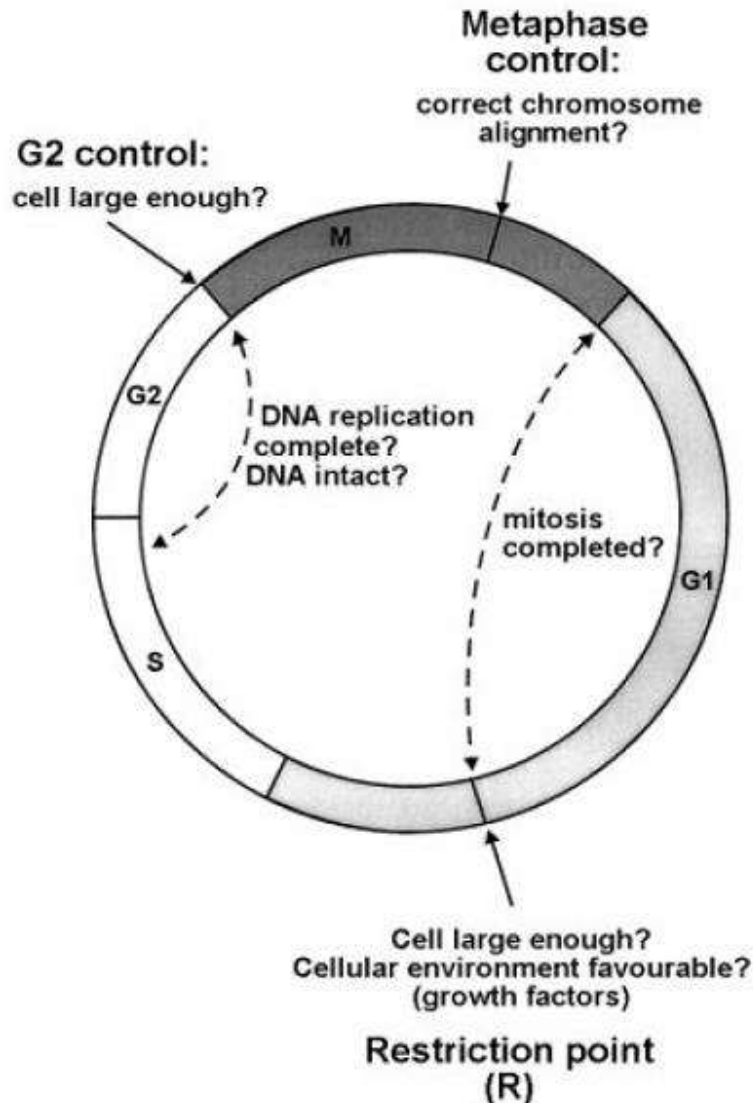
**G0** – спокою



# Клітинний цикл і фази мітозу



# Точки контролю коректності проходження клітинного циклу



1. Точка переходу  $G_2/M$
2. Точка переходу метафаза/анафаза
3. Точка рестрикції (перехід  $G_1/S$ )

- **Внутрішні механізми контролю**

- 1) реєстрація повного завершення реплікації ДНК протягом S-фази,
- 2) контроль входження в S-фазу тільки за умови наступного мітозу
- 3) контроль досягнення достатнього розміру клітини для початку наступного поділу
- 4) контроль за репаруванням пошкоджень ДНК (клітина або повністю відновлює ДНК або

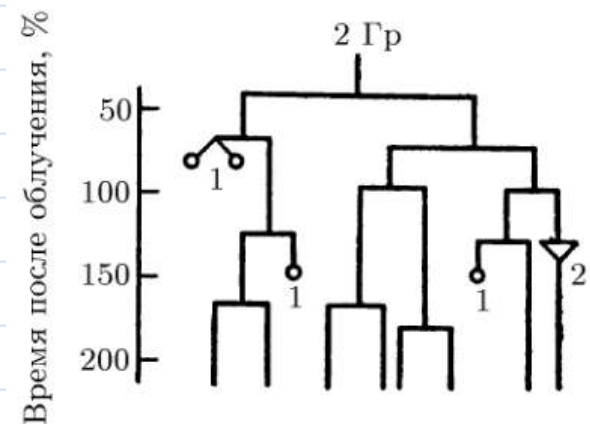
Типи радіаційної загибелі клітин залежать від їх проліферативної активності і стадії клітинного циклу:

Репродуктивна загибель (мітотична загибель, відстрочена загибель)

(характерна для клітин, які активно проліферують, або штучно стимульовані до активної проліферації)

Інтерфазна загибель

(характерна для диференційованих клітин, які знаходяться в інтерфазі)



Результаты наблюдения за потомками клетки линии *L*, облученной в дозе 0,2 Гр во время поздней *S*-фазы: 1 — погибшие клетки; 2 — гигантская клетка

# Типи програмованої загибелі клітин

Аутофагічна  
загибель

Апоптоз

Програмований  
некроз

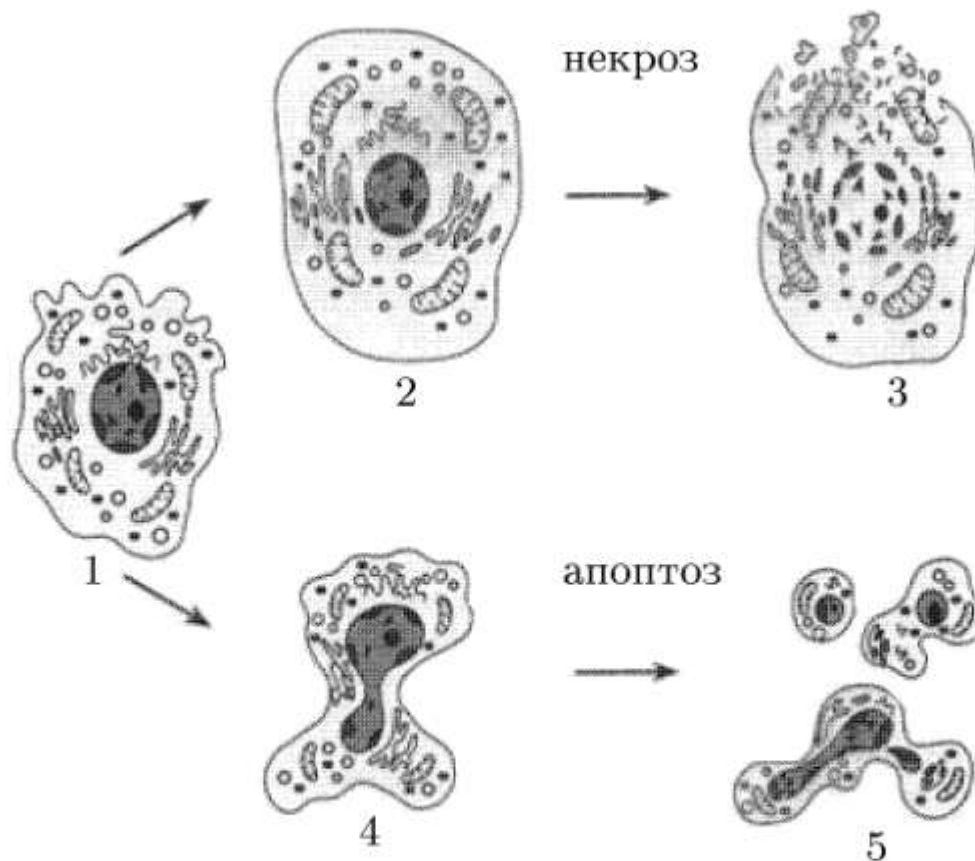
Апоптоз  
одноядерних  
клітин

Мітотична  
загибель

Апоптоз  
підчас мітозу

Апоптоз  
поліплоїдних  
клітин

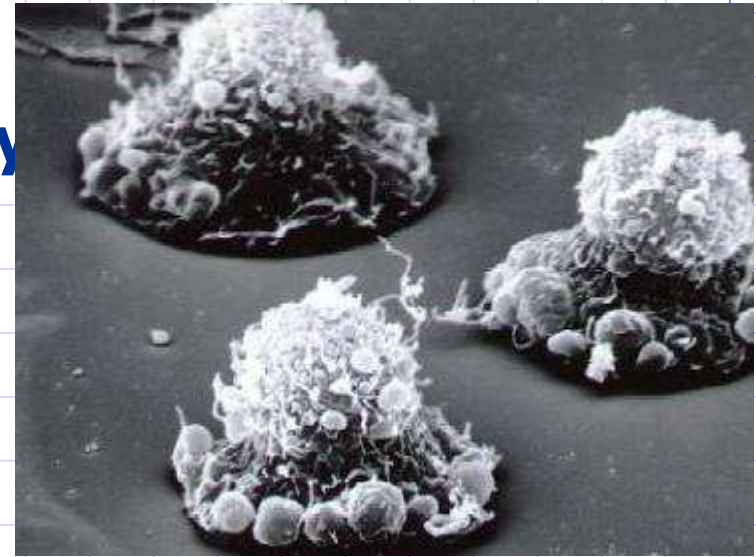
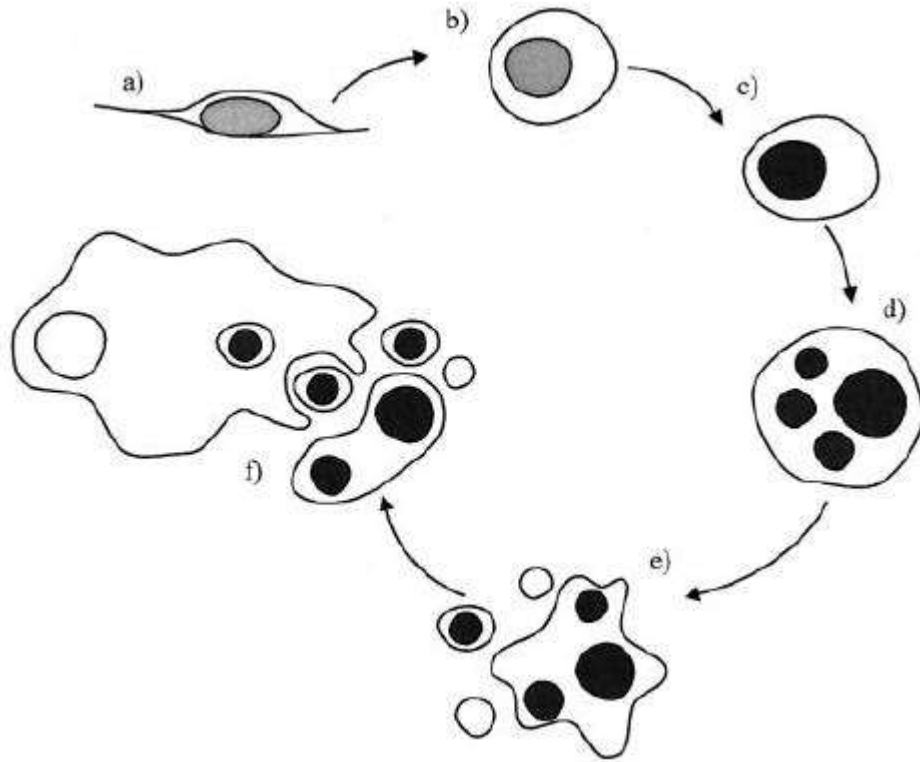
# Апоптоз і некроз – обидва характерні для проліферативної та інтерфазної загибелі клітин



Изменение структуры клеток животных при некрозе и апоптозе. 1 — нормальная клетка. 2, 3 — некротические изменения: 2 — набухание клетки, 3 — некротическая дезинтеграция. 4, 5 — апоптозные изменения: 4 — сморщивание клетки с образованием пузырьчатых выростов, 5 — фрагментация клетки с образованием апоптозных везикул

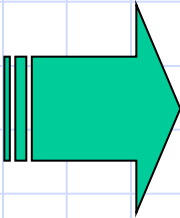
<b>Ознака:</b>	<b>апоптоз</b>	<b>Некроз</b>
<b>Поширеність</b>	Поодинокі клітини	Група клітин
<b>Індукція</b>	Активується фізіологічними або патологічними стимулами	Різні індуктори (залежно від джерела пошкоджуючого фактора)
<b>Біохімічні зміни</b>	Переміщення фосфатидилсерину в поверхневий шар ПМ, енергозалежна фрагментація ДНК ендogenousними ендонуклеазами, Лізосоми інтактні	Порушення або припинення іонного обміну, з лізосом звільняються ферменти
<b>Розпад ДНК</b>	Конденсація ДНК всередині ядра з рощепленням на фрагменти	Дифузне розміщення в некротизованій клітині
<b>Цілісність ПМ</b>	Збережена	Зруйнована
<b>Морфологія</b>	Зморщування клітин і фрагментація	Набухання і лізис
<b>Запалення</b>	Немає	Зазвичай є
<b>Вилучення загиблих клітин</b>	Поглинання (фагоцитоз) сусідніми клітинами	Поглинання (фагоцитоз) нейтрофілами і макрофагами

# Морфологічні ознаки апоптозу



- A) - Рецепція сигналу клітиною, прикріпленою до субстрату,
- B) - Зміна клітиною форми на округлу,
- C) - Конденсація ДНК в ядрі,
- D) - ДНК фрагментуються, ядро розпадається на хроматинові тільця,
- E) - Клітина розпадається на везикули (**апоптичні тільця**), оточені мембраною,
- F) - Клітина фагоцитується сусідніми клітинами

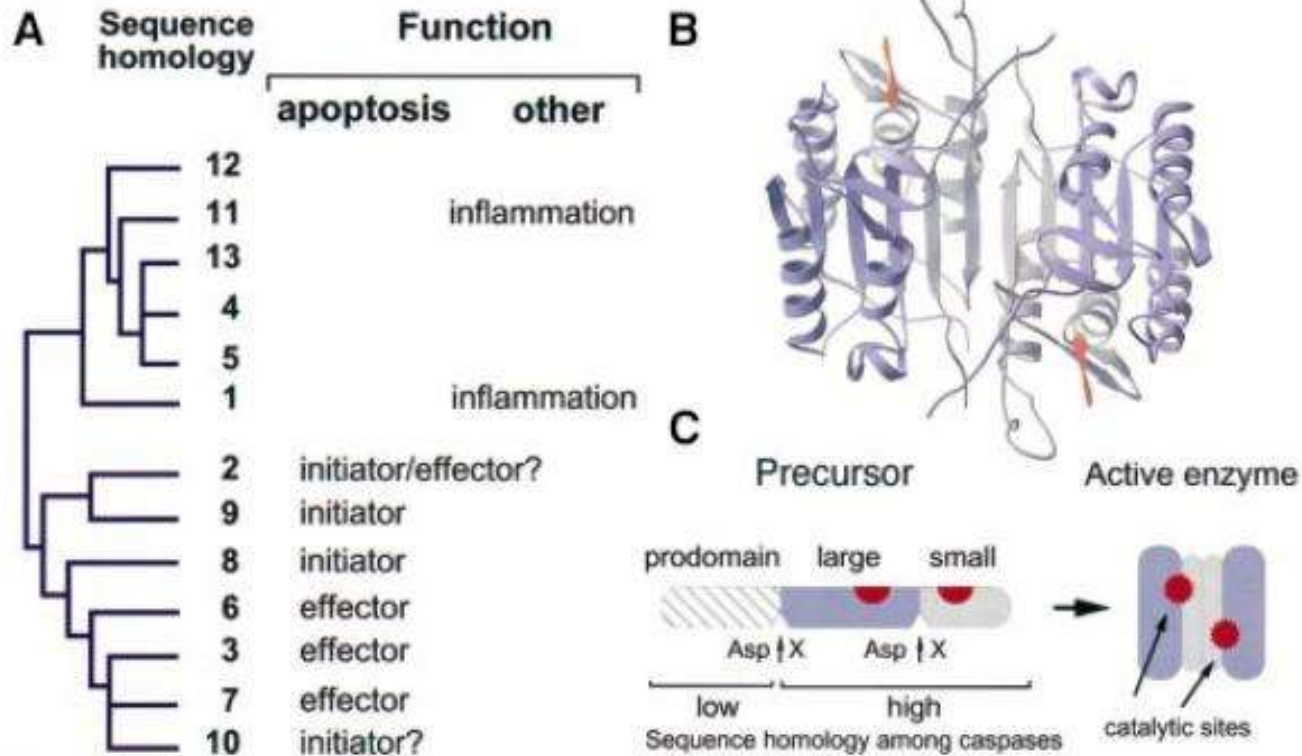
## Фази апоптозу

- Індукторна фаза (прийняття рішення): відбувається формування і проведення апоптотичного сигналу
  - Ефекторна фаза: відбувається демонтаж клітинних структур
- 

Каспази (Caspases) – цистеїнові протеази: вони використовують залишок Cys в якості донора електронів і розщеплюють субстрат після залишку Asp  
(Caspases – від Cys та Asp)



# Класифікація каспаз, їх структура і активація

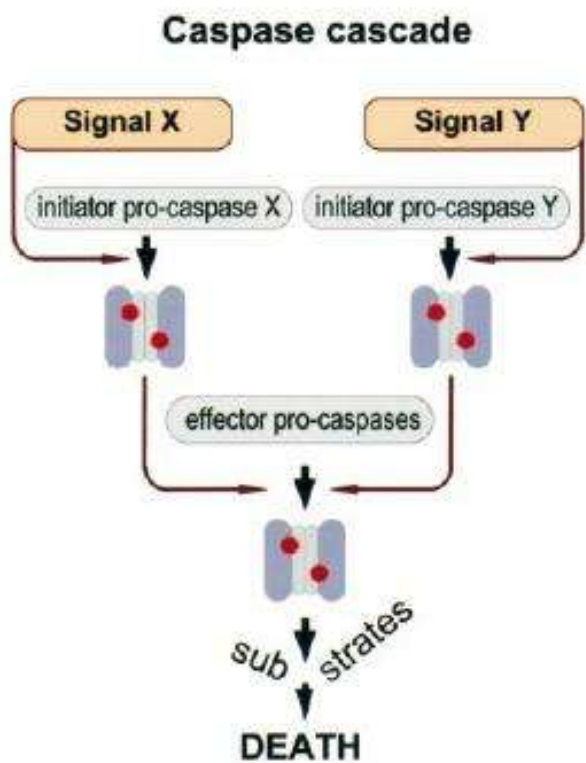


**A** – класифікація каспаз,

**B** – структура каспази-3,

**C** – схема структури прокаспази і активна форма - тетрамер

# Каспази: ініціаторні і ефекторні



- Ініціаторні (initiator caspase) 8 & 9, сприймають проапоптотичний сигнал і ініціюють активацію каспазного каскаду
- Ефекторні (effector caspase) 3, 6 & 7, активуються ініціаторними каспазами через каскадний механізм; вони здійснюють апоптоз, розщеплюючи важливі клітинні білки

*Сигнал X – рецептор-активованій апоптоз,*

*Сигнал Y – апоптоз, тригером якого є цитотоксичний стрес*

## **Сигнальні шляхи апоптозу: 2 типи**

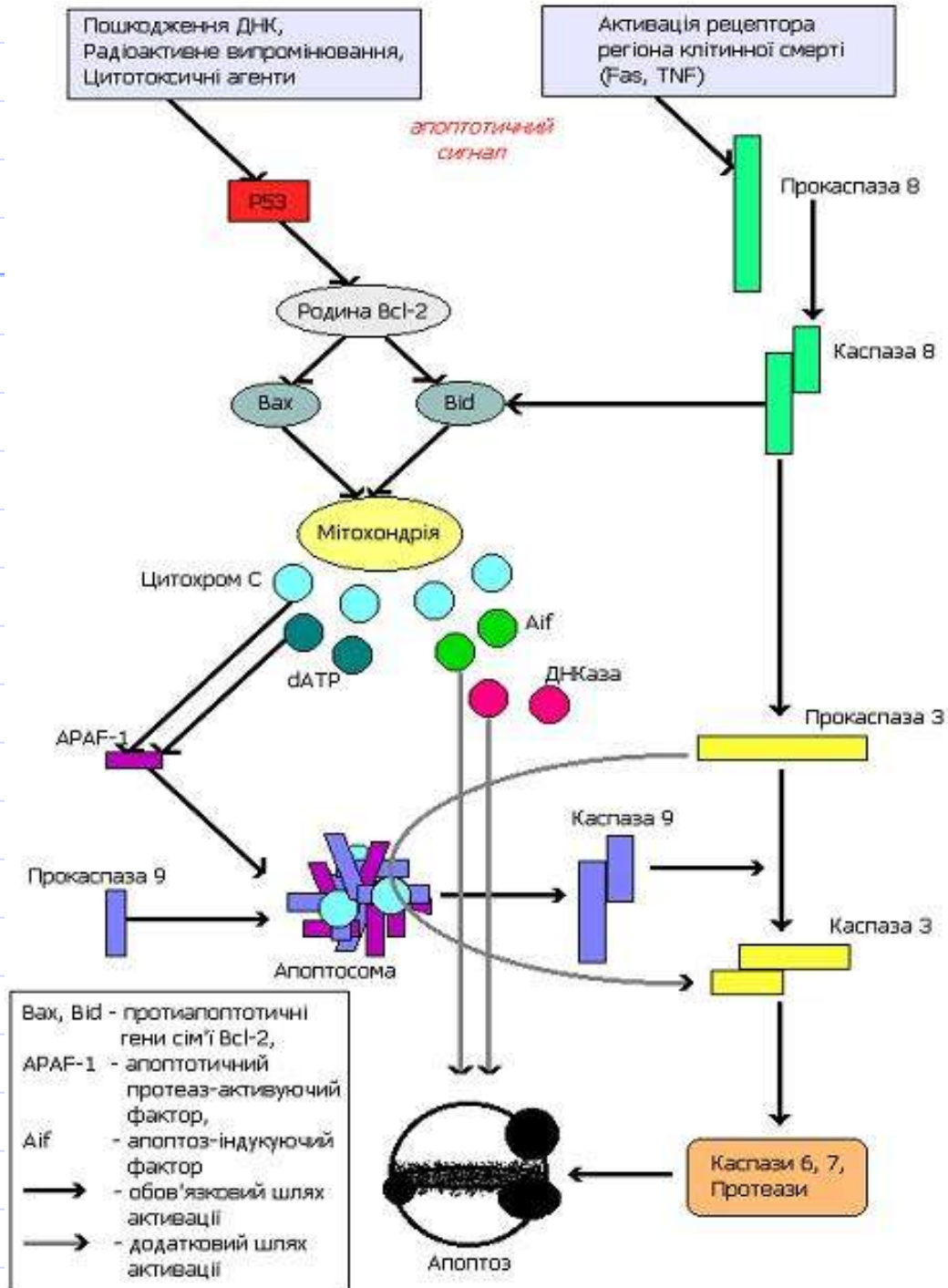
**1: пошкодження ДНК,  
випромінювання,  
дія  
глюкокортикоїдів,  
припинення  
цитокінової  
регуляції,  
вкорочення  
теломерів до  
критичного рівня,  
стресовий стан  
клітини**

**2: проапоптотичні  
сигнали, які  
передаються від  
рецепторів "регіону  
клітинної смерті"  
(Fas-R, TNF-R)**

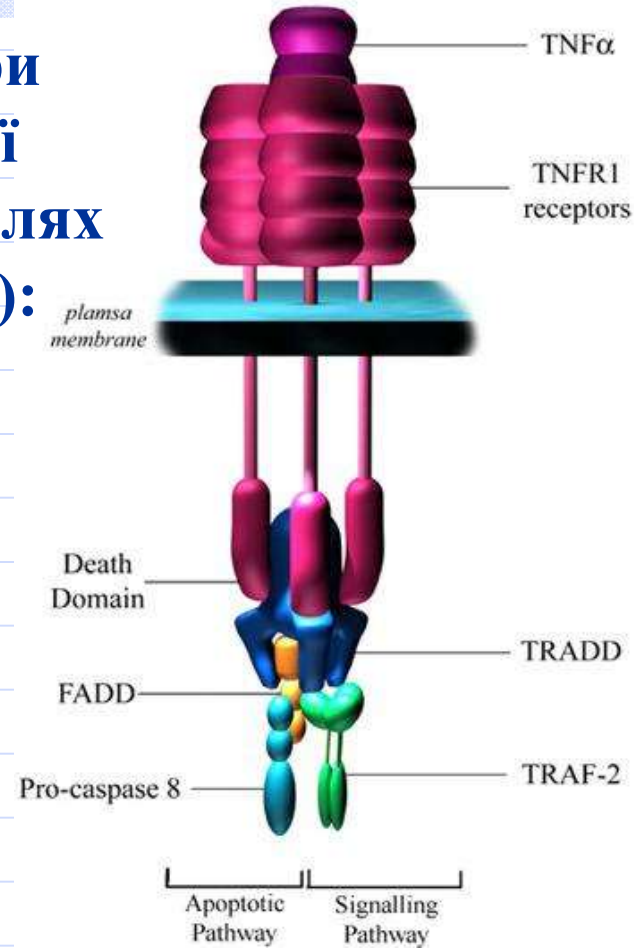
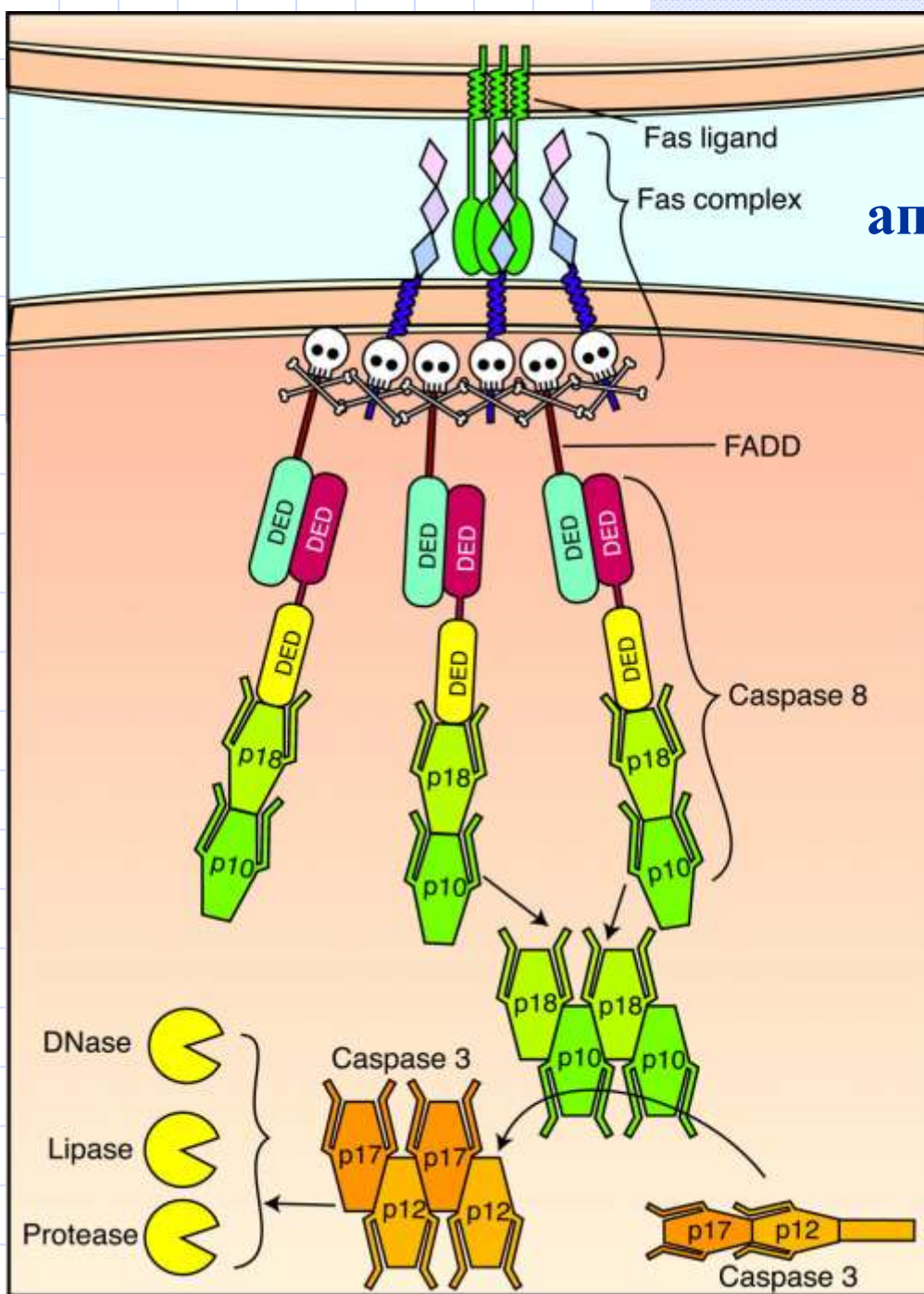


**Активація каспази 8**

**Активація каспази 9**



# Кофактори активції апоптозу (шлях каспази 9):



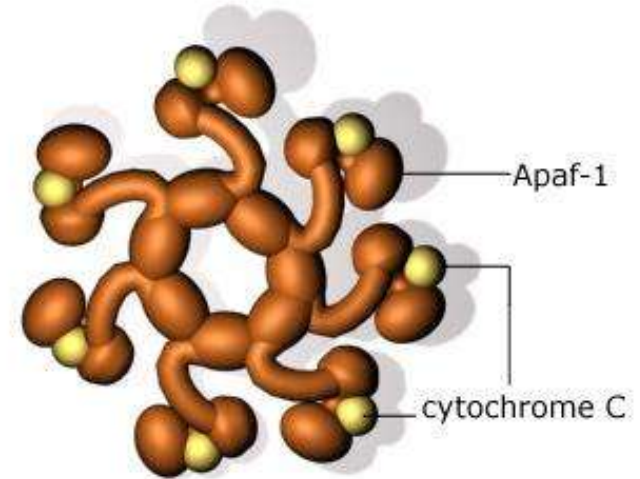
Кофактори апоптозу, опосередкованого через рецептори типу Fas-R: FADD (Fas-associated death domain) – домени смерті, асоційовані з цитоплазматичною частиною Fas-R)

# Кофактори активації апоптозу (шлях каспази 9):

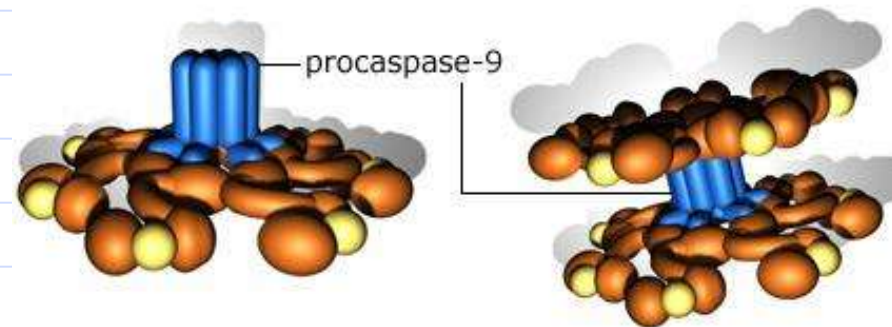
**Кофактори апоптозу  
Araf1 & Cytochrome C:  
Araf1 (apoptosis protease  
activating factor-1) за  
допомогою CARD-  
фрагмента контактує з  
ініціаторними  
каспазами (1, 2, 4, 5 і  
9).**

**У комплексі з АТФ і  
цитохромом С утворює  
апоптосому (комплекс,  
в якому активуються  
індукторні каспази)**

First stage of apoptosome formation

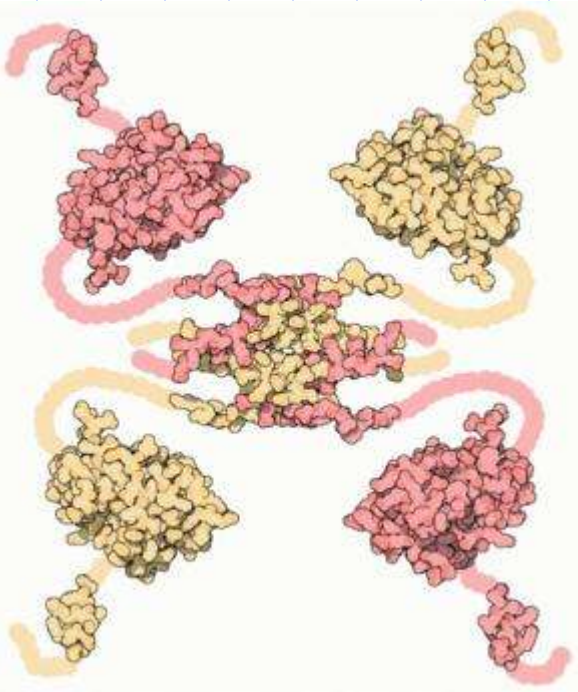


Recruitment of  
procaspase-9

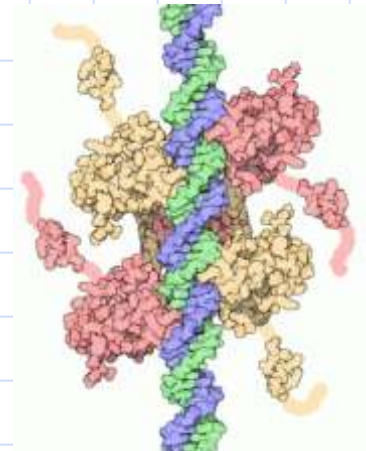


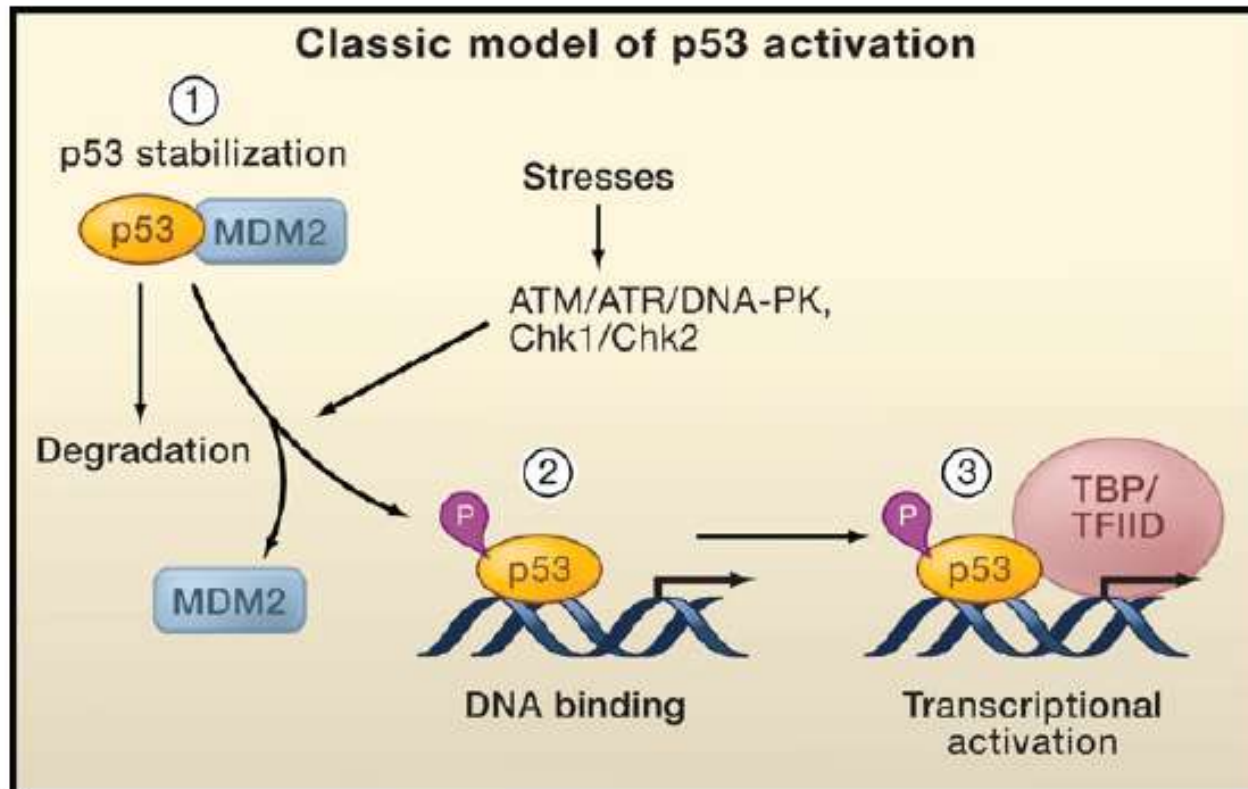
Caspase Activation

# Сигнальні шляхи активації каспази 9: *p53* – *guardian of the genome* – хранитель геному



- Сенсор пошкодження ДНК – ген *p53* (розміщений в короткому плечі 17 хромосоми)
- Білок *p53*: 393 а.к.з.,  $M = 53$  кДа, діє як транскрипційний фактор
- Неактивний *p53* міститься в цитоплазмі, активований – в ядрі
- Спричиняє 2 головні ефекти:
  - 1) зупиняє клітинний цикл в G1/S (через *p21*);
  - 2) активує апоптоз





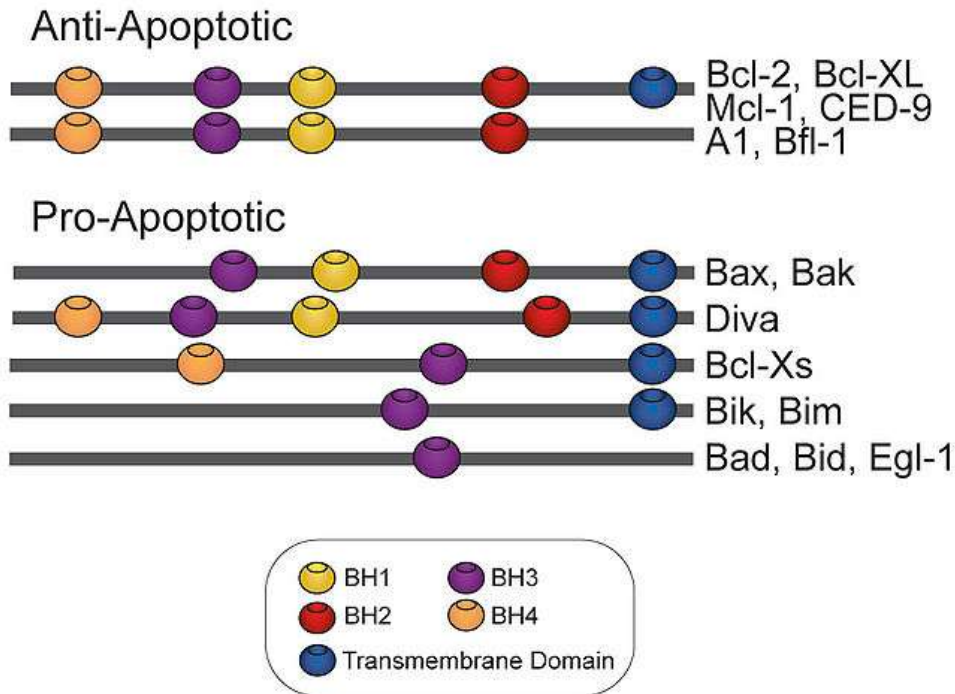
**Figure 2. Classical Model of p53 Activation**

The classical model for p53 activation generally consists of three sequential activating steps: (1) stress-induced stabilization mediated by phosphorylation (P), (2) DNA binding, and (3) recruitment of the general transcriptional machinery. During normal homeostasis, p53 is degraded after Mdm2-mediated ubiquitination (left), while stress signal-induced p53 phosphorylation by ATM, ATR, and other kinases stabilizes p53 and promotes DNA binding. DNA-bound p53 then recruits the transcriptional machinery to activate transcription of p53 target genes.

