

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЕКОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет природоохоронний
Кафедра загальної та теоретичної фізики

Бакалаврська кваліфікаційна робота

на тему: Детектування домішок з малими концентраціями в екологічних матрицях

Виконав студент 4 року навчання
групи ПЕ-44 (радіо)
Напряму підготовки 6.040106
«Екологія, охорона навколишнього
середовища та збалансован
природокористування»
Шалоумов Юрій Миколайович

Керівник д.ф-м. н., професор
Герасимов Олег Іванович

Рецензент док.тех.наук проф.
Скалозубов Володимир Іванович

Одеса 2019

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЕКОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет природоохоронний

Кафедра загальної та теоретичної фізики

Рівень вищої освіти бакалавр

Спеціальність Напрямок підготовки 6.040106 «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування»

(шифр і назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри загальної та теоретичної фізики Герасимов О.І.

“18” травня 2019 року

ЗАВДАННЯ
НА БАКАЛАВРСЬКУ КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Шалоумову Юрію Миколайовичу

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Детектування домішок з малими концентраціями в екологічних матриця

керівник роботи Герасимов Олег Іванович д.ф-м.н, проф.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від “7” грудня 2018 року
№ 343 – «С»

2. Строк подання студентом роботи 08.06.2019р.

3. Вихідні дані до роботи _____

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) _____

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) _____

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
	Немає		

7. Дата видачі завдання _____ 18.04.2019 р. _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів роботи	Оцінка виконання етапу	
			у %	за 4-х бальною шкалою
1	Огляд новітніх літературних джерел за темою дипломного проекту	18.04.19 –	90	5
		29.04.19		
2	Узагальнення основних теоретичних положень проекту	30.04.19 -	90	5
		12.05.19		
3	Рубіжна атестація	13.05.19-	90	5
		19.05.19		
4	Узагальнення отриманих результатів. Оформлення електронної версії роботи. Перевірка на плагіат. Складання протоколу та авторського договору	27.05.19 -	90	5
		04.06.19		
5	Підготовка паперової версії і презентаційного матеріалу до процедури предзахисту. Внесення коректив. Рецензування роботи. Підготовка до публічного захисту.	05.06.19	90	5
		08.06.19		
	Інтегральна оцінка виконання етапів календарного плану (як середня по етапам)		90	5

Студент _____ **Шалоумов Ю. М.**
(підпис) (прізвище та ініціали)Керівник роботи _____ **Герасимов О.І.**
(підпис) (прізвище та ініціали)

АНОТАЦІЯ

«Детектування домішок з малими концентраціями в екологічних матрицях»

Мета кваліфікаційної бакалаврської роботи – є опис домішок з малими концентраціями в екологічних матрицях.

Задачею бакалаврської кваліфікаційної роботи є:

- Проаналізування моделей та типів дифузійної кінетики;
- детальна характеристика ґраткової моделі переносу у складених матрицях;
- визначення фрактальної розмірності деяких типових фізичних об'єктів навколишнього середовища і їх зв'язок з енергетичними характеристиками систем;
- надання порівняльної характеристики пористому та суцільному середовищам.

Ключові слова: фрактали, дифузія, пористе середовище, фракційна кінетика, функція Міттаг-Леффльора, суцільне середовище .

Науковий керівник: д.ф-м.н, проф. Герасимов О.І.

Робота містить:

Сторінок – 43;

Рисунків – 3;

Літературних посилань – 20.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	7
ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ.....	8
1 ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ У ДОВКІЛЛІ.....	8
1.1 Необхідність існування природного радіаційного.....	8
1.2 Проблеми із визначенням поняття «малі дози ІВ».....	18
1.3 Вплив малих доз ІВ на біологічні процеси.....	19
2 МОДЕЛІ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЖИВІ СИСТЕМИ.....	35
2.1 Теорія мішені.....	36
2.2 Лінійно-квадратична модель.....	40
2.3 Модель, що враховує летальні і потенційно летальні ушкодження.....	41
2.4 Моделі насичення репарації.....	42
2.5 Підвищена радіочутливість (HRS) до низьких доз.....	46
ВИСНОВКИ.....	46
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	50

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ВБЕ – відносна біологічна ефективність;

ДР – двонитяні розриви;

ІВ – іонізуюче випромінювання;

ЛК-модель – лінійно-квадратична модель;

ЛПЕ – лінійний перенос енергії;

ЛПЛ – летальні та потенційно летальні;

ОР – одностияні розриви;

ПРФ – природний радіаційний фон.

ВСТУП

Довгий час існувала думка, яка гласить: чим більша доза іонізуючого випромінювання отримана, тим більше ураження нанесено організму. Це, безумовно, й понині правильне твердження (у певних рамках). Спираючись на це твердження, справедливо вважали, що чим менша доза, тим менше шкоди, аж до нуля. Але пів століття по тому цей висновок стали переглядати: з'являлися наукові роботи, які стверджували, що з радіацією не все так однозначно. Спочатку виявилось, що повна відсутність іонізуючого випромінювання, в якому життя на Землі існує з моменту своєї появи, і до якого мало адаптуватися, негативно впливає на протікання процесів у живих системах. З'явилась думка, що іонізуюче випромінювання, представлене в першу чергу природним радіаційним фоном, як і будь-який інший екологічний фактор, має свої межі оптимуму для живих істот. Додалось також твердження, що, як і будь-який інший екологічний фактор, невелике збільшення значень потужності ІВ у порівнянні із ПРФ сприятиме кращому, більш швидкому протіканню біологічних процесів, тобто є якийсь пік чи плато, поза яким ІВ набуває менш сприятливих значень для біоти. І в решті решт, останні дослідження виявили, що вплив ІВ на живі істоти має ще більш складний нелінійний характер, на який впливає низка чинників: природа ІВ, величина дози, стан об'єкту, що опромінюється, тощо. Наразі ще не існує єдиної думки щодо впливу малих доз іонізуючого випромінювання.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Реакція живої системи на збурення у вигляді малої дози іонізуючого випромінювання буде залежати в першу чергу від таких параметрів: енергія ІВ, час опромінення, кількість сеансів опромінення, природа ІВ (корпускулярне чи електромагнітне), об'єкт опромінення (вся жива істота або її частина), стан об'єкту опромінення тощо. Велика кількість параметрів, деякі з яких контролювати поки ще неможливо, вносить певні складнощі у визначенні можливих ефектів від впливу малих доз ІВ.