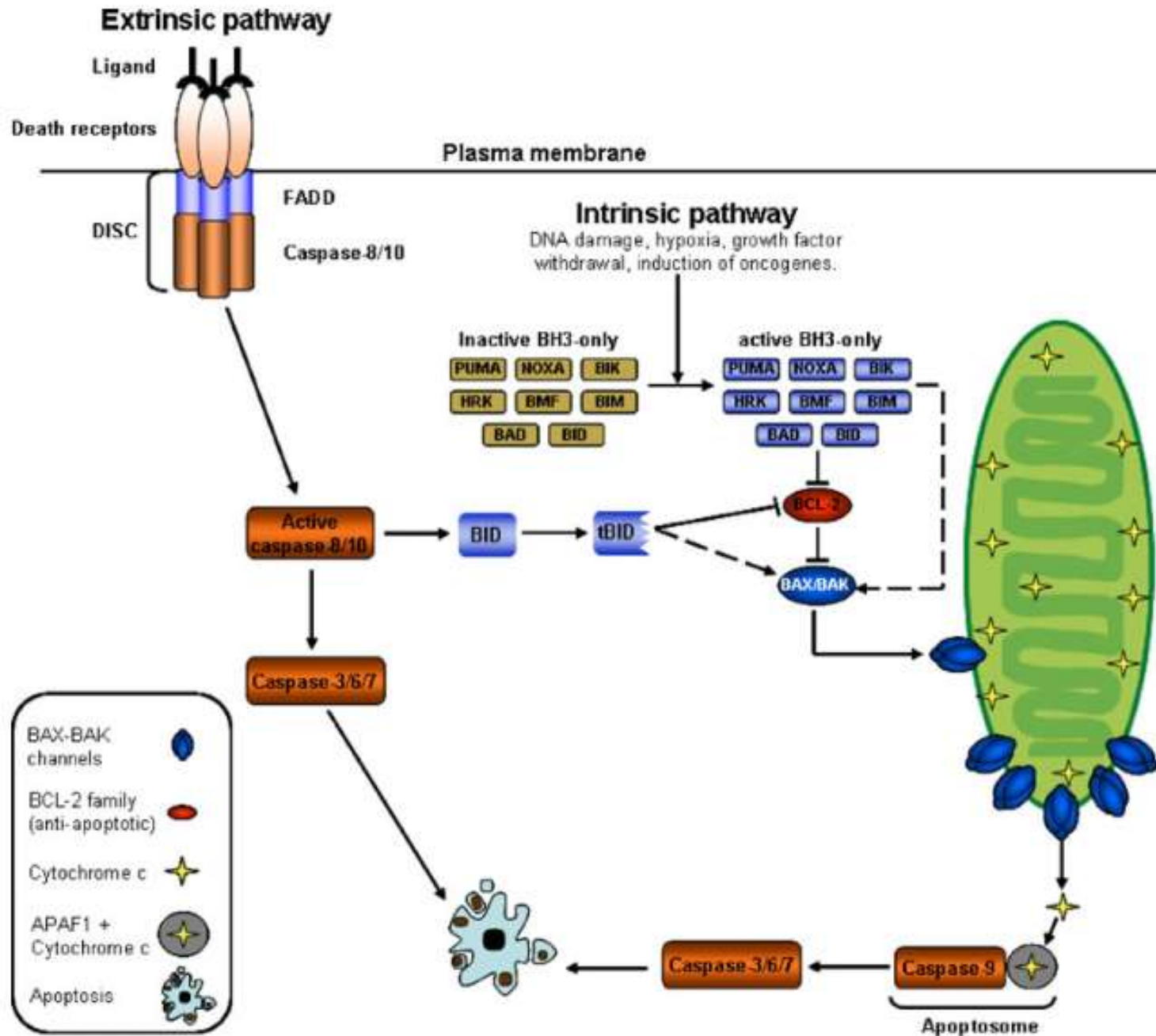


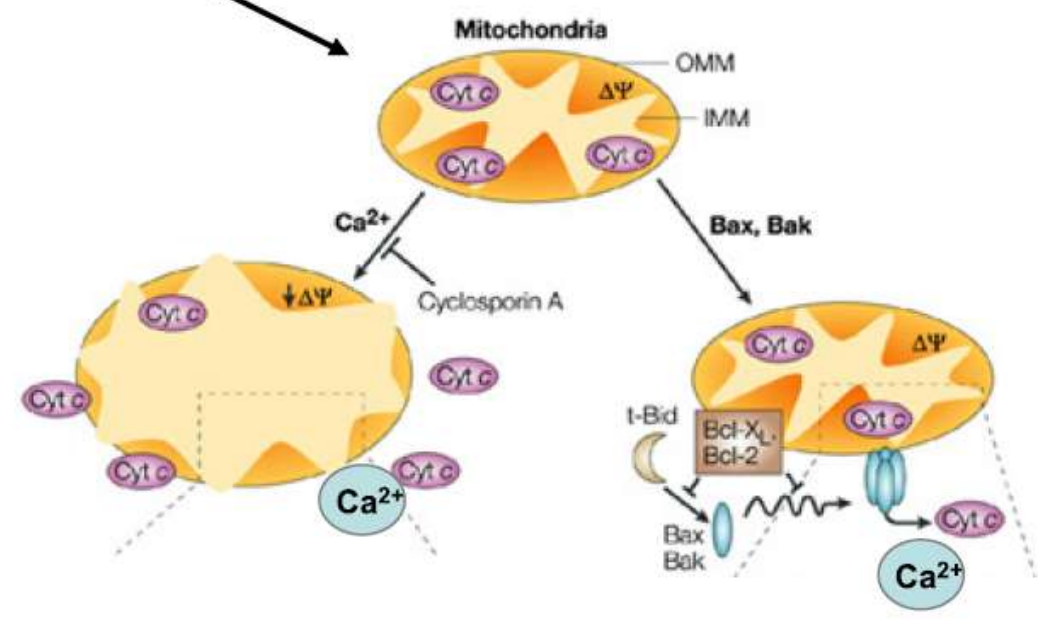
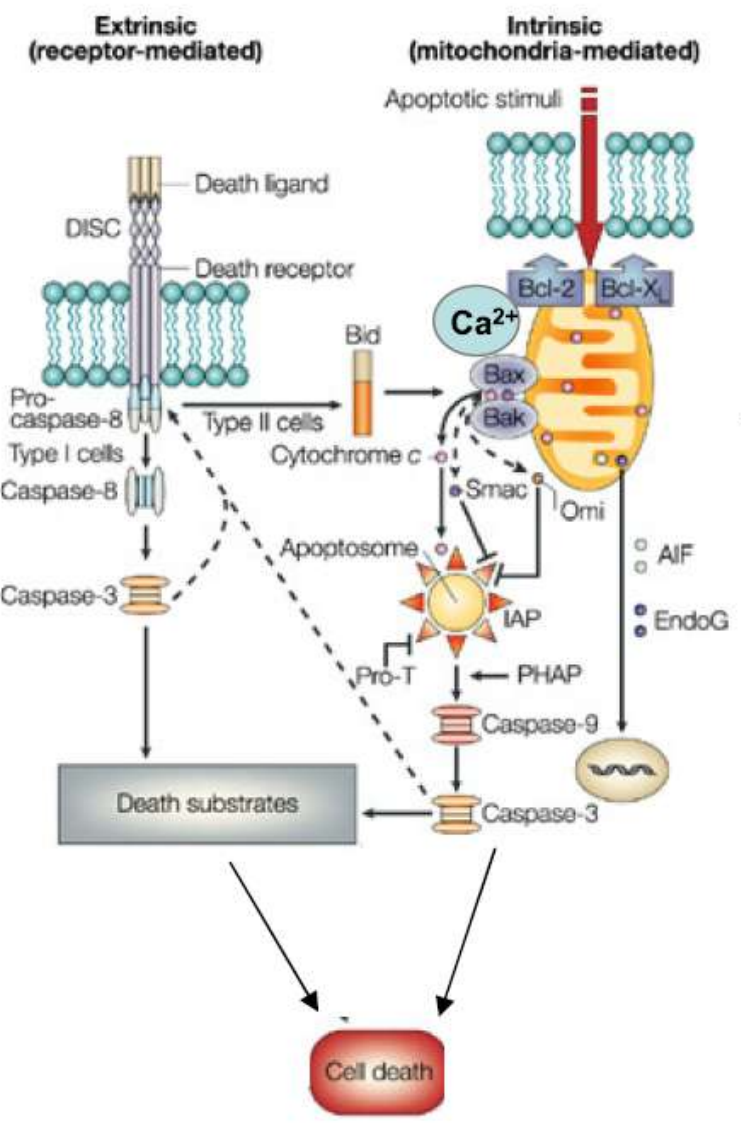
# Білки родини Bcl-2:

## Bcl-2 Family

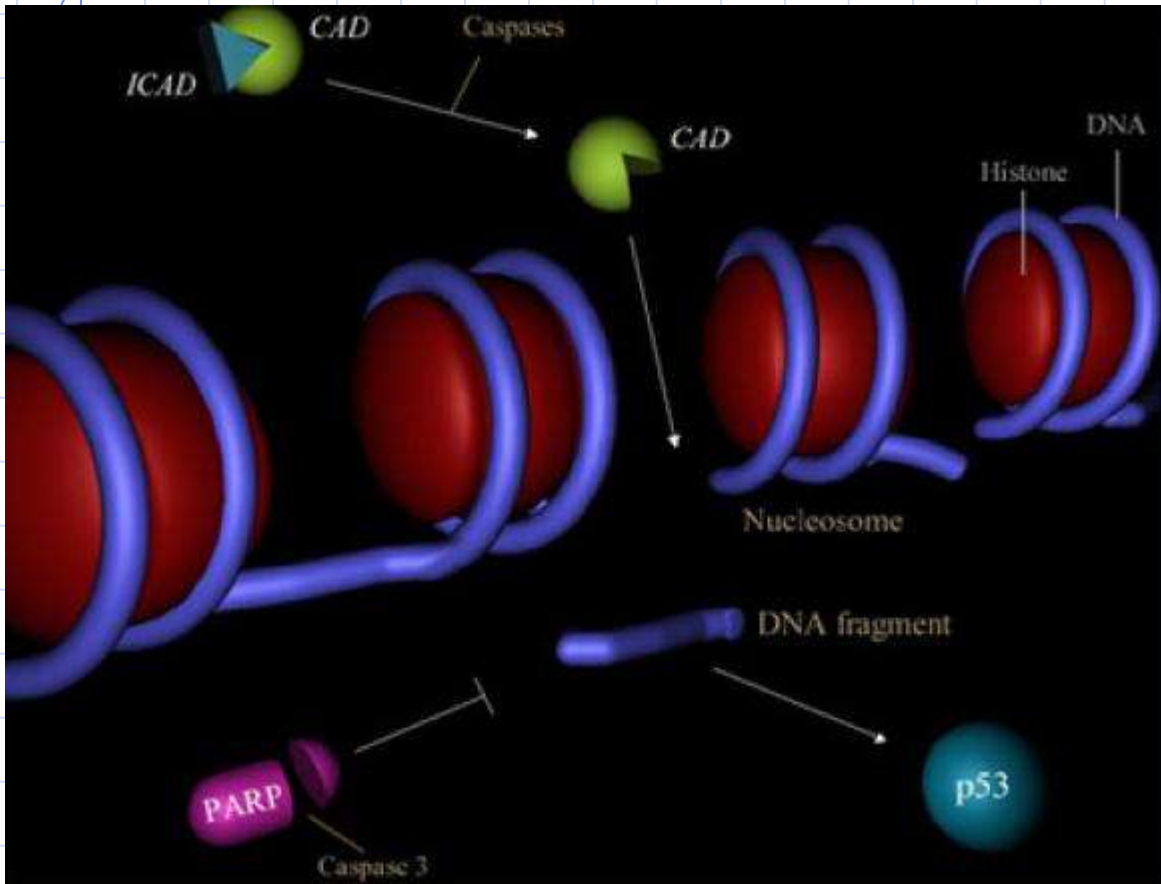


- Це родина білків (близько 16 білків), які приймають участь в регуляції апоптозу – “мітохондріальну” ланку (активують або інгібують).
- Гени родини локалізовані у 18 хромосомі
- Всі представники містять від 1 до 4 повторів амінокислотної послідовності (BH motif – Bcl-2 homolog), якої відомо 4 типи (BH1 – BH4)





## Деградація ДНК



**CAD** – caspase  
activated DNAase  
(фермент-ДНКаз)

**ICAD** – inhibitor  
CAD (інгібітор  
ДНКаз)

**PARP** – poly (ADP-  
ribose) polymerase  
(репаруючий білок)

# Мітотична катастрофа

## Мітотична катастрофа (підтип 1)

– реалізація апоптичної програми власне в процесі мітозу;

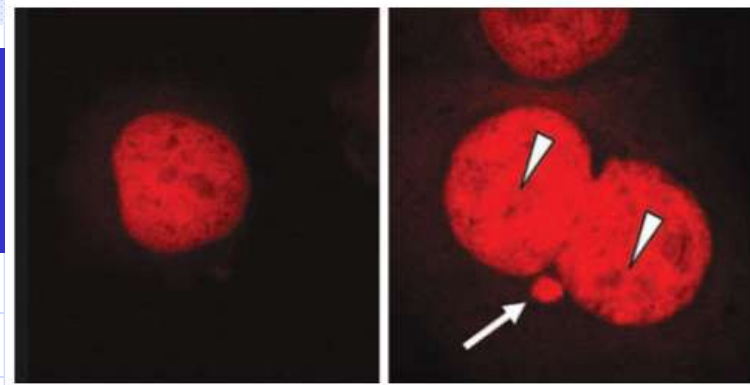
при цьому сегрегація хромосом не спостерігається, і клітина

блокується в одній з фаз мітозу (зазвичай, в прометафазі і метафазі).

Переважно реалізується за мітохондріальним шляхом (за активації ініціаторної каспази 9).

**Мітотична катастрофа (підтип 2)** – постмітотична загибель поліплоїдних клітин – реалізація апоптичної програми після завершення аномального мітозу коли не відбувається розділення хромосом і утворення дочірніх клітин, в стадії G1.

При цьому окремі ядра такої гігантської клітини переважно залишаються анеуплоїдними.

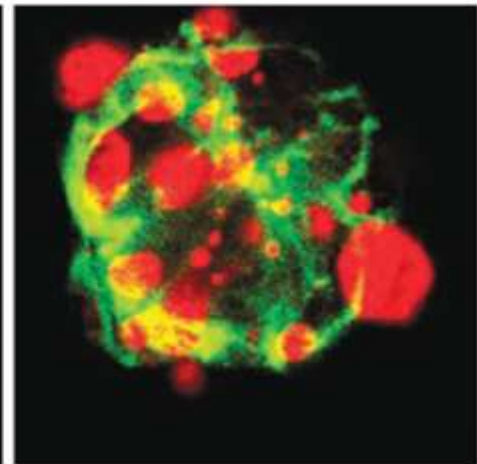
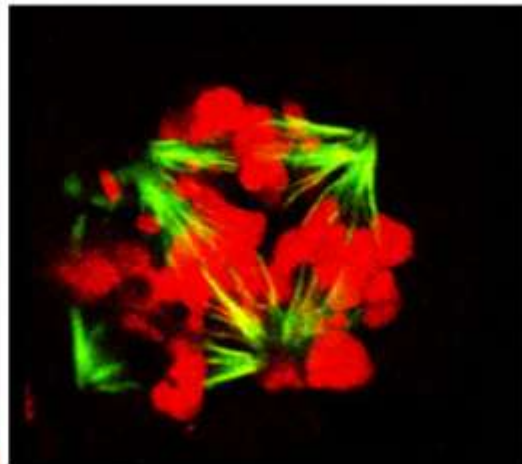
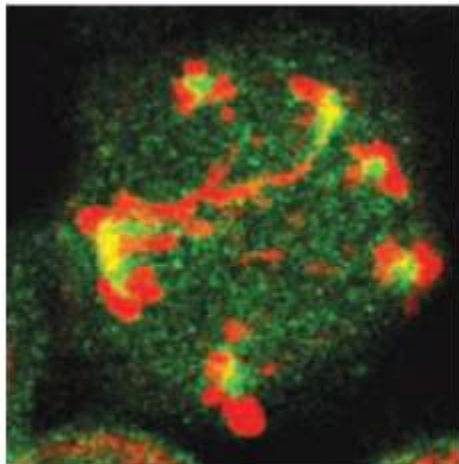


Mitotic catastrophe following irradiation [72]. Control cells normally contain a single round nucleus (*to the left*). Irradiated cells display increased frequencies of multiple nuclei (*arrowheads*) and micronuclei (*arrow; to the right*)

# Мітотична катастрофа

Причини МК: пошкодження ДНК (контролю мітозу), порушення веретена поділу (формування багатополюсного веретена поділу).

При порушенні процесів апоптозу (перевірка в точці рестрикції) **поліплоїдних** (зокрема, тетраплоїдних) клітин, вони здатні надалі здійснювати клітинний цикл і мітоз.



# Аутофагійна загибель клітин

**Аутофагія** – це деградація органел і цитоплазматичного матеріалу, яка здійснюється за участі внутрішньоклітинних мембранних структур. При цьому *de novo* формуються спеціалізовані структури – **аутофагосоми** – двомембранні структури з частинами внутрішньоклітинного вмісту.

Коли аутофагосоми зливаються з лізосомами (**аутофаголізосоми**), відбувається розщеплення їх вмісту.

Аутофагія запускається, зокрема, пошкодженням органел (мітохондрій, пероксисом тощо)

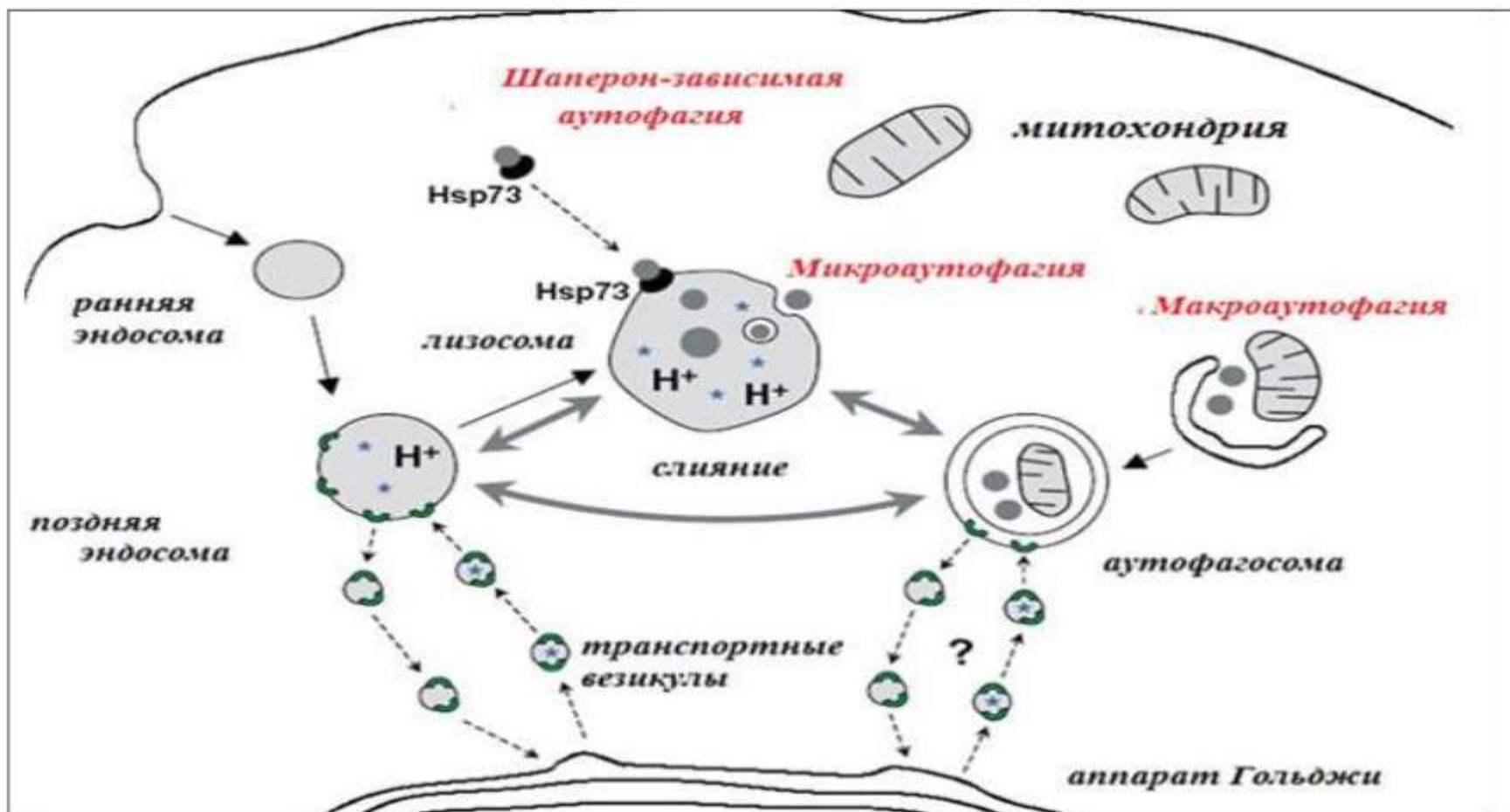


Рис.2. Аутофагия - процесс, посредством которого собственные компоненты клетки доставляются к лизосомам для деградации (по Terman et al., 2007)





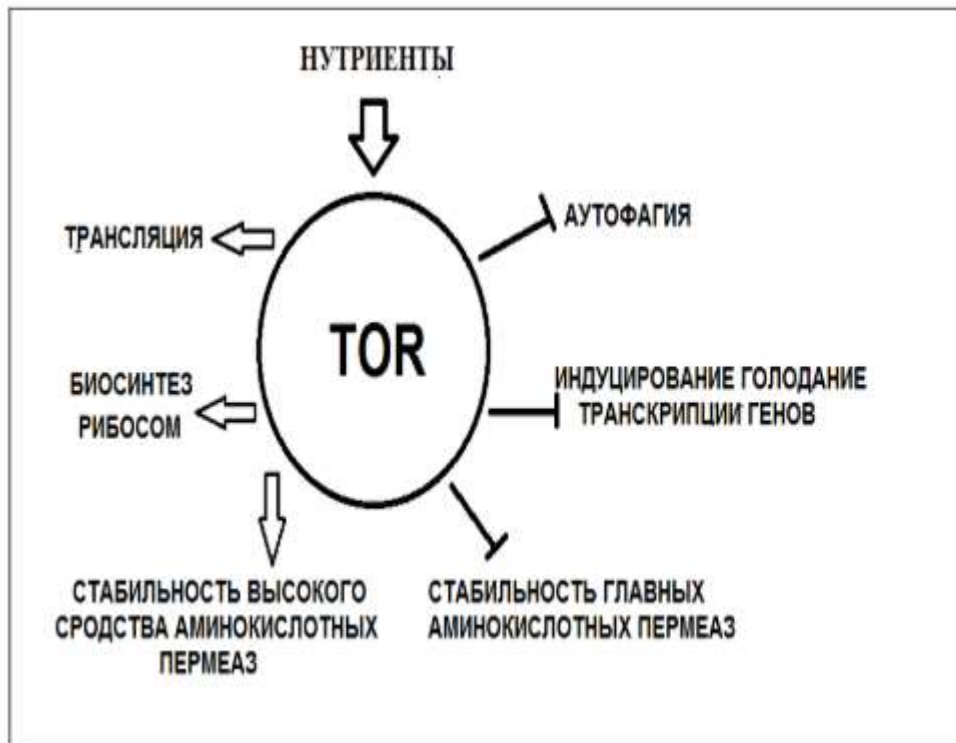


Рис.3. Белки TOR ингибируют аутофагию и вызванную голоданием транскрипцию генов и активируют такие процессы как трансляцию и биосинтез рибосом

Из статьи: (Raught B.,Gingras A., Sonenberg N. Белки-мишени рапамуцина (TOR) - The target of rapamycin (TOR) proteins //Proc Natl Acad Sci.- 2001.-V.98, №13.- P.7037–7044)

## Програмований некроз

Це – енергетична катастрофа клітини: фактичною причиною некрозу є зниження рівня АТФ нижче критичного значення, спричинене токсинами або фізичним руйнуванням структур клітини.

Програмований некроз рецептор-опосередковано індукується молекулами TNF (tumor necrosis factor – фактор некрозу пухлин) або при одночасній активації апоптозу через рецептори Fas і блокуванні каспаз.

# Проліферативна загибель. Інтерфазна загибель.

Апоптоз

Програмований некроз

- Апоптоз
- Аутофагія

# Модуляція радіочутливості клітин

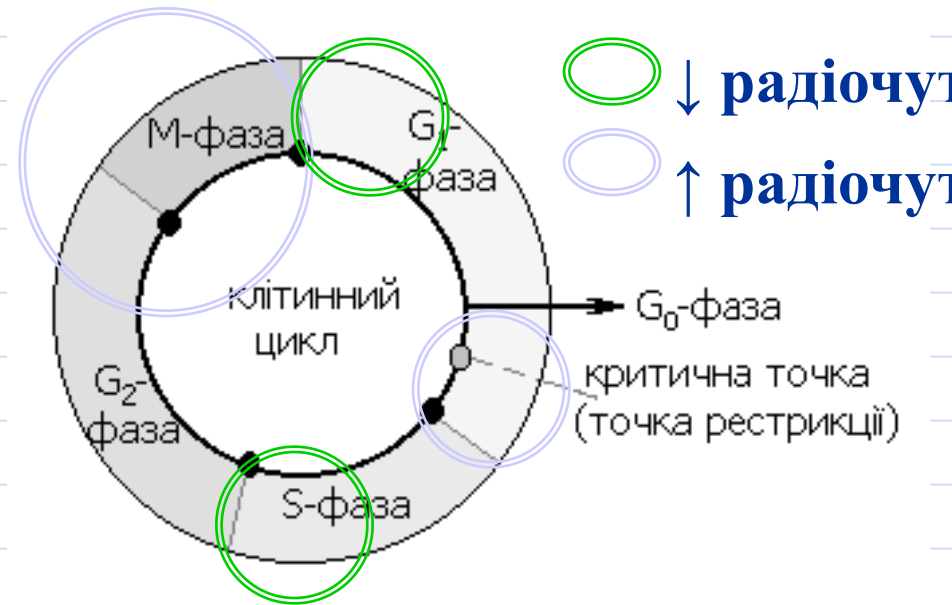
Актиноміцин Д, Циклогексимід,  
Стрептовітацин А,

Агматин, Спермідин, NaCl,  
Дихальні отрути (ціаніди,  
динітрофенол, йодацетат,  
арсенат натрію),

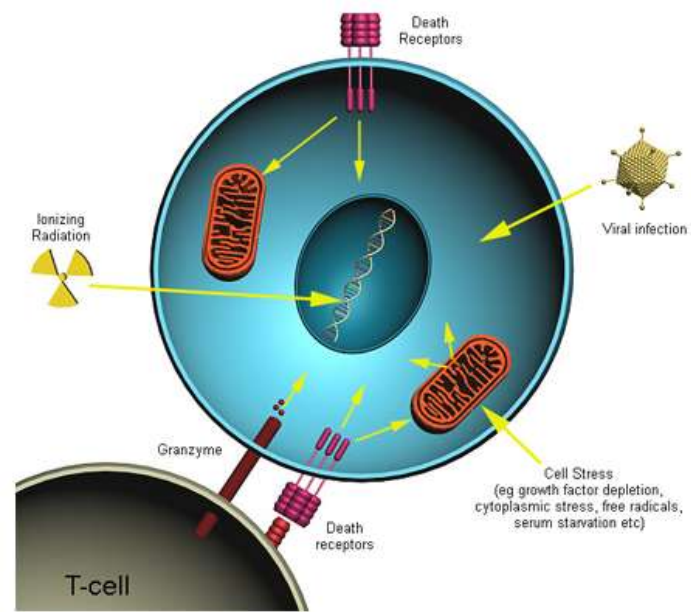
Нікотинамід,

Цистеамін,

O<sub>2</sub>

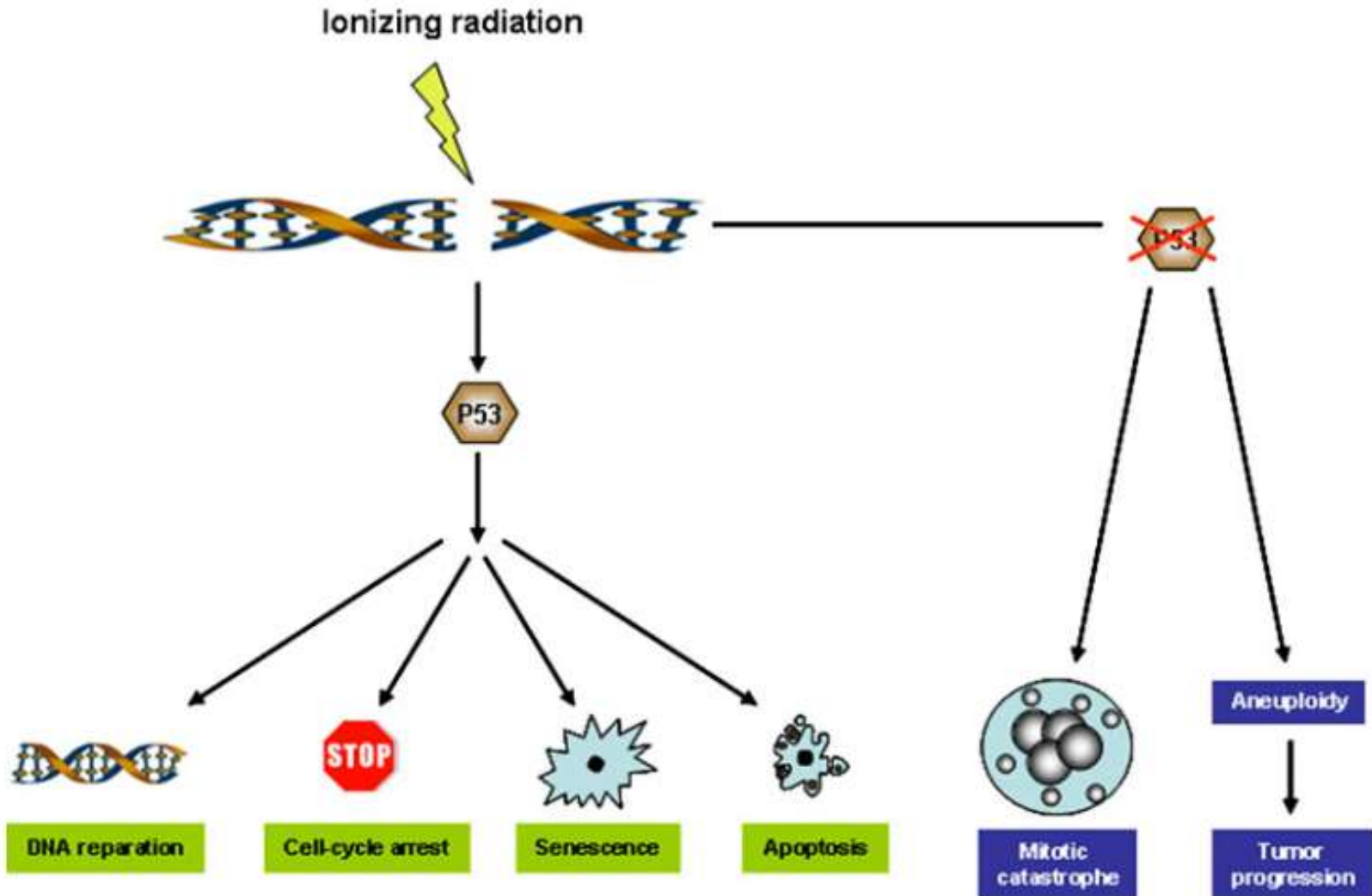


# Реакція клітин на дію іонізуючого випромінювання



1. Типи радіаційної загибелі клітин. Етапи клітинного циклу та ключові ензими, які їх забезпечують.
2. Проліферативна загибель клітин.
3. Інтерфазна загибель клітин.
4. Радіочутливість клітин.
5. Природа радіаційної смерті клітин.

# Чого очікувати при інтенсивному опроміненні клітини?



# 1. Типи радіаційної загибелі клітин

Загибель клітин при опроміненні залежить від міри їх диференційованості, проліферативної активності і тривалості мітозу (правило Бергоньє-Трибондо, 1906 р.)



## Фази клітинного циклу:

**G1** – початкового росту (синтез мРНК, білків),

**S** – реплікації (подвоєння ДНК),

**G2** – росту,

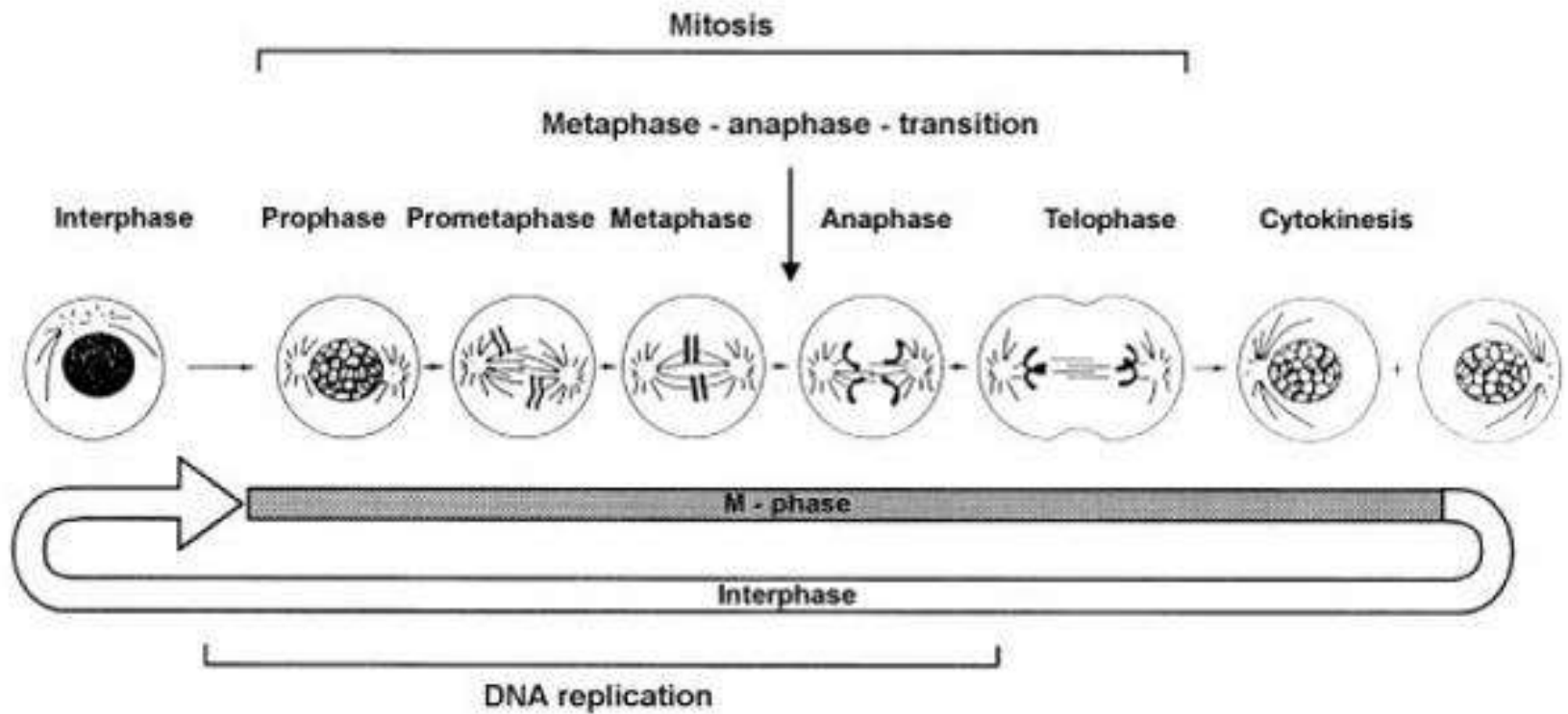
**M** – мітозу,

+

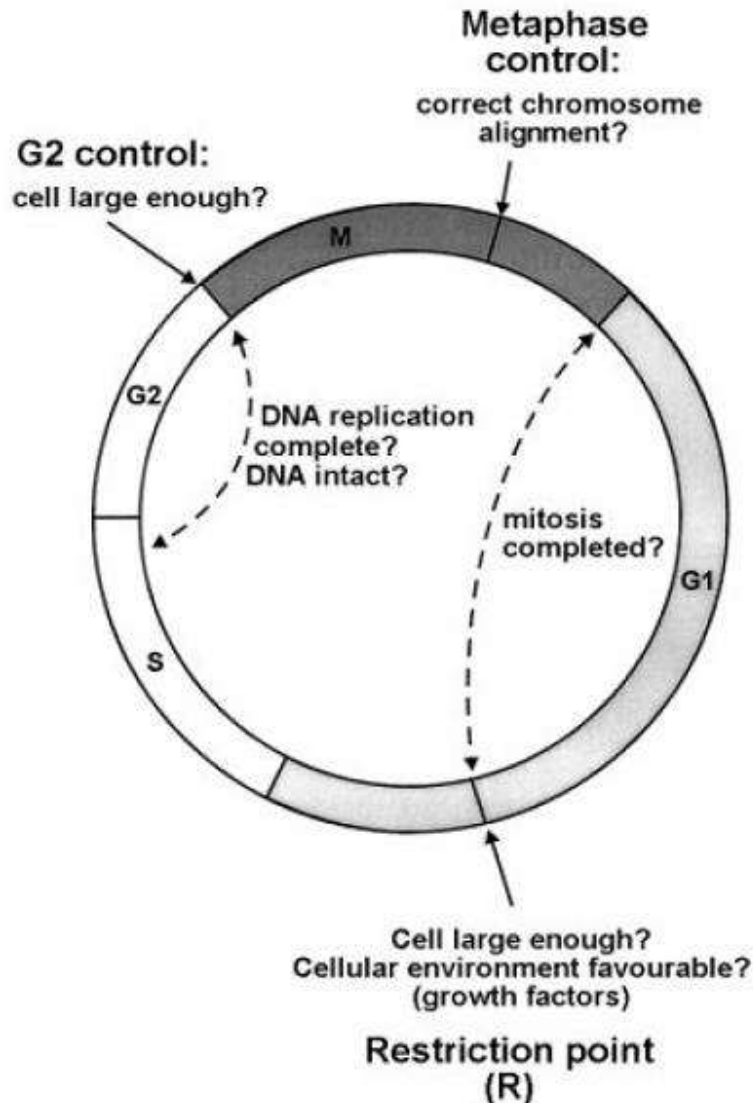
**G0** – спокою



# Клітинний цикл і фази мітозу



# Точки контролю коректності проходження клітинного циклу

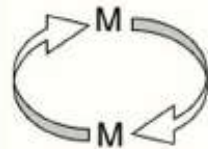


1. Точка переходу  $G_2/M$
2. Точка переходу метафаза/анафаза
3. Точка рестрикції (перехід  $G_1/S$ )

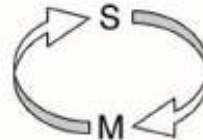
- **Внутрішні механізми контролю**

- 1) реєстрація повного завершення реплікації ДНК протягом S-фази,
- 2) контроль входження в S-фазу тільки за умови наступного мітозу
- 3) контроль досягнення достатнього розміру клітини для початку наступного поділу
- 4) контроль за репаруванням пошкоджень ДНК (клітина або повністю відновлює ДНК або

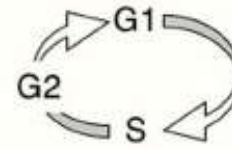
# Фази клітинного циклу регулюються специфічними гетеродимерними ферментами – циклін-залежними протеїнкіназами:



Meiosis



embryonic  
cell cycle



endoreduplication  
cycle

**Cyclin B1/B2**  
(CYB-1/2.1/2.2)

**Cyclin B3**  
(CYB-3)

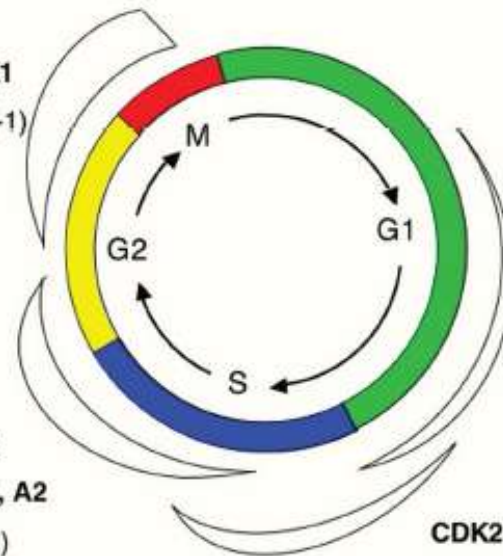
**Cyclin A**  
(CYA-1)

**CDK1**  
(CDK-1)

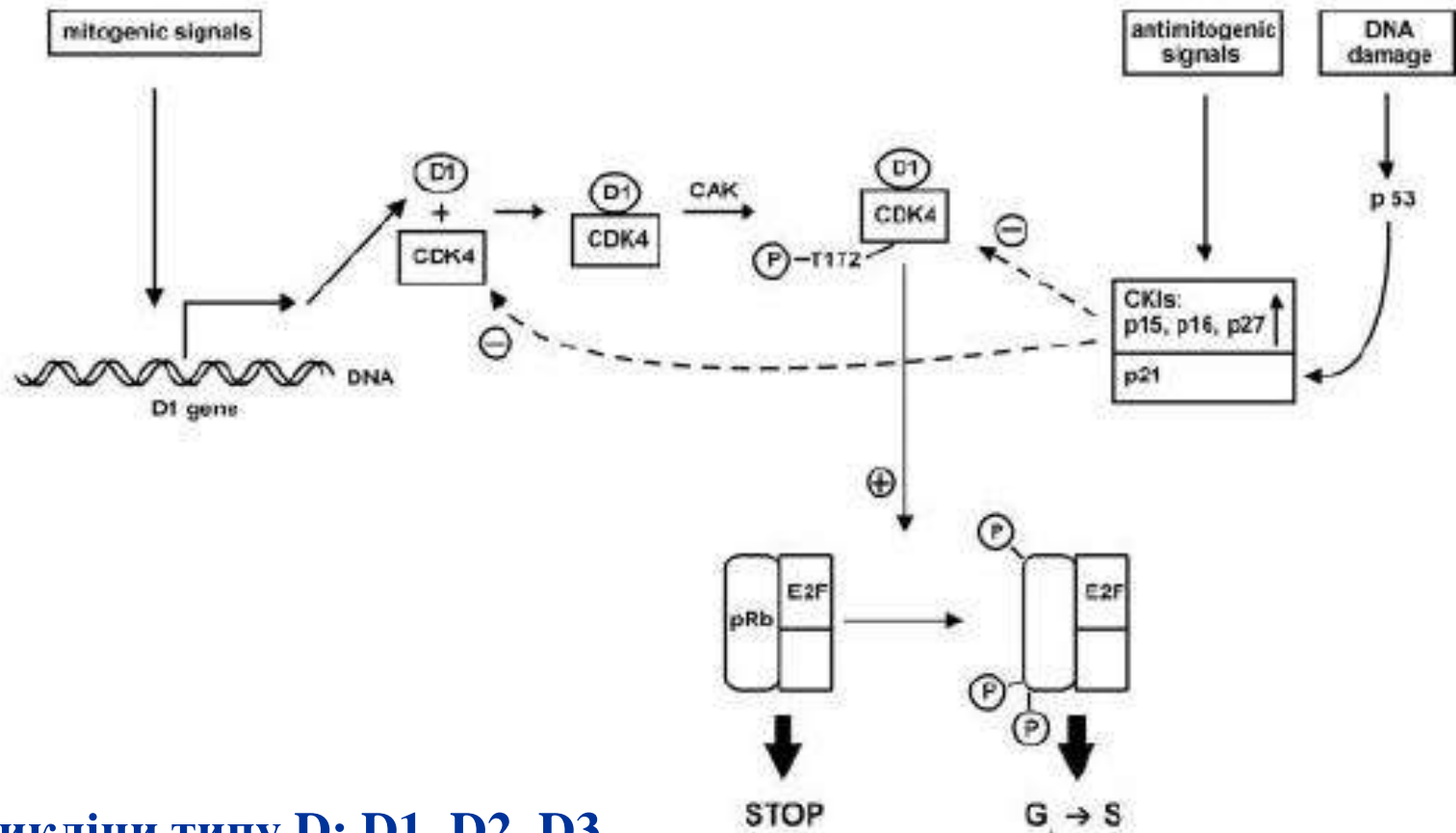
**CDK2**  
**Cyclin A1, A2**  
(CYA-1)

**CDK2**  
**Cyclin E1, E2**  
(CYE-1)

**CDK4/CDK6**  
(CDK-4)  
**Cyclin D1, D2, D3**  
(CYD-1)



# Індукція переходу клітини через точку рестрикції:



**Цикліни типу D: D1, D2, D3**

**D1-тип – універсальний для всіх клітин – інтегратор зовнішніх мітотичних впливів, переводить клітину в стан мітозу (через точку R)**

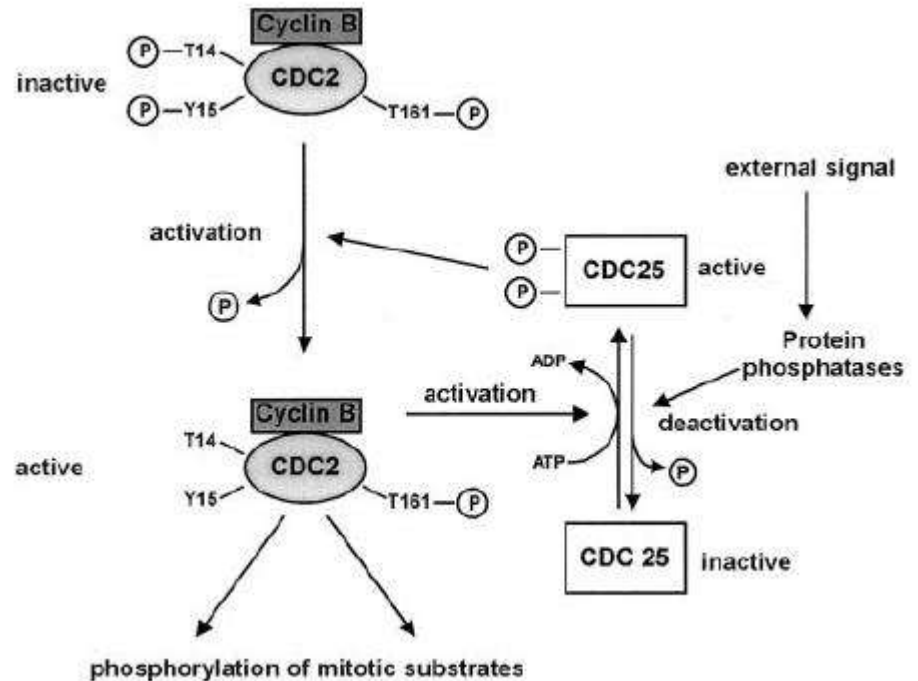
**Головна функція – фосфорилює білок pRb (білок ретинобластоми)**

**Цикліни типу D: D1, D2, D3**

# CDC25 phosphatase: функціонування і регуляція

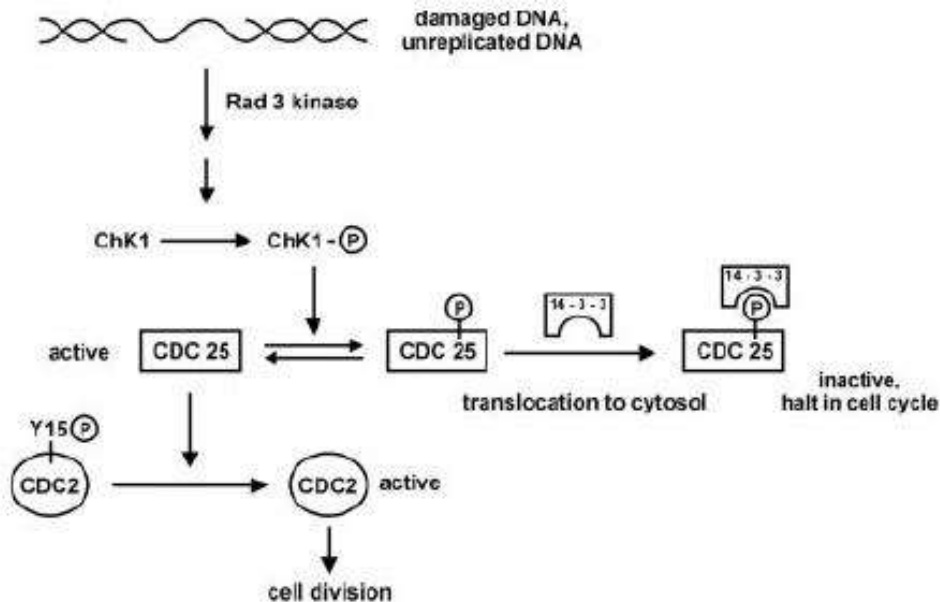
Фосфатаза CDC25 – фермент, що дефосфорилує треонінові і тирозинові залишки CDC2 (15-й і 14-й), переводячи CDC2 в активний стан

CDC25 активується фосфорилуванням (по Ser/Thr залишкам) своєю ж мішенню – активним комплексом CDC2-циклінВ – *ПОЗИТИВНИЙ ЗВОРОТНІЙ ЗВ'ЯЗОК*



# Точки контролю пошкодження ДНК

- У випадку виявлення пошкодження клітина:
1. зупиняє цикл в G1, S, G2 фазах;
  2. уповільнює реплікацію ДНК;



Виявлення пошкоджень ДНК здійснюють специфічні кінази – з надродини РІЗ-кіназ.

Пошкодження реєструє протеїнкіназа Rad3, вона фосфорилує, активуючи, наступну кіназу, потім кіназа активує кіназу Chk1. Chk1 фосфорилує (Ser 33, 192, 359) CDC25. Фосфорильовані залишки серину – сайти зв'язування комплексу білків 14-3-3.

В групі з комплексом 14-3-3, CDC25 транслокується з ядра в цитоплазму.