Тож задачею бакалаврської кваліфікаційної роботи є:

1. Огляд накопичених даних щодо впливу малих доз іонізуючого випромінювання на живі системи.
2. Аналіз моделей впливу малих доз іонізуючого випромінювання на живі системи.
3. Пошук закономірностей реакції живих організмів на різні за значенням дози та їх природу.

1 ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ У ДОВКІЛЛІ

Весь простір біосфери пронизаний іонізуючим випромінюванням. Все живе на землі, починаючи від найпростіших організмів і закінчуючи людиною, щомиті, від моменту свого зачаття і протягом усього життя безперервно піддається високоенергетичному опроміненню земного і космічного походження. Так, наприклад, в тілі людини, що живе в різних регіонах земної кулі, щогодини від поглинання високоенергетичних γ -квантів, дії α -, β -частинок і нейтронів природного радіоактивного фону відбувається від 200 млн до 6 млрд мікроподій в різних точках його тканин, клітин і субклітинних структур. ПРФ є постійно діючим фізичним чинником на всю біоту, подібно температурі, тиску атмосфері, магнітному полю землі, гравітації.

1.1 Необхідність існування природного радіаційного фону

Постає фундаментальної важливості питання: чи необхідний ПРФ, як необхідні всі інші постійно діючі фактори, для нормального існування біоти, зростання і розвитку організмів? Єдиний шлях суворого доказу необхідності того чи іншого постійно діючого фізичного або хімічного компонента навколишнього середовища для нормального існування організму полягає в повному або частковому видаленні цього компонента з середовища існування і спостереженні в цих умовах за поведінкою організму. Саме цим шляхом була свого часу доведена необхідність для життєдіяльності різних мікроелементів і вітамінів, у невеликих кількостях в нормі постійно присутніх в продуктах харчування.

Необхідність гравітації для нормального перебігу багатьох фізіологічних і біохімічних процесів була далеко не ясна навіть після короткочасних польотів людини в космос, де в умовах невагомості було повністю виключено дію гравітації. Тільки після тривалого перебування в стані невагомості стало

виявлятися багато функціональних розладів, які переконливо показали, що гравітація необхідна для нормального існування вищих організмів. Поставити тривалі спостереження за життєдіяльністю організмів в умовах повної відсутності ПРФ вельми складно, з огляду на одночасне опромінення організму як ззовні, високопроникними космічними випромінюваннями, газоподібними і твердими радіонуклідами навколишнього середовища, так і зсередини, радіонуклідами, що входять до складу самих організмів. Серед останніх чільне місце займає калій – незамінний хімічний елемент, один з ізотопів якого радіоактивний.

Першу спробу спостереження поведінки живого організму в умовах зниженого ПРФ зробив академік А. П. Виноградов в 1956 р. Він отримав калій, збагачений радіоактивним ізотопом (вміст останнього було підвищено з 0,0119 до 1,34%), і калій, що мав в 50 разів менше ^{40}K (всього 0,0002%). Приготували три поживні середовища для зростання найпростішого грибка *Aspergillum niger*, одне з яких містило звичайний калій, інше - збагачений і третє - збіднений. На ці середовища висіяли грибок і протягом чотирьох діб візуально визначали зростання грибка, а по закінченні чотирьох діб встановлювалась вага сухої маси і кількість щавелевої кислоти, виділеної грибком в навколишнє середовище. Ані візуально, ані за сухою вагою не вдалося виявити відмінності у зростанні. Автор робить категоричний висновок, що радіоактивний калій не приймає участі в процесах росту і розвитку грибка. Цей висновок не переконливий з двох обставин: перше - це короткочасність спостереження, друге (і, мабуть, найсуттєвіше) - зниження вмісту ^{40}K в живильному середовищі порівняно мало позначається на загальному опроміненні організму, так як навколишній ПРФ не було знято. Радіація від ^{40}K становить лише 16% від природного радіоактивного фону, і, звичайно, зниження опромінення зростаючої культури *Aspergillus niger* лише на 16% могло не позначитися у короткочасному експерименті [1]. Десять років по тому була опублікована у Франції стаття Планеля зі співр., а в 1966 р. ці ж матеріали були повідомлені на Міжнародному конгресі з радіаційних досліджень, в яких повідомлялося, що екранування свинцем випромінювань від

ПРФ сильно знижувало розмноження клітин. Експерименти ставилися на Protozoa (*Paramecium caudatum* і *aurella*). Після клонування парамеції культивувалися в пшеничному настої з бактеріями *Aerobacter aerogenes* в якості поживного середовища. Культури поміщалися у свинцеві камери з товщиною стінок в 5 і 10 см, що давало відповідно зниження ПРФ в 10 і 20 разів. Контроль знаходився в камері того ж розміру, але з радіо-проникними стінками. За зростанням культури стежили шляхом підрахунку клітин. Внесення в свинцеві камери 0,25 мкКі торію-232, що відновлює радіоактивний фон, повністю знімало затримки розвитку. Досліди з парамецій в цих умовах були неодноразово повторені з тим же результатом. Свою доповідь в 1966 р. Планель закінчив словами: «Отримані результати наводять на думку, що природна радіація продукує іонізацію, необхідну для розмноження клітин» [2, 3].

У ті ж роки Д. М. Гродзинський спостерігає розвиток насіння озимої пшениці в умовах живильного середовища, позбавленого калію, у порівнянні з розвитком в цьому ж середовищі, але такому, що містить запаяні тонкостінні ампули, заповнені хлористим калієм. При загальному пригніченні розвитку (нестача калію як хімічного елемента) він спостерігав зменшення цього гноблення в досліді з ампулами, з чого він робить висновок, що і природне випромінювання калію-40 істотно для нормального розвитку рослин [4].

У 1968 р Планель зі співр. повідомляє свої спостереження над розвитком яєць *Drosophila melanogaster* при екрануванні ПРФ свинцевим контейнером, але при рівності всіх інших умов. Спостерігалось достовірно пригнічення розвитку: личинки з'являлися на 24-48 год пізніше контролю. При внесенні в свинцеві бокси ^{60}Co в кількостях, відповідно до потужностей опромінення 125 мрад / рік, тобто при відновленні ПРФ, ефект затримки повністю знімався. Автори приходять до висновку, що ПРФ впливає на живі клітини: стимулює репродуктивну активність одноклітинних організмів [5].

Вставало важливе питання: чи можна переносити цей висновок на високоорганізовані організми - вищі рослини і ссавців? Щоб експериментально

підійти до вирішення цього питання, в Інституті біологічної фізики АН СРСР в 1975 р. була створена низькофонова камера з водяним захистом від ПРФ.