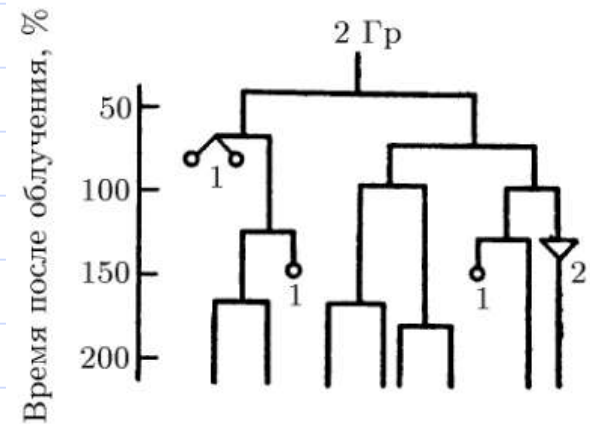
Типи радіаційної загибелі клітин залежать від їх проліферативної активності і стадії клітинного циклу:

Репродуктивна загибель (мітотична загибель, відстрочена загибель)

(характерна для клітин, які в нормі активно проліферують, або штучно стимульовані до активної проліферації)

Інтерфазна загибель

(характерна для диференційованих клітин, які знаходяться в інтерфазі)



Результаты наблюдения за потомками клетки линии *L*, облученной в дозе 0,2 Гр во время поздней *S*-фазы: 1 — погибшие клетки; 2 — гигантская клетка

# Типи програмованої загибелі клітин

Аутофагічна  
загибель

Апоптоз

Програмований  
некроз

Апоптоз  
одноядерних  
клітин

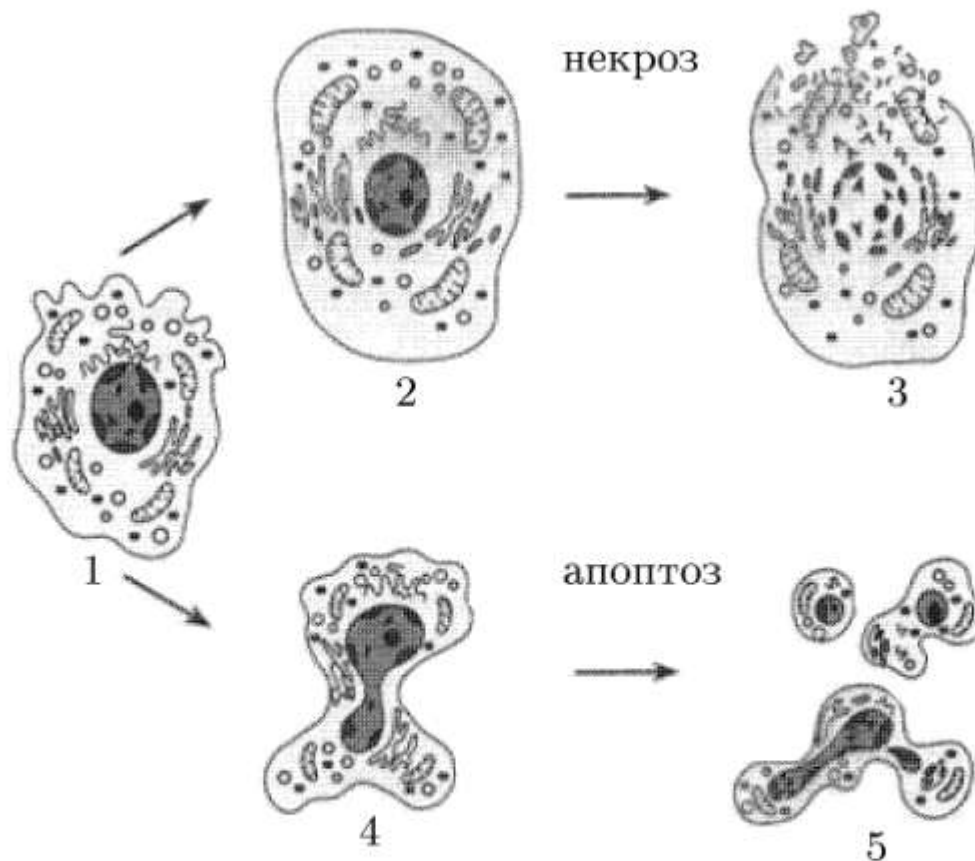
Мітотична  
загибель

Апоптоз  
підчас мітозу

Апоптоз  
поліплоїдних  
клітин



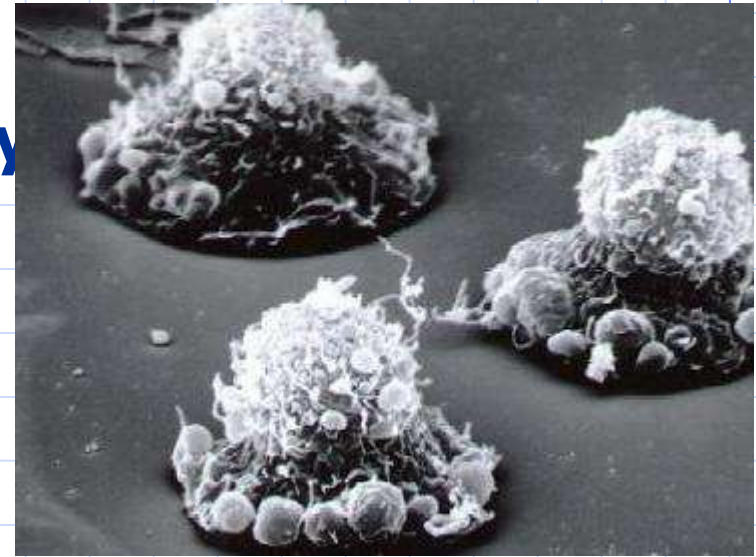
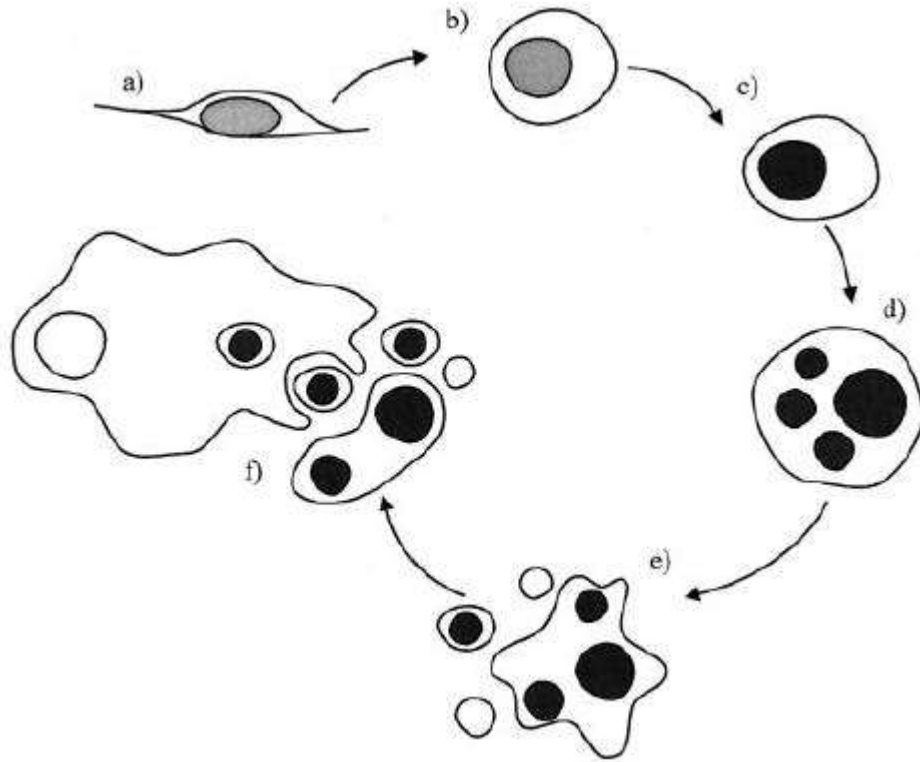
# Апоптоз і некроз – обидва характерні для проліферативної та інтерфазної загибелі клітин



Изменение структуры клеток животных при некрозе и апоптозе. 1 — нормальная клетка. 2, 3 — некротические изменения: 2 — набухание клетки, 3 — некротическая дезинтеграция. 4, 5 — апоптозные изменения: 4 — сморщивание клетки с образованием пузырьчатых выростов, 5 — фрагментация клетки с образованием апоптозных везикул

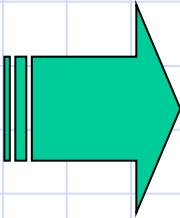
Ознака:	апоптоз	Некроз
<b>Поширеність</b>	Поодинокі клітини	Група клітин
<b>Індукція</b>	Активується фізіологічними або патологічними стимулами	Різні індуктори (залежно від джерела пошкоджуючого фактора)
<b>Біохімічні зміни</b>	Переміщення фосфатидилсерину в поверхневий шар ПМ, енергозалежна фрагментація ДНК ендogenousними ендонуклеазами, Лізосоми інтактні	Порушення або припинення іонного обміну, з лізосом звільняються ферменти
<b>Розпад ДНК</b>	Конденсація ДНК всередині ядра з рощепленням на фрагменти	Дифузне розміщення в некротизованій клітині
<b>Цілісність ПМ</b>	Збережена	Зруйнована
<b>Морфологія</b>	Зморщування клітин і фрагментація	Набухання і лізис
<b>Запалення</b>	Немає	Зазвичай є
<b>Вилучення загиблих клітин</b>	Поглинання (фагоцитоз) сусідніми клітинами	Поглинання (фагоцитоз) нейтрофілами і макрофагами

# Морфологічні ознаки апоптозу



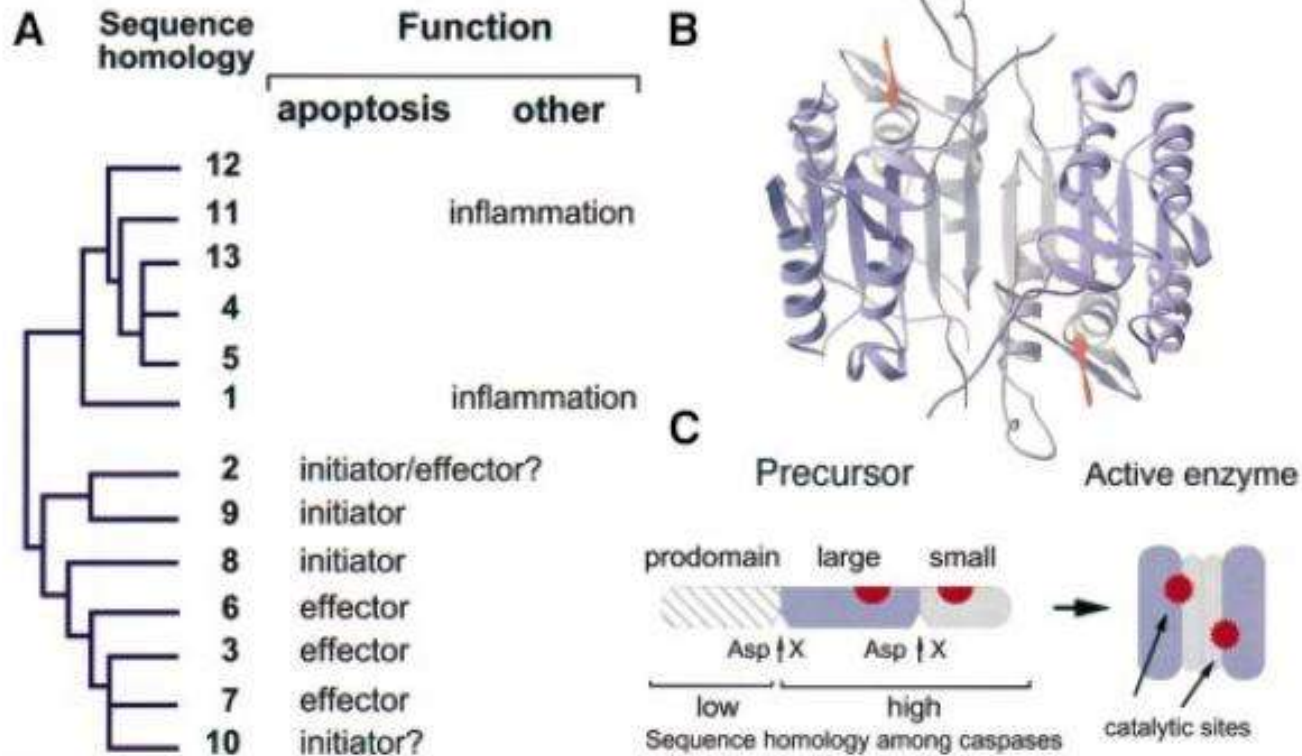
- A) - Рецепція сигналу клітиною, прикріпленою до субстрату,
- B) - Зміна клітиною форми на округлу,
- C) - Конденсація ДНК в ядрі,
- D) - ДНК фрагментуються, ядро розпадається на хроматинові тільця,
- E) - Клітина розпадається на везикули (**апоптичні тільця**), оточені мембраною,
- F) - Клітина фагоцитується сусідніми клітинами

## Фази апоптозу

- Індукторна фаза (прийняття рішення): відбувається формування і проведення апоптотичного сигналу
  - Ефекторна фаза: відбувається демонтаж клітинних структур
- 

Каспази (Caspases) – цистеїнові протеази: вони використовують залишок Cys в якості донора електронів і розщеплюють субстрат після залишку Asp  
(Caspases – від Cys та Asp)

# Класифікація каспаз, їх структура і активація

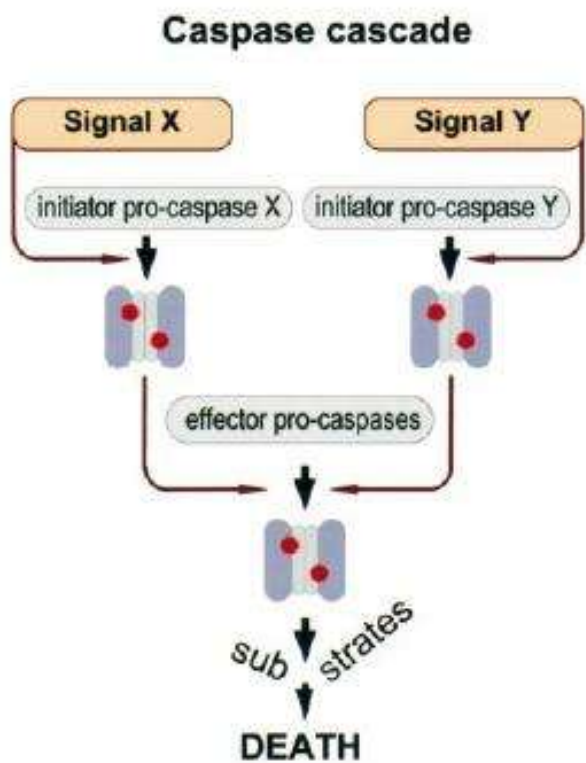


**A** – класифікація каспаз,

**B** – структура каспази-3,

**C** – схема структури прокаспази і активна форма - тетрамер

# Каспази: ініціаторні і ефекторні



- Ініціаторні (initiator caspase) 8 & 9, сприймають проапоптотичний сигнал і ініціюють активацію каспазного каскаду
- Ефекторні (effector caspase) 3, 6 & 7, активуються ініціаторними каспазами через каскадний механізм; вони здійснюють апоптоз, розщеплюючи важливі клітинні білки

*Сигнал X – рецептор-активованій апоптоз,*

*Сигнал Y – апоптоз, тригером якого є цитотоксичний стрес*

## **Сигнальні шляхи апоптозу: 2 типи**

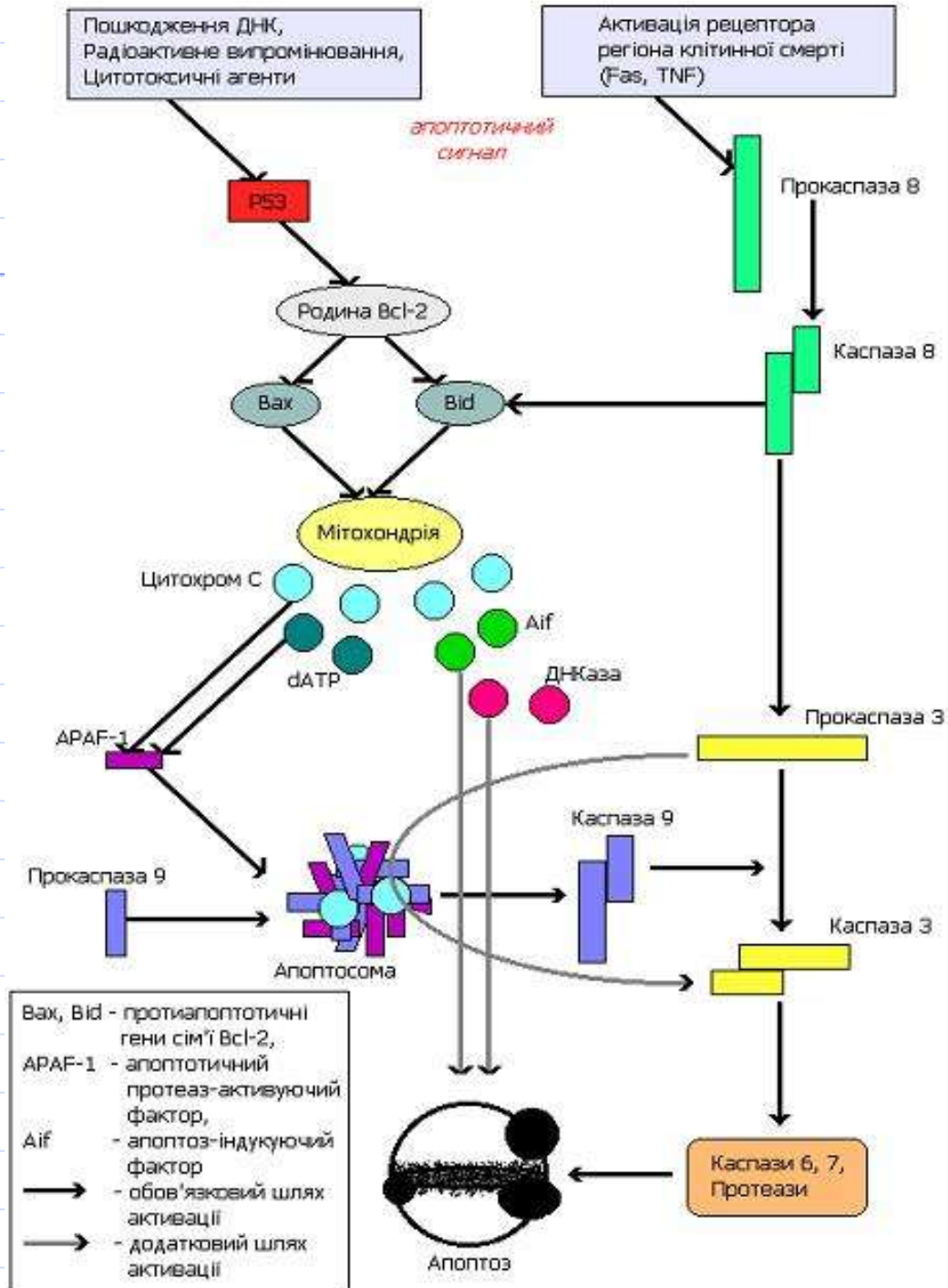
**1: пошкодження ДНК,  
випромінювання,  
дія  
глюкокортикоїдів,  
припинення  
цитокінової  
регуляції,  
вкорочення  
теломерів до  
критичного рівня,  
стресовий стан  
клітини**

**2: проапоптотичні  
сигнали, які  
передаються від  
рецепторів "регіону  
клітинної смерті"  
(Fas-R, TNF-R)**



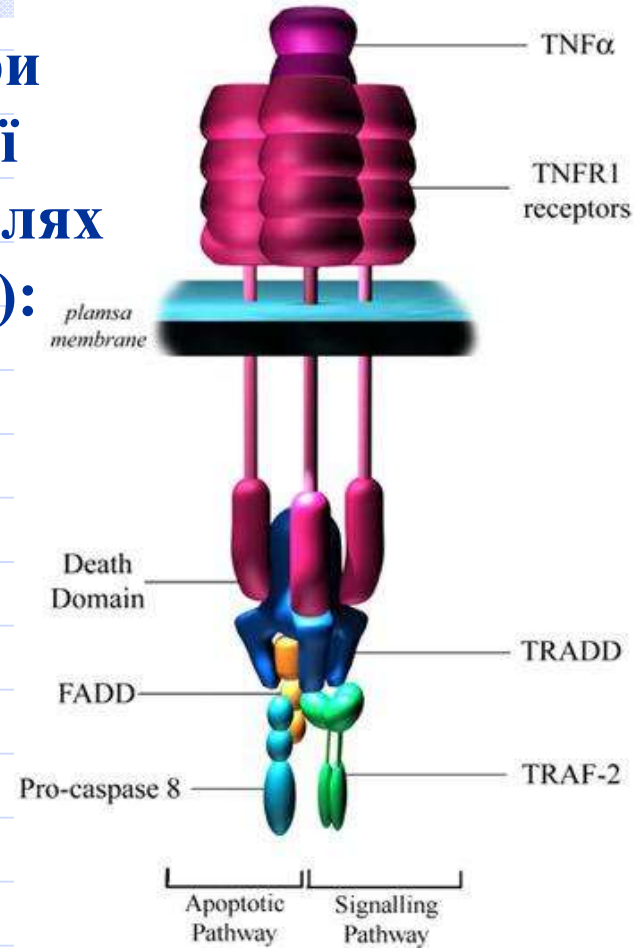
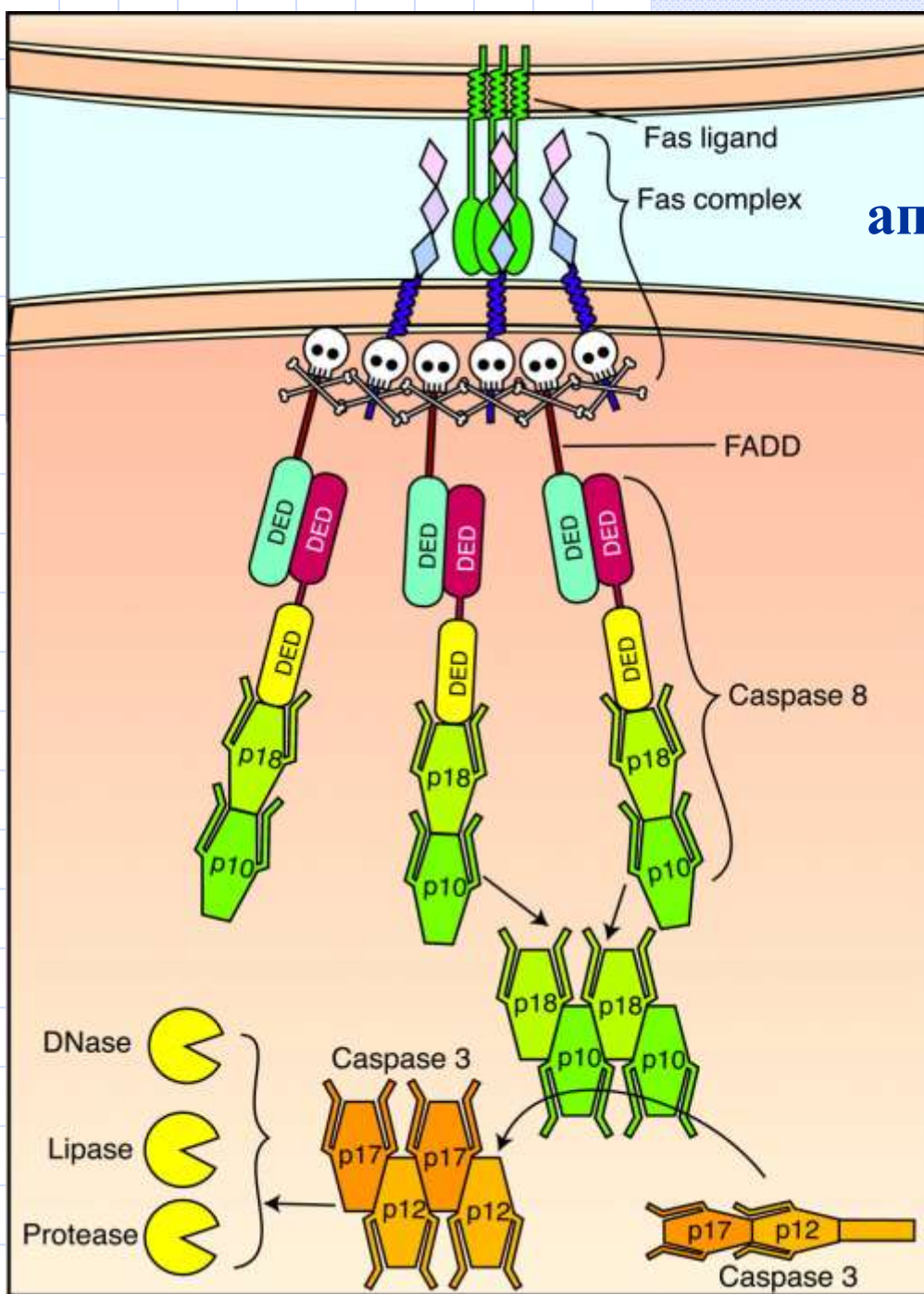
**Активація каспази 8**

**Активація каспази 9**





# Кофактори активції апоптозу (шлях каспази 9):



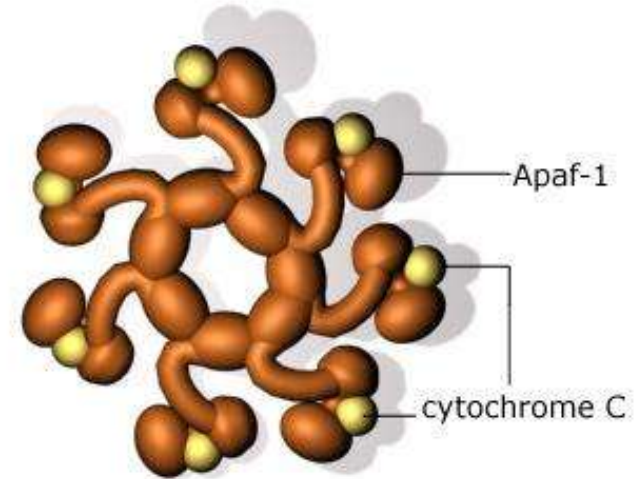
Кофактори апоптозу, опосередкованого через рецептори типу Fas-R: FADD (Fas-associated death domain) – домени смерті, асоційовані з цитоплазматичною частиною Fas-R)

# Кофактори активації апоптозу (шлях каспази 9):

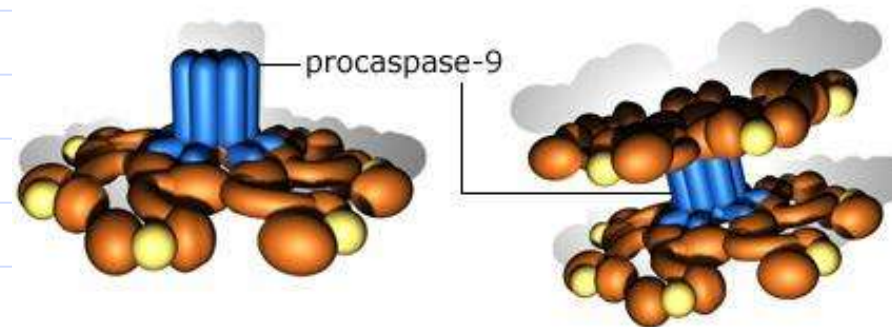
**Кофактори апоптозу  
Araf1 & Cytochrome C:  
Araf1 (apoptosis protease  
activating factor-1) за  
допомогою CARD-  
фрагмента контактує з  
ініціаторними  
каспазами (1, 2, 4, 5 і  
9).**

**У комплексі з АТФ і  
цитохромом С утворює  
апоптосому (комплекс,  
в якому активуються  
індукторні каспази)**

First stage of apoptosome formation

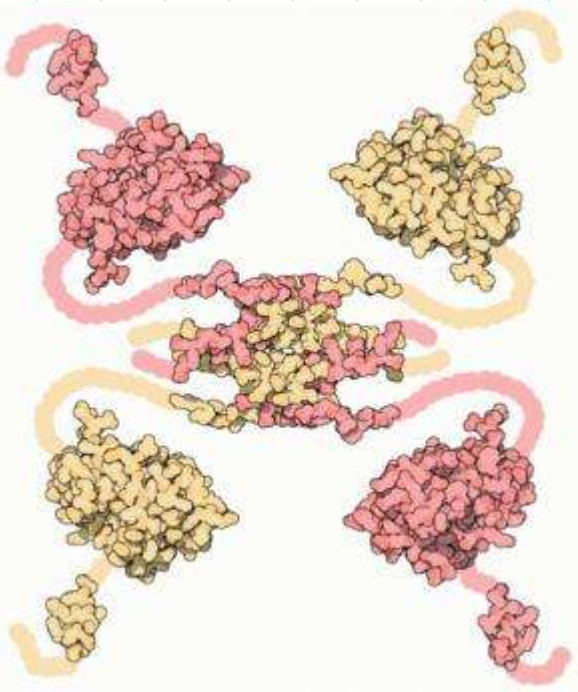


Recruitment of  
procaspase-9

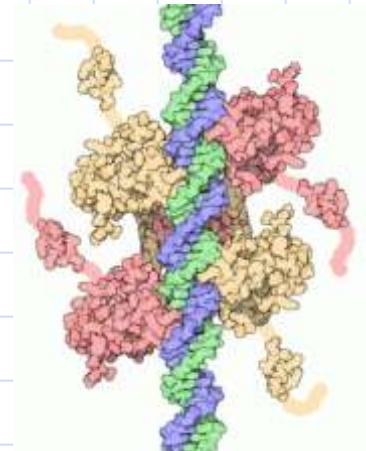


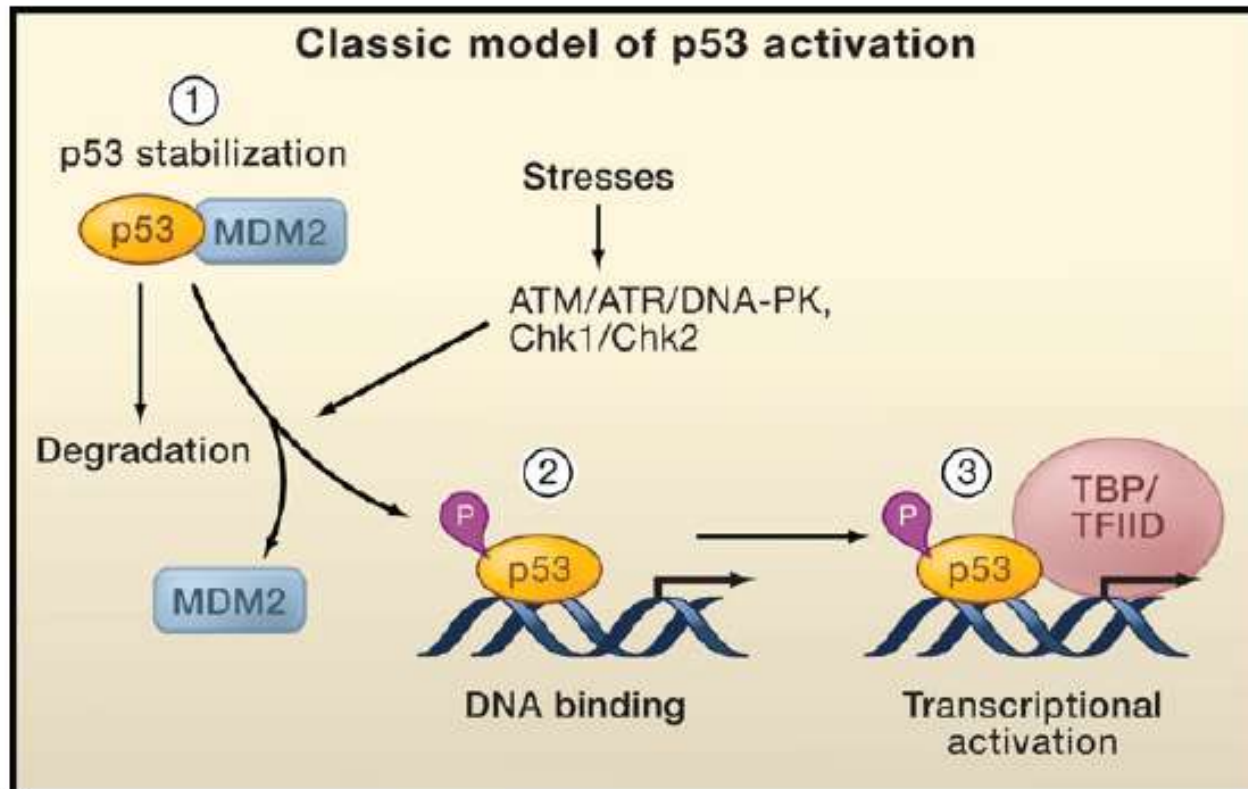
Caspase Activation

# Сигнальні шляхи активації каспази 9: *p53* – *guardian of the genome* – хранитель геному



- Сенсор пошкодження ДНК – ген *p53* (розміщений в короткому плечі 17 хромосоми)
- Білок *p53*: 393 а.к.з.,  $M = 53$  кДа, діє як транскрипційний фактор
- Неактивний *p53* міститься в цитоплазмі, активований – в ядрі
- Спричиняє 2 головні ефекти:
  - 1) зупиняє клітинний цикл в G1/S (через p21);
  - 2) активує апоптоз



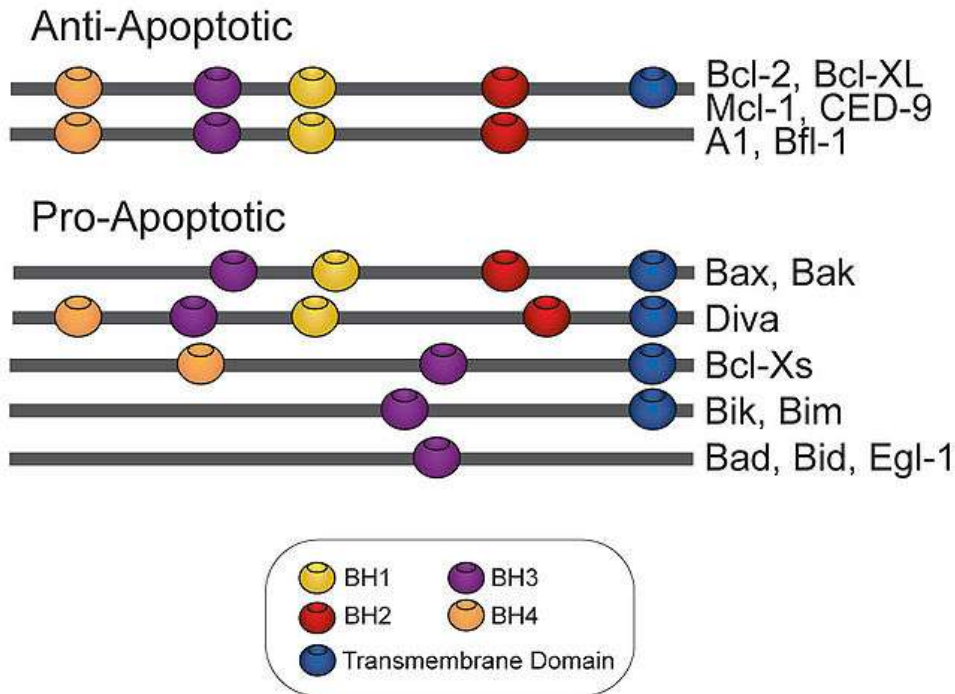


**Figure 2. Classical Model of p53 Activation**

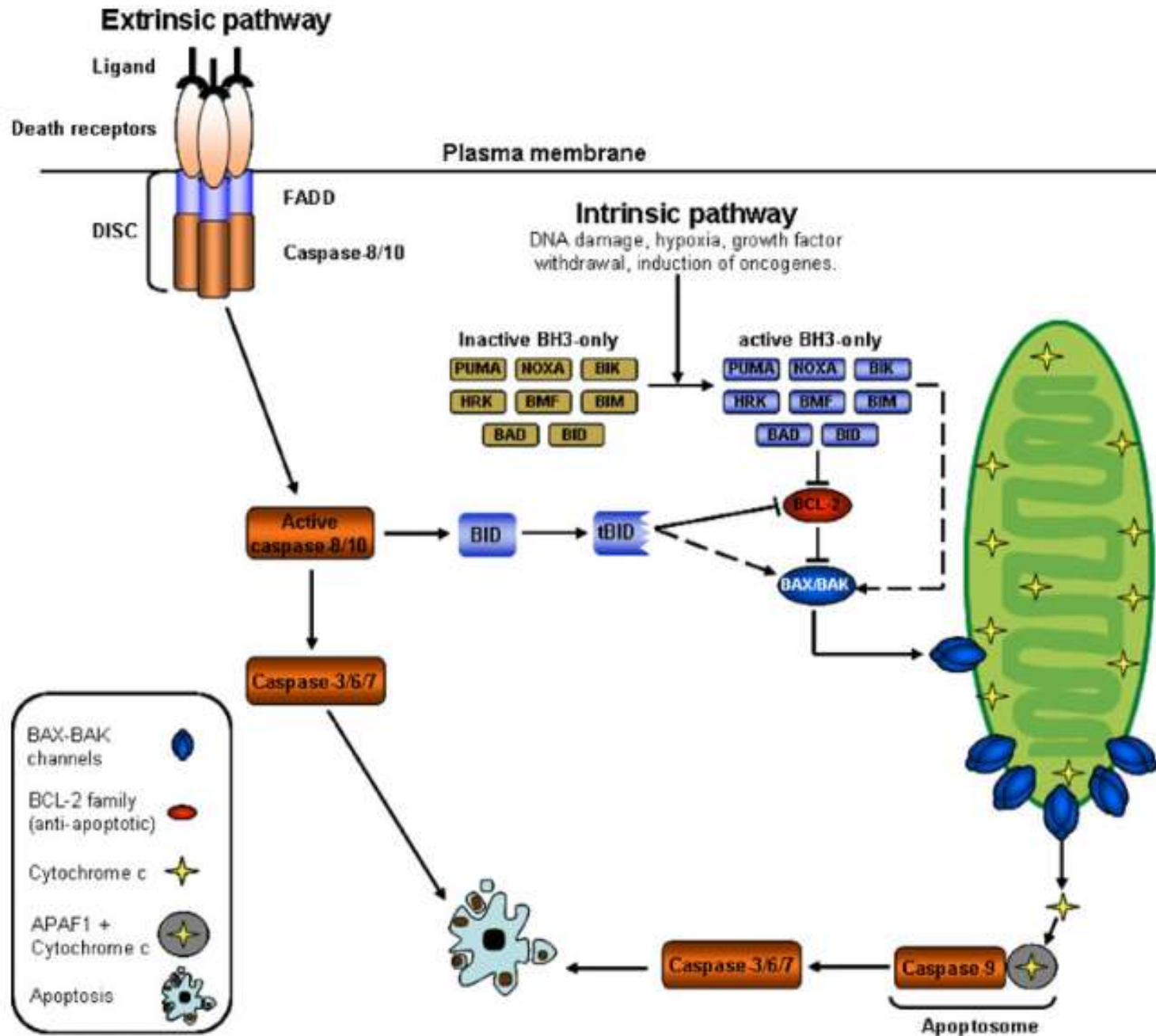
The classical model for p53 activation generally consists of three sequential activating steps: (1) stress-induced stabilization mediated by phosphorylation (P), (2) DNA binding, and (3) recruitment of the general transcriptional machinery. During normal homeostasis, p53 is degraded after Mdm2-mediated ubiquitination (left), while stress signal-induced p53 phosphorylation by ATM, ATR, and other kinases stabilizes p53 and promotes DNA binding. DNA-bound p53 then recruits the transcriptional machinery to activate transcription of p53 target genes.

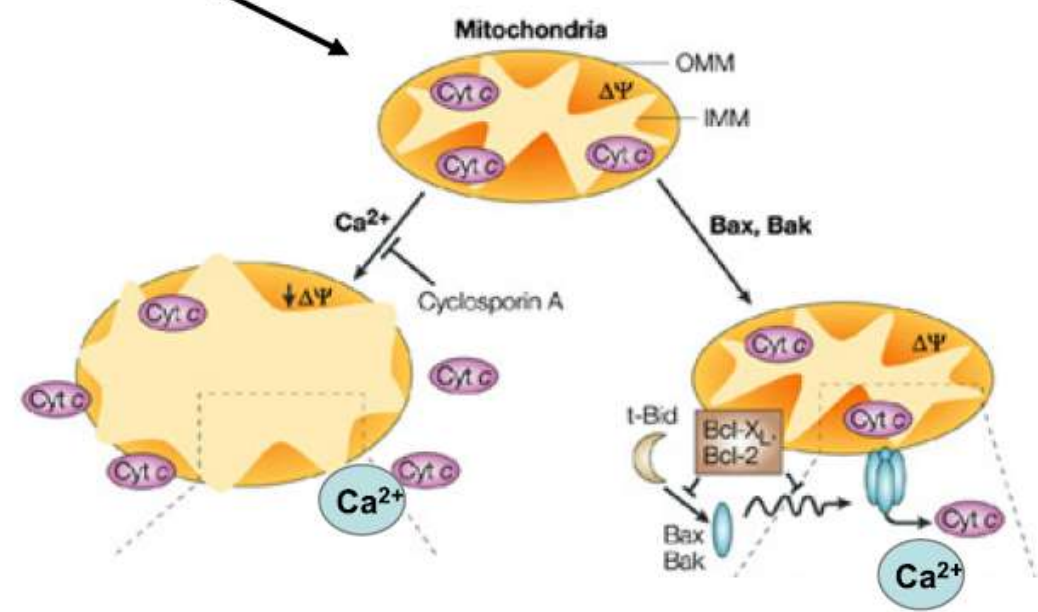
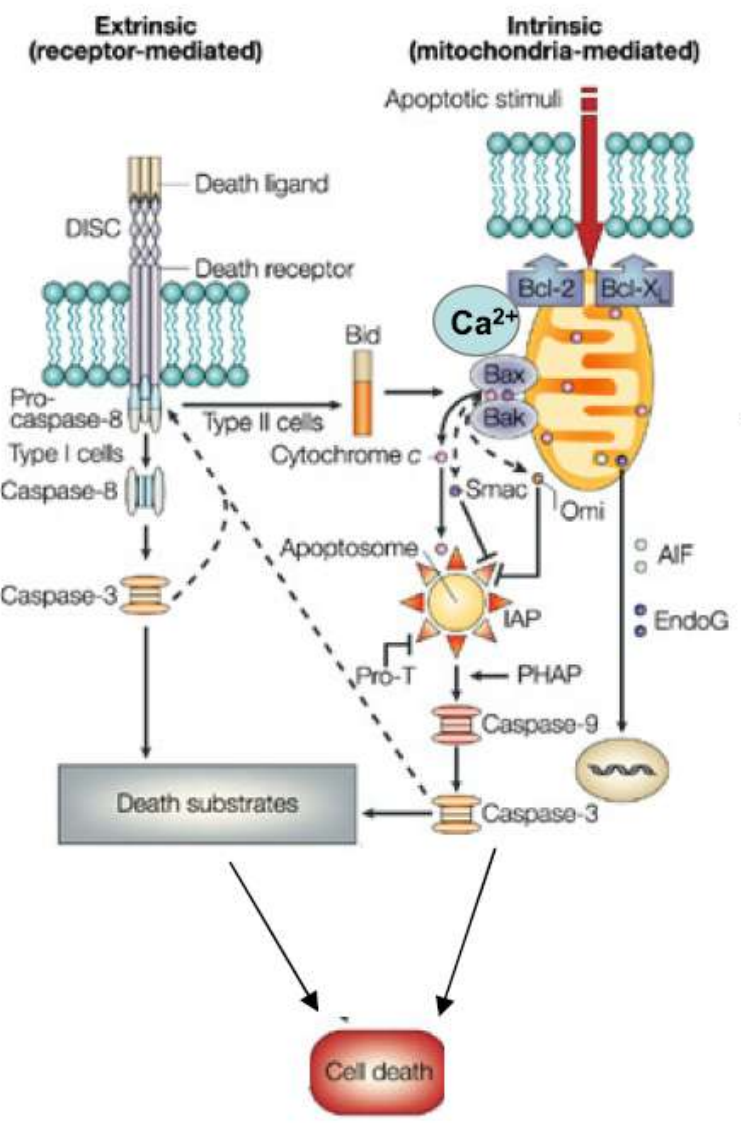
# Білки родини Bcl-2:

## Bcl-2 Family

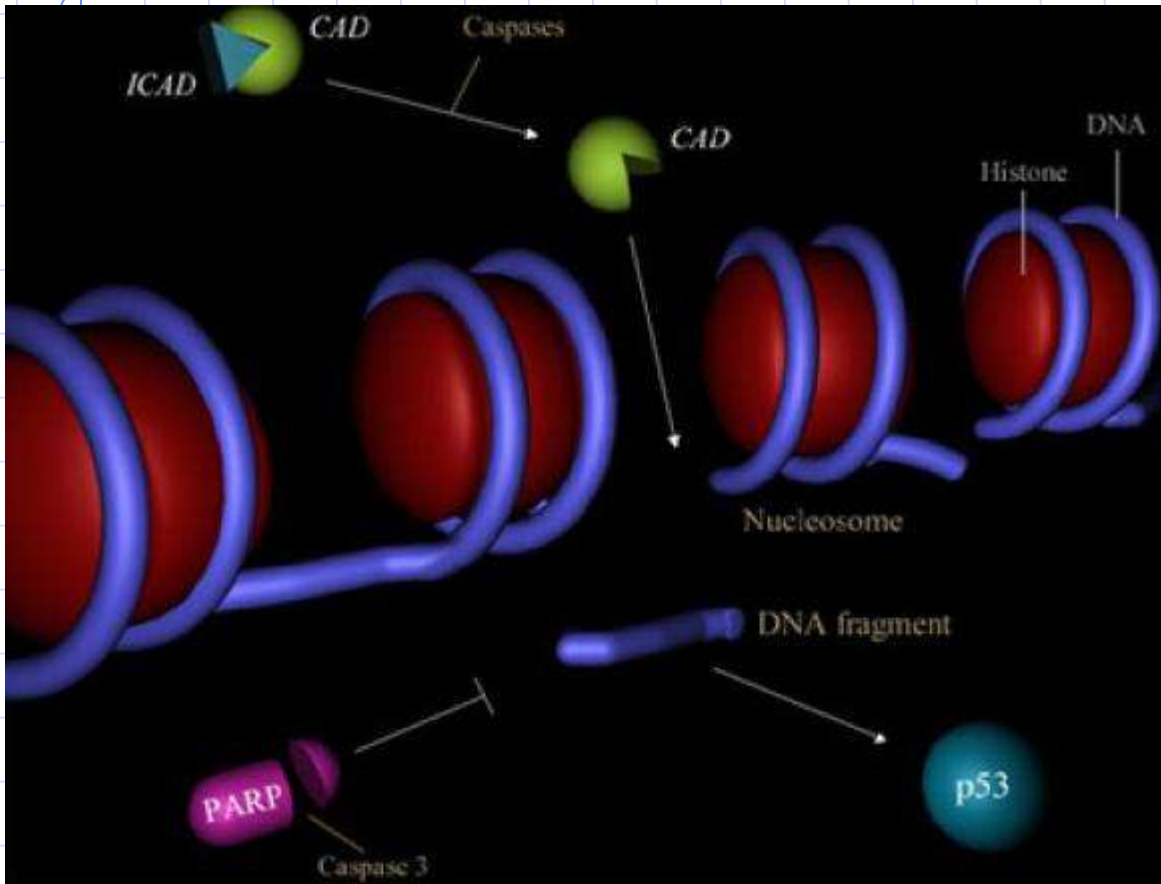


- Це родина білків (близько 16 білків), які приймають участь в регуляції апоптозу – “мітохондріальну” ланку (активують або інгібують).
- Гени родини локалізовані у 18 хромосомі
- Всі представники містять від 1 до 4 повторів амінокислотної послідовності (BH motif – Bcl-2 homolog), якої відомо 4 типи (BH1 – BH4)





## Деградація ДНК



**CAD** – caspase  
activated DNAase  
(фермент-ДНКаз)

**ICAD** – inhibitor  
CAD (інгібітор  
ДНКаз)

**PARP** – poly (ADP-  
ribose) polymerase  
(репаруючий білок)



# Мітотична катастрофа

## Мітотична катастрофа (підтип 1)

– реалізація апоптичної програми власне в процесі мітозу;

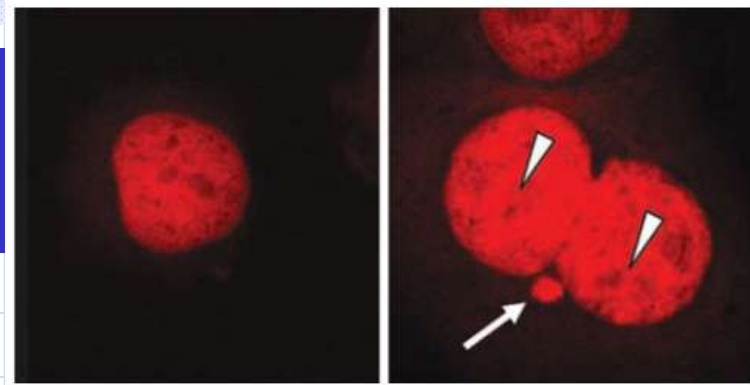
при цьому сегрегація хромосом не спостерігається, і клітина

блокується в одній з фаз мітозу (зазвичай, в прометафазі і метафазі).