Підземний резервуар діаметром 5 м з залізобетонними стінками заповнюється водою. У центр такого резервуара поміщали герметизований контейнер, виконаний з нержавіючої сталі товщиною 2 мм. У контейнер ставили дослідну камеру з досліджуваними об'єктами. Центр контейнера знаходився в 1,5 м від дзеркала води і дна басейну. Верхня частина басейну мала залізобетонне перекриття з земляним насипом завтовшки приблизно 1,0 м. Сталість температури в дослідній камері підтримували двома способами: шляхом електрообігріву через автоматичний терморегулятор (точність вимірювання $\pm 0,1$ °), а також шляхом зовнішнього обігріву за рахунок підтримки на заданому рівні температури води в басейні (точність вимірювання ± 1 °). Температуру в камері контролювали датчиком температури, розміщеним на стінці камери, і реєстрували самописцем на пульті управління. Радіаційний фон у дослідній і контрольній камерах (аналогічну контрольну камеру розміщували на першому поверсі лабораторного корпусу) вимірювали за допомогою спектрального аналізатора ССД, укомплектованого сцинтиляційним датчиком з кристалом NaI. Вимірювання проводили в інтегральному режимі. Відношення числа імпульсів у дослідній і контрольній камерах вказувало на зниження ПРФ приблизно в 10 разів. У дослідах з відновленням фону радіації в контейнер з водяною захистом вносили азотнокислий ураніл в декількох фасовках для рівномірного опромінення об'єктів (компенсований фон). З використанням створеної камери проведені експерименти з організмами різного рівня організації: вищі рослини, дрібні ссавці.

У першій серії експериментів, проведених М. Е. Вагабовою і В. Н. Примаком-Миролубовим, досліджували вплив зниженого ПРФ на зростання вищої рослини - редису (*Rafantus rafantinum*). Ця рослина має дрібні насіння, що містять меншу кількість калію з природним радіоізотопом ^{40}K . Якщо природний фон іонізуючої радіації дійсно необхідний для нормального ділення клітин і розвитку організму, то його роль може бути особливо значущою для

перших фаз розвитку рослини. У зв'язку з цим проводились пророщування насіння і стежилося за їх подальшим розвитком. Пророщування насіння здійснювали в рулонах при $26 \pm 1^\circ$. Кожен рулон містив 30 одиниць насіння. Рулони поміщали в стаканчик з увіолевого скла (що не містить калій) з 20 мл дистильованої води. Шість стаканчиків монтували на плексігласовому тримачі і поміщали в замкнуту робочу камеру з об'ємом повітря 1 л. Попередні досліди встановили достатність цього обсягу для 4-добового розвитку рослини. Робочі камери поміщали в контрольний і дослідницький контейнери. Останній поміщали в центр описаного вище басейну (низькофонова камера). Всі інші фізичні фактори, крім радіаційного фону, були ідентичними. В ході експерименту стежили за швидкістю зростання, про що судили на підставі промірів величини кореня і надземної частини проростків. Результати п'яти дослідів, в яких проведено 668 і 703 проміру відповідно для контрольних і дослідних зразків, показали достовірне зниження на 21% зростання кореня і на 17% надземної частини при зниженому ПРФ. Слід зазначити, що в кожному з п'яти експериментів спостерігали однозначну відповідь на зниження природного фону - уповільнення розвитку. Був проаналізований характер флуктуацій. Для цього підраховували кількість рослин з певною довжиною надземної частини і кореня. Отримані результати показують, що розвиток проростків редису протягом перших днів статистично достовірно затримувалося при зниженні природного фону іонізуючого випромінювання і поверталось до норми при внесенні в камеру джерел радіації, що імітують природний фон [6].

Таким чином, на одноклітинних організмах (парамеції і водорості), на комах (дрозофіла) і на вищих рослинах (редис) була однозначно показана необхідність ПРФ для нормального розвитку цих організмів. Принципово важливим є простежити, чи поширюється ця закономірність і на ссавців?

У 1980 р. були розпочаті дослідження на молодих щурятах, що швидко розвиваються.

В сталевий контейнер об'ємом 106 л занурювали дослідну камеру об'ємом 44 л, куди поміщали піддослідних тварин. Контейнер занурювали в центр водного резервуару (температура води $23 + 1$ ° С). Постачання тварин повітрям проводили через шланг, покладений в басейні і з'єднаний з патрубком контейнера. Повітря, проходячи через шланг, нагрівалось до температури 23 °С, подавалось при невеликому надлишковому тиску. Видалення відпрацьованого повітря проходило через патрубок в піддоні камери. Повний обмін повітря в камері забезпечувався за 10 хв. У верхній частині камери розташований бункер - сховище брикетованого корму для лабораторних тварин. Бункер розділений на 10 відсіків, кожен з яких забезпечений заслінкою, яка дистанційно відкривається з пульта управління. Денна порція корму подавалася в один і той же час доби в достатній кількості, як було встановлено в попередніх експериментах. Для забезпечення водою піддослідних тварин на стінці камери встановлено шість капілярних поїлок ємністю 400 мл кожна. Надмірна сумарний об'єм поїлок виключав можливість порушення водного режиму в процесі експерименту. Освітлення робочої камери протягом 12 год на добу забезпечувалося електричними лампочками напругою 6,3 В. Видалення екскрементів проходило через заготоване дно камери.

Аналогічну робочу камеру для контрольних тварин поміщали в термостаті на першому поверсі лабораторного корпусу. У ній дублювали всі контрольовані фізичні параметри дослідної камери, системи годування, але при природному фоні іонізуючого випромінювання. Для виявлення дії на піддослідних тварин неврахованих факторів проводили контрольний дослід, в якому тварин утримували під водою при компенсованому радіаційний фоні.

Досліди ставили на 21-добових щурах породи Вістар, 21-а доба - це час отсадки потомства від матері, переходу до самостійного харчування твердою їжею в умовах віварію. Тварини зазначеного періоду онтогенетичного розвитку є зручним об'єктом для дослідження. Вони досить малого розміру, що важливо для низькофонової камери, активно ростуть і розвиваються. Щурят

рандомічного розподілу перед експериментом зважували і індивідуально мітили. Щурів з близької масою тіла відбирали в дві групи, по 10 тварин у кожній. Тварин поміщали в дослідну і контрольну камери. Тривалість перебування щурів в камері 10 діб. З огляду на сезонні та інші коливання, в кожному досліді ставили свою контрольну групу. В експериментах було використано 80 тварин. Після закінчення експерименту тварин зважували і вираховували індивідуальне збільшення маси кожного щурика. Визначали також масу деяких органів після декапітації тварин.

Аналіз індивідуальних приростів всіх тварин контрольних і дослідних груп показав достовірне зниження прибавки маси тіла тварин, яких утримували в умовах низькофонової камери. Останнє вірно і для маси печінки. Подібних змін не спостерігали в тих же умовах експерименту, але при компенсованому солями урану фоні радіації [6].

Підсумовуючи результати наведених експериментів, можна з упевненістю стверджувати, що ПРФ бере участь в протіканні таких кардинально важливих життєвих процесів, як поділ одноклітинних організмів і клітин, розвиток і диференціація ембріонів комах, зростання і розвиток вищих рослин і тварин. Необхідність ПРФ для нормального здійснення всіх цих процесів однозначно доведена тим, що зниження інтенсивності ПРФ достовірно уповільнювало їх протікання. Якщо раніше ПРФ розглядався лише як найменша границя шкідливої дії іонізуючих випромінювань на біоту, то тепер доведено, що ПРФ, як і інші постійно діючі фізичні фактори навколишнього середовища, використовується живими організмами для їх нормального існування. Це принципово нове уявлення про ПРФ важливо для глибшого пізнання регуляторних процесів і енергетики живих організмів, для обґрунтування використання малих доз іонізуючого випромінювання в охороні здоров'я та народному господарстві, а також для науково обґрунтованого нормування гранично допустимих доз.

1.2 Проблеми із визначенням поняття «малі дози ІВ»

Зазвичай малими дозами вважаються такі, які можна отримати при потужності ІВ, що перевищує ПРФ (0,1...0,4 сГр/рік) не більше, ніж на два порядки.

Згідно із рекомендаціями Наукового комітету дії атомної радіації (НКДАР) ООН, малі дози опромінення становлять 0,2 Гр для іонізуючих випромінювань із низьким значенням ЛПЕ й 0,05 Гр – із високим значенням ЛПЕ.

В клінічній практиці під малими дозами розуміють дози 0,5...1,0 Гр, у разі передавання яких не виявляються ефекти ураження.

З точки зору клінічної радіобіології малою вважається така доза, за якої починає появлятися досліджувальний нелетальний ефект. Але у відповідь на опромінення в різних дозах у тій самій клітині проявляються різні радіобіологічні ефекти. Тому така сама доза щодо реакції більш стійкої системи клітин буде малою, а щодо реакцій решти систем – великою.

Для визначення поняття малої дози запропоновано фізичний критерій: малою вважають дозу, за якою в критичній мішені відбувається в середньому не більше ніж одна радіаційна подія – перетинання мішені треком фотона або зарядженої частинки. Справді, якщо не відбудеться влучання в мішень, то поглинута доза дорівнюватиме нулю. Один акт влучання спряжений із мінімальною дозою опромінення. Очевидно, в цьому разі під малою дозою розуміють

$$D_1 = \xi \ell \mu / \nu$$

де ξ - ЛПЕ, ℓ - середня довжина треку в мішені; μ - коефіцієнт поглинання енергії випромінювання; ν - чутливий об'єм.

Як відомо, мікродозиметрія вивчає розподіл поглиненої енергії в межах чутливих мікроструктур речовини при опроміненні іонізуючим випромінюванням об'єктів живої й неживої природи. Більш прагматичне

формулювання предмета мікродозиметрії полягає у встановленні зв'язку між параметрами розподілу поглиненої дози по чутливим мікроструктурам і відгуком цих мікроструктур у вигляді радіаційно-індукованих ефектів. Типовим прикладом такої чутливої мікроструктури є жива клітина та субклітинні структури типу хромосом або навіть молекули ДНК. Якщо в якості чутливого мікрооб'єму вибирається клітинне ядро, або, інакше кажучи, ядерний хроматин, то найбільш типовими видами РЕФ є хромосомні аберації. За Келлерером мала доза – це така доза, що відповідає одній події прольоту частки крізь заданий чутливий об'єм.

Більш загальним необхідно вважати наступне визначення малих доз. Малі дози – це дози, що відповідають умові дотримання меж застосовності мікродозиметричного критерію [7, 8].

1.3 Вплив малих доз ІВ на біологічні процеси

При дослідженні багатьох постійно діючих на біоту фізичних і хімічних факторів навколишнього середовища було знайдено, що зміна потужності цих факторів в межах природних меж однотипно відбивається на життєдіяльності біоти. Зниження потужності впливу уповільнює, порушує перебіг життєвих процесів, а підвищення, до певної межі, сприяє їх протіканню. Підвищення ще більше знову-таки несприятливе для організмів, призводить до розладу їх функцій і загибелі. Ця загальна закономірність проявляється тоді, коли досліджуваний фактор використовується живим організмом, коли в процесі еволюції відбулася адаптація біоти до даного фактору в межах його природних коливань у довкіллі. Ця закономірність добре простежується для таких фізичних факторів, як температура, тиск, гравітація, опромінення УФ, і для багатьох хімічних факторів навколишнього середовища, особливо яскраво - для мікроелементів, багатьох вітамінів та інших біологічно активних речовин.

Аналогічно можна спробувати розглянути цей постулат й щодо ПРФ. Якщо це положення правильно, то слід очікувати, що невелике підвищення

цього фону, в межах його природної флуктуації, буде сприятливо діяти на ті характеристики живого, які придушувалися при його зниженні.

ПРФ для людини, згідно з іншими даними, розрахований для висоти 1 м від землі, коливається в межах від 0,1 до 4 сЗв в рік, для дрібних наземних тварин - від 0,3 до 16 сЗв, а для кореневої системи рослин і мікроорганізмів ґрунту ще в 2-3 рази більше, тобто від 0,6 до 48 сЗв / рік. Взявши крайні значення 0,1 і 48 сЗв / рік, видно, що округлено коливання ПРФ в 40 – 500 разів можуть розглядатися як нормальні для біоти в цілому.