Переважно реалізується за мітохондріальним шляхом (за активації ініціаторної каспази 9).

**Мітотична катастрофа (підтип 2)** – постмітотична загибель поліплоїдних клітин – реалізація апоптичної програми після завершення аномального мітозу коли не відбувається розділення хромосом і утворення дочірніх клітин, в стадії G1.

При цьому окремі ядра такої гігантської клітини переважно залишаються анеуплоїдними.

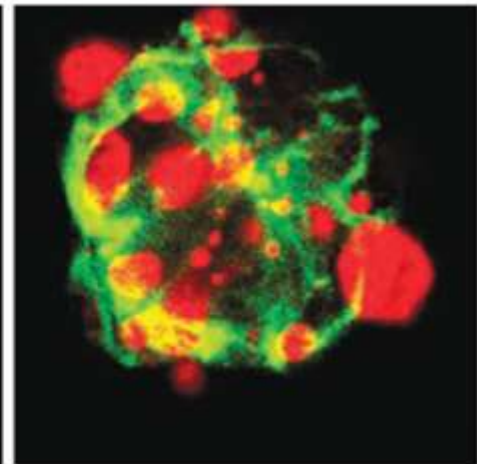
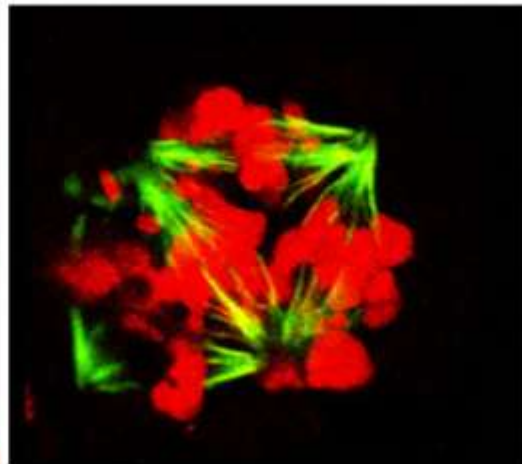
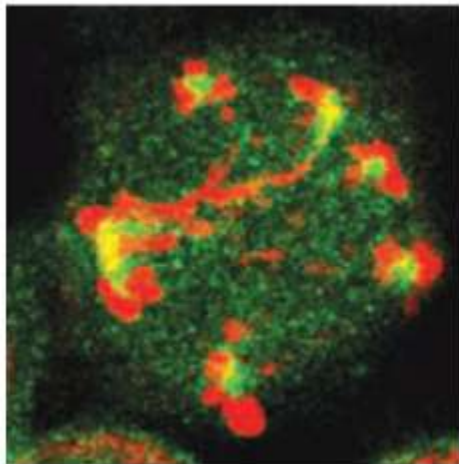


Mitotic catastrophe following irradiation [72]. Control cells normally contain a single round nucleus (*to the left*). Irradiated cells display increased frequencies of multiple nuclei (*arrowheads*) and micronuclei (*arrow; to the right*)

# Мітотична катастрофа

Причини МК: пошкодження ДНК (контролю мітозу), порушення веретена поділу (формування багатополюсного веретена поділу).

При порушенні процесів апоптозу (перевірка в точці рестрикції) **поліплоїдних** (зокрема, тетраплоїдних) клітин, вони здатні надалі здійснювати клітинний цикл і мітоз.



# Аутофагійна загибель клітин

**Аутофагія** – це деградація органел і цитоплазматичного матеріалу, яка здійснюється за участі внутрішньоклітинних мембранних структур. При цьому *de novo* формуються спеціалізовані структури – **аутофагосоми** – двомембранні структури з частинами внутрішньоклітинного вмісту.

Коли аутофагосоми зливаються з лізосомами (**аутофаголізосоми**), відбувається розщеплення їх вмісту.

Аутофагія запускається, зокрема, пошкодженням органел (мітохондрій, пероксисом тощо)

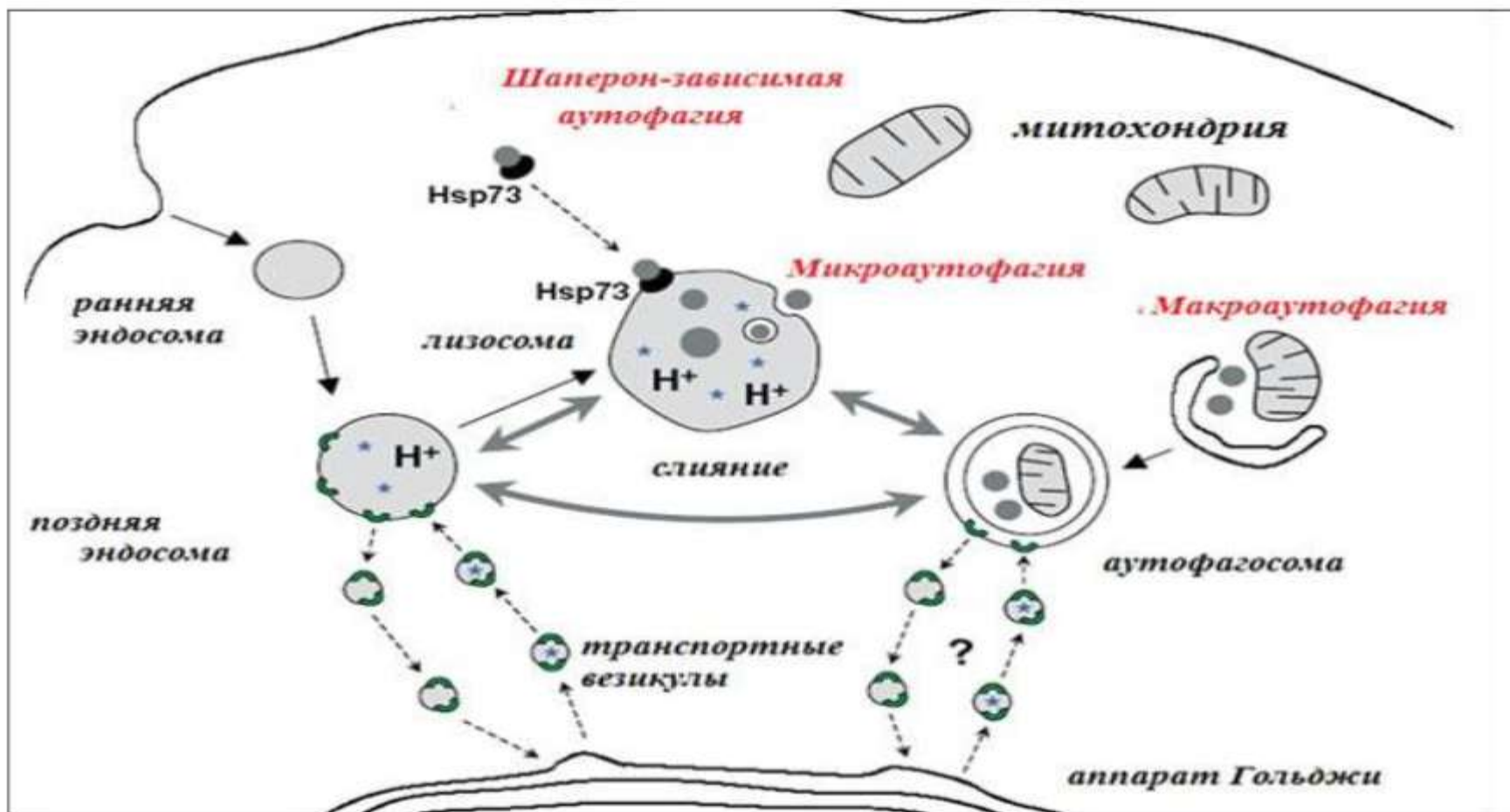
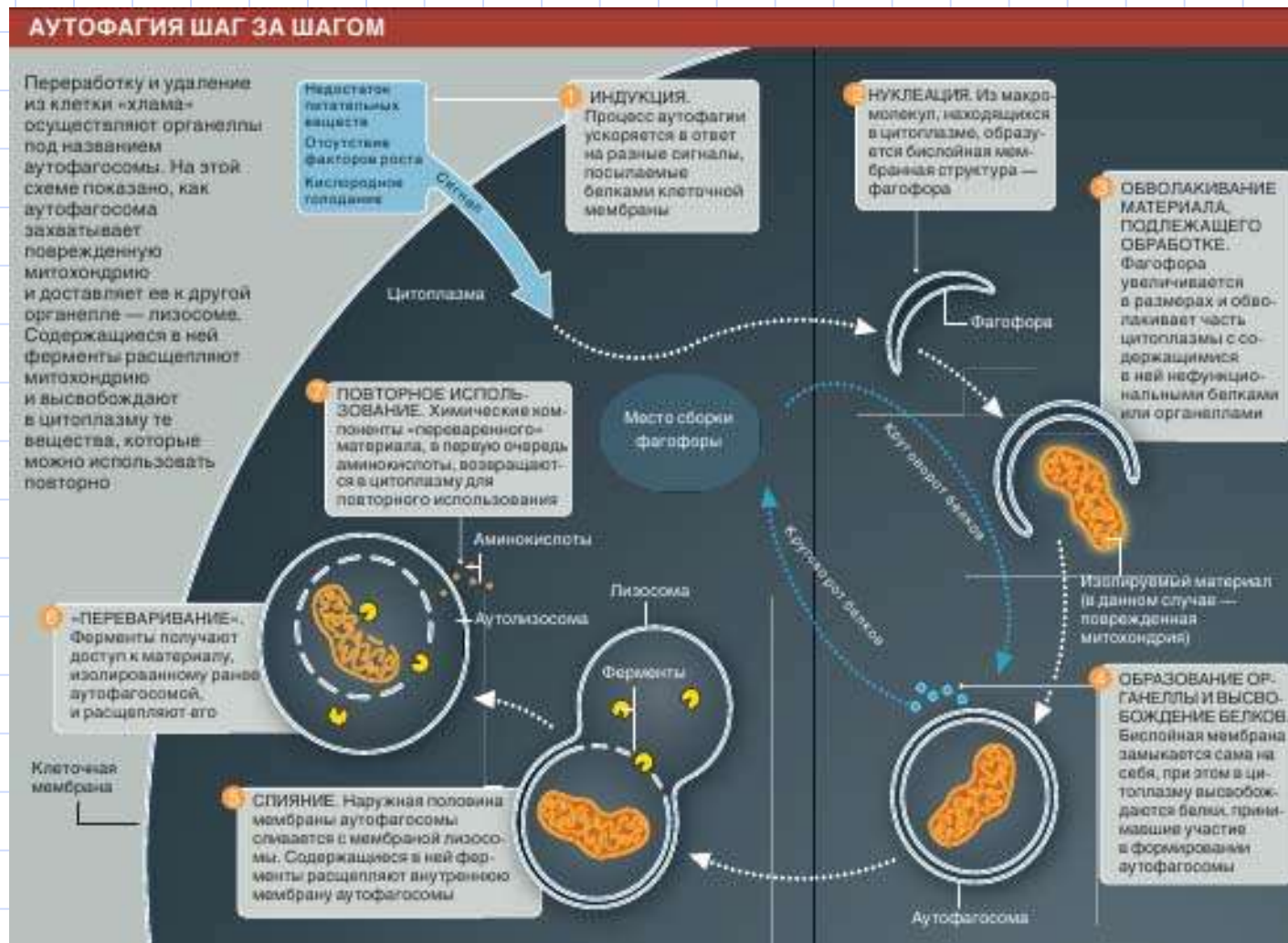


Рис.2. Аутофагия - процесс, посредством которого собственные компоненты клетки доставляются к лизосомам для деградации (по Terman et al., 2007)

# Етапи макроаутофагійної загибелі клітин



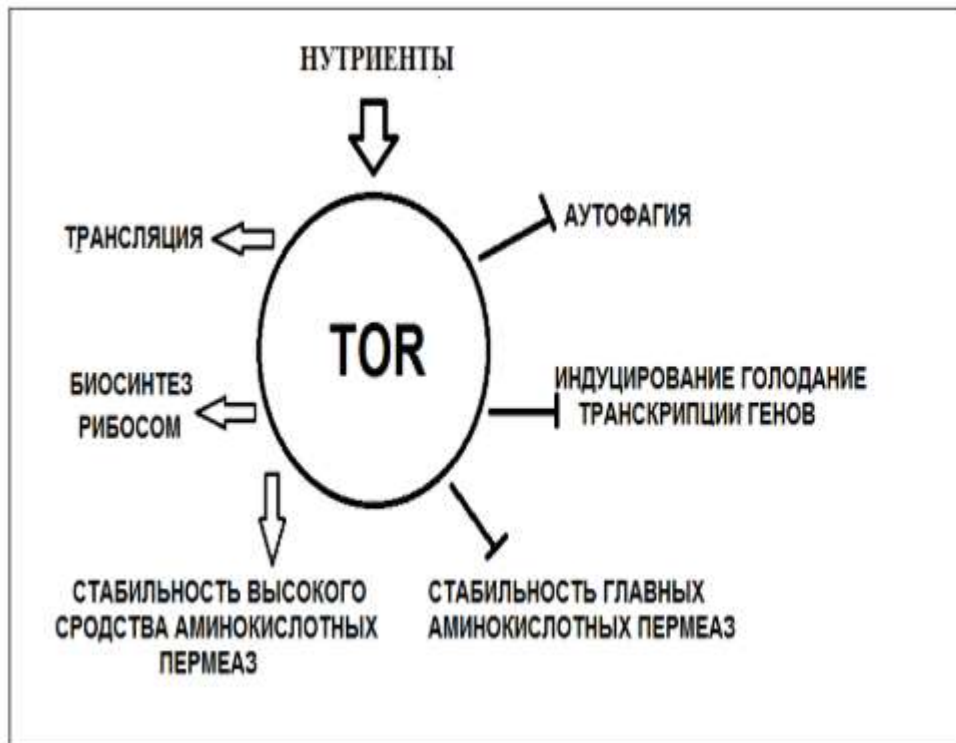


Рис.3. Белки TOR ингибируют аутофагию и вызванную голоданием транскрипцию генов и активируют такие процессы как трансляцию и биосинтез рибосом

Из статьи: (Raught B.,Gingras A., Sonenberg N. Белки-мишени рапамуцина (TOR) - The target of rapamycin (TOR) proteins //Proc Natl Acad Sci.- 2001.-V.98, №13.- P.7037–7044)

# Програмований некроз

Це – енергетична катастрофа клітини: фактичною причиною некрозу є зниження рівня АТФ нижче критичного значення, спричинене токсинами або фізичним руйнуванням структур клітини.

Програмований некроз рецептор-опосередковано індукується молекулами TNF (tumor necrosis factor – фактор некрозу пухлин) або при одночасній активації апоптозу через рецептори Fas і блокуванні каспаз.

**Table 3.1** The characteristics of different types of cell death\*

Type of cell death	Morphological changes			Biochemical features	Common detection methods
	Nucleus	Cell membrane	Cytoplasm		
Apoptosis	Chromatin condensation; nuclear fragmentation; DNA laddering	Blebbing	Fragmentation (formation of apoptotic bodies)	Caspase-dependent	Electron microscopy; TUNEL staining; annexin staining; caspase-activity assays; DNA-fragmentation assays; detection of increased number of cells in sub-G1/G0; detection of changes in mitochondrial membrane potential
Autophagy	Partial chromatin condensation; no DNA laddering	Blebbing	Increased number of autophagic vesicles	Caspase-independent; increased lysosomal activity	Electron microscopy; protein-degradation assays; assays for marker-protein translocation to autophagic membranes
Necrosis	Clumping and random degradation of nuclear DNA	Swelling; rupture	Increased vacuolation; organelle degeneration; mitochondrial swelling	–	Electron microscopy; nuclear staining (usually negative); detection of inflammation and damage in surrounding tissues
Senescence	Distinct heterochromatic structure (senescence-associated heterochromatic foci)	–	Flattening and increased granularity	SA- $\beta$ -gal activity	Electron microscopy; SA- $\beta$ -gal staining; growth-arrest assays
Mitotic catastrophe	Multiple micronuclei; nuclear fragmentation; dicentric chromosomes	–	–	Caspase-independent (at early stage) abnormal CDK1/cyclin B activation	Electron microscopy; assays for mitotic markers (MPM2); TUNEL staining

CDK1, cyclin-dependent kinase 1; SA- $\beta$ -gal, senescence-associated galactose; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling.

\*Adapted from Okada and Mak (2004). Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd.



# Проліферативна загибель. Інтерфазна загибель.

АПОПТОЗ

Програмований некроз

● АПОПТОЗ

● Аутофагія

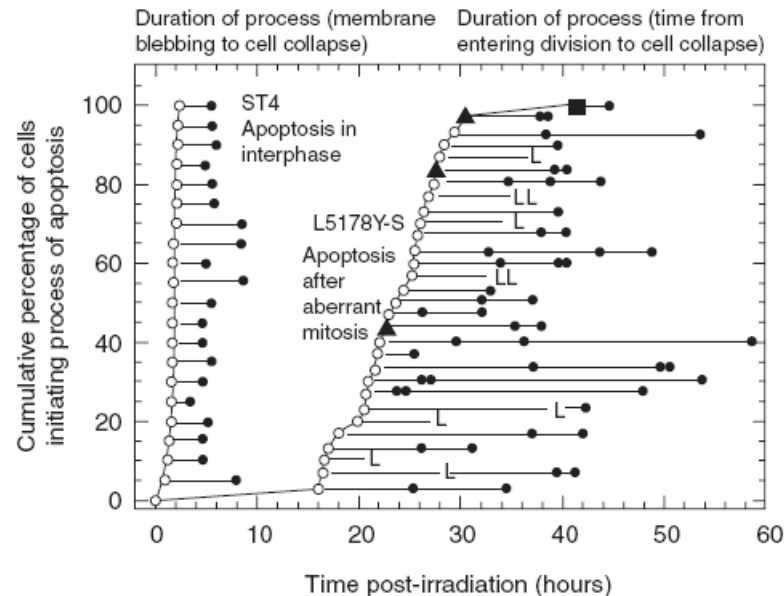
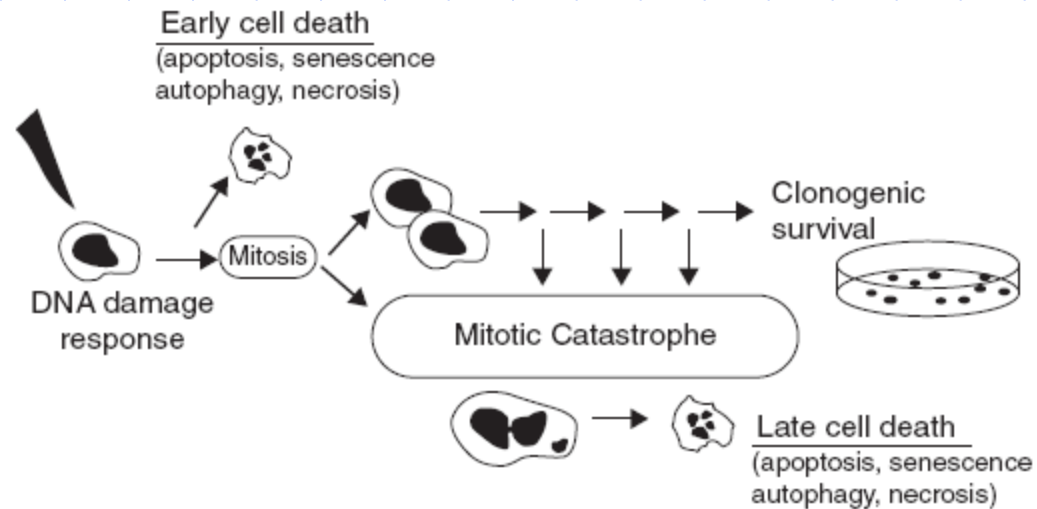


Figure 3.2 Data from Endlich *et al.* (2000) demonstrating early and late forms of cell death. The ST4 lymphoid cells die rapidly by apoptosis before mitosis. L5178Y-S cells also die by apoptosis following irradiation, but only after attempting to complete mitosis. In this case the initial DNA damage response is not sufficient to induce cell death and the cells die because of problems that occur during mitosis.



**Figure 3.1** Schematic of cell death following irradiation. DNA damage induced by irradiation elicits activation of the DNA damage response (DDR – see Chapter 2), which leads to induction of cell-cycle checkpoints and DNA repair. In certain rare cells this response also induces apoptosis or other forms of cell death. However, in most cases cells die only after attempting mitosis. Remaining or improperly repaired DNA damage causes mitotic catastrophe, which subsequently leads to cell death. Mitotic catastrophe and cell death can take place after the first attempt at cell division, or after several rounds of proliferation. Consequently, this form of cell death is considered late cell death.

# Модуляція радіочутливості клітин

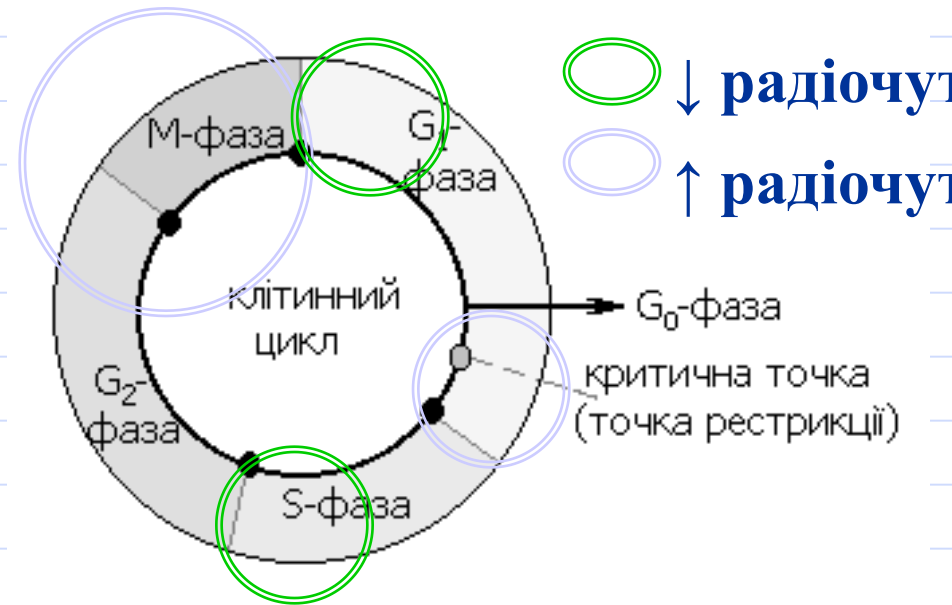
Актиноміцин Д, Циклогексимід,  
Стрептовітацин А,

Агматин, Спермідин, NaCl,  
Дихальні отрути (ціаніди,  
динітрофенол, йодацетат,  
арсенат натрію),

Нікотинамід,

Цистеамін,

O<sub>2</sub>



# Пряма дія іонізуючих випромінювань: порушення біомолекул та репарація

1. Біохімічні процеси в опромінених організмах.
2. Радіаційні ушкодження ДНК і РНК.
3. Радіаційні ушкодження білків і ліпідів.
4. Пострадіаційне відновлення нуклеїнових кислот – репарація.

# Біохімічні процеси в опромінених організмах



# Пошкодження і репарація клітини



Динамика основных этапов радиационного повреждения клетки (по А.М. Кузину).

Пошкодження ДНК – ключовий етап репродуктивної загибелі клітин:

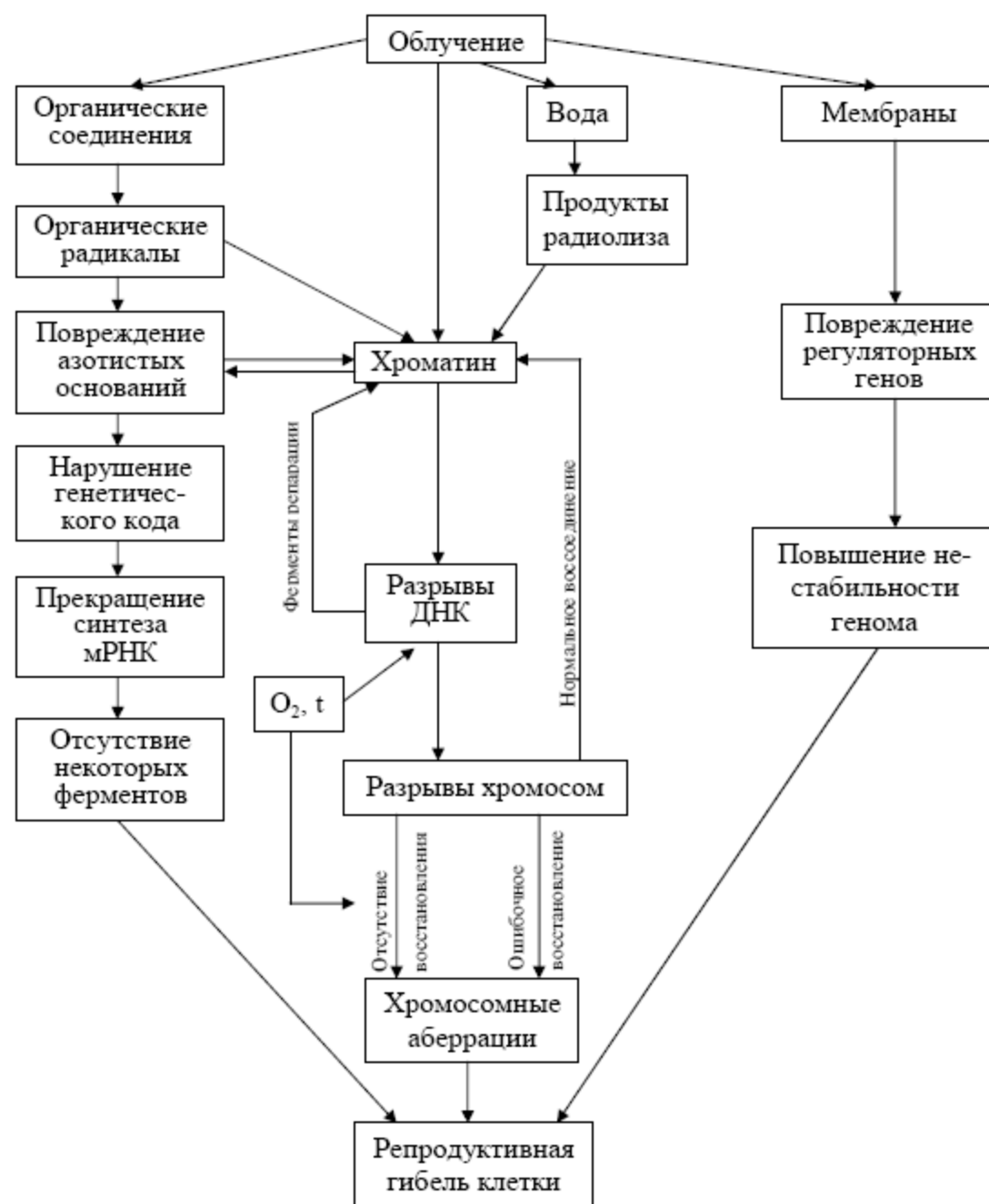
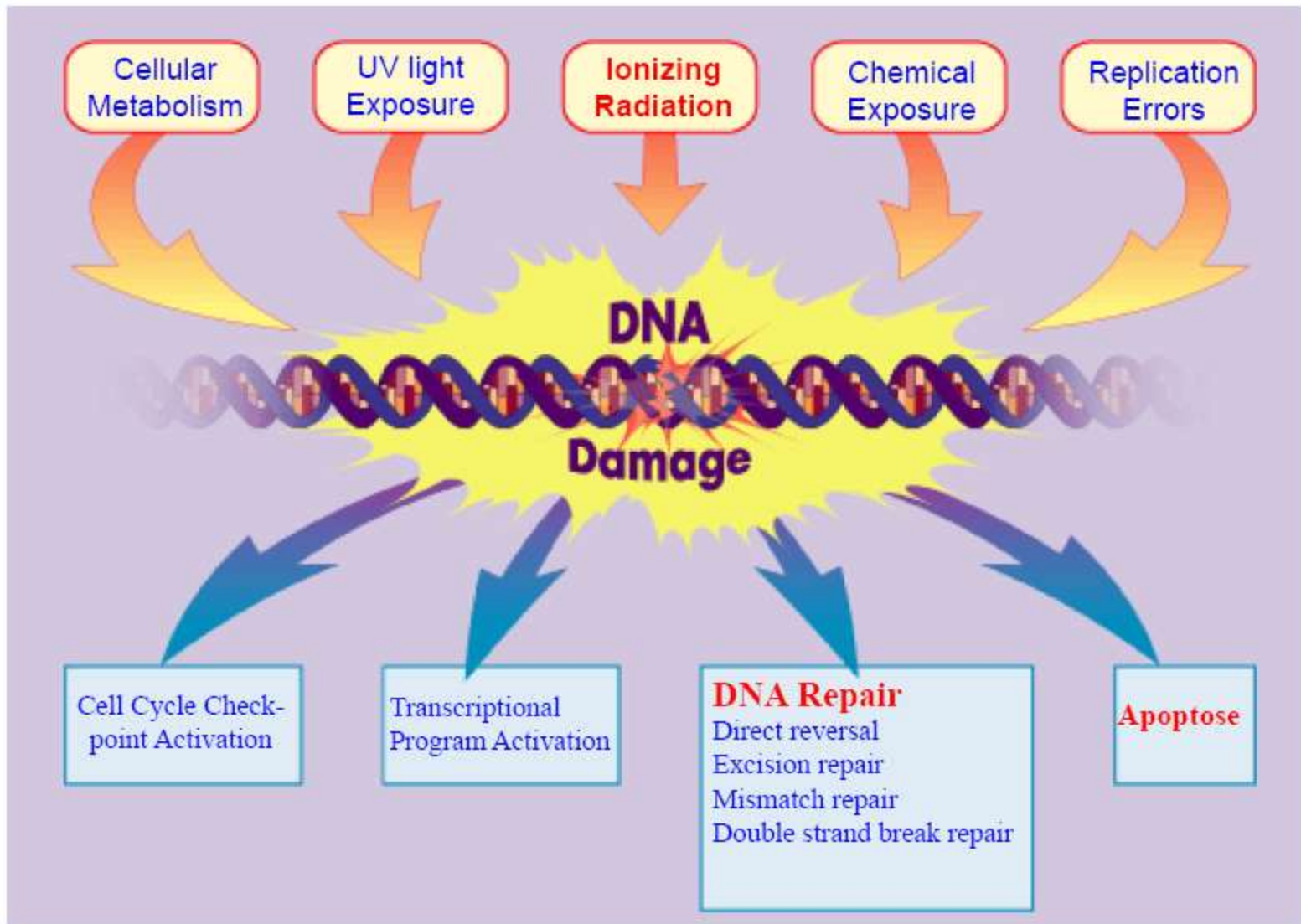


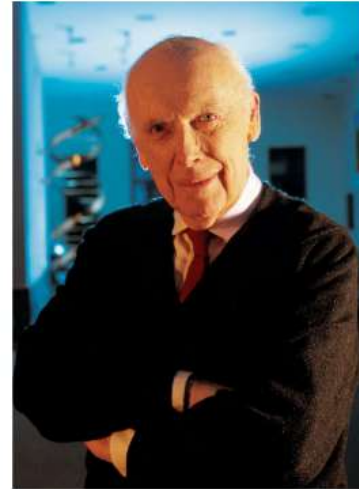
Схема молекулярных событий, приводящих к репродуктивной гибели клеток (по А.М. Кузину).



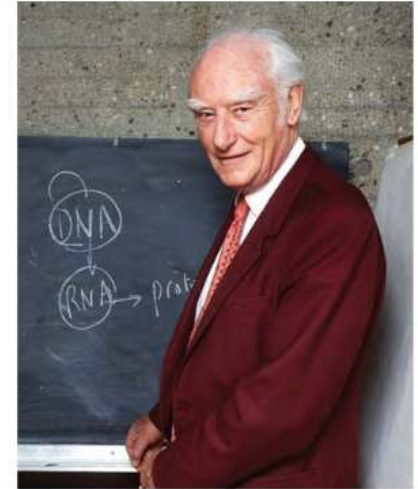
An illustration of how different causes can give damage to the DNA-molecule. The largest number of damages comes from the life processes going on (cellular metabolism). This damage is called endogenous damage. Damage from UV, ionizing radiation and chemical substances are called exogenous damage. In the following we shall concentrate on the damage caused by ionizing radiation.



# Нуклеїнові кислоти: ДНК і РНК

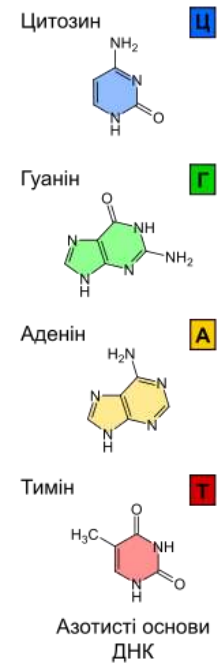
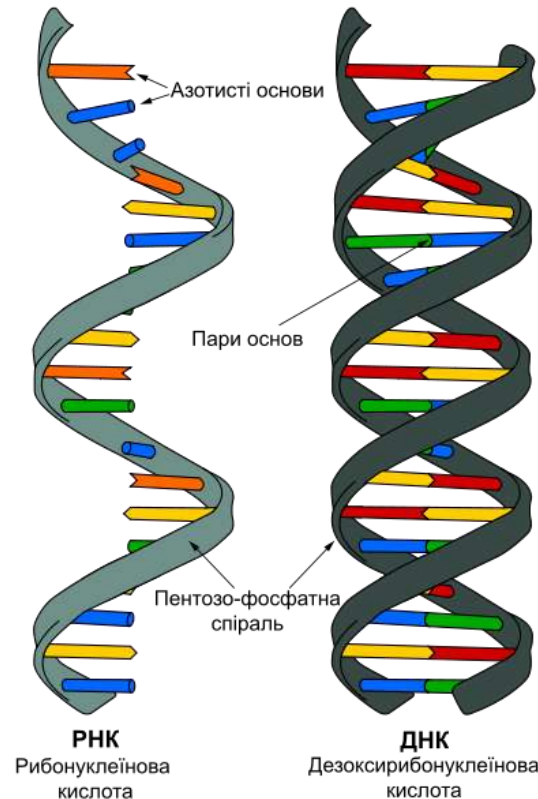
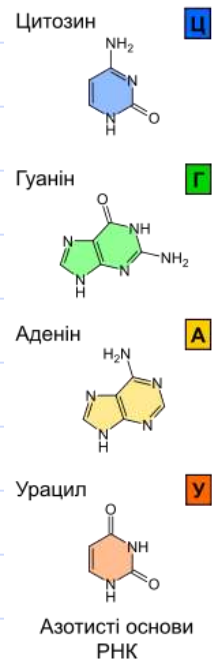
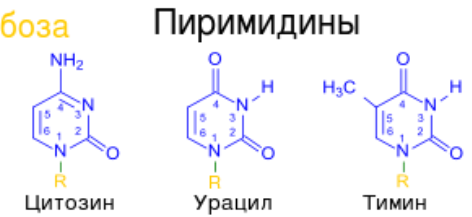
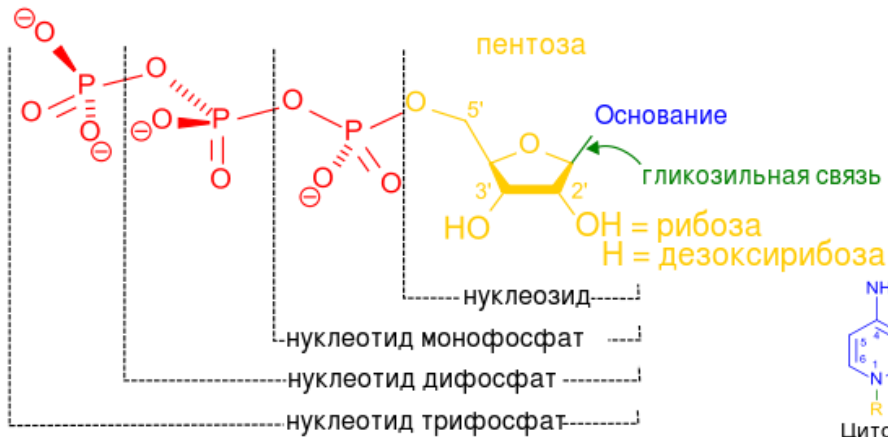
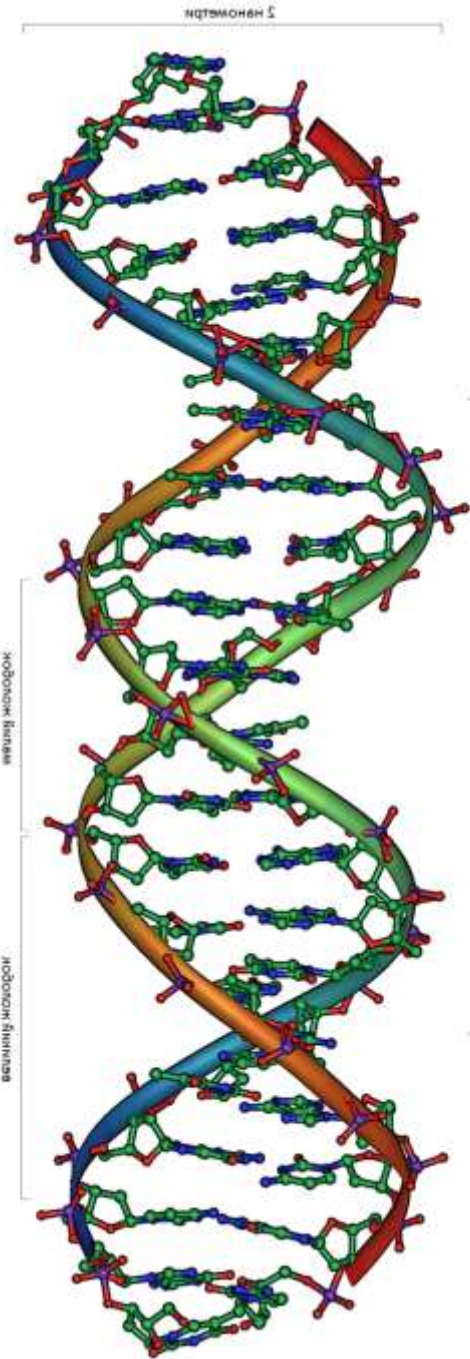


**James Watson**  
(1928)



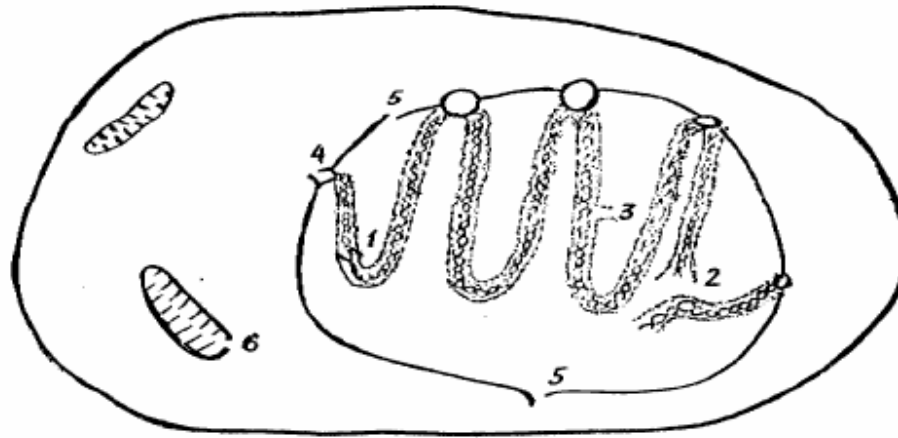
**Francis Crick**  
(1916 – 2004)

# Нуклеїнові кислоти

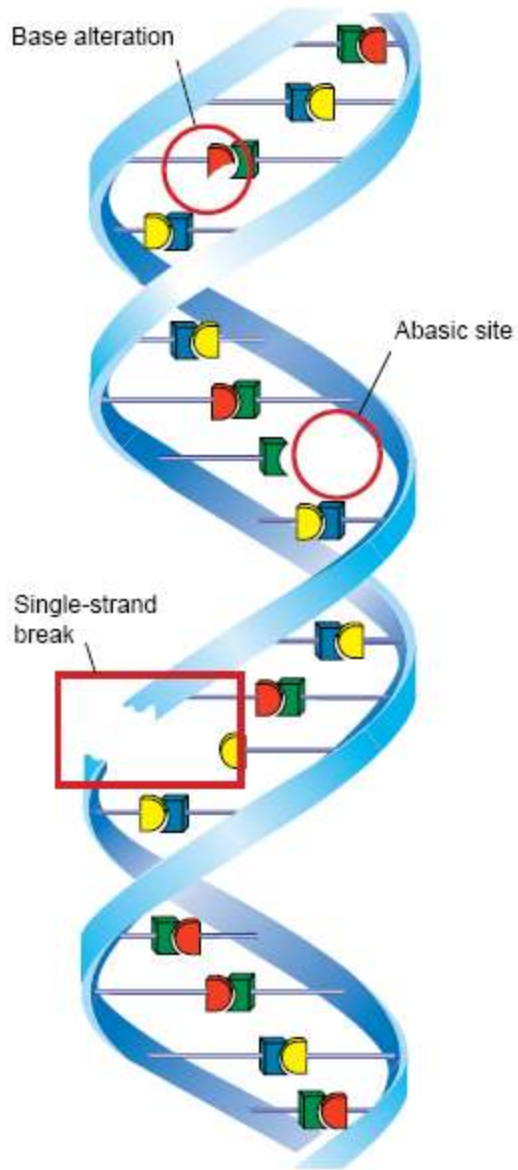


## Радіаційне ушкодження ДНК

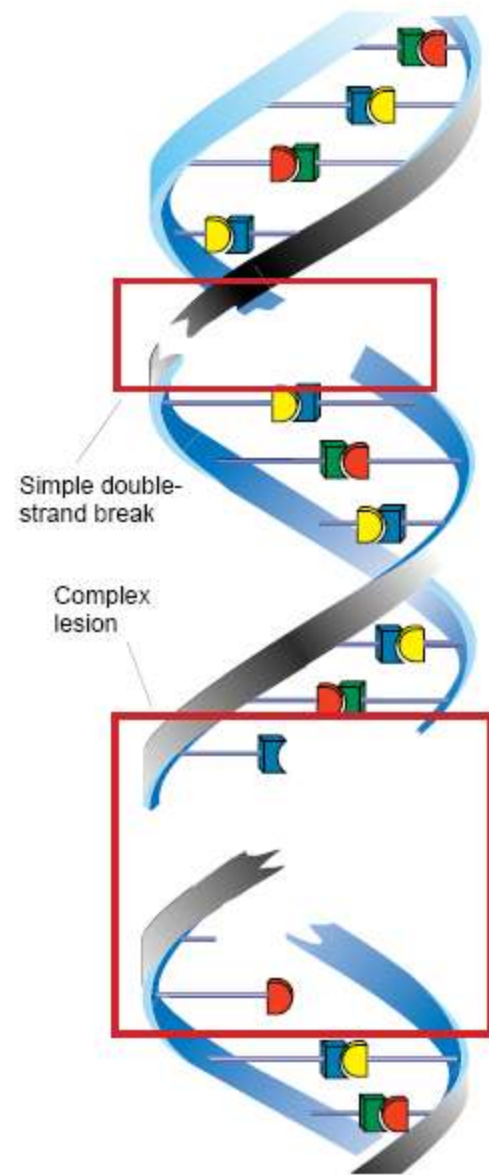
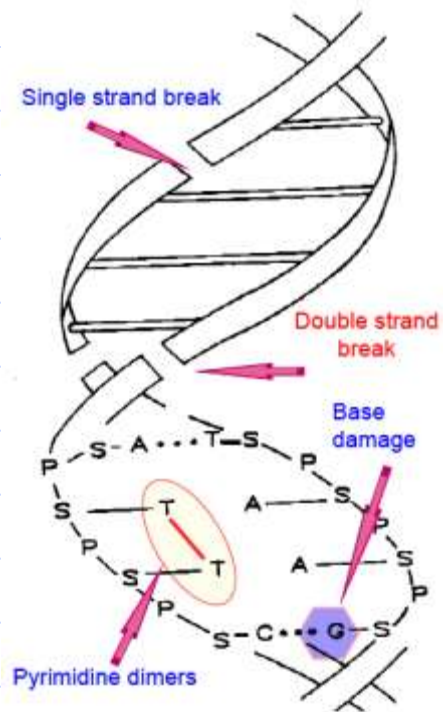
- Одиничні (однониткові) розриви молекули ДНК,
- Подвійні (двониткові) розриви молекули ДНК,
- Порушення структури азотистих основ,
- Порушення структури ДНК-мембранного комплексу,
- Порушення ДНК білкових взаємодій



Основные виды лучевого поражения клетки (схема): 1 – одностранные (одиночные) разрывы в молекуле ДНК, 2 – двустранные (двойные) разрывы ДНК, 3 – нарушение связи ДНК с белком, 4 – повреждение структуры ДНК – мембранного комплекса, 5 – разрушение ядерной мембраны, 6 – повреждение митохондриальной мембраны.