Як же змінюються ріст і розвиток живих організмів у відповідь на збільшення ПРФ приблизно в цих межах? В даний час є достатня кількість таких досліджень, проведених в різних лабораторіях світу, які з переконливістю показали позитивне сприйняття живими організмами підвищених рівнів ПРФ. Першим, хто спостерігав і описав прискорений розвиток рослин в присутності підвищених концентрацій радону (еманації радію), був чеський дослідник Ю. Стоклаза. 1920 р. він досліджує проростання насіння і ріст *Hordeum distichen* в 20-літрових циліндрах зі скла, через які пропускається повітря, що пройшло через уранову смолку, тобто таку, що містить радон. Результати дослідження показали сильне прискорення розвитку. Аналогічні дані він отримує при культивуванні рослин на воді радонових джерел. Однак відсутність точної дозиметрії, можливість дії мікроелементів (радонові джерела) викликали згодом скептичне ставлення до цих робіт, зовсім незаслужене, так як у світлі наступних досліджень, найімовірніше, провідне місце в стимуляції розвитку і зростання в досліді Стоклази дійсно належало іонізуючим випромінюванням радону і його дочірніх продуктів розпаду [6].

У 1954-1955 були поставлені експерименти, спеціально орієнтовані на вивчення хронічної дії γ -випромінювання в дозах, порівнянних з ПРФ. Для цієї мети джерело випромінювання ^{60}Co потужністю в 1 Кі встановлювався на висоті 3 м над рівнем ґрунту в поле з високим, зрівняним агрофоном, і на відстані 30 і 40 м по колу розташовувалися триметрові облікові зони (по 5 на кожному радіусі). Потужність опромінення в цих зонах була 0,036 і 0,019 рад в

день відповідно, тобто приблизно в 65 і 35 разів вище ПРФ поза зоною γ -поля, де знаходилися контрольні ділянки. Експеримент проводили на кукурудзі. Кондиційне насіння висівалося квадратно-гніздовим методом і культивувалося в стандартних умовах весь вегетаційний період. Результати вимірювань (середні з 200 промірів в кожній зоні), проведених протягом розвитку рослин і при збиранні врожаю зеленої маси в стадії молочної зрілості, наведені на рисунку 1.1.

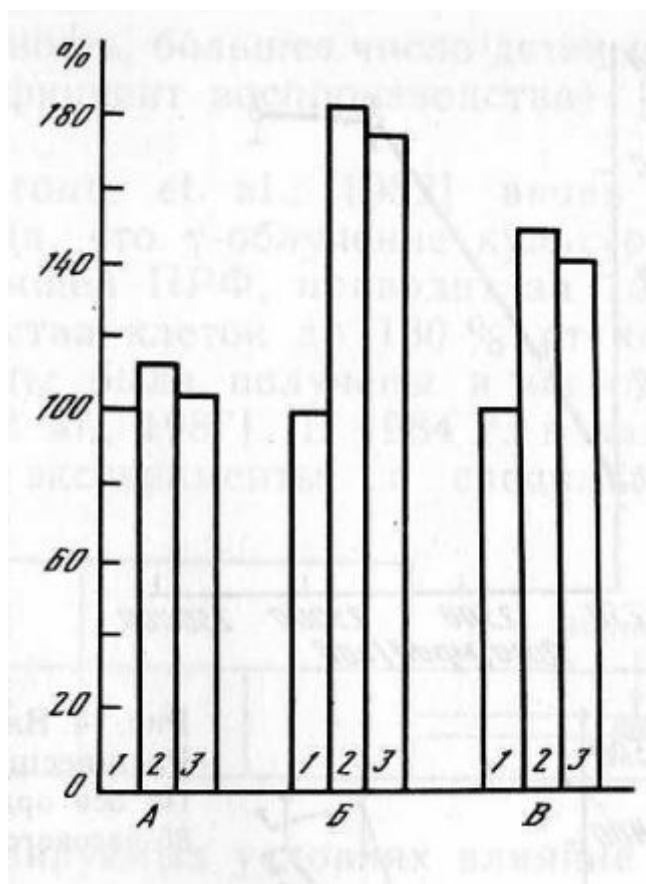


Рисунок 1.1 – Вплив підвищеного ПРФ на розвиток кукурудзи: А – висота рослин через 1,5 міс культивування; Б – кількість квітучих рослин через 2,5 міс; В – вага зеленої маси через 3,5 міс.

1 – контроль, 2 – 35-кратне, 3 – 65-кратне збільшення ПРФ [6]

Це дослідження показало, що вегетація в умовах підвищеного в 35-65 разів ПРФ прискорювала розвиток рослин: вони раніше вступали у фазу цвітіння, відзначалася велика куцистість, збільшення генеративних органів

(качанів), внаслідок чого урожай зеленої маси перевищував контроль на 30-40 %.

У 1961-1962 рр. публікуються цікаві експерименти О. Ю. Волкової і А. Л. Ташинського по впливу на тваринний організм підвищеного ПРФ за рахунок збільшення концентрації радону. Знаходження мишей по 30 хв щодня протягом місяця в атмосфері, збагаченій радоном, дало опромінення легенів і шкіри за цей місяць, що перевершує в 200 разів ПРФ (сумарна поглинена доза 3,5 рад). Автори показали, що під впливом такого підвищення ПРФ збільшується фагоцитарна активність лейкоцитів (на 125-180%) і стимулюється еритропоез (на 7-9%). 15-кратний (протягом місяця) 20-хвилинний вплив на кроликів радону в дозах, що перевищують приблизно в 100 разів ПРФ, дало достовірне підвищення титру аглютинінів і фагоцитарної активності на 138% від контролю [9]. Наведені експерименти вперше показали, що короточасне підвищення ПРФ в 100-200 раз активно впливає на імунну систему організмів, підвищуючи їх неспецифічний імунітет. У 1963 р були опубліковані результати γ -опромінення курячих яєць протягом усього періоду інкубації з потужністю дози, яка у 100 разів перевищує ПРФ [6]. На великому матеріалі була показана краща життєздатність курчат (на 4,1% менше відходу), прискорення їх розвитку та більш ранній початок фази несучості (на 10 днів) отриманих курей і їх підвищена (на 14%) несучість. Був зроблений висновок, що сторазове підвищення ПРФ сприймається ембріоном, сприяючи його розвитку. У 1967 р Плanelь з співр. публікує свої роботи по γ -опромінення парамецій потужностями, які у 3, 40 і 195 разів перевищують ПРФ. Результати, отримані ним після 85 год росту культури в умовах підвищеного ПРФ, показали, що підвищення ПРФ у 3 і 40 разів достовірно підвищує швидкість розмноження парамецій. Подальше збільшення у 195 разів дає той самий ефект, що і 40-кратне збільшення [6].