**DNA Damage I: Base Alterations and Single-Strand Breaks**



**DNA Damage II: Double-Strand Breaks**

# Радіаційно-хімічне ушкодження ДНК включає:

## Одиничні розриви:

добре репаруються, тому зазвичай не є летальними для клітин;  
не супроводжуються зміною молекулярної маси фрагмента;  
роблять молекулу ДНК більш рухливою, тому можуть призводити до зміни її положення в просторі)

## Подвійні розриви:

зазвичай утворюються з одиничних при збільшенні дози ІВ  
супроводжуються розпадом молекули ДНК на фрагменти, деполімеризацією;  
при

## Формування “містків”:

## Порушення структури азотистих основ:



## Формування зшивок:

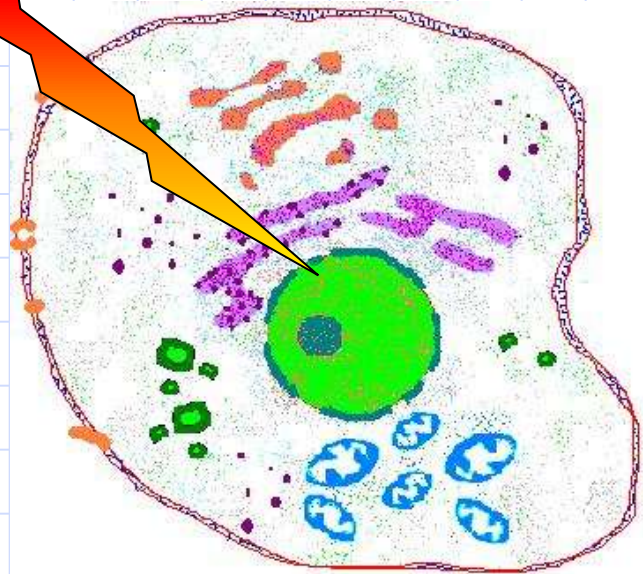


## Порушення структури ДНК-мембранного комплексу:

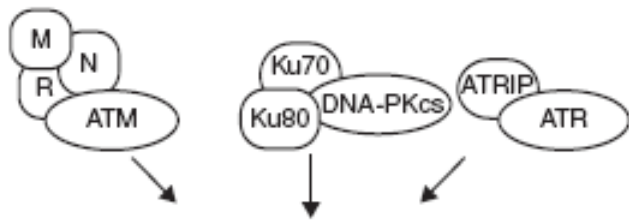


100 рад

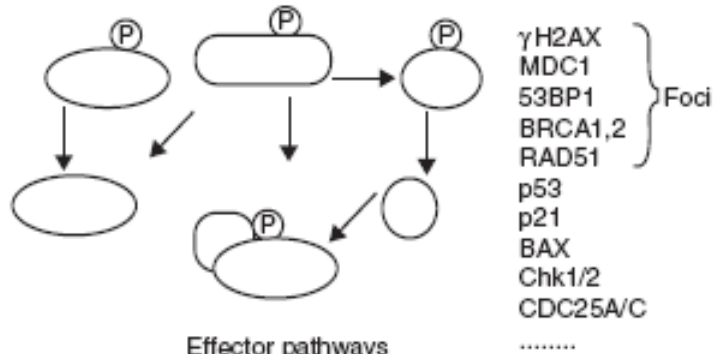
Пошкодження 500 пар азотистих основ ДНК,  
Утворення 1000 одиничних розривів ДНК,  
Утворення 10-100 подвійних розривів ДНК.



### DNA damage sensors



### Damage signalling

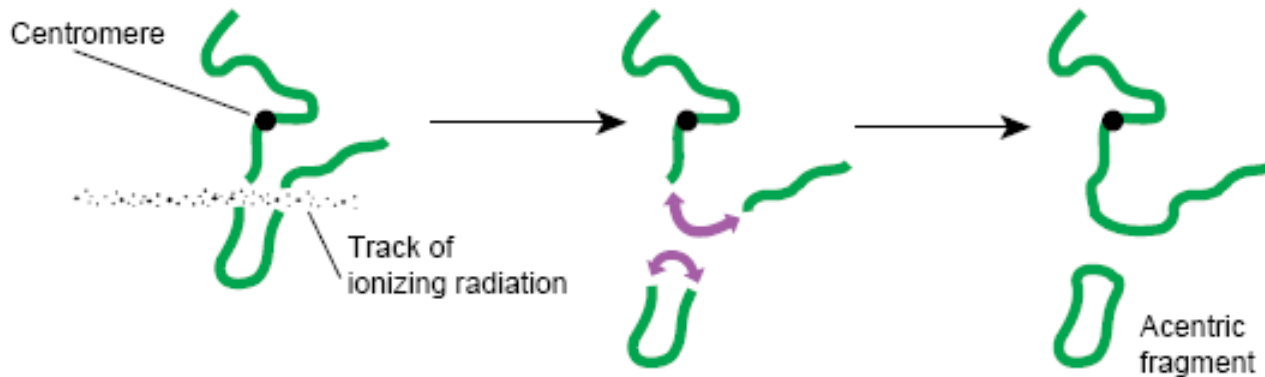


### Effector pathways



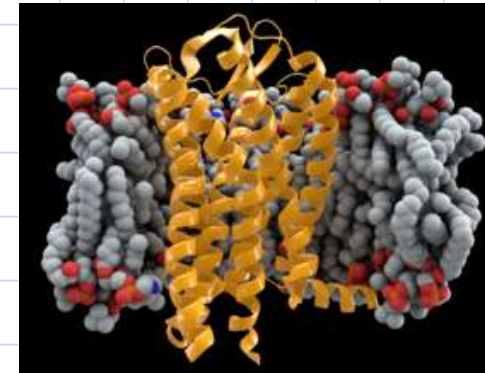
The DNA damage response can be divided into sensors and effectors. The sensors consist of protein complexes which recognize DNA damage and include MRN-ATM, Ku-DNA-PKcs, and ATRIP-ATR (see text). These proteins signal to many other proteins which activate three important effector pathways: checkpoints, DNA repair and cell death. Examples of some of the proteins which signal from the sensors to the effector pathways are listed.

# Делеції хромосом



## Chromosome Deletions

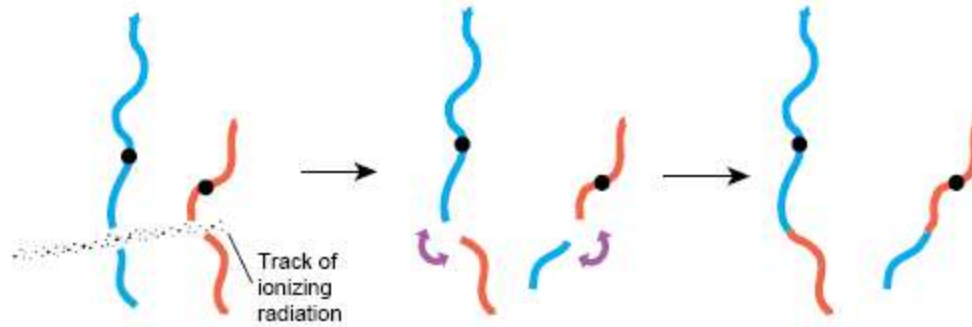
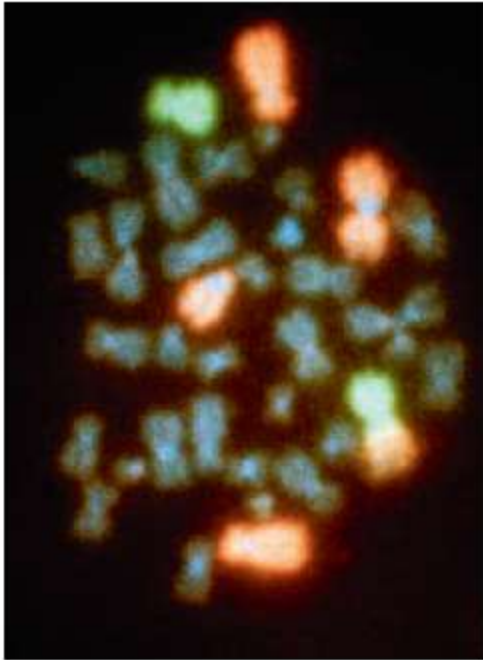
Chromosomal deletions can arise if two double-strand breaks occur within the same chromosome, creating a DNA molecule that is broken into three pieces. If two of the end pieces are re-joined, such that the middle section of DNA is unattached, it is no longer associated with a centromere. This free floating piece, called an acentric fragment, may be lost during mitosis.



Ccr5



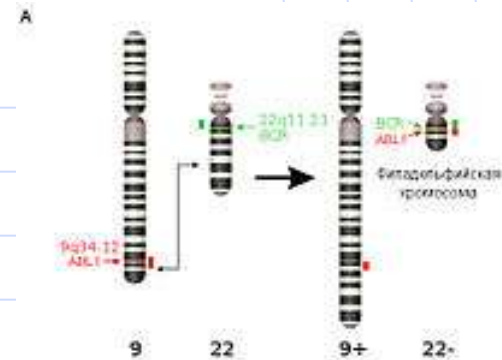
# Транслокації хромосом



## Chromosomal Translocation

A translocation occurs when large sections of genetic material are swapped between two or more chromosomes. In the illustration on the upper right, ionizing radiation creates double-strand breaks in two different chromosomes. The ends interchange when they are spliced back together.

Філадельфійська хромосома



# Радіаційно-хімічні перетворення РНК, амінокислот та білкових молекул

Сравнительная радиочувствительность различных тРНК (по способности связывать соответствующие аминокислоты)

Изученный комплекс: аминокислота/тРНК	$D_{37} \times 10^4$ , Гр	Изученный комплекс: аминокислота/тРНК	$D_{37} \times 10^4$ , Гр
лейцин	25	пролин	58
аланин	43	метионин	62
изолейцин	46	валин	86

Опромінення призводить до порушення молекулами ДНК і РНК здатності до реплікації, транскрипції, трансляції

Синтез РНК



Радиочувствительность функций, определяющих биологическую активность ферментов

Фермент	Радиочувствительность функций, связанных с ферментной активностью (по величине дозы $D_{37}$ )
химотрипсин	эстераза > протеаза > связывание диизопропилфосфата > уменьшение максимальной скорости > > увеличение константы Михаэлиса–Ментен *)
трипсин	протеаза > эстераза
глутамат-дегидрогеназа	уменьшение максимальной скорости и увеличение константы Михаэлиса–Ментен > поражение активного центра и способности связывать кофермент
рибонуклеаза	уменьшение максимальной скорости; константа Михаэлиса–Ментен без изменения
аспартаткарбамоилтрансфераза	поражение активного центра > инактивация участка ингибирования по принципу обратной связи (аллостерические свойства)

\*) Более высокая радиочувствительность (т.е. меньшие дозы  $D_{37}$ ) обозначена символом >. Например, эстераза > протеаза означает, что эстеразная активность фермента более радиочувствительна, чем протеазная.

## Пошкодження білків

Зміна амінокислотного складу (особливо знижується кількість амінокислот метіоніну, фенілаланіну, лізину, гістидину, тирозину і цистеїну),

Порушення третинної структури,

Розриви поліпептидного ланцюга,

Розрив сульфгідрильних груп і поява вільних SH-груп

# Пострадіаційне відновлення клітин – репарація

**Сублетальні радіаційні пошкодження** – такі пошкодження, які самі по собі не спричиняють загибель клітин, однак полегшують її інактивацію при наступному опроміненні (одиночні розриви ДНК)

**Потенційно летальні пошкодження** – такі пошкодження, які самі по собі спричиняють загибель клітини, але можуть бути репаровані (репарація можлива тільки в  $G_0$ - та  $G_1$ -фазах клітинного циклу)



Схема действия различных процессов в пострadiационный период.

# Механізми репарації

## Біохімічна репарація

здійснюється із залученням процесів:

ліквідація одно- і двониткових розривів ДНК,  
вирізання ділянок ДНК з пошкодженими азотистими основами і реконструкція порожніх ділянок за допомогою комплементарного фрагменту протилежної нитки ДНК

## Фізико-хімічна репарація

макромолекул:

пострадіаційна реактивація макромолекул,  
внутрішньомолекулярна репарація,  
репарація продуктами радіолізу (наприклад, продуктами радіолізу сульфгідрильних груп)



Схема биохимической системы репарации ДНК.

## Base-Excision Repair

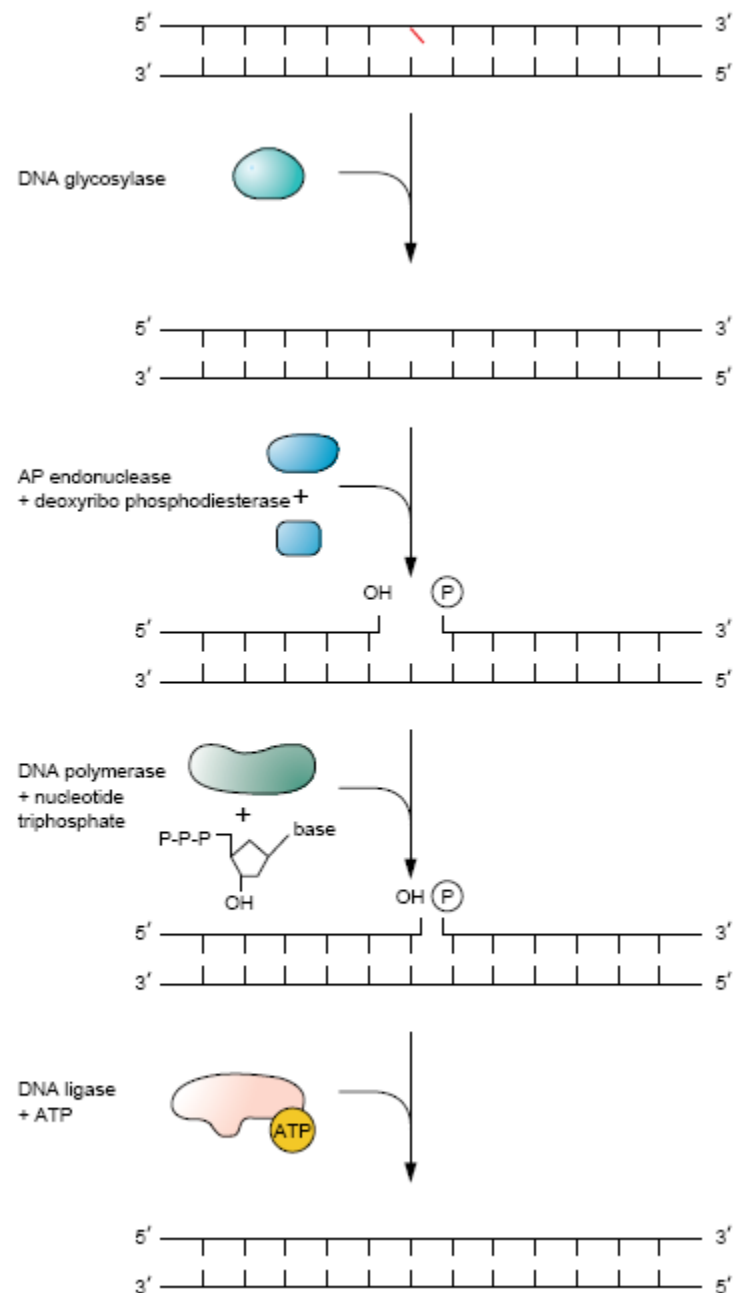
An altered base (slanted red line) results in a minor disruption of the DNA structure.

The lesion is recognized by a class of enzymes known as DNA glycosylases, which release the damaged base, leaving behind an abasic site.

An incision is made to the 5'-side of the abasic site by an AP-endonuclease and the remaining sugar is released by a deoxyribo phosphodiesterase.

The resulting one-base gap is filled by a DNA polymerase. Watson-Crick base pairing will dictate which base is used for the repair. The polymerase leaves a nick in the DNA backbone.

The repair is completed when a DNA ligase seals the nick. The DNA has been repaired with no loss of genetic information.







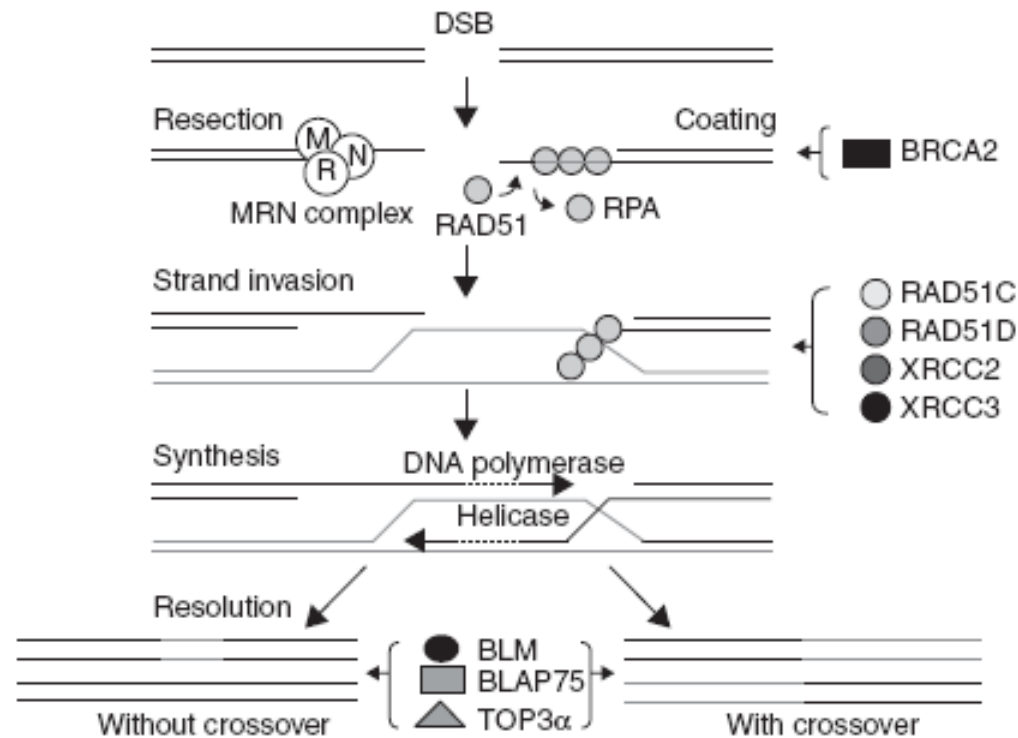
## Ензими, які приймають участь в репарації ДНК у випадку подвійних розривів молекули ДНК

**ДНК-залежні ДНК-полімерази** (здійснюють реплікацію — подвоєння молекул ДНК; в «нормі» саме ці ферменти працюють при репарації подвійних розривів ДНК);

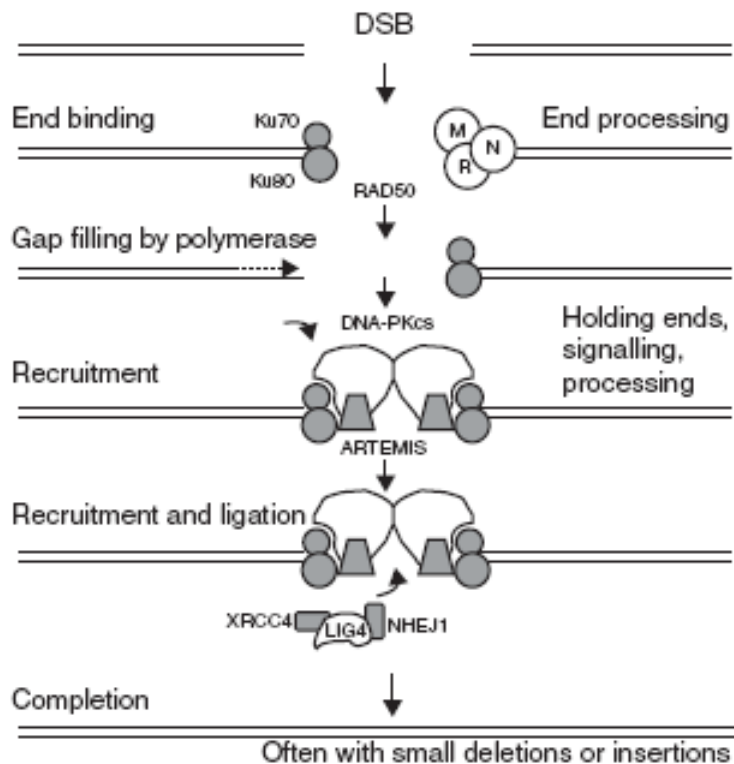
**РНК-залежні ДНК-полімерази** (зворотні транскриптази (синтезують ДНК на матриці РНК));

**ДНК- залежні РНК- полімерази** (синтезують РНК на матриці ДНК, відповідають за «зчитування» генів — транскрипцію);

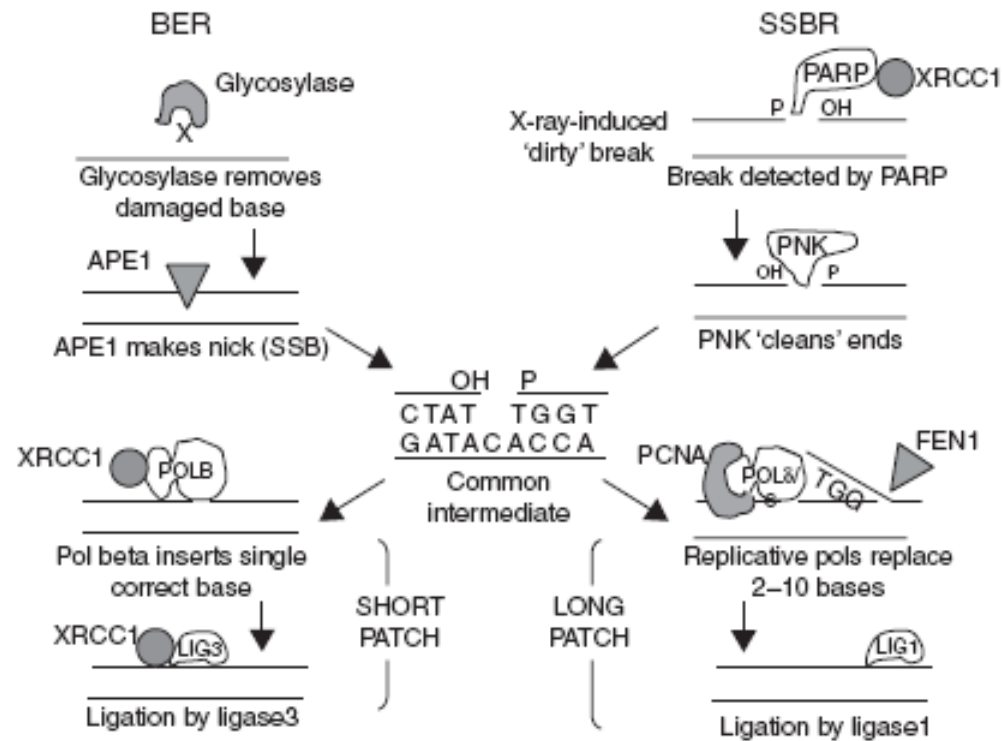
**РНК- залежні РНК- полімерази** (розмножують молекули РНК).



Schematic of double-strand DNA break (DSB) repair by homologous recombination (HR). The principal genes known to be involved are shown, although there are others not shown which are also involved in HR. Chromatin remodelling genes are not shown. The main feature is the use of an undamaged sister chromatid sequence (light coloured lines) as template for repair. The groups of genes (right and bottom centre) are involved with the processes indicated by the horizontal arrows.



Schematic of double-strand DNA break (DSB) repair by non-homologous end-joining (NHEJ). The principal genes known to be involved are shown, although there are others not shown which are also involved in NHEJ. Chromatin remodelling genes are not shown. For clarity, processes such as end-binding have been shown on one side of the break only.



Schematic of the related pathways of base excision repair (BER) and single-strand break repair (SSBR). The X (top left) represents a damaged base. Different base damages are recognized and removed by different glycosylases as the first step in BER. Both pathways result in a common nicked intermediate, which is processed by one of two subpathways (short or long patch repair). APE1 apurinic/apyrimidinic endonuclease-1; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PNK, polynucleotide kinase; POL, polymerase.

# НЕПРЯМА ДІЯ ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ ТА НАСЛІДКИ РАДІАЦІЙНО-ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ КЛІТИННИХ ПРОЦЕСІВ

1. Радіоліз води та вільнорадикальні процеси.
2. Радіаційно-хімічні ушкодження нуклеїнових кислот.
3. Радіаційно-хімічні перетворення білкових молекул.
4. Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах.

## PHYSICS

Radiation is absorbed

initial products:

1. ions
2. excited molecules
3. free radicals

Less than a nanosecond

## CHEMISTRY

Secondary reactions

result in changes to:

1. DNA
2. proteins
3. other molecules

Less than seconds

## BIOLOGY

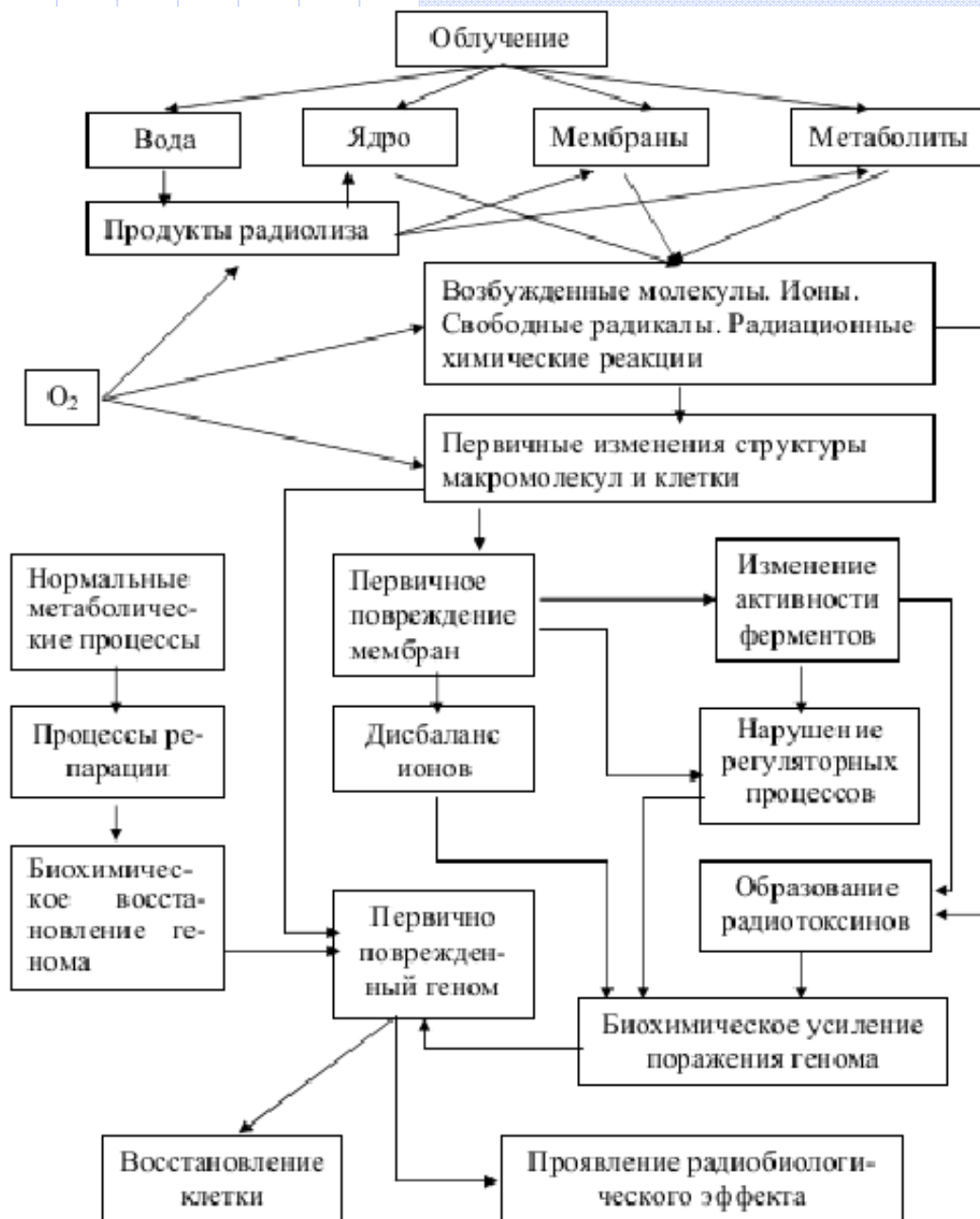
Biological effects

may give:

1. cell death
2. mutations
3. cancer

Days to years

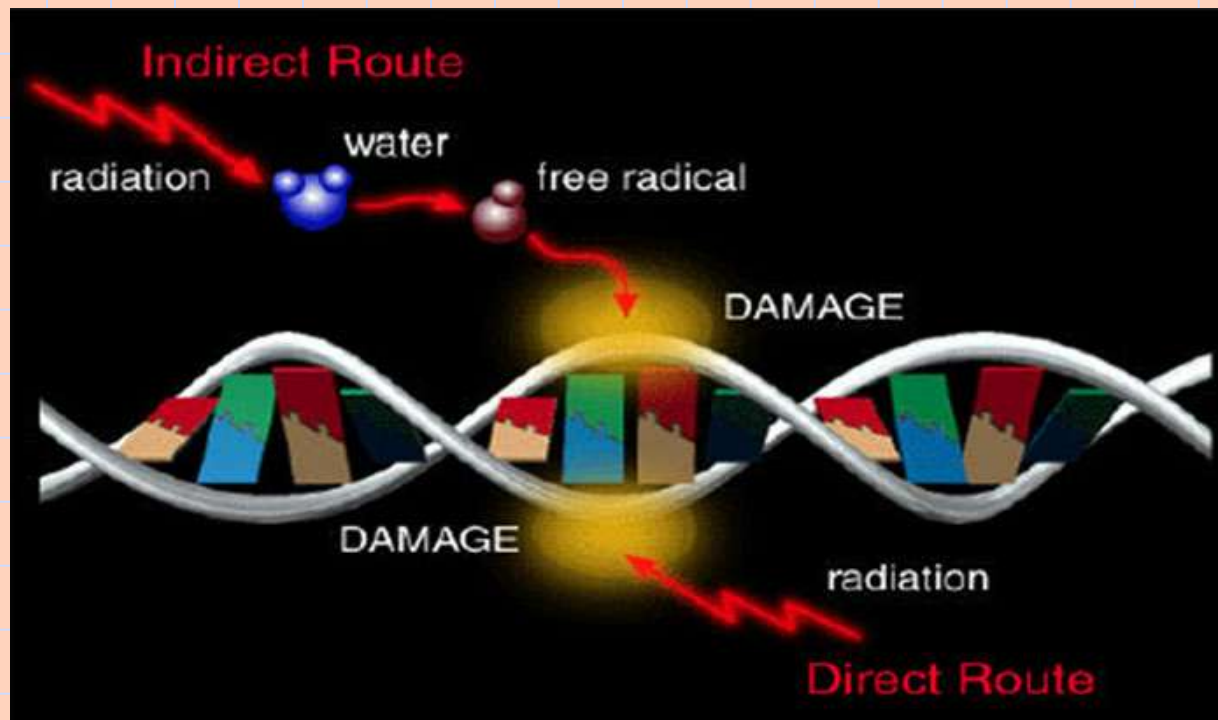
→ TIME AXIS →



. Динамика основных этапов радиационного повреждения клетки



Непряма дія іонізуючих випромінювань обумовлюється пошкодженням клітинних молекул (мішеней) активними продуктами (наприклад, вільними радикалами), які утворились внаслідок взаємодії іонізуючого випромінювання з іншими молекулами (зокрема, води і мембранних ліпідів)

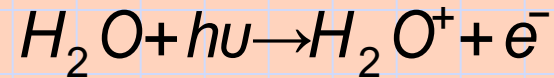
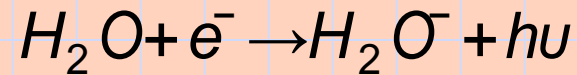


## Розподіл поглинутої енергії при опроміненні клітини:

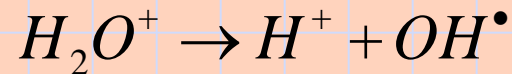
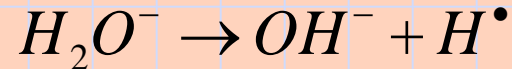
- ▶ Вода — 70-85%
- ▶ Білки — 10-20%
- ▶ Нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК) — 1-7%
- ▶ Ліпіди — 2-8%
- ▶ Вуглеводи — 1-5%
- ▶ Метаболіти — 0,4-2%
- ▶ Мінеральні речовини — 2-4%

## Радіоліз води :

- Під дією іонізуючого випромінювання утворюється **аніон** або **катион води**:

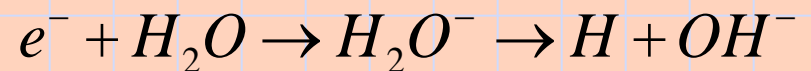
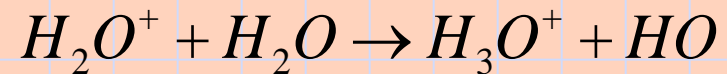


- Вони є нестійкими і самовільно розпадаються, формуючи активні **вільні радикали**:



або:

- іон  $H_2O^+$**  та **електрон  $e^-$**  взаємодіють з молекулою води, утворюючи стійкі у воді **іони гідроксонію  $H_3O^+$**  та **гідроксилу  $OH^-$** :



- Атомарний водень  $H$**  і **гідроксильний радикал  $OH$**  не стійкі, вони взаємодіють між собою:

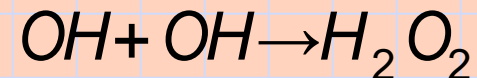
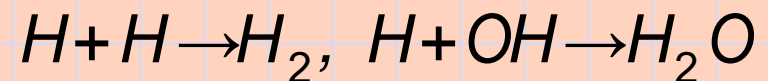


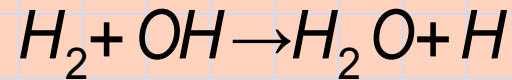
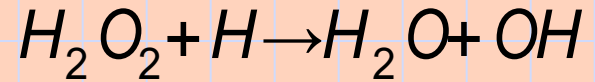
Таблица 3.1

## Свободно-радикальные продукты радиолиза воды

Реакции радиолиза воды	Реакции рекомбинации
$\text{H}_2\text{O} - e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^*$	$\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
$\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^*$	$\text{H}^* + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
$\text{H}_2\text{O}^+ + e^- \rightarrow \text{H}^+\text{O} \rightarrow \text{H}^* + \text{OH}^*$	$2\text{OH}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^* + \text{HO}_2^*$	$2\text{HO}_2^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
$^*\text{O}_2 + \text{H} \rightarrow \text{HO}_2^*$	$\text{HO}_2^* + \text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{HO}_2^* + e^- \rightarrow \text{HO}_2^-$	$\text{HO}_2^- + \text{H}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$e^-_{\text{aq}} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^*$	$2\text{H}^* \rightarrow \text{H}_2$
$e^-_{\text{aq}} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}^*$	$2\text{H}^* \rightarrow \text{H}_2$

## Радіоліз води :

- **Перекис водню  $H_2O_2$  і молекулярний водень  $H$**  здатні взаємодіяти з радикалами  $H$  і  $OH$ , утворюючи **воду  $H_2O$** :

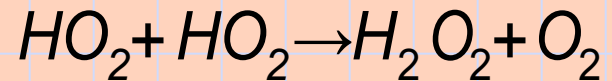
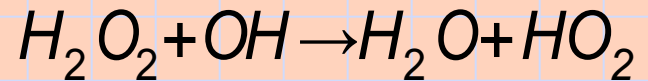


- Таким чином, маємо цикл процесів:

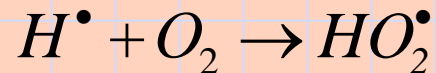
*вода  $\Rightarrow$  іони ( $H_2O^+$ ),  $e^- \Rightarrow$  радикали ( $H^\bullet$  і  $OH^\bullet$ )  $\Rightarrow$*

*$\Rightarrow$  молекулярні продукти радіолізу ( $H_2, H_2O_2$ )  $\Rightarrow$  вода*

- Разом з тим, молекулярні продукти можуть перетворюватись в **радикал гідропероксиду  $HO_2$**  і знову в **перекис водню  $H_2O_2$**  :



- У присутності кисню маємо **перекисний радикал  $HO_2^\bullet$**  :



## Радіоліз води :

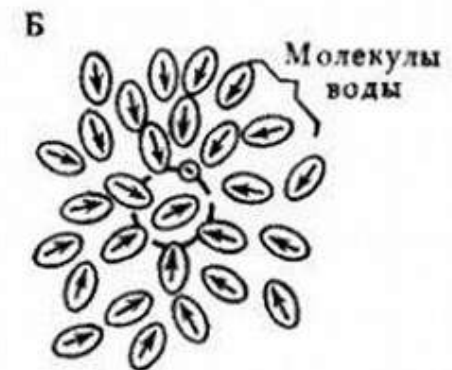
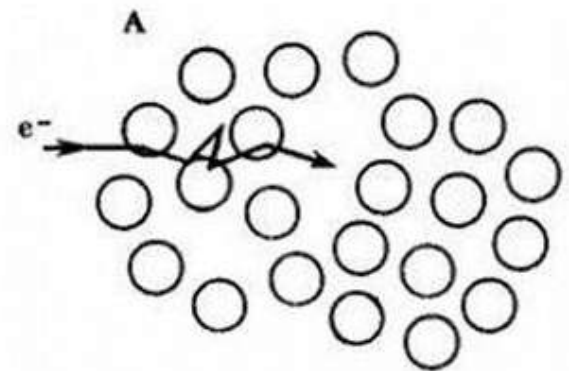
- Також виникає стабілізована форма електрона – **гідратований електрон  $e^-_{aq}$**
- $100 \text{ eV} \rightarrow 4\text{H}_2\text{O}_{(4 \cdot 5,2 \text{ eV})} + Q_{\sim 80\%}$
- Довжина пробігу продуктів іонізації 3-10 нм

У водному середовищі при  $\text{pH} = 7,0$   
співвідношення

**$\text{OH}^- : e^-_{aq} : \text{H} = 2,6 : 2,6 : 0,6$**

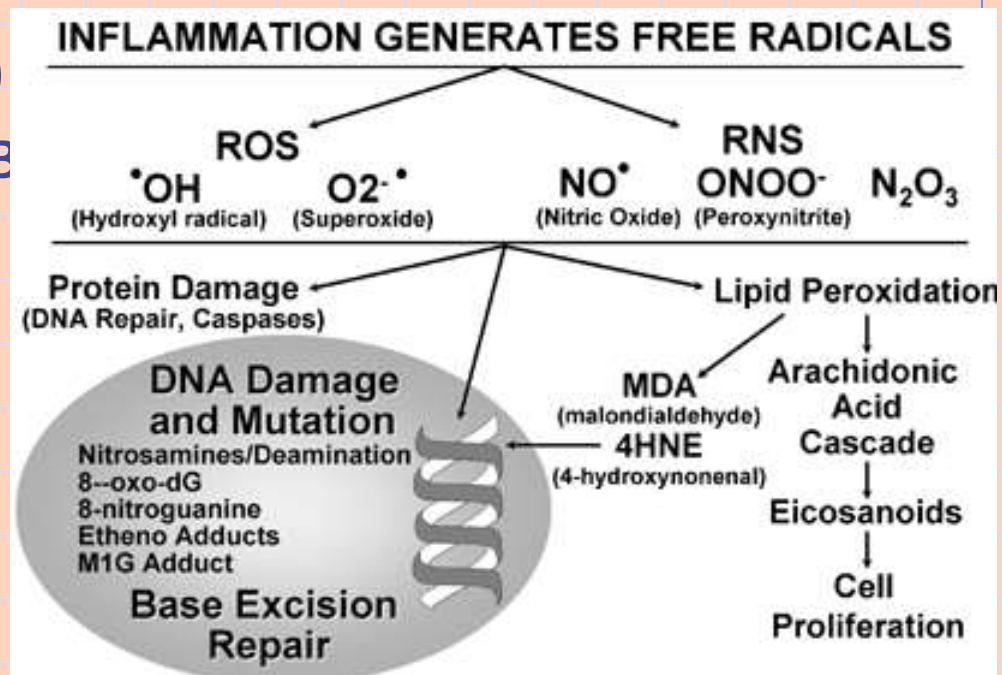
**Окисники:  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  
 $\text{HO}_2^\cdot$**

**Відновники:  $e^-$**



## Радіаційно-хімічні перетворення (радіоліз радикалами води) ДНК

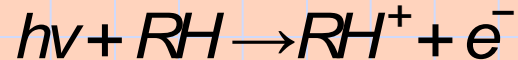
- Міграція про ланцюгу ДНК дефекту ("дірки") зазвичай призводить в кінці кінців до пошкодження тимінової основи.
- Як наслідки — утворення розривів ланцюга, модифікація основ, відщеплення основ.



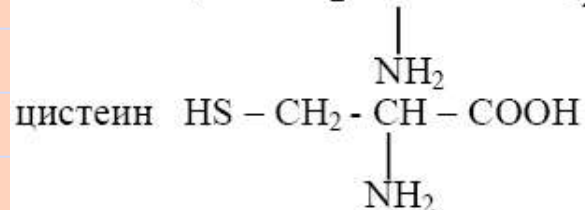
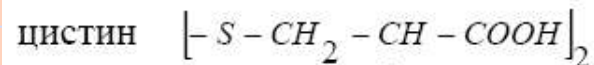
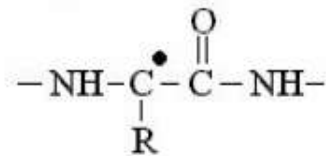
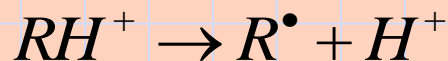
## Радіаційно-хімічне перетворення білків

- Опромінення білків призводить до 2-етапних фізико-хімічних перетворень:

- 1- іонізація з утворенням  $e^-$  та "дірки" (катіона):



- 2- міграція "дірки" за рахунок перекиду сусідніх електронів по поліпептидному ланцюгу з утворенням вільного радикала в найбільш електроннодонорній групі ( $\alpha$ -вуглецевий атом пептидного зв'язку, атом сірки):

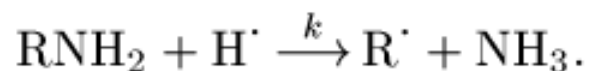
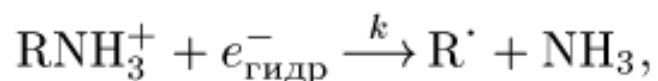




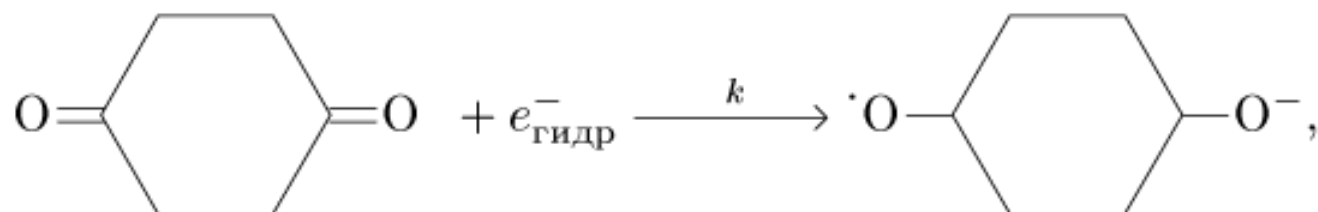
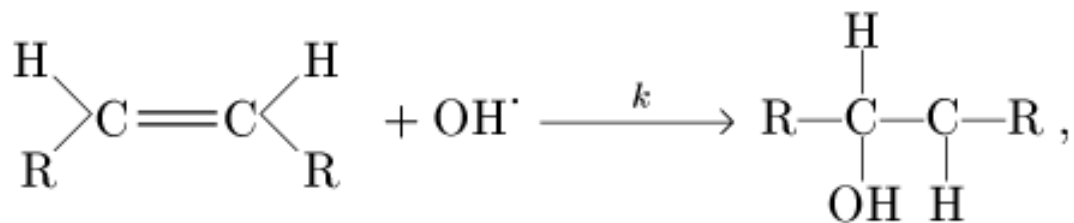
1) Отрыв атома водорода:



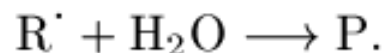
2) Реакции диссоциации:



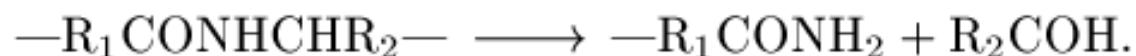
3) Реакции присоединения:



3) Реакции гидролиза:

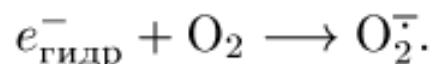
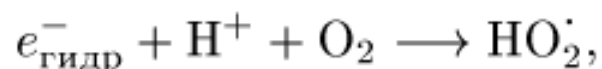
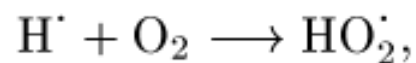


Пример такой реакции — расщепление пептидной связи при облучении раствора белка:

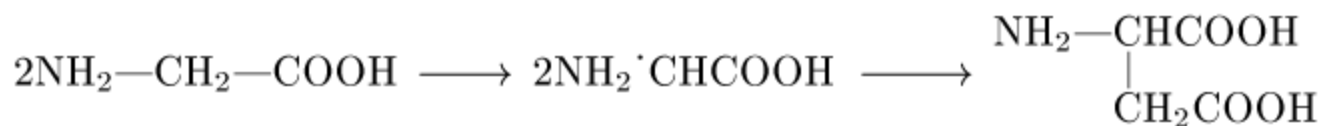
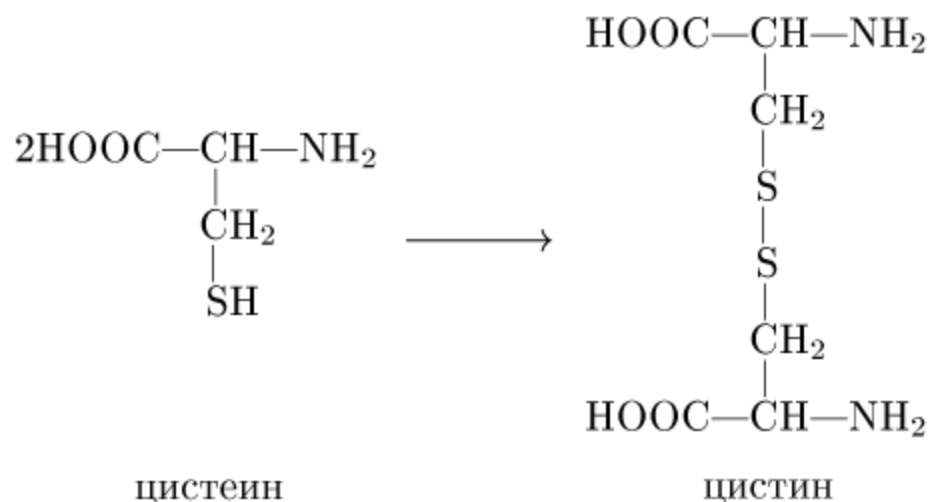


4) Присоединение кислорода.

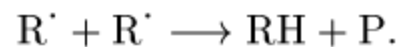
В присутствии молекулярного кислорода в облученном растворе образуются окислительные радикалы  $HO_2\cdot$  и  $O_2^-$  согласно реакциям:



1) Димеризация и присоединение:



2) Реакции диспропорционирования:

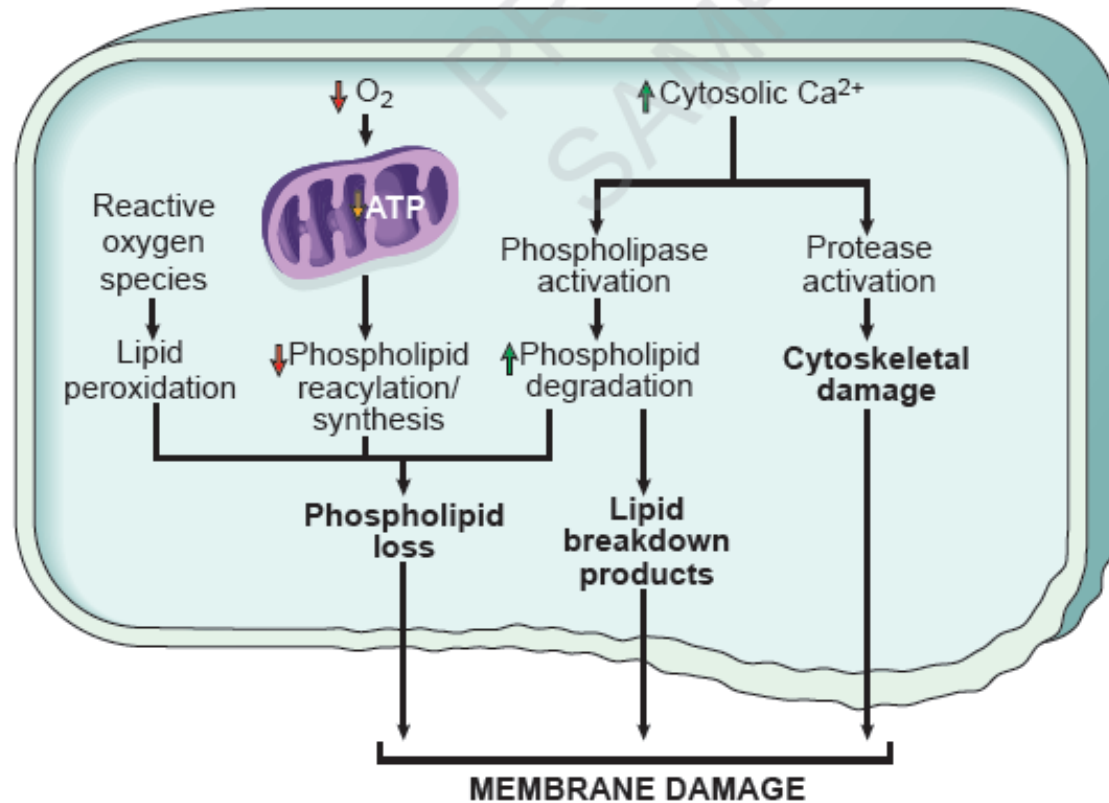


# Радіаційно-хімічне перетворення білків:

## Наслідки – порушення структури:

- Руйнування Н-зв'язків;
  - Розриви сульфгідрильних зв'язків;
  - Розриви пептидних зв'язків;
  - Формування зшивок між пептидними ланцюгами;
  - Відщеплення груп  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ .
- 
- Зміна структури білків
  - Зміна здатності до виконання функції

# Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

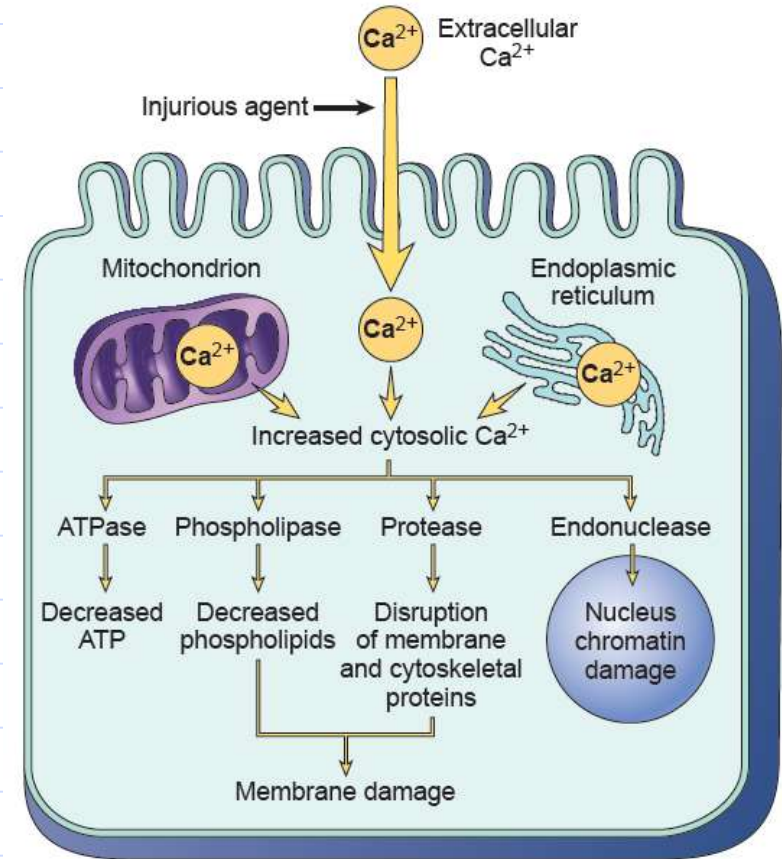


Mechanisms of membrane damage in cell injury. Decreased  $O_2$  and increased cytosolic  $Ca^{2+}$  are typically seen in ischemia but may accompany other forms of cell injury. Reactive oxygen species, which are often produced on reperfusion of ischemic tissues, also cause membrane damage (not shown).

# Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

Порушення проникності мембран при радіаційних пошкодженнях клітин відбувається внаслідок:

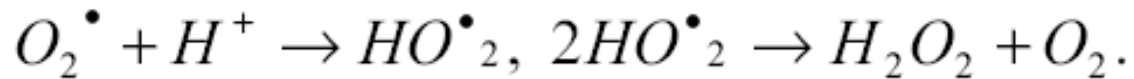
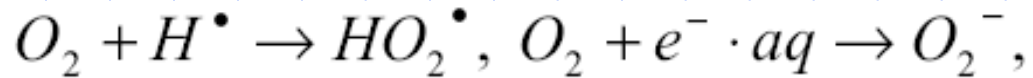
- 1- зниження синтезу фосfolіпідів (внаслідок пригнічення синтезу АТФ в мітохондріях)
- 2- підвищення рівня руйнування фосfolіпідів (внаслідок активації фосfolіпаз підвищеним рівнем внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ )
- 3- пошкодження мембран активними формами кисню (АФК)
- 4- продукти руйнування мембранних ліпідів працюють як детергенти і самі пошкоджують мембрани



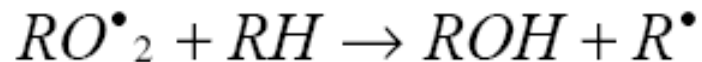
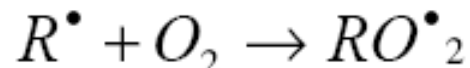
Sources and consequences of increased cytosolic calcium in cell injury. ATP, Adenosine triphosphate; ATPase, adenosine triphosphatase.

## Кисневий ефект

Наявність кисню призводить до значного посилення пошкоджуючої дії іонізуючих випромінювань:



Формування **органічного перекисного радикалу  $RO_2^\bullet$**  може індукувати ланцюгову реакцію в органічних молекулах:



# ROS

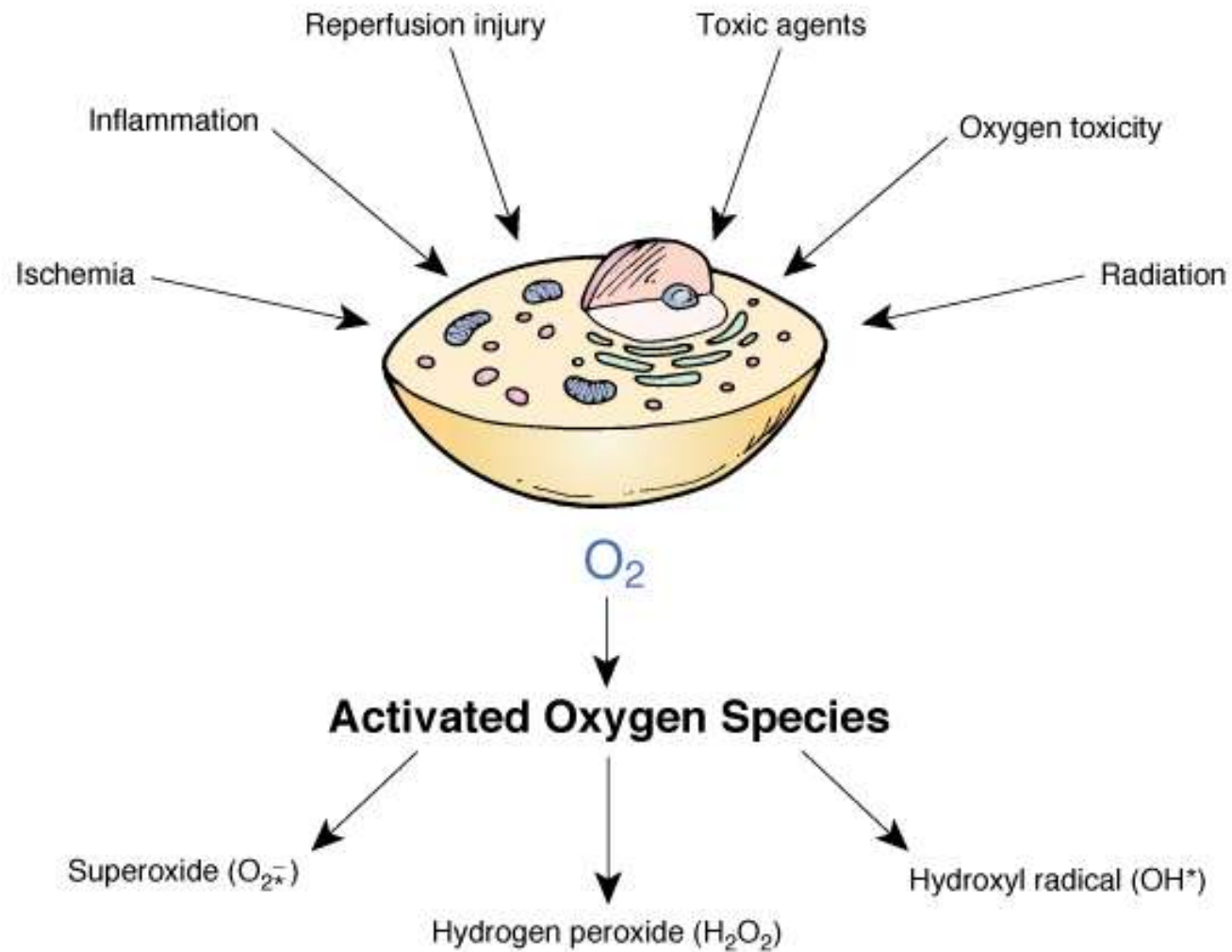


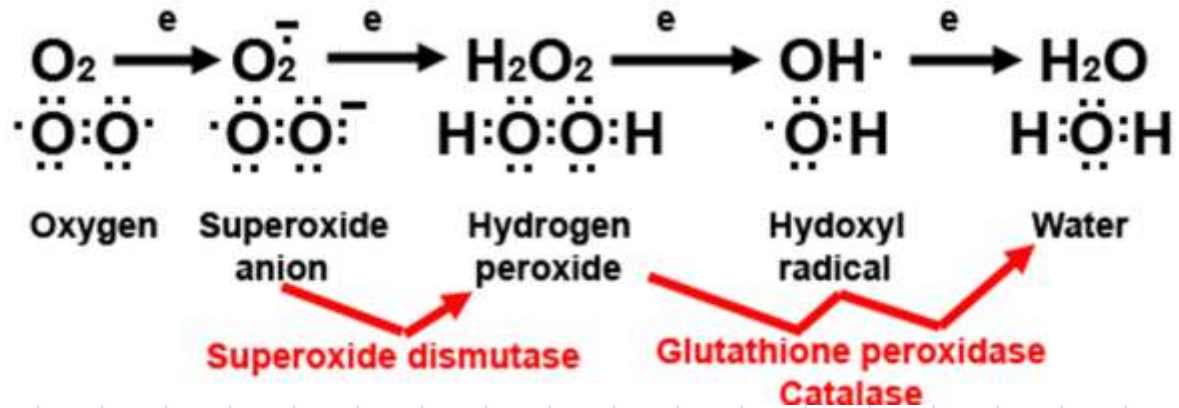
Figure 5-6 Generation of free radicals.



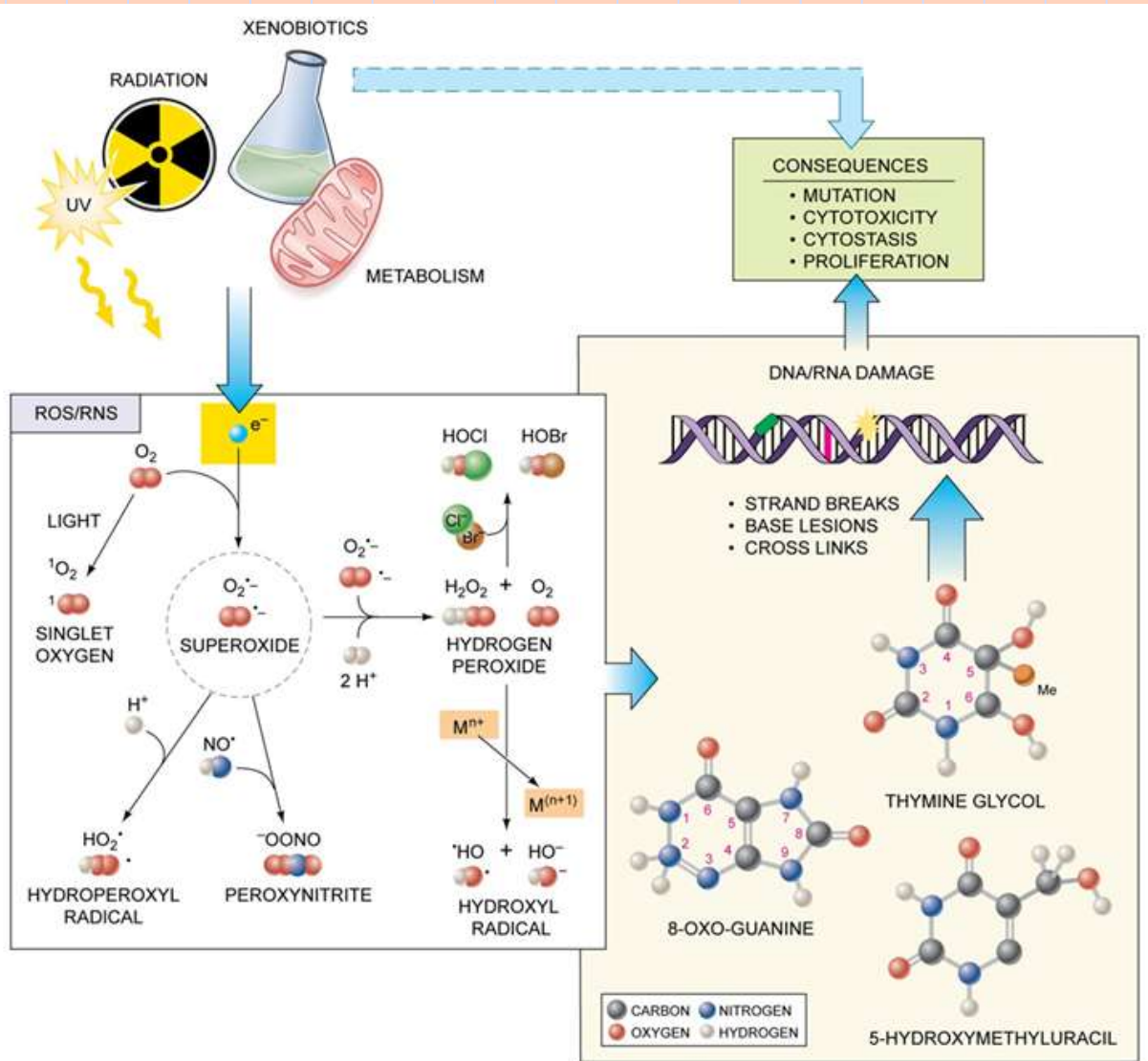
# ROS

ROS impairs mitochondrial function abcam®

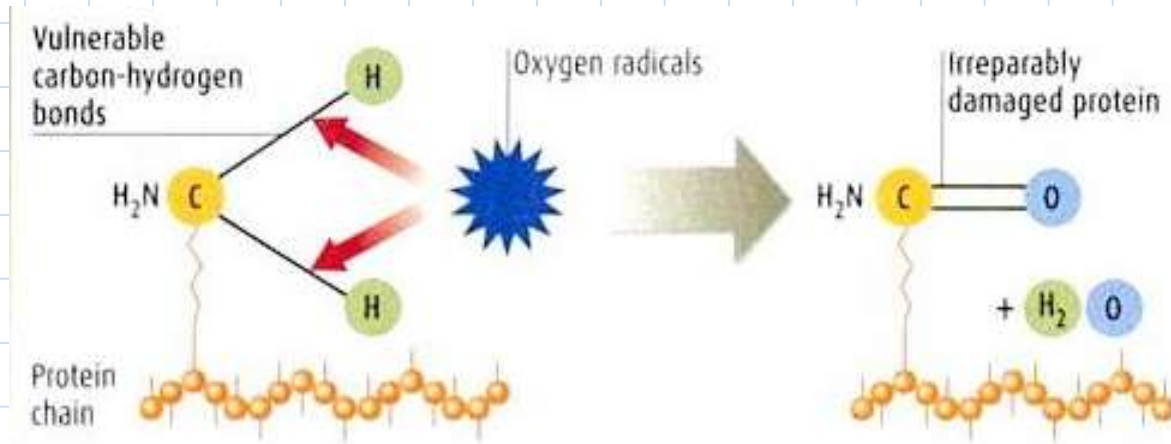
## Formation and Elimination of Reactive Oxygen Species (ROS)



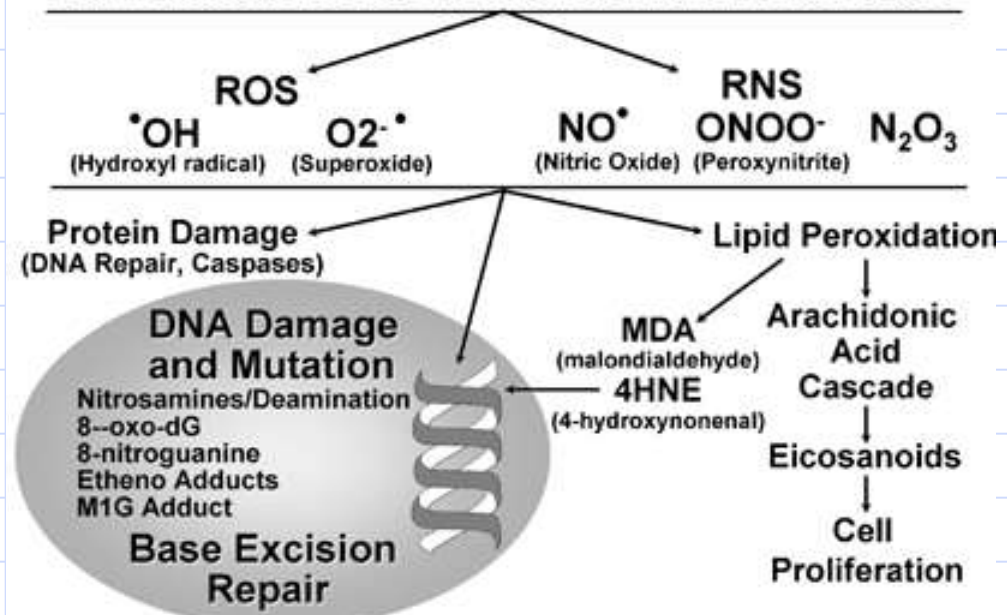
# ROS & RNS



# ROS / RNS & білки & DNA

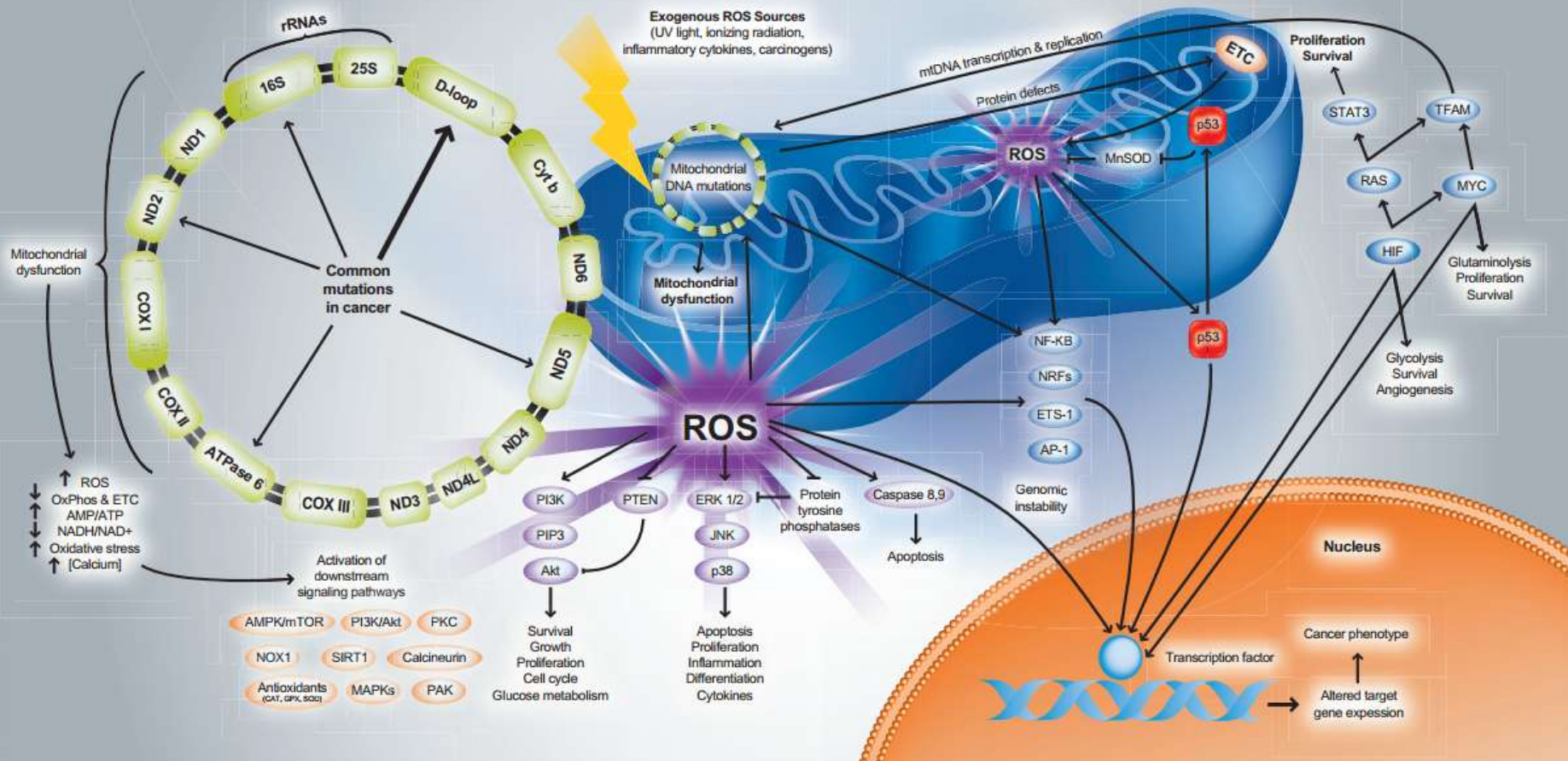


## INFLAMMATION GENERATES FREE RADICALS



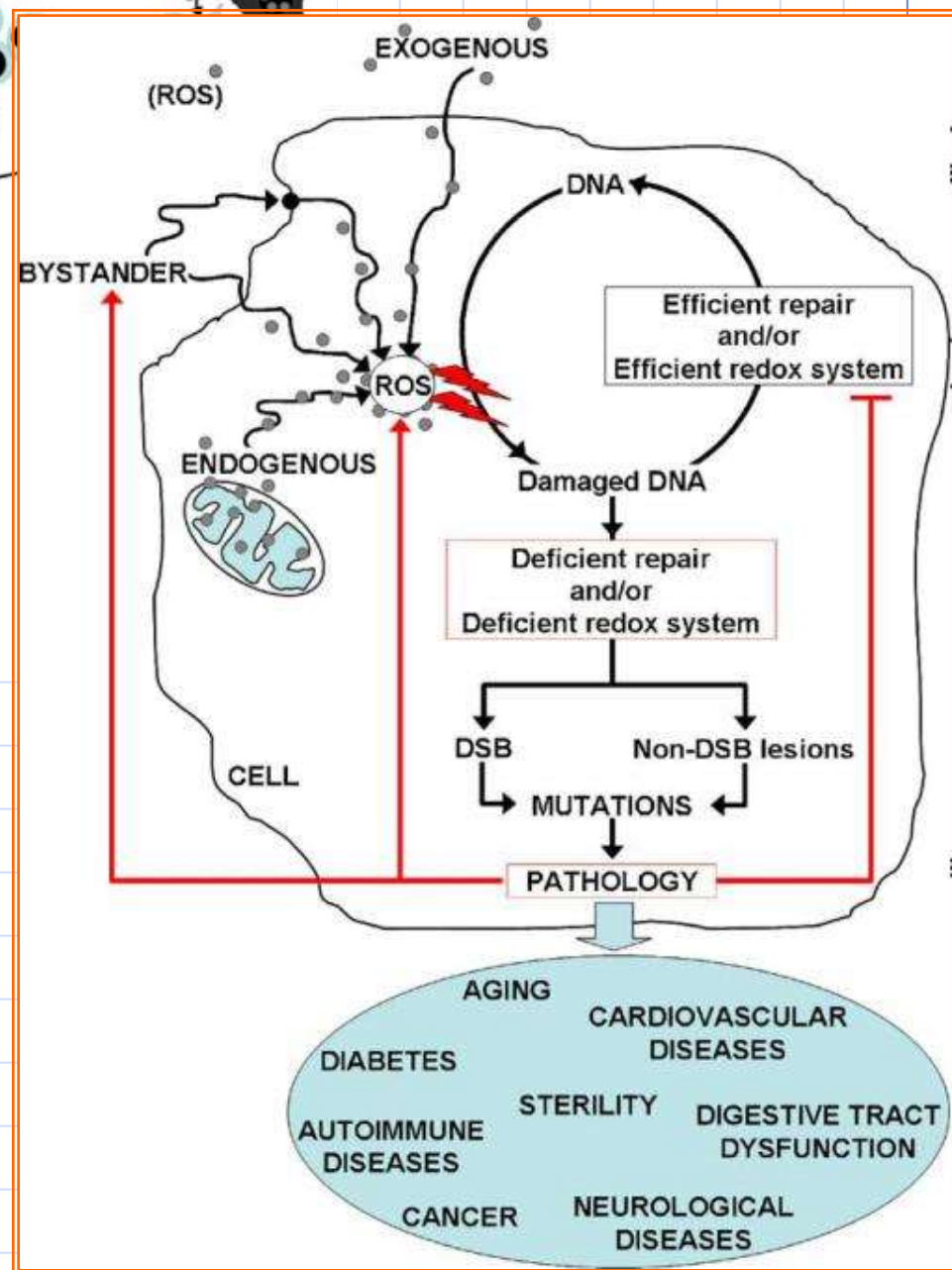
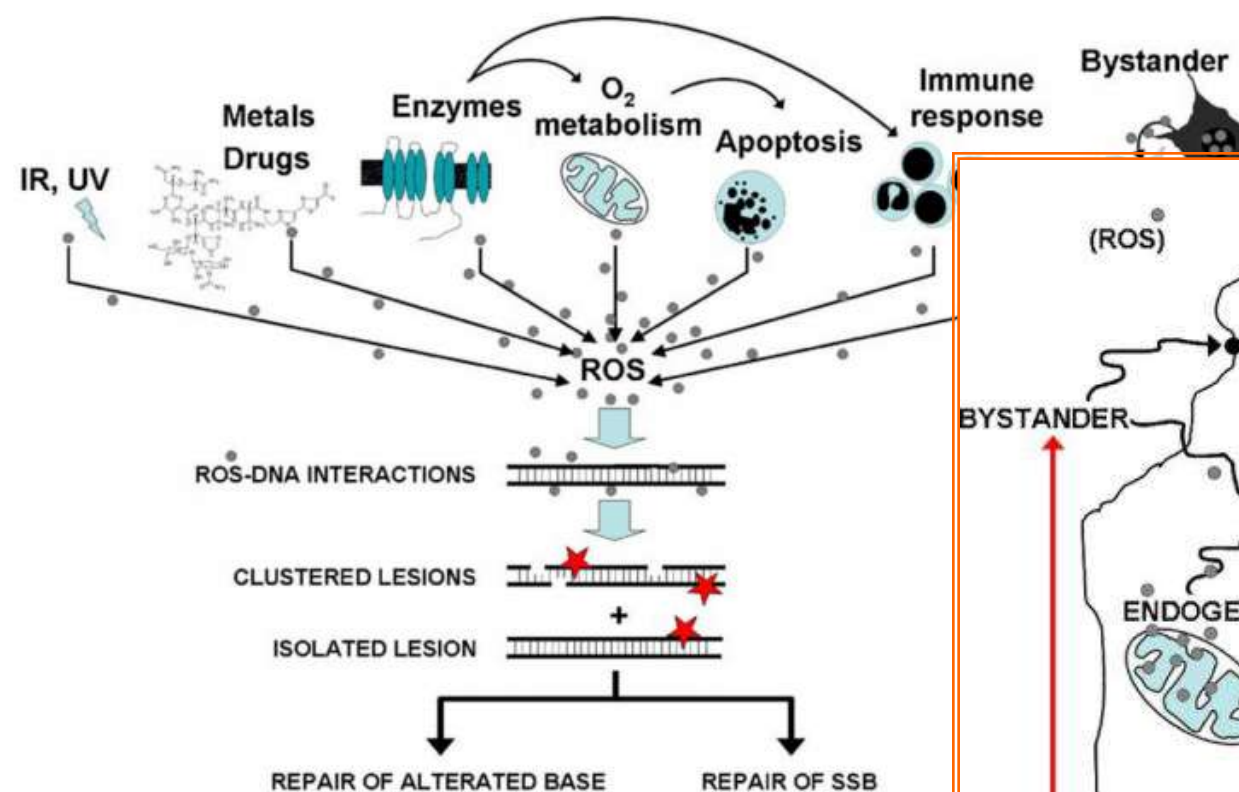
# ROS impairs mitochondrial function

abcam<sup>®</sup>  
discover more



# Кисневий ефект

- 1. Поширеність кисневого ефекту.**
- 2. Кисневий ефект у радіаційно-хімічних реакціях.**
- 3. Коефіцієнт кисневого посилення.**
- 4. Залежність кисневого ефекту від концентрації кисню.**



**Кисневий ефект** – це посилення променевого враження при підвищенні концентрації кисню порівняно з враженням в анаеробних умовах.

**Принцип дії** – перетворення потенційно летальних пошкоджень в летальні.

## Залежність радіочутливості від напруження кисню (рівняння Альпера і Говарда-Фландерса)

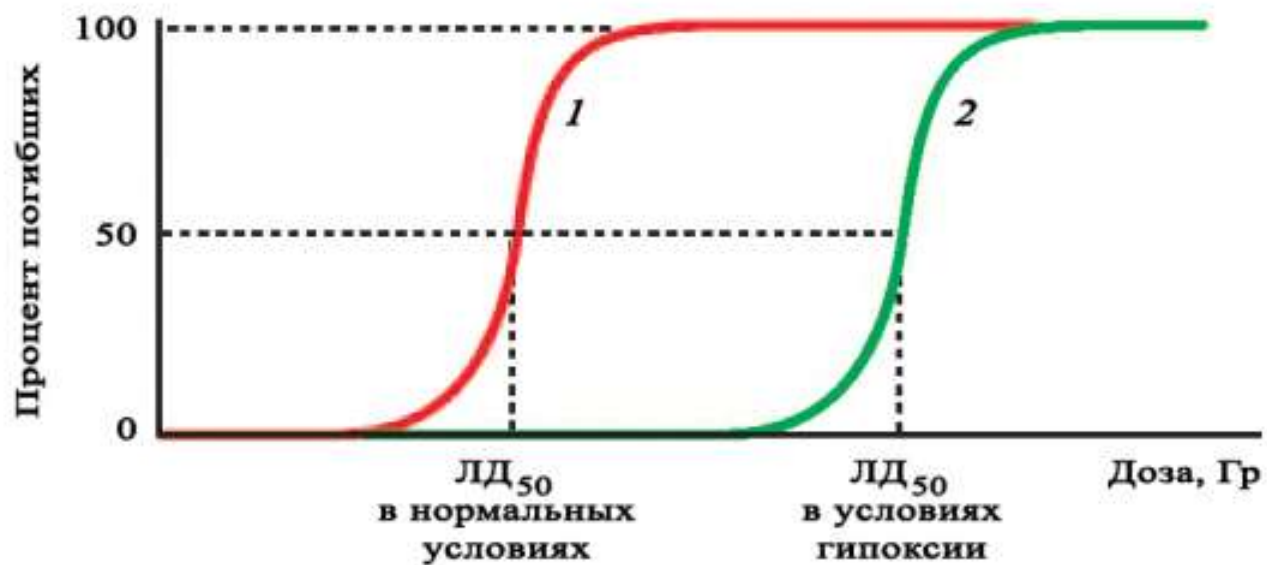
$$\frac{D_0}{D} = \frac{K + m [O_2]}{m(K + [O_2])},$$

где  $D$  – доза, вызывающая данную степень поражения;

$D_0$  – доза, соответствующая этому же поражению в кислороде;

$[O_2]$  – концентрация кислорода в среде;

$K$  и  $m$  – эмпирические константы. Величина  $m$  указывает во сколько раз радиочувствительность в кислороде выше, чем при аноксии. Величина  $K$  равна той концентрации кислорода, которая соответствует радиочувствительности, вдвое превышающей аноксический уровень.



Кривые гибели животных при внешнем облучении рентгеновским или  $\gamma$ -излучением в нормальных условиях (1) и при гипоксии (2)



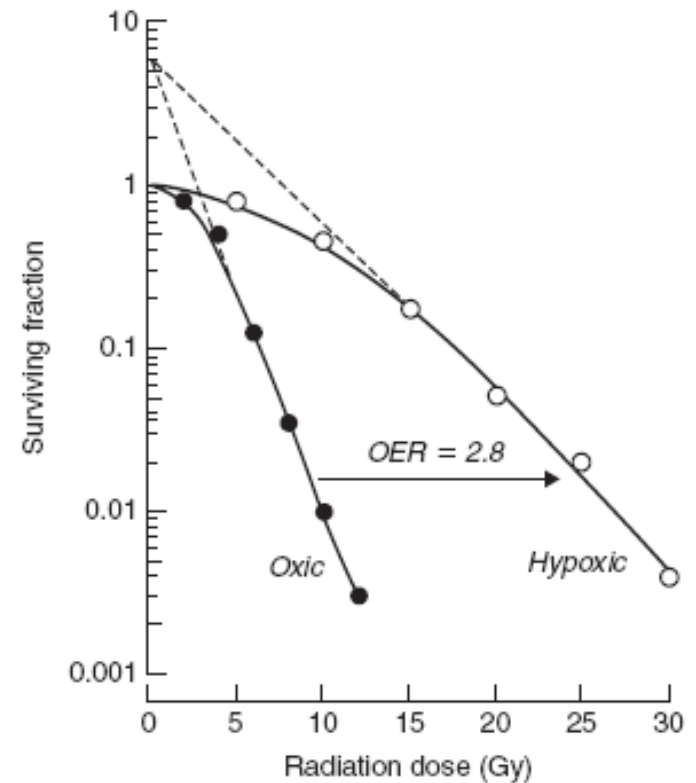
# Важливість кисневого ефекту

- Чутливість клітин до дії іонізуючого випромінювання напряму залежить від концентрації кисню

- Коефіцієнт кисневого посилення (oxygen enhancement ratio, OER)** – співвідношення доз опромінення в оксигенованому і гіпоксичному станах, які спричиняють однаковий біологічний ефект

$$\text{коефіцієнт кисневого посилення} = \frac{LD_{50} \text{ в умовах гіпоксії}}{LD_{50} \text{ в умовах нормальної оксигенації}}$$

$$\text{Oxygen enhancement ratio} = \frac{\text{Radiation dose in hypoxia}}{\text{Radiation dose in air}}$$



Survival curves for cultured mammalian cells exposed to X-rays under oxic or hypoxic conditions, illustrating the radiation dose-modifying effect of oxygen. Note that the broken lines extrapolate back to the same point on the survival axis ( $n = 6$ ). OER, oxygen enhancement ratio.