Було виявлено прискорення розвитку дрозофіли під впливом дуже малих доз γ -радіації [6].

У 1971 р було показано, що період поділу інфузорій *Colpoda* sp., що опромінюються γ -променями ^{60}Co із потужністю, що у 2, 3, 5 і 10 разів перевершує ПРФ, закономірно зменшувався, виходячи на плато при декілька більших величинах [10].

У 1973 році на безпородних білих щурах було показано, що хронічне опромінення шляхом щоденного введення з їжею цезію-137 в кількостях 0,01 і 0,001 мкКі призводило до збільшення в 2 і 20 разів ПРФ, викликало стимуляцію ряду імунологічних показників [11]. При хронічному надходженні з їжею щодня 0,046 Бк радіоізоотопів (^{90}Sr і ^{137}Cs), що збільшувало опромінення організму від ПРФ приблизно в 2 рази, спостереження на двох поколіннях мишей показали збільшення ваги тварин у порівнянні з контрольними і стимуляцію функції відтворення (низька стерильність, більше число дитинчат може бути і більш високий коефіцієнт відтворення) [12].

У 1957-1959 рр. Карлсон публікує свої відомі роботи, що показують, що річне опромінення щурів при потужностях, що перевершують ПРФ в 500 і навіть 1000 разів, дає статистично достовірне збільшення середньої тривалості життя до 110 і 114% відповідно від контролю [13]. Особливий інтерес у цих дослідженнях представляють експерименти, проведені в несприятливих умовах середовища, що досягалися підвищенням температури проживання до 35°C , що знижувало тривалість життя до 60% від контролю. У цих умовах підвищення ПРФ в 2,2 і 8,6 разів підвищувало середню тривалість життя на 159 і 174% відповідно.

Казаретт, опромінюючи собак протягом усього життя при потужності, в 100 разів перевищує ПРФ, отримав достовірне збільшення середньої тривалості життя на 7,6% [14].

Отже, в численних експериментах на тваринах їх хронічне опромінення при потужностях, що в 100-500 разів перевищують ПРФ, призводить до збільшення середньої тривалості життя, тобто явно сприятливо для популяції. Звідси правомірно припустити, що підвищений ПРФ сприятливий і для людини, підвищуючи його стійкість до несприятливих факторів зовнішнього

середовища і тим самим продовжуючи середню тривалість життя населення.

Переглядаючи під цим кутом зору наявні епідеміологічні та статистичні дослідження і враховуючи все різноманіття причин, що впливають на середню тривалість життя людини (біологічних і соціальних), робиться висновок, що єдостатня кількість даних, що підтверджують правильність висловленої вище припущення.

У 1962 р було опубліковано дослідження по смертності населення за 1941 – 1958 рр. в двох місцевостях Італії (провінція Vercelli Piemonte), близьких в географічному, соціальному і економічному відношенні, але з яких одна мала підвищений ПРФ через високий вміст урану в ґрунті, питній воді і рослинах. За даними авторів [15], загальна смертність і смертність від раку була значно нижче в місцевості з підвищеним (в 4-5 разів) ПРФ.

У 1974 р в США були повідомлені дані [16] з обстеження смертності від усіх видів раку у населення, що проживає в сільських місцевостях і містах, розташованих як високо над рівнем моря (більше 3000 футів), в яких населення піддавалося підвищеної космічної радіації, так і в місцевостях, розташованих на рівні моря. Смертність порівнювалася з середньою смертністю по США в 1950-1969 рр. як зі стандартом. Було виявлено достовірне ($p < 0,01$) зниження смертності від усіх видів раку проживають на великих висотах в порівнянні з середніми даними для США.

Звичайно, наведені вище дані по статистиці смертності, захворюваності на рак, середньої тривалості життя населення, що живе в умовах підвищеного ПРФ, самі по собі можуть бути пояснені іншими, біологічними і соціальними чинниками навколишнього середовища. Але їх зіставлення з даними лабораторного експерименту переконливо показує, що саме підвищений ПРФ є істотним сприятливим фактором для біоти в цілому і для людини зокрема.

У класичній радіобіології, що вивчає шкідливу, нищівну силу ІВ на живі організми, добре досліджені прояви того чи іншого радіаційного ефекту (загибель організму, пригнічення росту, розмноження, поява каліцтв, аномалій розвитку, ураження окремих структур і функцій тощо) в залежності від дози і

потужності опромінення. При цьому встановлена загальна закономірність, що в міру зниження дози опромінення знижується і ступінь прояву спостережуваного ефекту. Криві «доза-ефект» носять лінійний, лінійно-квадратичний або сігмоїдний характер. У цих дослідженнях часто використовують термін «малі дози» (low-level radiation) для позначення тих рівнів, при яких ще можливо виявити нищівну силу радіації (наприклад, праці міжнародних Гресвських конференцій, присвячених біологічній дії малих доз радіації). Як правило, ці дози на кілька порядків перевищують дози від ПРФ. У цих дослідженнях малі дози нічим принципово не відрізняються від великих, що викликають ті ж ефекти, але тільки в більшій кількості або в більш вираженому вигляді.

Факти, наведені вище, дають чітку вказівку на те, що при зниженні дози опромінення є певна область, при якій не тільки не виявляються ефекти вражаючої дії радіації, але виникають явища, що не спостерігалися при великих дозах опромінення. Це якісна відмінність виявляється по ряду біологічних показників, на підставі яких робиться висновок, що біологічні об'єкти діаметрально протилежно реагують на малі і великі дози ІВ.

Проявлення впливу малих доз ІВ на клітинному рівні можна спостерігати на вельми радіостійких клітинах *Paramecium*. Хронічне γ -опромінення цих клітин протягом 100 год при потужності, яка тільки в 10 разів перевершує потужність ПРФ, тобто в сумарній дозі 0,022 рад, призводило до прискорення ділення і збільшення кількості клітин до 130% від контролю [6]. На радіочутливих клітинах ембріональних фібробластів було показано, що їх хронічне опромінення радоном протягом 3 діб при сумарній дозі 0,26 рад призводило до значного збільшення кількості клітин. Їхнє відношення до неопромінених контрольних клітин, які перебували в тих же умовах, становило 2,25 [17]. Використовуючи такий чутливий метод оцінки життєдіяльності клітини, як індекс мічення (^3H -тимідин), і працюючи з культурою клітин *HeLa* в логарифмічній фазі росту, Т. С. Календо отримала залежність росту від дози,

представлену на рисунку 1.2, звідки знову-таки наочно видно протилежний ефект малих і великих доз радіації на синтез ДНК в опромінюваних клітинах.

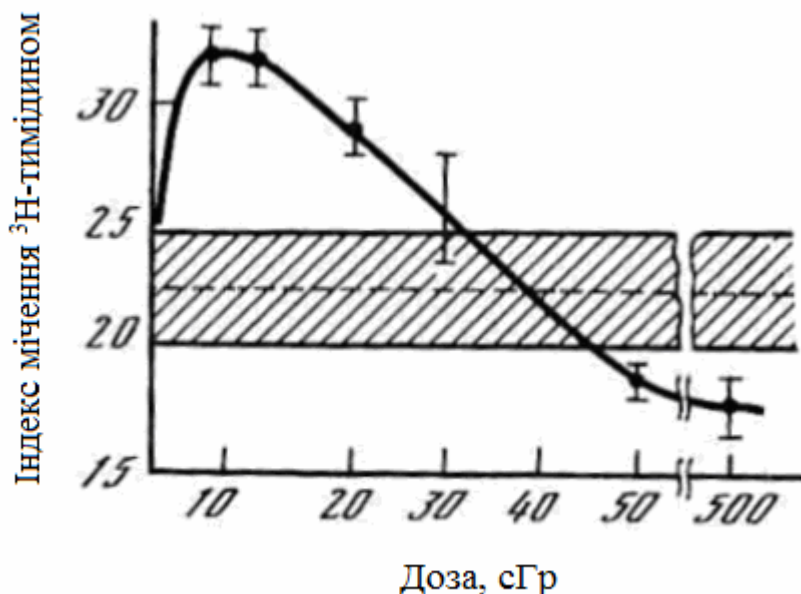


Рисунок 1.2 – Індекс мічення тимідином (синтез ДНК) кліток HeLa при різних дозах γ -випромінювання; заштрихована область – розкид контролю [18]

Достовірне скорочення тривалості життя при гострому опроміненні з низькою ЛПЕ спостерігалось тільки при дозах в 1 Гр і вище, при високій ЛПЕ - починаючи з 0,2 Гр, при хронічному γ -опроміненні - тільки при потужності 0,05 Гр*доб⁻¹ і вище.

Діаметрально протилежний ефект - збільшення середньої тривалості життя - спостерігається при опроміненні в малих дозах. На рисунку 1.3 графічно співставлена середня тривалість життя мишей і щурів при малих і великих дозах і потужностях опромінення. Протилежний вплив було відзначено і у тварин, що піддавалися внутрішньому опроміненню від інкорпорованих радіонуклідів у великих і малих концентраціях.

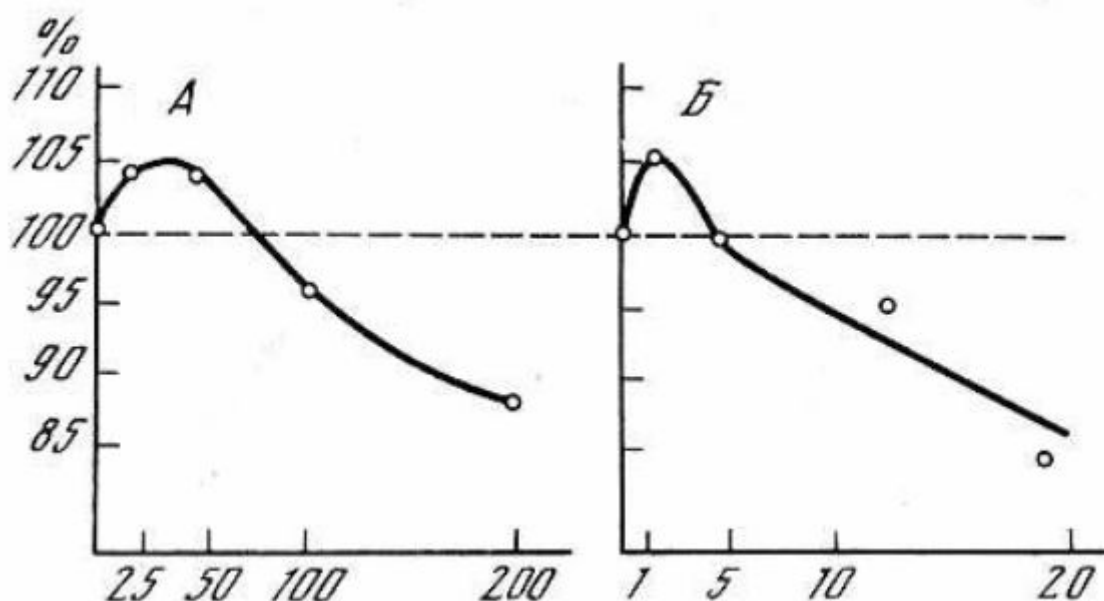


Рисунок 1.3 – Вплив малих і великих доз γ -опромінення на середню тривалість життя у % від контролю при гострому (А) і хронічному (Б) опроміненні
По осі абсцис - доза в сГр (А), в сГр*сут⁻¹ (Б) [6]

Є велика література про зниження, пригнічення імунітету цілого організму при його опроміненні сублетальними дозами. Згідно з даними НКДАР, достовірне зниження імунітету (по опору до інфекцій, вироблення антитіл, пригніченні клітинних імунних реакцій) в цілому організмі спостерігається при дозах 1 Гр і вище. При хронічному опроміненні пригнічення імунітету починало проявлятися при накопиченні дози 2 Гр і вище в залежності від потужності опромінення. Опромінення в малих дозах, порівнянних з ПРФ, призводить до діаметрально протилежного ефекту - підвищення імунітету, збільшення опірності організму несприятливим факторам середовища. Протилежний вплив малих і великих доз радіації на імунну захищеність організму від інфекцій та інших несприятливих чинників середовища чітко простежується при епідеміологічних обстеженнях осіб, що стикаються з джерелами радіації в гранично допустимих дозах. Так, наприклад, обстеження рентгенологів показало стимуляцію бактерицидної активності сироватки крові, активності лізоциму і комплементу. Вивчені показники

активуються зі стажем роботи, тобто із часом впливу малих доз (від 5 до 27 років) [11].