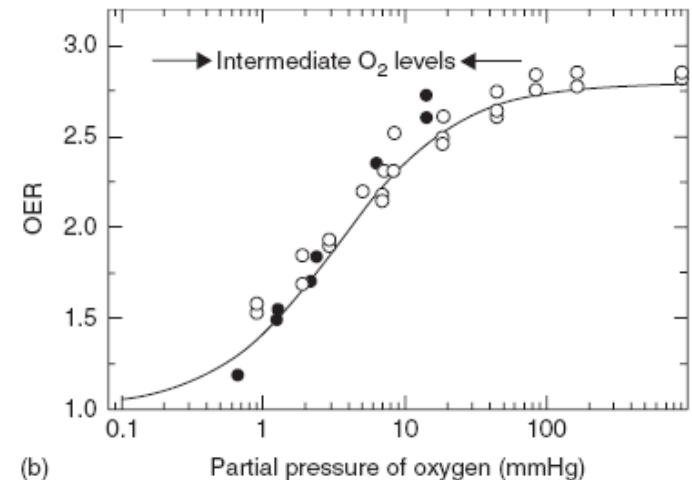
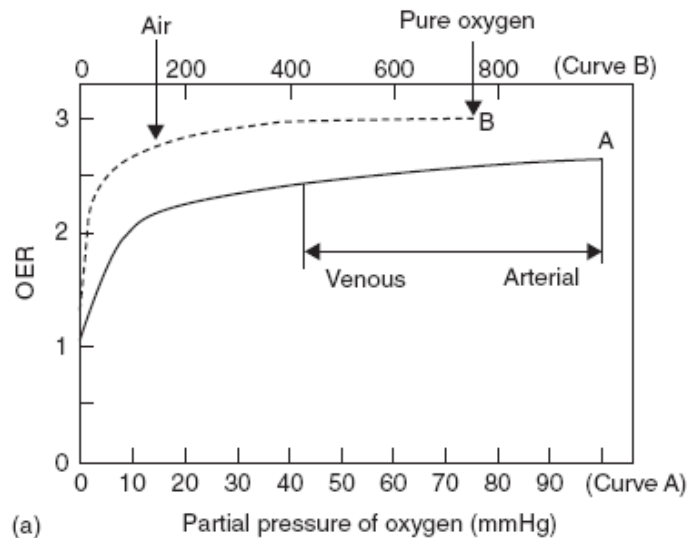
## Властивості коефіцієнта кисневого посилення:

**Коефіцієнт кисневого посилення** у середньому дорівнює 3-3,5, та залежить як від напруження  $O_2$  середовищі, так і від дози опромінення (у випадку  $D \leq 3$  Гр, він знижується)

Кисневий ефект проявляється, коли  $O_2$  присутній підчас опромінення, або з'являється протягом декількох мілісекунд після опромінення

## Коефіцієнт кисневого посилення залежність від $pO_2$ :

- За відсутності  $O_2$  (аноксія), коефіцієнт КП дорівнює 1,
- При  $pO_2$  до 0.15 мм.рт.ст (до 0.02%) маємо мінімалну радіочутливість,
- Найбільшу швидкість зростання ККП маємо при  $pO_2$  0,5 - 20 мм.рт.ст.



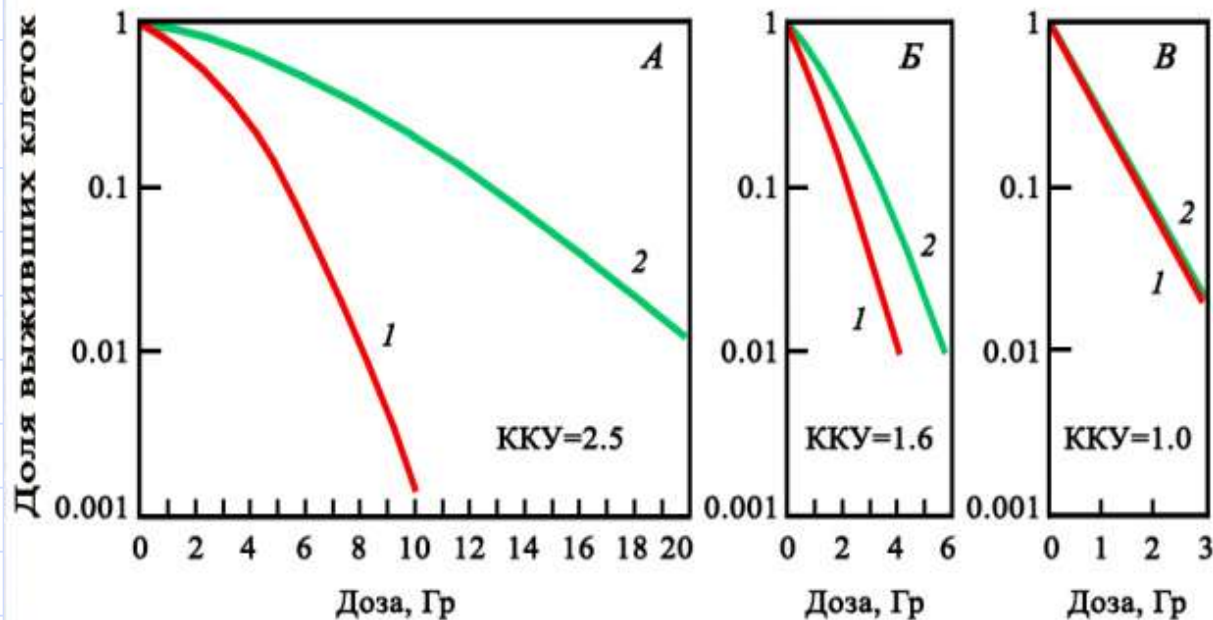
Variation of oxygen enhancement ratio (OER) with oxygen partial pressure scaled linearly in (a) and logarithmically in (b). In (a), the horizontal arrows indicate the range of physiological blood oxygen tensions on the lower scale (to convert mmHg to kPa, multiply by 0.133). (b) Published OER values at different oxygen partial pressures adapted from Koch *et al.* (1984) (closed circles) and Whillans and Hunt (1982) (open circles).

## Властивості коефіцієнта кисневого посилення (організм):

- Мінімальна концентрація  $O_2$  в повітрі (лабораторні тварин), при якій може існувати організм = 5%,
- Помітне зниження радіочутливості організму настає при зниженні рівня  $O_2$  до **10%**. За цих умов максимальне значення ККП = 2-2,5.
- Але захисний ефект гіпоксії знижується при тривалому перебуванні організму в гіпоксичних умовах.

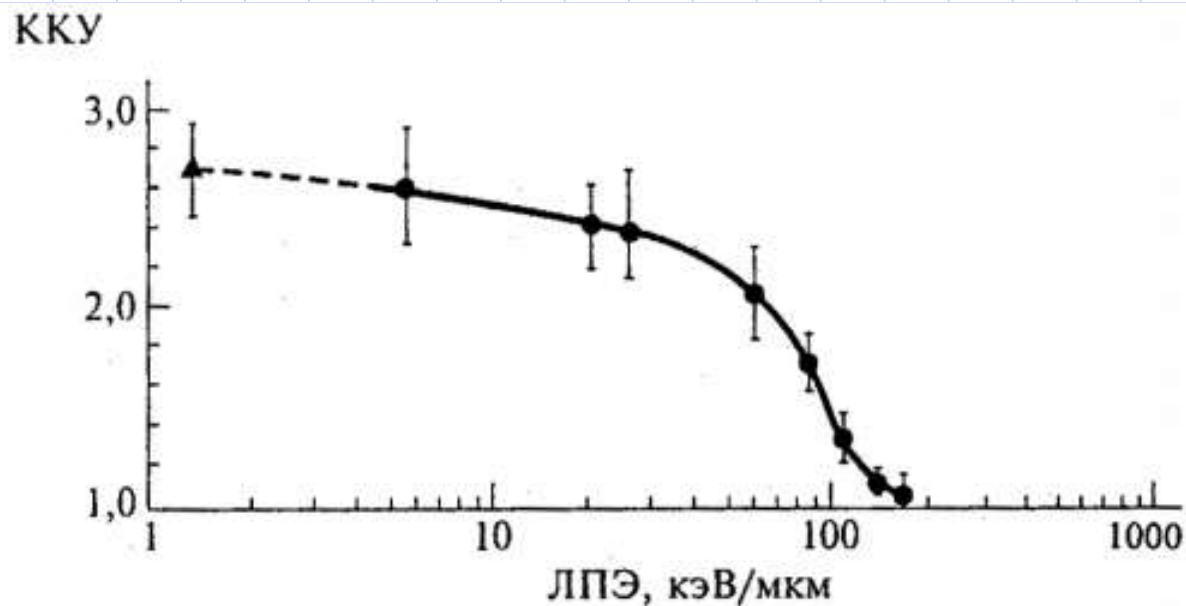
# Залежність кисневого ефекту від виду випромінювання

- **Найбільш виражений** – у випадку ІВ з низькою густиною іонізації ( $\gamma$ -випромінювання, рентгенівські промені),
- **Відсутній** у випадку  $\alpha$ -випромінювання
- **Ця відмінність корелює зі значенням густини іонізації (та лінійної передачі енергії) випромінювань**



Зависимость ККУ от вида ионизирующего излучения:  
А - рентгеновское, Б - нейтронное (15 МэВ), В -  $\alpha$ -излучение (2,5 МэВ); 1 - на воздухе, 2 - при аноксии

## Залежність кисневого ефекту від значення лінійної передачі енергії



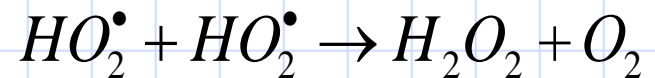
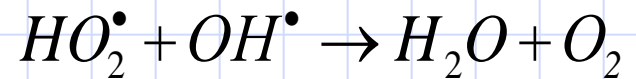
Коефіцієнт кислородного усилення (ККУ) как функция ЛПЭ при облучении клеток почки человека (по Г. Барендсену, 1966):

▲ — 250 кВ рентгеновское излучение, ЛПЭ  $\approx 1,3$  кэВ/мкм; ● — моноэнергетические тяжелые частицы, имеющие ЛПЭ, указанные на оси абсцисс

## Гіпотези зв'язку між кисневим ефектом і значенням лінійної передачі енергії

1. У випадку ІВ з високою густиною іонізації враження мішені є численними, таким чином посилення вже не має сенсу

2. У випадку ІВ з високою густиною іонізації вторинні продукти радіолізу води утворюють кисень, таким чином не можна вважати ці умови гіпоксичними:

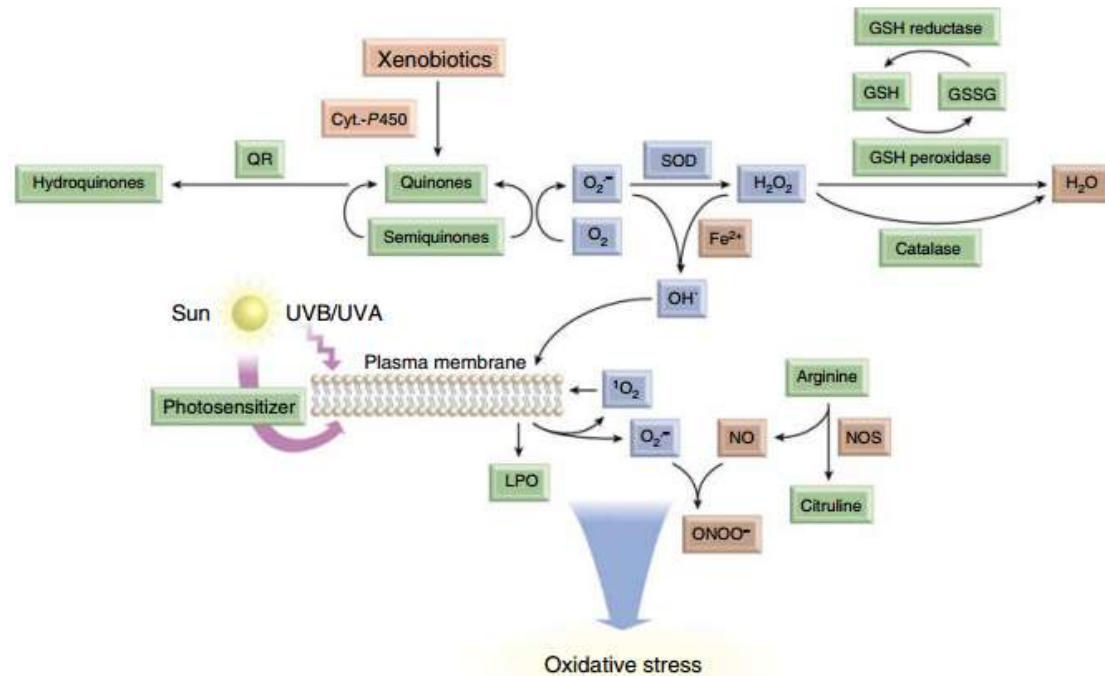


# Фізико-хімічний механізм розвитку кисневого ефекту

## Активні форми кисню:

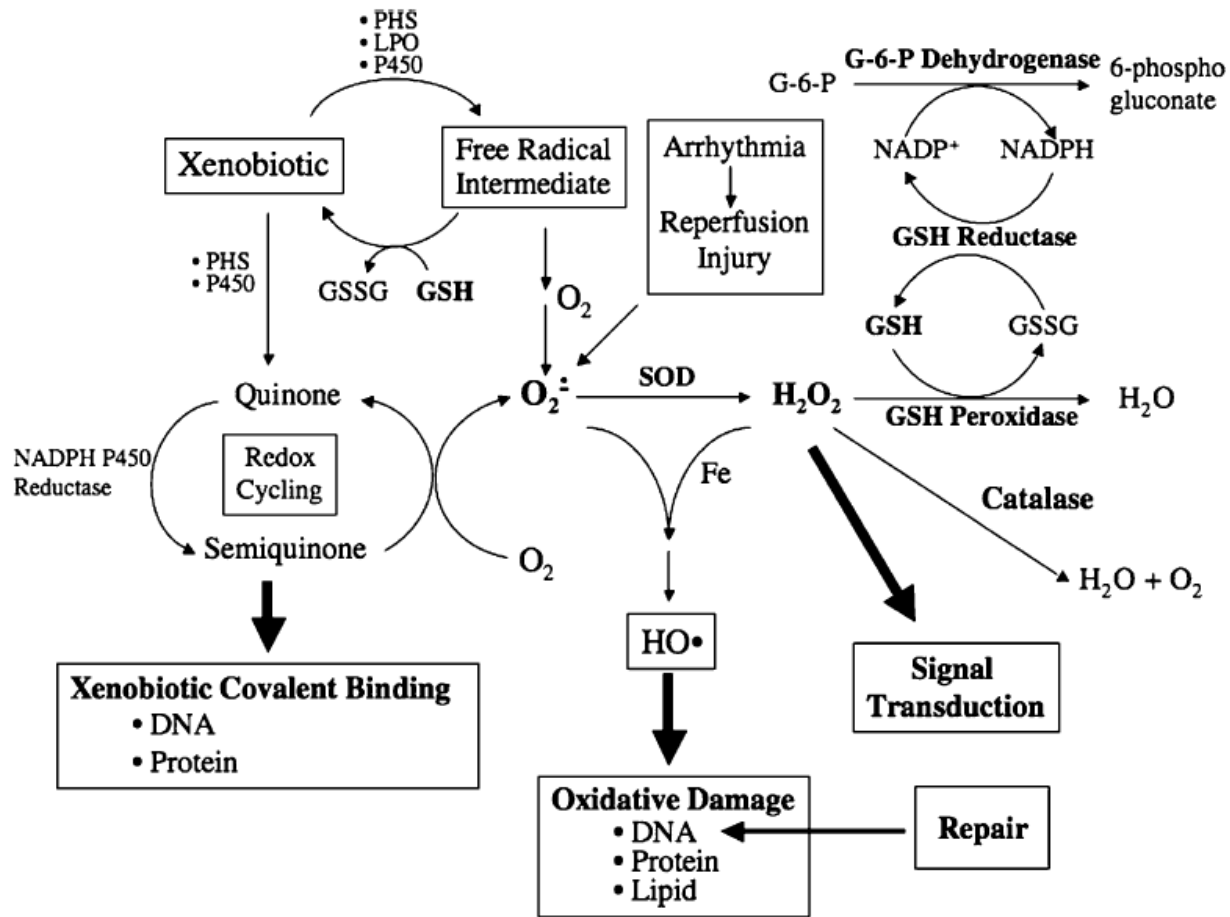
- перекичний радикал  $\text{HO}_2^\bullet$ ,
- перекис водню  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,
- супроксидані он радикал  $\text{HO}_2^\bullet$

- володіють високою реакційною здатністю



**Generation of ROS and antioxidant defense in skin cells.** Normal skin cells generate ROS such as superoxide anion ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  as a result of normal metabolism in minute concentrations. Both  $\text{O}_2^{\bullet-}$  and  $\text{H}_2\text{O}_2$  may be converted to the highly reactive hydroxyl radical ( $\text{OH}^\bullet$ ) by iron ( $\text{Fe}^{2+}$ )-catalyzed Haber-Weiss and Fenton reactions. Similarly, reactive nitrogen species (RNS) are generated as a result of sequential reactions that begin with nitric oxide synthase (NOS)-mediated conversion of arginine to citrulline. In this reaction, NO is generated, which reacts with  $\text{O}_2^{\bullet-}$  to produce peroxynitrite ( $\text{ONOO}^\bullet$ ). Similarly, ROS and RNS can be formed as a result of exposure to environmental agents including chemicals (xenobiotics) and solar UVA and UVB. Many xenobiotics are converted to toxic quinones by the family of functionally related enzymes known as cytochrome P450 (CYP). These quinones are redox-sensitive agents and are reversibly reduced to semiquinones/hydroquinones, which generate  $\text{O}_2^{\bullet-}$ . Both UVA and UVB produce similar free radicals and/or singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ) either directly following interaction with cellular components or in the presence of chemical agents known as photosensitizers. These photoactive chemicals while in their lowest energy or ground state absorb incident radiation (including UVA/UVB), within their absorption spectrum. The energy of the absorbed photon creates an excited state molecule, which is highly unstable under ambient conditions. In returning to the ground state, excited species transfer energy to adjacent intracellular chemical moieties particularly molecular oxygen ( $\text{O}_2$ ) and thereby convert it into ROS. These ROS interact with lipid-rich plasma membranes and initiate a reaction known as lipid peroxidation. Numerous intracellular enzymes serve to degrade these reactive species. Some of these enzymes are specific such as SODs, which dismutate  $\text{O}_2^{\bullet-}$  to  $\text{H}_2\text{O}_2$ , whereas others have overlapping substrate affinities such as catalase and glutathione peroxidases, both of which can degrade  $\text{H}_2\text{O}_2$  to water and  $\text{O}_2$  but glutathione peroxidases also degrade organic peroxides to relatively non-toxic alcoholic species. These enzymes also require GSH during the course of peroxide degradation and convert GSH into its oxidized form, which is recycled by the enzyme glutathione reductase. Similarly, toxic quinones are converted to relatively less toxic hydroquinones by quinone reductases (QR).

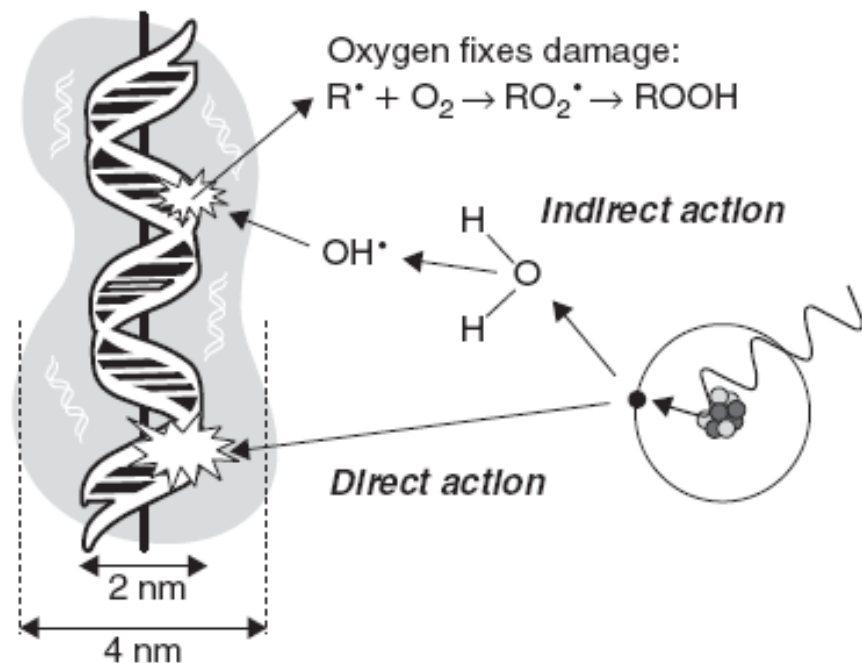




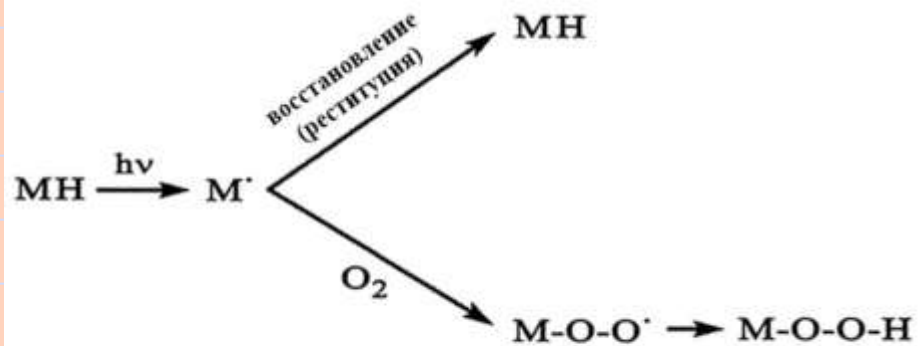
Biochemical pathways for the formation, detoxification and cellular effects of xenobiotic free radical intermediates and ROS. Abbreviations: Fe, iron; GSSG, glutathione disulfide;  $H_2O_2$ , hydrogen peroxide;  $HO^{\bullet}$ , hydroxyl radical;  $NADP^+$ , nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;  $O_2^{\bullet -}$ , superoxide; P450, cytochromes P450 (modified from: Wells *et al.*, *Mutat. Res.* 396, 65–78, 1997).

## Гіпотеза кисневої фіксації :

- Під дією іонізуючого випромінювання формуються **вільні радикали**, які руйнують хімічні зв'язки в біомолекулах. Формуються радикали ( $R^\bullet$ ), які легко реагують з  $O_2$ , утворюючи  **$RO_2^\bullet$** , що перетворюється в  **$ROOH$** .
- $ROOH$**  – стабільна молекула, отже порушення в біомолекулі як би "фіксується" киснем.
- В умовах гіпоксії час існування радикала  $R^\bullet$  більший, і значно більше шансів відновитися до



The oxygen fixation hypothesis. Free radicals produced in DNA by either a direct or indirect action of radiation can be repaired under hypoxia but fixed in the presence of oxygen.

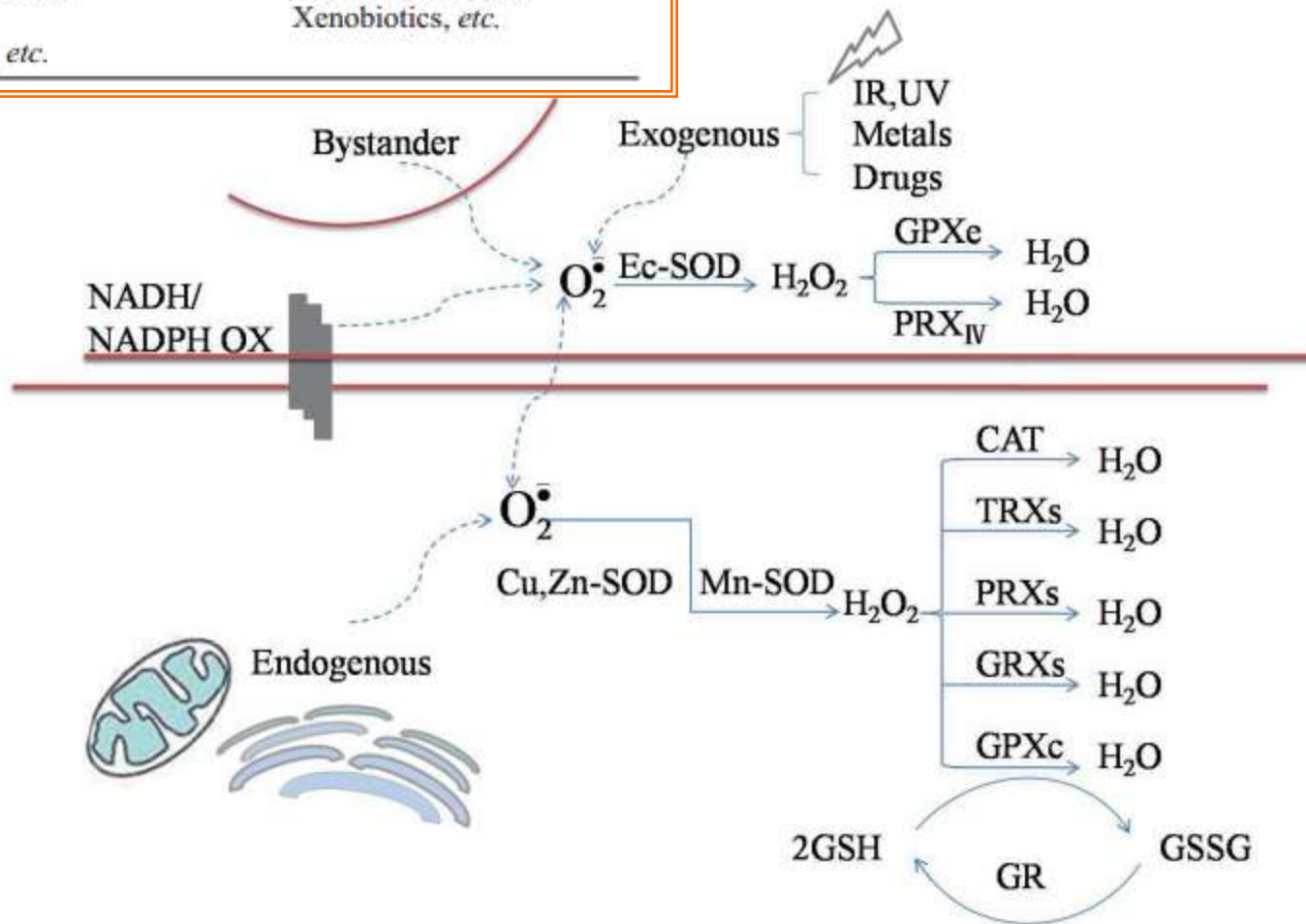


Механизм кислородного эффекта

## Summary of diverse sources of ROS

Endogenous sources	Exogenous sources
NAD(P)H oxidase	Radiations
Xanthine oxidase	Pathogens
P-450 monooxygenases	Metals: Fe, Cu, Zn
Lipoxygenases	Xenobiotics, <i>etc.</i>
Cyclooxygenases, <i>etc.</i>	

## Антиоксидантний захист клітини



**The antioxidant enzymatic defense mechanism naturally occurring in organism.** CAT: catalase; GPXc: classic (intracellular) glutathione peroxidase; GPXe: extracellular glutathione peroxidase; GSH: reduced glutathione; GSSG: oxidized glutathione; GR: glutathione reductase; GRXs: glutaredoxins; PRXs: peroxiredoxins (thioredoxin peroxidase); PRX<sub>IV</sub>: peroxiredoxin IV; TRXs: thioredoxins; NADH/NADPH OX: nicotinamide adenine dinucleotide reduced/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced oxidases; IR: ionizing radiation; UV: ultraviolet.

## Зворотній кисневий ефект

- У розведених водних розчинах переважно спостерігається непряма дія випромінювання, а біомолекули переважно пошкоджуються продуктами радіолізу води:

- У водних розчинах  $O_2$  переважно взаємодіє не з біомолекулами, а з радикалами водню  $H^\bullet$  та з гідратованими електронами  $e^-_{aq}$ .



- Є 2 варіанти розвитку подій:

- 1) коли молекули переважно пошкоджуються  $H^\bullet$  та  $e^-_{aq}$ , кисень  $O_2$  матиме **захисний (зворотній) ефект** за рахунок їх перехоплення,

- 2) коли молекули переважно пошкоджуються  $OH^\bullet$ , то кисень  $O_2$ , перехоплюючи  $H^\bullet$ , зменшуватиме ймовірність їх рекомбінації у воду, тому сприятиме **посиленню радіаційного пошкодження біомолекул**

# Використання кисневого ефекту в радіотерапії пухлин

Радіотерапію (променеви терапію) використовують у випадку лікування 60-70% випадків пухлин. При коректно підбраному лікуванні майже половина з них виліковується.

Насьогодні переважно використовують:

- для дистантного опромінення рентгенівські і  $\gamma$ -апарати (енергія 60-100 кеВ) електронне випромінювання,
- для контактного опромінювання (закриті і відкриті джерела контактного опромінення) – електронне випромінювання (енергія 10-30 МеВ)

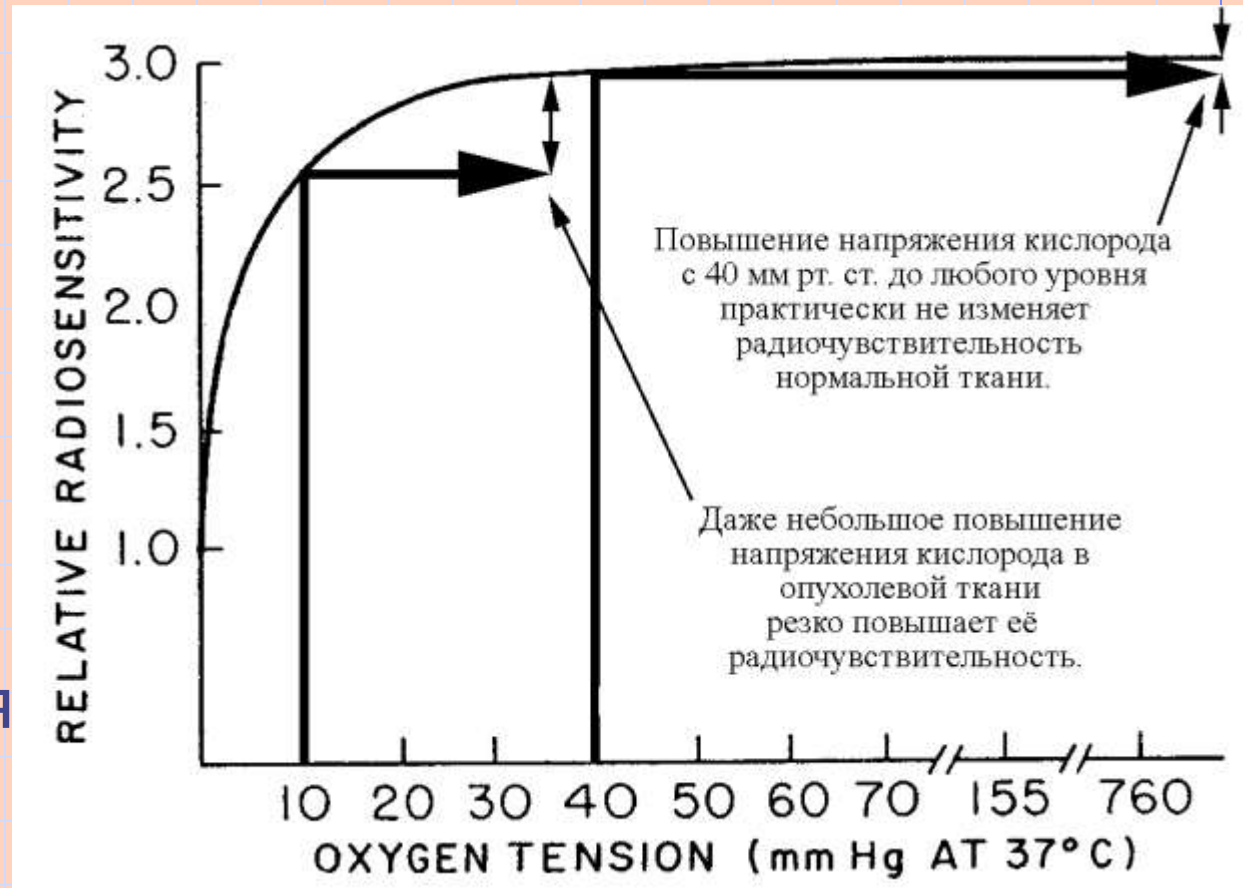
В обох випадках у якості джерела випромінювання переважно використовують радіоактивний ізотоп кобальту ( $^{60}\text{Co}$ )

## Врахування кисневого ефекту при терапії пухлин :

- Тканини пухлин зазвичай гіпоксичні:  $pO_2 = 1-10$  мм рт.ст. (в нормі 20-100 мм рт.ст.)
- Радіорезистентність пухлин обходять декількома шляхами:
- 1) метод гіпербаричної оксигенації (оксибарорадіотерапії),
- 2) метод фракційного опромінення з врахуванням реоксигенації пухлини,
- 3) використання радіосенсибілізаторів гіпоксичних клітин,
- 4) використання випромінювань з високою ЛПЕ (з відсутнім кисневим ефектом)

## метод гіпербаричної оксигенації (оксибарорадіотерапії)

- Пацієнт під час сеансу радіотерапії знаходиться в барокамері та дихає чистим киснем (тиск кисню 2-3 атм.)
- Цей метод є ефективним для терапії пухлин голови і шиї



# Реоксигенація при фракціонованому опроміненні пухлин

Також при радіотерапії пухлин викликають кисневий ефект шляхом **реоксигенації пухлин**.

Відомо, що в пухлині близько 10-15% клітин знаходяться в гіпоксичному стані.

При опроміненні гинуть переважно оксигеновані клітини, але після радіотерапії з часом співвідношення оксигеновані/гіпоксичні клітини в пухлині відновлюється (за рахунок реоксигенації популяції гіпоксичних клітин).

**Таким чином, якщо опромінення (з певними часовими проміжками) повторити декілька десятків разів, можна знищити пухлину цілком.**



# Схема проведення фракціонованого опромінення пухлин із урахуванням реоксигенації

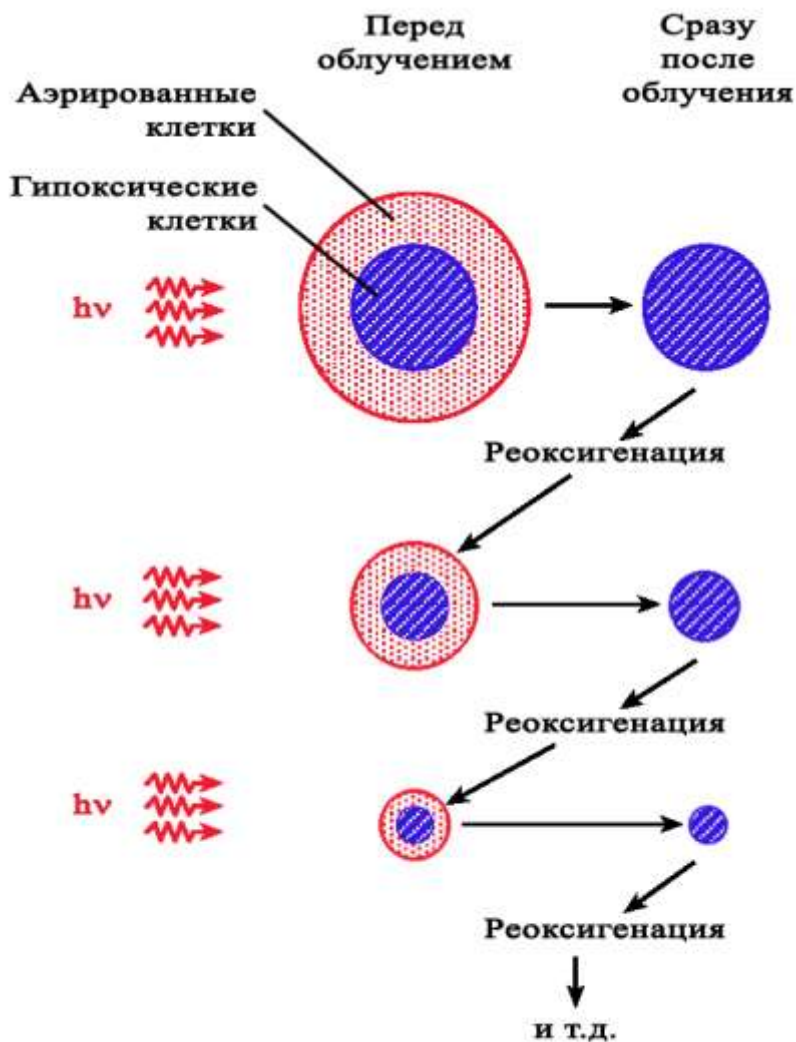


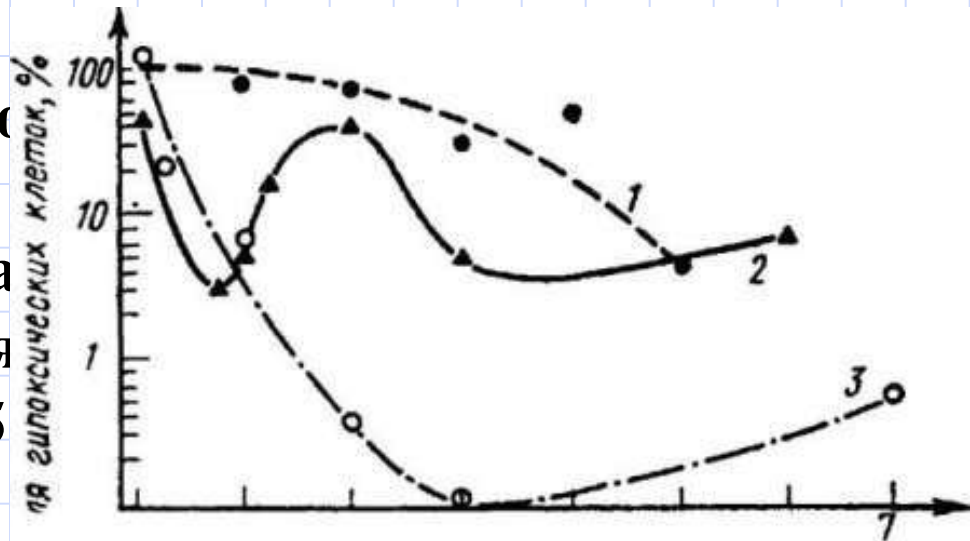
Схема проведения фракционированного облучения опухоли с учетом ее реоксигенации

Стандартні величини фракцій (тобто разових доз) складають від 1,8 до 2 Гр 5 раз в тиждень до досягнення суммарної дози (від 25 до 70-100 Гр). Крім звичайного режиму застосовують мультифракціювання (денне дроблення дози на декілька фракцій, які підводять з інтервалом 4-8-12 годин).

## Час реоксигенації

Головне - вибір оптимального часу між опроміненнями, у середньому це 1-2 д

Найчастіше призначаю щоденне опромінення пухлини в дозі 1.8-2.5 5 разів на тиждень

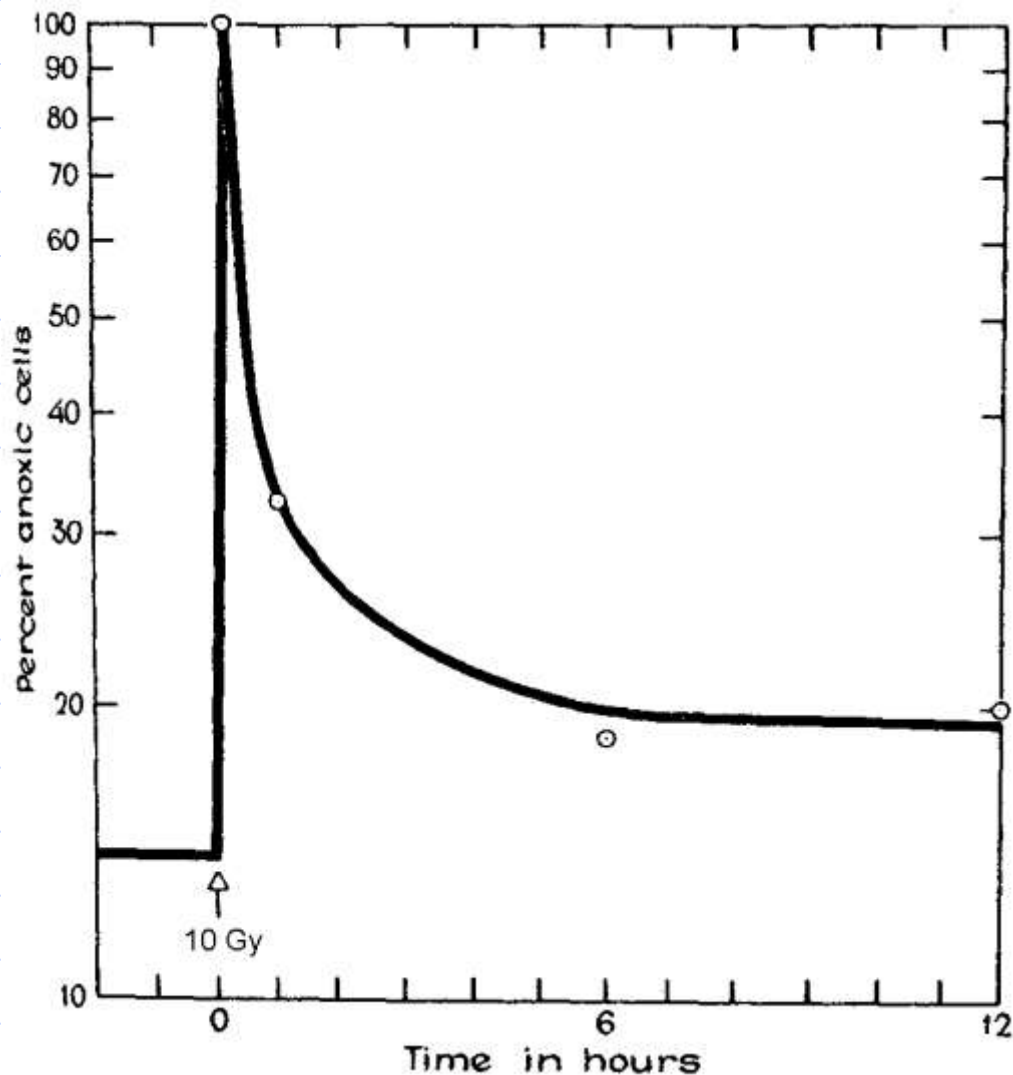


Динамика реоксигенації експериментальних опухолей (по Р. Томпінсону, 1970):

- 1-остеогенная саркома мишей,
- 2- фібросаркома криси,
- 3 – карцинома молочної залози

## Динаміка реоксигенації

Динаміка  
реоксигенації  
клітин саркоми  
миші при  
опроміненні  
рентгеновським  
променем  
(10 Гр)

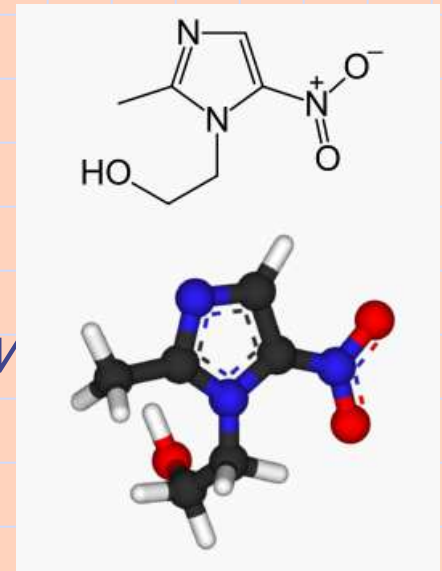


## Радіосенсибілізатори гіпоксичних клітин:

**Радіосенсибілізатори гіпоксичних клітин – це речовини, які здатні вибірково підвищувати радіочутливість гіпоксичних клітин, не впливаючи на радіочутливість нормально оксигінованих клітин.**

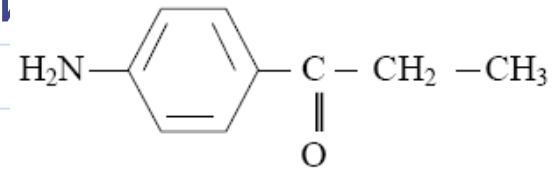
**Метронізадол і його похідні**  
(нітроімідазольні сполуки)

- Недолік – висока токсичність цих речовин

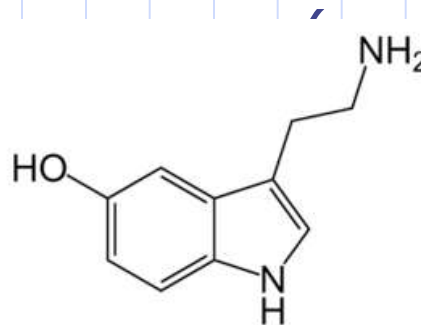


## Фактори, які модулюють кисневий ефект

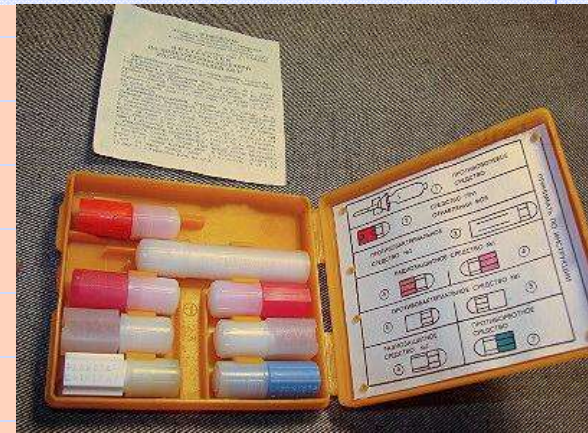
- **Гіпоксія** (за рахунок зниження напруження  $O_2$  у повітрі),
- Зменшення здатності гемоглобіну зв'язувати кисень за рахунок переведення іона  $Fe^{2+}$  в окислену форму  $Fe^{3+}$  (чадний газ  $CO$ , амінопропіофенон)



- Зменшення кровопостачання тканин **судинозвужуючими** (гістамін, еналін, серотонін, гістамін)



# Модифікація радіобіологічних ефектів



1. Природа модифікувальних факторів.
2. Радіопротекторні ефекти.
3. Механізми радіопротекторної дії.
4. Протирадіаційний захист мембран.
5. Радіосенсибілізація.
6. Явища синергізму в дії іонізуючих випромінювань.

Навколишнє середовище діє на організм таким чином, що при одночасній дії його факторів та ІВ може виникати 3 ситуації:

- фізико-хімічний фактор є антагоністом до ІВ, знижуючи (інгібуючи) його біологічну дію,
- фізико-хімічний фактор не впливає на ефект ІВ, таким чином проявляється адитивність їх дії,
- фізико-хімічний фактор посилює (синергіст) дію ІВ, активує його біологічну дію,



## радіопротектори

У тому випадку, коли фізико-хімічні фактори (особливо – хімічні речовини) знижують ефект ІВ, їх використовують в якості **радіопротекторів (радіозахисних засобів)**

Радіопротектори знижують ефективну дозу ІВ.

Їх застосовують за 5-15 хв перед опроміненням (речовини, які застосовують після опромінення – засоби лікування променевої хвороби).

**Радіаційний захист** – це процес послаблення ураження іонізуючим випромінюванням.



## Фактор зменшення дози ІВ

Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – фактор зменшення дози (ФЗД)

$$\text{ФЗД} = D_2/D_1,$$

де  $D_1$  та  $D_2$  – дози радіації, які мають однаковий біологічний ефект:

1 – без радіопротектора,

2 – з радіопротектором.



Пример определения ФУД радиопротекторов по кривым зависимости выживаемости от дозы.

## Фактор зміни логарифма виживаності

Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – фактор зміни логарифма виживаності (ФЗЛ)

$$\text{ФЗЛ} = \ln [ S_2/S_1 ],$$

де  $S_1$  та  $S_2$  – виживаність клітин:

1 – з радіопротектором,

2 – без нього, контроль.

Для радіопротекторів  $\text{ФЗЛ} < 1$



Пример определения ФИЛ радиопротекторов по кривым зависимости выживаемости от дозы.

## Інші кількісні характеристики ефективності радіопротекторів

Кількісна міра ефективності дії радіопротекторів – **коефіцієнт модифікації (КМ)**

$$KM = G_2/G_1,$$

де  $G_1$  та  $G_2$  – питома загибель клітин:

1 – без радіопротектора, контроль,

2 – з радіопротектором.

**Індекс ефекту (ІЕ)**

$$IE = E_1/E_2,$$

де  $E_1$  та  $E_2$  – виживаність клітин:

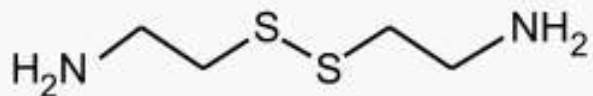
1 – з радіопротектором,

2 – без радіопротектора, контроль.

# Класифікація і характеристики радіопротекторів

- 1 - Ефективні при короточасовому опроміненні значної потужності (діють протягом 15 хв – 3 год),
- 2 - Ефективні при пролонгованому опроміненні невеликої потужності виживаності





## Радіопротектори короткочасової дії

### сіркоазотовмісні радіопротектори цистамін, цистафос, гаммафос, цистеамін

#### ВЖИВАННЯ:

Ці препарати приймають за 40-60 хв до початку дії ;  
їх ефективність зберігається 4-6 год.

#### ФЗД:

ФЗД цистаміну при  $\gamma$ -випромінюванні = 1.5,

ФЗД цистаміну при нейтронному випромінюванні =  
1.1,

ФЗД гаммафосу при  $\gamma$ - нейтронному випр. = 2-2.5,

#### Механізм дії:

- відновлення (донори  $e^-$ ) збуджених біомолекул,
- тимчасове інгібування активних біомолекул (таким чином вони менш пошкоджуються),
- пригнічення вільнорадикальних процесів у ліпідах,
- зв'язують двовалентні іони,
- посилюють відтік лімфи (так краще йде

## Радіопротектори короткочасової дії

### Біогенні аміни

мескамін (синтетичний аналог серотоніну),  
індралін (Б-190-В;  $\alpha$ -адреноміметик), нафтизин,  
препарат «С»

#### Вживання:

препарати екстреної дії, їх використовують за 5-10 хв перед опроміненням; ефективність утримується протягом 1 год.

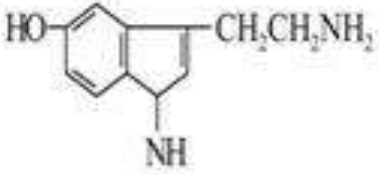
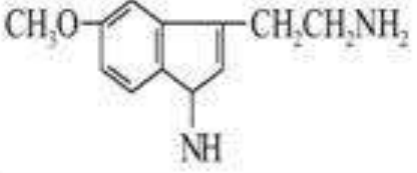
#### ФЗД:

ФЗД при  $\gamma$ -нейтронному випр. = 1.3-1.5,

#### Механізм дії:

- спричиняють спазм судин, таким чином викликають гіпоксію (знижують ризик хромосомних аберацій)

Таблица 1. Некоторые эффективные радиопротекторы

Препарат	Химическая формула	Эффективные дозы* (внутрибрюшинно, мг/кг)
<b>Меркаптоалкиламины</b>		
$\beta$ -Меркаптоэтиламин (цистеамин, меркамин, МЭА)	$\text{SH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	120–150
Дисульфид $\beta$ -меркаптоэтиламина (цистамин)	$\begin{array}{c} \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \\   \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$	150–180
$\beta$ -Аминоэтилизотиуроний (АЭТ)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	200–250
2,3-Аминопропил, аминоэтилтиофосфат (гаммафос, WR 2721)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{=O} \\ \text{ONa} \end{array}$	300–400
<b>Индолилалкиламины</b>		
5-Окситриптамиин (серотонин, 5-ОТ)		10–60
5-Метокситриптамиин (мексамин, 5-МОТ)		10–60

\*Опыты проводили на лабораторных мышах и крысах.

## Радіопротектори пролонгованої дії

### Препарати з естрогенною активністю диетилстильбестрол (ДЕС або РДД)

#### ВЖИВАННЯ:

препарати пролонгованої дії, їх використовують за 1-2 доби перед опроміненням; ефективність утримується протягом 10-14 діб.

#### ФЗД:

ФЗД при  $\gamma$ -нейтронному випр. = 1.2-1.3,

#### Механізм дії:

- спричиняють явище гіперестрогенізму і, як наслідок:
- гальмують проліферативну активність кісткового мозку (захист процесів гемопоезу);
- посилюють лімфотік (покращення виведення радіотоксинів);
- Активують роботу щитоподібної залози і наднирників (як наслідок – активують процеси репарації).



## Радіопротектори пролонгованої дії

### Полісахариди, нуклеїнові кислоти, синтетичні полімери

#### Вживання:

препарати пролонгованої дії.

#### Механізм дії:

- Стимулюють синтез нуклеїнових кислот,
- Стимулюють проліферацію, транспортування до вражених кровотворних органів та приживання там молодих клітин кісткового мозку,

# Біологічні методи профілактики радіаційних вражень

## *Забезпечують пролонговане підвищення радіорезистентності організму*

### 1 група:

**адаптогени рослинного походження (екстракт  
елеутерокока, настійка лимонника, настійка  
женьшеню)**

**Вживають за 10 (оптимально – 20) діб до дії ІВ (по 20-30  
крапель за 30 хв до вживання їжі)**

### Механізм дії:

- **підвищують резистентність організму до дії багатьох  
шкідливих факторів**

### 2 група:

**вітамінні та полівітамінні комплекси**

**Вживають за 5 діб до дії ІВ (2 рази на добу після  
вживання їжі)**

# Біологічні методи профілактики радіаційних вражень

## 3 група:

**метаболіти** – модифікатори обміну речовин  
(препарат бурштинової кислоти)

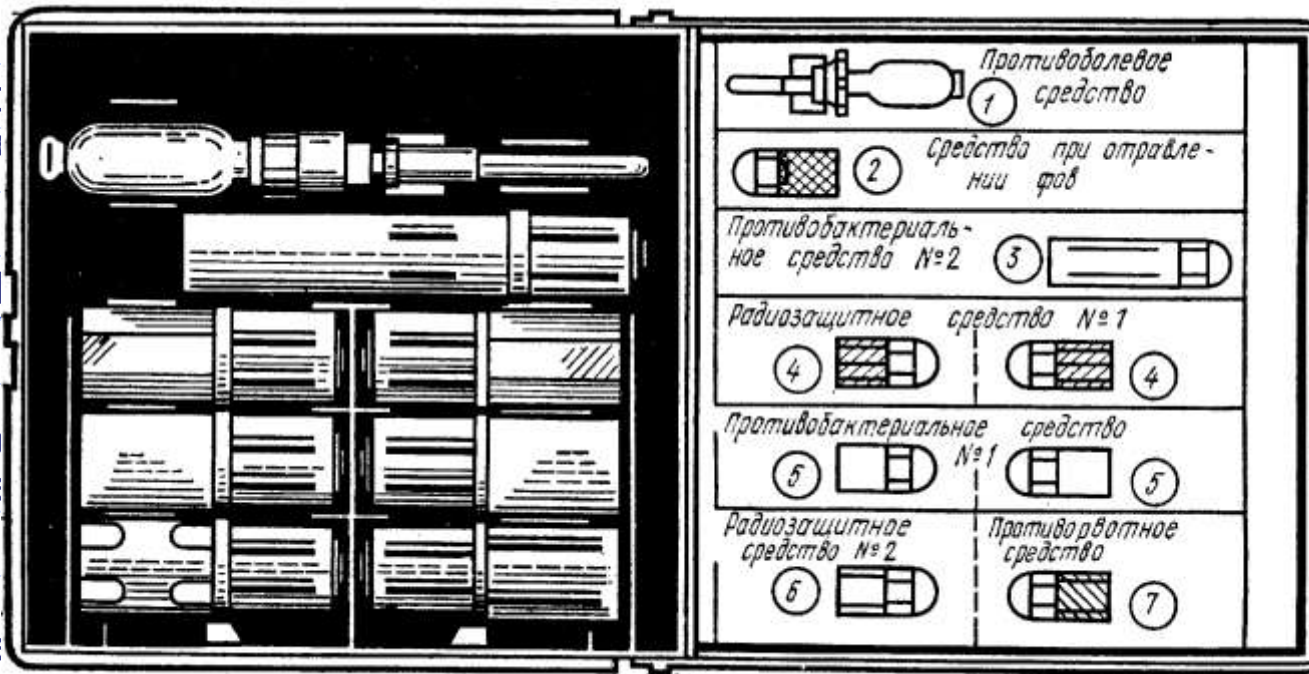
Вживають протягом всього періоду дії ІВ (2 рази на добу до вживання їжі)

## 4 група:

**антиоксиданти** (токоферол, піридоксин,  
рибоксин, аскорбінова кислота)

Вживають протягом всього періоду дії ІВ (2 рази на добу за звичайною схемою)

Гнездо  
сл  
Ср  
отр  
ле  
Пр  
гне  
Проти  
гне



вом. Его

ескими  
зуглый

щается в

одится в

**Радиозащитное средство № 1 (цистамин)** размещено в гнезде 4 в двух восьмигранных пеналах розового цвета по 6 таблеток в каждом. Этот препарат принимают при угрозе облучения - 6 таблеток за один прием. При новой угрозе облучения, но не ранее чем через 4-5 часов после первого приема, рекомендуется принять еще 6 таблеток.

**Радиозащитное средство №2 (калий йодид - 10 таблеток)** помещается в гнезде 6 в четырехгранном пенале белого цвета. Принимать его нужно по одной таблетке ежедневно в течение 10 дней после выпадения радиоактивных осадков, особенно при употреблении в пищу свежего не консервированного молока. В первую очередь препарат дают детям по одной таблетке.

**Противорвотное средство (этаперазин - 5 таблеток)** находится в гнезде 7 в круглом пенале голубого цвета. Сразу после облучения, а также при появлении тошноты после ушиба головы рекомендуется принять одну таблетку.

# Посилення при дії випромінювань

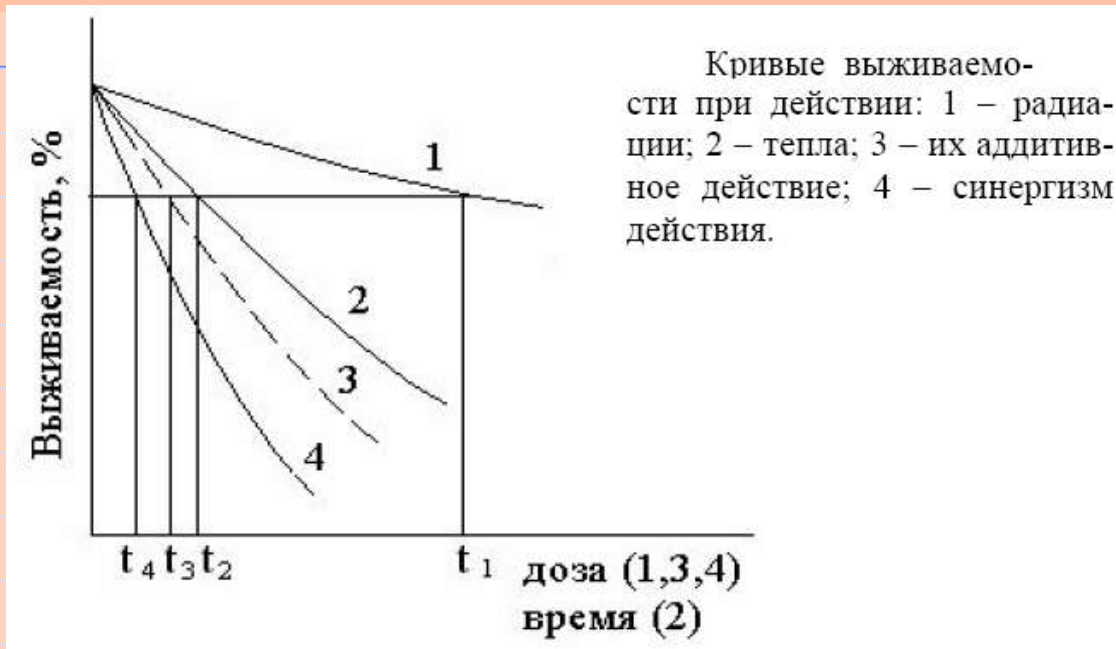
## Посилення дії ІВ можна індукувати 2 шляхами :

- коли фізико-хімічний фактор (хімічні мутагени, тепло, канцерогени, ультразвук тощо) діє аналогічно до ІВ, то комбінування ІВ з ними призводить не до адитивного, а до **синергічного ефекту**,
- коли фізико-хімічний фактор (температура – терморадіаційна терапія пухлин і стерилізація продуктів харчування) сам по собі не здатний викликати ефекти, але при комбінованій дії спричиняє **потенціювання (сенсibiliзацію)**

## Способи радіосенсибілізації

- зменшення власних захисних ресурсів клітин і організмів,
- пригнічення репараційних процесів,
- створення для опромінених об'єктів несприятливих умов для існування

# Коефіцієнт синергетичного посилення



коэффициент синергического усиления

$$k = \frac{t_3}{t_4},$$

t<sub>3</sub>, в свою очередь, равен:

$$t_3 = t_1 t_2 / (t_1 + t_2),$$

где средние инактивирующие времена воздействия отдельного применения ионизирующего излучения - t<sub>1</sub>; гипертермии - t<sub>2</sub>; аддитивном их действии - t<sub>3</sub>; синергизме действия - t<sub>4</sub>.

## Радіосенсибілізатори при радіотерапії пухлин

- **антиметаболіти**, які включаються в молекули ДНК та посилюють їх пошкодження (напр., 5-фторурацил);
- **інгібітори синтеза ДНК** (напр., оксисечовина);
- специфічні **інгібітори синтеза белку** (напр., актиноміцин D).
- **Терморадіотерапія** базується на вибірковій протипухлинній дії гіпертермії (внаслідок недостатнього кровотоку в пухлинах тепло з них відподиться повільно). Ефект гіпертермії вищий при комбінуванні зі штучною гіперглікемією: термочутливість пухлин при цьому зростає за рахунок зниження



# Суммарная реакция

# Фактор



Схема проявления суммарной реакции при комбинированном действии радиации, химических и физических факторов.

## Радіопротекторні ефекти алкоголю:

- Гіпотетично: етанол, цукри (глюкоза, фруктоза) легко окислюються, призводячи до зниження рівня  $O_2$ ,
- Експерименти на лабораторних тваринах показали, що вживання етанолу одноразово у високій дозі за 1 годину до потужного опромінення має радіопротекторну дію,
- Корекція променевого ураження: вживання етанолу в незначній кількості на 2 добу (лише!) після опромінення,
- Застосування етанолу (транквілізуюча доза 2,25 г/кг ваги) протягом 15 діб до опромінення та 15 діб після опромінення значно знизило загибель лабораторних тварин.

## Вплив сумісної дії алкоголю та випромінювання на структури мозку :

Окремо застосування алкоголю в порогових (0,28 г/кг ваги) і транквілізуючих дозах (2,25 г/кг ваги) призводило до появи ефектів (ефекти змінювались пропорційно до дози етанолу), схожих на променеве враження мозку

Застосування алкоголю до опромінювання не змінювало (порогова доза) або синергічно посилювало (транквілізуюча доза) дію опромінення

Використання алкоголю призводило до гіпергідратації мозкових структур, посилювало пошкоджуючу дію ІВ (гама-випромінювання)

Таким чином, алкоголь не можна застосовувати ні для профілактики, ні для лікування променевого

## Хронічна дія алкоголю в умовах опромінення:

У випадку хронічного опромінення в малих дозах при вживанні етанолу проявлявся (переважав) ефект етанолу,

Дози 0,28 та 2,25 мг/кг ваги етанолу проявляли радіопротекторну дію на клітини слизової оболонки кишечника

Внутрішні органи можна поділити на 2 групи:

- 1 — мозок, легені, нирки, статеві залози, судини внутрішніх органів — прогресивний розвиток виключно патологічних змін,
- 2 — печінка, серце, шлунок, кишечник, підшлункова залоза, наднирники, селезінка — реакція має двостадійну динаміку: перші 6 місяців активація роботи органів, потім — її пригнічення (гіпофункція) і дистрофія.

# Ймовірні механізми посилення алкоголем патологічної дії іонізуючих випромінювань

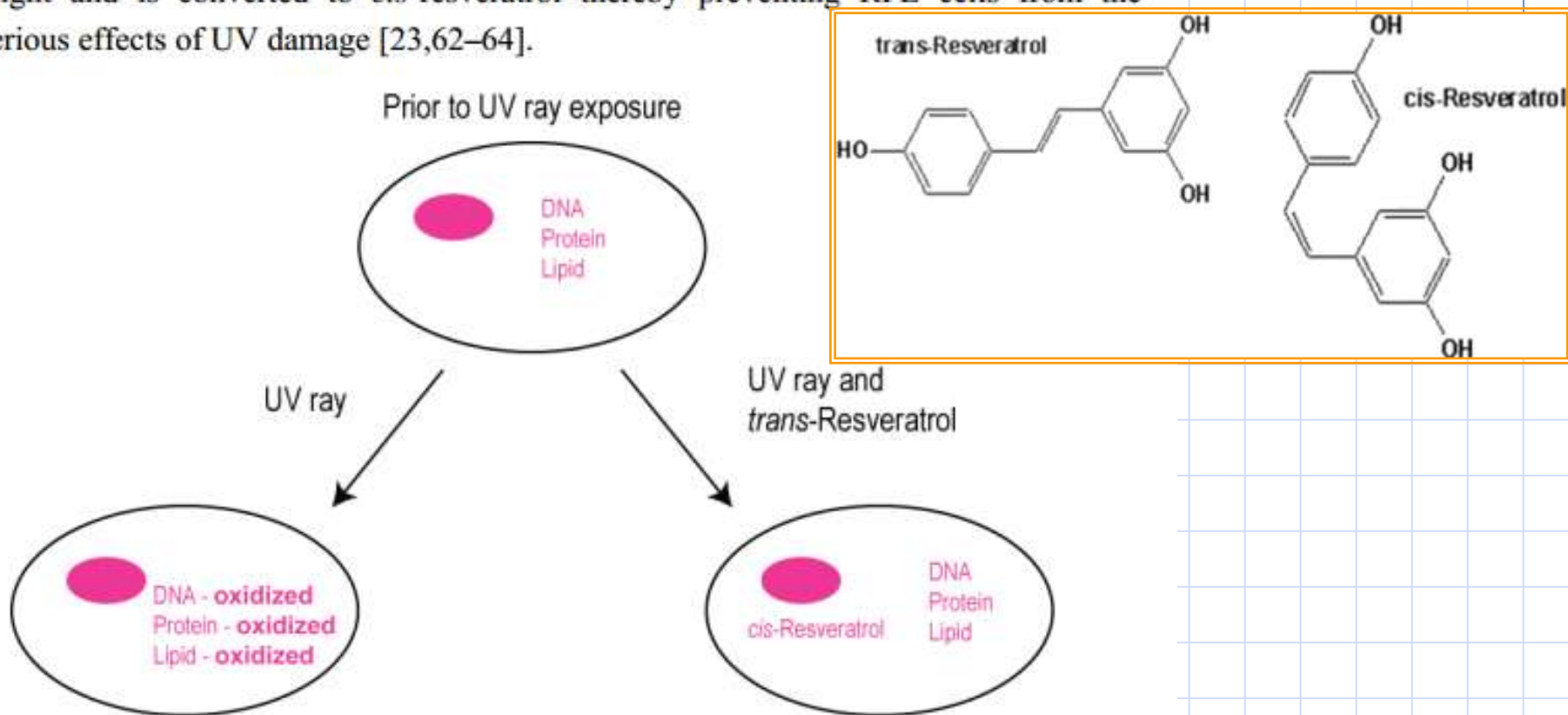
Сам по собі етанол не має канцерогенного впливу, але на його фоні ймовірність розвитку радіаційно-індукованих пухлин зростає за рахунок порушень з боку імунної системи.

## Дія етанолу на імунну систему має 2 фази:

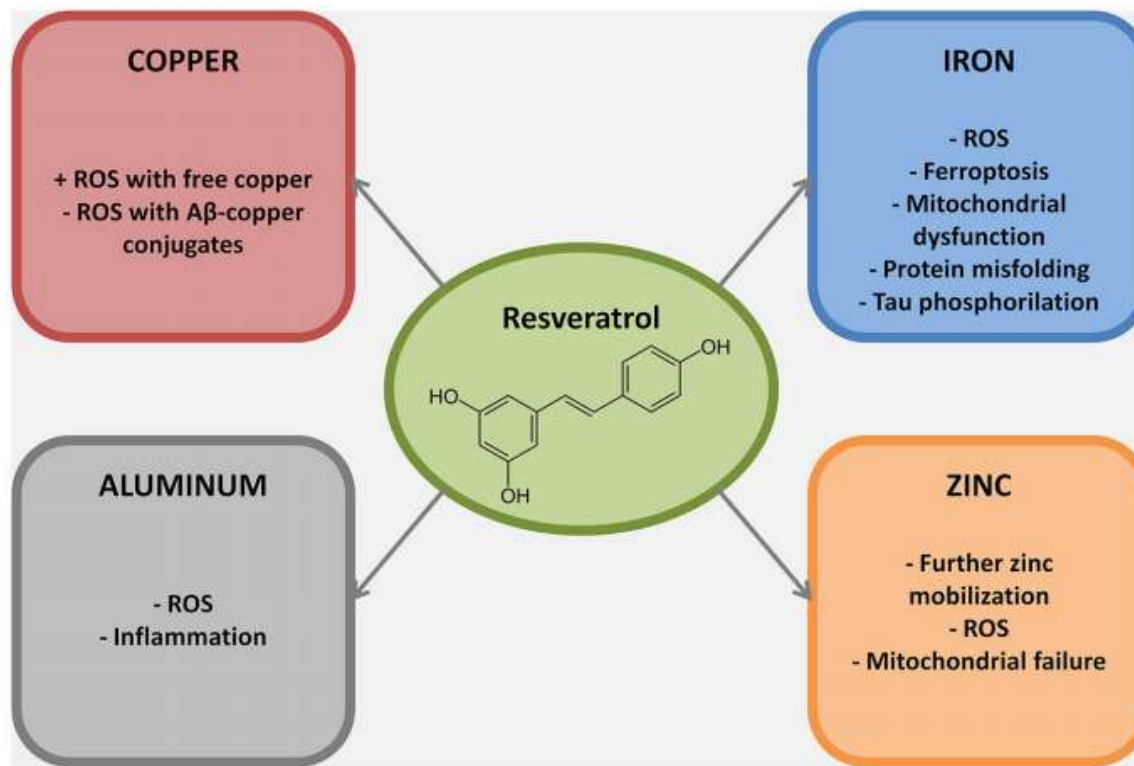
- 1 (короткочасова)** — початково при помірному вживанні алкоголю спостерігається активація природнього імунітету (посилення фагоцитарної активності, збільшення кількості В-лімфоцитів),
- 2 (хронічна)** — стійке пригнічення природнього імунітету (зниження активності Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів). За цих умов збільшується ймовірність аутоімунних реакцій (зазвичай у алкоголіків підвищений рівень аутоантитіл до власних специфічних білків-антигенів клітин мозку, печінки, тощо).

# Ресвератрол як перспективний модифікатор радіобіологічних ефектів

**Figure 3. Resveratrol protects RPE cells from UV damage.** *Trans*-resveratrol absorbs UV light and is converted to *cis*-resveratrol thereby preventing RPE cells from the deleterious effects of UV damage [23,62–64].



# Ресвератрол і хвороба Альцгеймера



**FIGURE 2 | Metal ions dyshomeostasis is closely related to different hallmarks of AD pathogenesis, mainly protein misfolding, ROS production, mitochondrial failure and inflammation.** In this figure the

mechanisms through which resveratrol exert its neuroprotective role against selected metal ions are reported. Of note, most of the resveratrol beneficial effects against metal ion dyshomeostasis belong to its scavenging properties.

# Ресвератрол і серцево-судинні патології

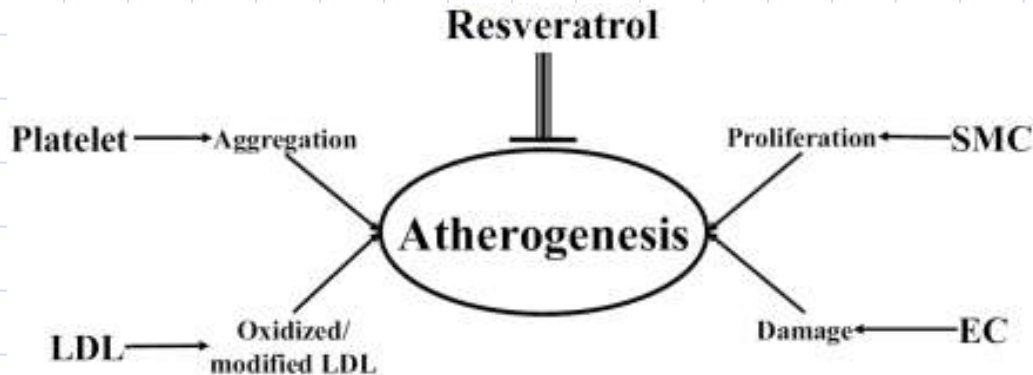
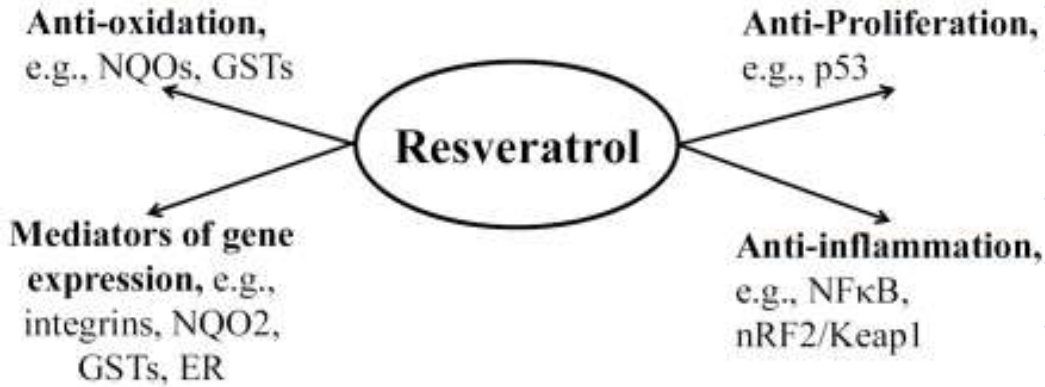
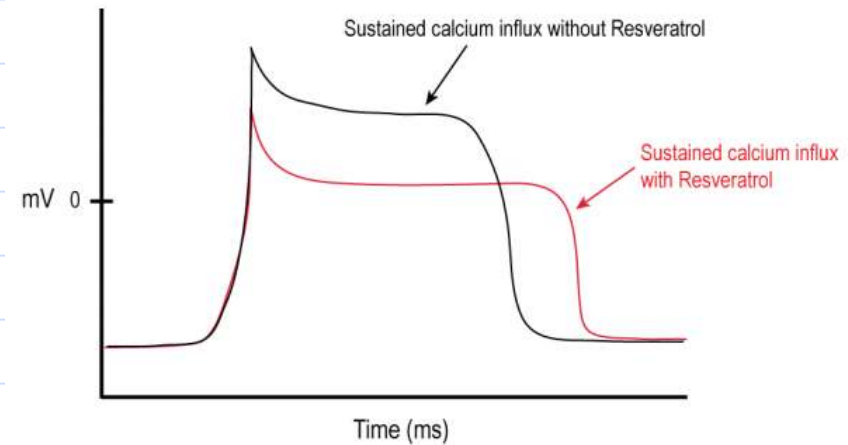
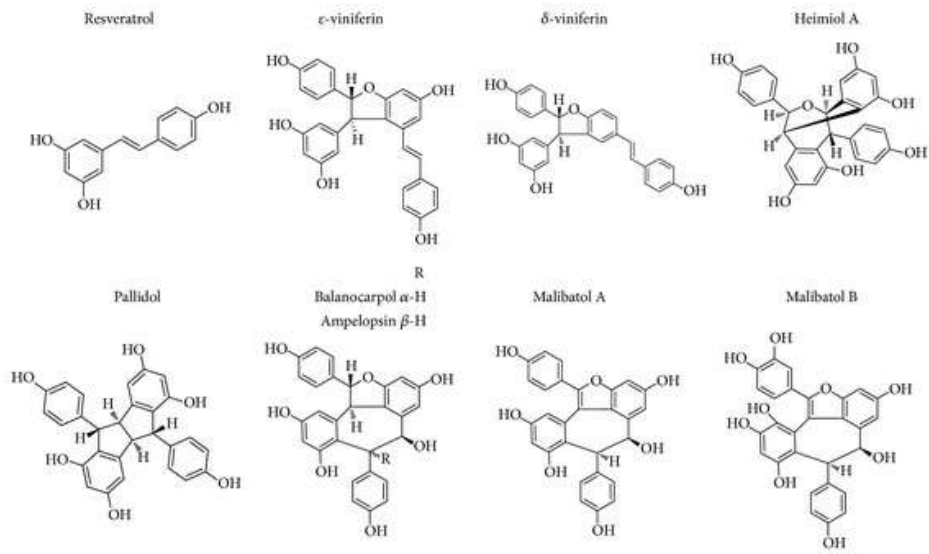


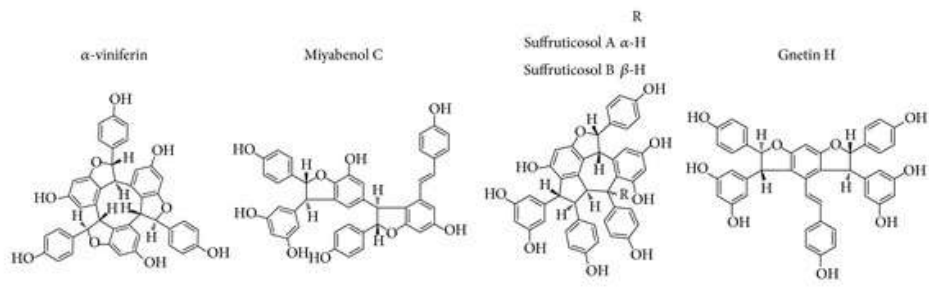
Figure 1. Resveratrol's mechanism of action in excitable cells. Resveratrol lowers the threshold and increases the duration of calcium influx in excitable cells [16,17].



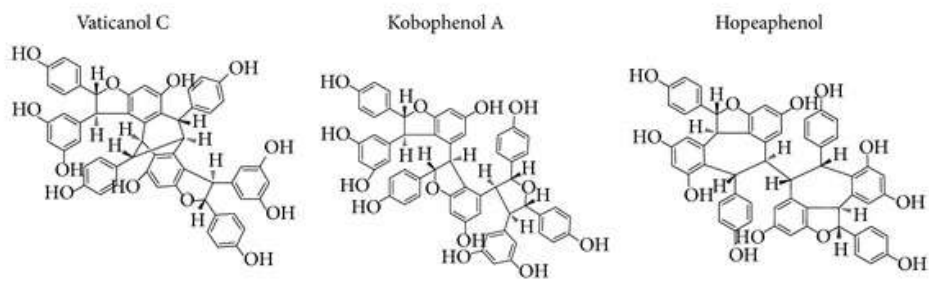




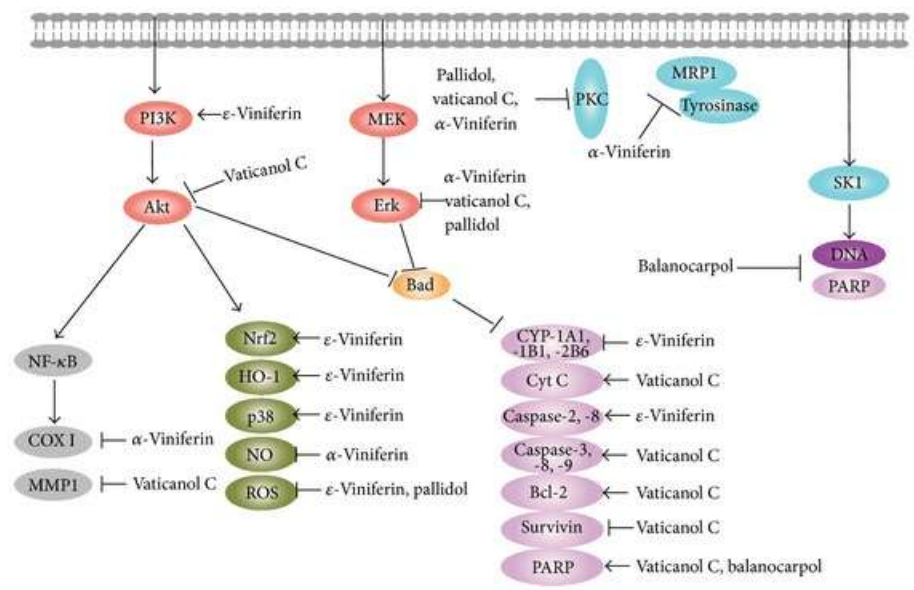
(a)



(b)



(c)



**Table 1. Summary of Significant Alterations in the Level of Cellular Molecules and Events by the Combined Effect of Resveratrol (RSV) and Ionizing Radiation (IR) in Different Cancers**

Type of cancer/ cancer cell lines	Concentration of resveratrol	Dose of radiation	Anti-	Pro-	Anti-	Pro-	Other relevant molecular events
			proliferative molecules		apoptotic molecules		
<b>Brain cancer:</b> i) Cancer stem-like cells (CSC) from medulloblastoma tissue of patients; ii) CD133 <sup>+</sup> TIC <sup>+</sup> from glioblastoma multiforme (GBM) patients	100 $\mu$ M	2 Gy					Reduction in cell viability; inhibition of tumour colony formation
	100 $\mu$ M	2 Gy		Reduction in cyclin D1	Reduction in survivin	Elevation of caspase-3 activity	Inhibition of self-renewal and tumorigenic capacity; Induction of apoptosis; inhibition of IL-6 <sup>+</sup> and STAT3 <sup>+</sup> ; Reduction in c-Myc and Cox-2 <sup>+</sup> protein; decrease cancer stemness; decrease in tumour volume and increase survival in GBM-CD133 <sup>+</sup> xenotransplanted mice
Human leukemia cell line, EOL-1, derived from patient with eosinophilic leukemia	50 and 100 $\mu$ M	8 Gy					Decrease cell proliferation; increase apoptosis and necrosis
<b>Prostate cancer:</b> i) Human prostate cancer cell line (DU145); ii) Human prostate cell line (PC3, 22RV1); iii) Human prostate cancer (PC-3 cells)	0.5-32 $\mu$ M	0.5-2.0 Gy					Induction of endogenous ceramide synthesis; decrease cell viability
	5 $\mu$ M	2 Gy	✓		Induction of caspase-3 cleavage		Reduce cell survival; G1/S arrest; enhance nuclear aberrations; inhibition of Akt <sup>+</sup> phosphorylation; enhance AMPK <sup>+</sup> phosphorylation; enhance ATM <sup>+</sup> and histone H2Ax phosphorylation
	50 $\mu$ M	8 Gy		Reduction in cyclin B, cyclin D and cdk2	Increase expression of Bcl-2 <sup>+</sup>	Increase caspase-3 activity; increase expression of Fas and TRAIL-R1	Inhibition of cell proliferation and survival; reduction in PCNA <sup>+</sup> cells; increase apoptosis; increase p-H2A.X
<b>Skin cancer:</b> i) Human melanoma cell lines (LU1205 and WM35); mouse melanoma line (SW1); ii) Mouse melanoma (B16F10 cells); iii) Melanoma (SK-Mel-5 and HTB-65 cells)	25-100 $\mu$ M	2.5-5 Gy			Suppression in the level of cFLIP <sup>+</sup> and Bcl-xL <sup>+</sup>	Increase expression of TRAIL-R	Reduction in cell viability in SW1, WM35; enhance apoptosis in SW1;
	0, 10, 20 $\mu$ M	5 Gy					Decrease cell viability; enhance apoptosis
	50 $\mu$ M	4 Gy	✓	Reduction in expression of cyclin B, cyclin D, cdk2 and cdk4 mRNA and the corresponding protein	Decrease in FLIP, Bcl-2, survivin mRNA expression; decrease IHC <sup>+</sup> staining of FLIP and survivin	Increase in Fas mRNA expression; Increase in caspase-3 activity	Inhibition of cell growth; reduction in PCNA; increase apoptosis
Mouse colon carcinoma (CT26 cells)	20 $\mu$ M	15 Gy			Reduction in Bcl-2 protein; enhance cleavage of procaspase-3	Increase in Bid <sup>+</sup> cleavage; increase in cleaved poly (ADP-ribose) polymerase products;	Decrease cell viability; decrease GSH <sup>+</sup> ; increase in ROS <sup>+</sup>
<b>Brain cancer:</b> i) Human patients of breast cancer; ii) Human adenocarcinoma (MCF-7) breast cancer cells	✓	✓					Reduction in acute dermal toxicity; improvement in absolute risk reduction, relative risk and odds ratio
	100 $\mu$ M	4 Gy					Inhibition of NF $\kappa$ B <sup>+</sup> -DNA binding activity; reverse the p50/p65 nuclear translocation; inhibition of I $\kappa$ B <sup>+</sup> phosphorylation; suppression of 53 IR-induced NF $\kappa$ B signal transduction genes; enhance cell death
Hepatoma (HepG2 cells)	150 $\mu$ M	3 Gy					Suppression of MN <sup>+</sup> formation in hypoxic cells; enhance expression of SirT1 <sup>+</sup> protein; decrease in c-Myc protein expression

<sup>+</sup>Dietary supplements based on RSV, lycopene, vitamin C and anthocyanins (Ixor<sup>®</sup>) (2 tablets/day); <sup>†</sup>Adjuvant radiation treatment (50 Gy to the whole breast, plus 10 Gy to original tumor site); <sup>‡</sup>Enhance expression of p53, p21<sup>+/+</sup> and p27<sup>+/+</sup>; <sup>§</sup>Increase mRNA expression of p15, p21 and p53; decrease p18; increase immunostaining of p21 and p53; increase p21 and p53 proteins; <sup>¶</sup>Increase expression of p27 and p53 mRNA and the corresponding protein; <sup>¶¶</sup>TIC: Tumor initiating cells; <sup>¶¶¶</sup>IL-6: Interleukin-6; <sup>¶¶¶¶</sup>STAT3: Signal transducer and activator of transcription; <sup>¶¶¶¶¶</sup>Cox-2: Cytochrome oxidase 2; <sup>¶¶¶¶¶¶</sup>AKT: Serine-threonine kinase; <sup>¶¶¶¶¶¶¶</sup>AMPK: AMP-activated protein kinase; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>p21<sup>+/+</sup> and <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>p27kip1: Cyclin-dependent kinase inhibitors; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>ATM: ataxia telangiectasia mutated; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Bcl-2: B-cell lymphoma-2; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>PCNA: proliferating cell nuclear antigen; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>FLIP: FLICE (FADD-like IL-1 $\beta$ -converting enzyme)-inhibitory protein; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>IHC: Immunohistochemistry; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Bid: A death agonist member of the Bcl-2/Bcl-xL

## 6.9. Модификаторы лучевого поражения

Модификаторами лучевого поражения называются факторы физической и химической природы, изменяющие реакцию организма на облучение. По знаку воздействия различают радиопротекторы и радиосенсибилизаторы, соответственно ослабляющие и усиливающие лучевую реакцию. По времени воздействия модификаторы могут быть профилактическими (эффективны до облучения) и терапевтическими (эффективны после облучения).

Для количественной характеристики действия модификаторов используют фактор изменения дозы (ФИД), который рассчитывают как отношение дозы излучения, вызывающей определенный радиобиологический эффект, к дозе излучения с модификатором, вызывающей такой же эффект. Для радиопротекторов -  $ФИД < 1$ , для радиосенсибилизаторов  $ФИД > 1$ . Для радиопротекторов используют также коэффициент защиты ( $K_3$ ), равный отношению степени радиобиологического эффекта при наличии радиопротектора и без него при одинаковой дозе облучения. Фактор уменьшения дозы (ФУД) является величиной, обратной ФИД (для радиопротекторов). Для определения указанных параметров используют различные радиобиологические эффекты: выживаемость ( $D_{50}$ ,  $D_{37}$ ,  $D_0$ ), количество одно- и двунитевых разрывов ДНК, выход мутаций, хромосомных aberrаций, опухолей, изменения радиочувствительных ферментов, мембранных процессов, поведенческих реакций, количество и характер эмбриональных нарушений и т. п. Таким образом, модификаторы оказывают свое влияние на разных уровнях биологической организации - от молекулярного до организменного.

Механизмы действия химических модификаторов - изменение выходов первичных радиационно-химических реакций, свободных радикалов, перекисей и других продуктов радиолитиза, влияние на процессы репарации, на сублетальные и потенциально летальные повреждения клеток. Для радиопротекторов существенным является повышение эндогенного фона радиорезистентности (тиолы, катехоламины), стабильности и функциональной активности мембранных структур клетки, регулирующих и управляющих систем (ЦНС, гипофизарно-адреналовая система, система циклических нуклеотидов). Одним из важных путей повышения общей радиорезистентности является использование адаптогенов естественного происхождения (см. Радиопротекторы). Помимо общих для многих организмов соединений с радиопротекторными свойствами (тиолы, некоторые ароматические аминокислоты, нуклеотиды, дикарбоновые кислоты (сукцинат, малат), аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, бета-каротин, ферменты супероксиддисмутаза, каталаза и др.) специфичными для растений являются синаптин (из крестоцветных), полифенолы, ионы металлов (железо, кальций, магний), микроэлементы (цинк, бор, марганец, кобальт, молибден и др.).

Радиосенсибилизаторы конкурируют с естественными радиопротекторными тиоловыми соединениями, активируют малоактивные радикалы, нарушают рекомбинацию свободных радикалов, усиливают повреждение биомембран. Общим для многих из них является выраженная электронноакцепторная активность. Известны радиосенсибилизирующие свойства кислорода ("кислородный эффект"), монооксида азота (NO), блокаторов SH-групп N-этилмалеимида, мизонидазола, метронидазола. Последние два вещества привлекают внимание как средства повышения радиочувствительности опухолей. Мизонидазол подавляет репарацию потенциально летальных повреждений (двунитевых разрывов ДНК). Известными ингибиторами репарации ДНК являются кофеин, актиномицин D, бромдезоксигуанидин. Усиливают лучевое поражение ингибиторы и разобщители окислительного фосфорилирования (цианид, 2,4-динитрофенол и др.). К веществам, усиливающим радиационное повреждение ДНК, относится гидроксимасляная кислота