Підсумовуючи наведені вище факти, можна сказати, що по ряду найважливіших показників життєздатності біоти малі і великі дози іонізуючої радіації надають на біологічні об'єкти прямо протилежну дію. Для розуміння ролі і значення ПРФ в життєдіяльності біоти особливого значення набуває якісно інший вплив малих доз ІВ на біоту в порівнянні з добре вивченим впливом великих доз. Розглядаючи проблему малих доз з позицій структурно-метаболическої теорії, було обґрунтовано складний характер кривої залежності інтенсивності життєвих процесів від дози γ -опромінення.

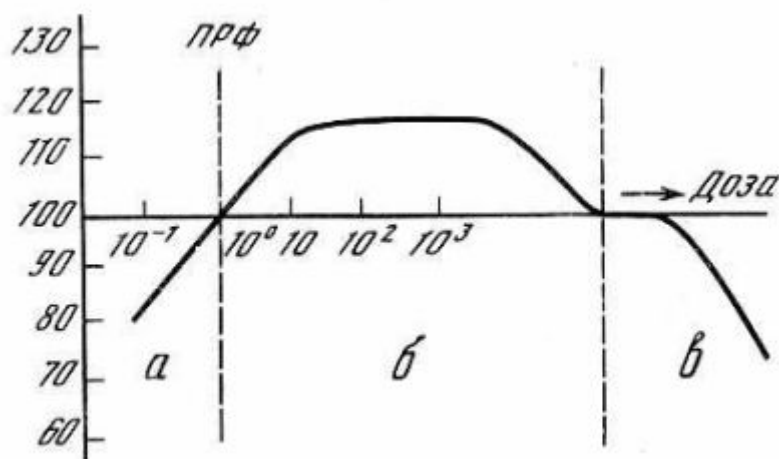


Рисунок 1.4 – Залежність інтенсивності життєвих процесів (у відсотках від контролю – ПРФ) від дози γ -опромінення. По осі абсцис – доза в одиницях ПРФ; а – область зниженого ПРФ, б – область малих доз, в – область великих доз [6]

Відповідно до роботи Герсаськіна, передбачуваний вид дозової залежності в області малих і суміжних з ними доз (рисунок 1.5) має п'ять характерних областей доз:

1. Область 0 - А. Це область ПРФ. Відповідно до визначення викладеного раніше, ПРФ є зоною ультрамалих доз. Ядро кожної другої клітини в тілі

людини випробовує обумовлений ПРФ акт передачі енергії хоча б 1 раз у рік. Тому, якби кожне влучення частки іонізуючого випромінювання в об'ємі клітинного ядра приводило до значних біологічних ушкоджень, існування людини й інших багатоклітинних тварин навряд чи було б можливо. З обліком того, що генетична ефективність ПРФ на 6 порядків нижче швидкості утворення спонтанних ушкоджень ДНК, можна думати, що навіть збільшення частки клітин, які піддалися впливу, ніяк не позначиться на формі дозової залежності, а вихід генетичних ефектів або, інакше кажучи, радіаційно-індукованих ефектів у цьому діапазоні не буде вірогідно відрізнятися від спонтанного рівня.

2. Область А – В – С. Експериментально показано, що в точці А відповідає $\langle z_D \rangle \approx [0,02...0...0,89]$ сГр, точці В - $\langle z_D \rangle \approx 2$ сГр, а точці С - $\langle z_D \rangle \approx 10$ сГр. Очевидно, що перевищення границі цього діапазону ультрамалих доз виводить клітини за межі природного фонового діапазону. Таке збільшення інтенсивності зовнішнього впливу вже, очевидно, не може залишатися непоміченим і повинне викликати відповідну реакцію.

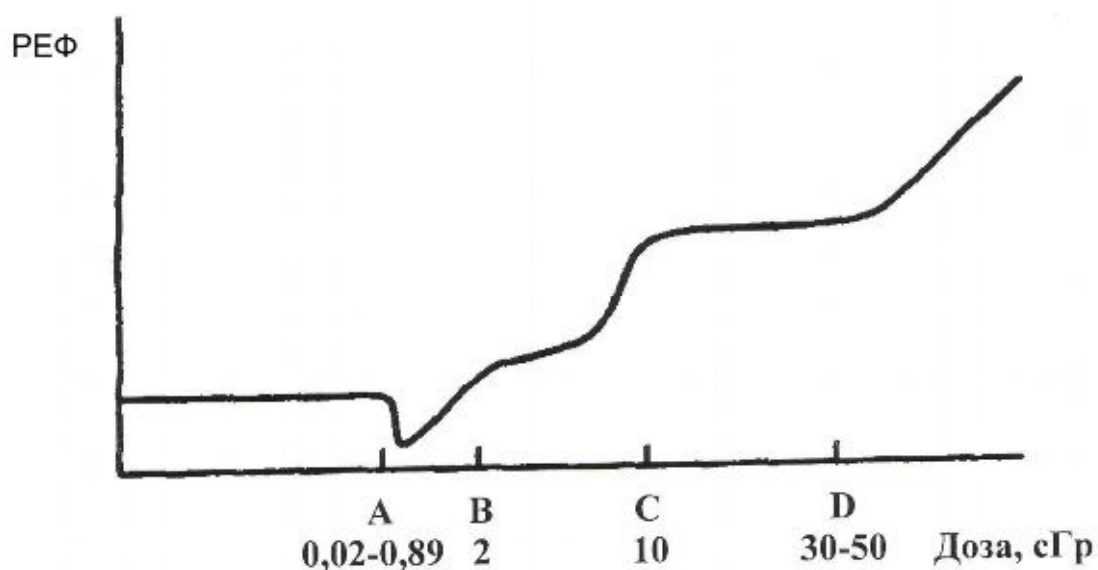


Рисунок 1.5 – Дозова залежність в області малих і суміжних з ними доз [7]

Дійсно, в експериментах ряду авторів на різних об'єктах показано, що дози, суміжні з ультрамалими, ініціюють у клітині процеси, що приводять до активації генома й супроводжуються появою нових генних продуктів, у тому числі білків, які в інтактних клітинах виявлені не були. При цьому також відбувається збільшення кількості ферментів, репаруючих ушкодження ДНК. У цьому разі зменшення виходу РЕФ праворуч від точки А може бути пов'язане з тим, що швидкість відповідної репаруючої реакції поки ще вище швидкості виходу РЕФ. Позитивні аспекти таких дивних подій одержали назву явища гормезиса. Отже, в основі відповідної реакції клітини на опромінення в цьому діапазоні лежить ініціація синтезу ферментів репарації, не обумовленої функціонуванням SOS – репарації, адаптивна відповідь приводить, як правило, до зниження виходу мутацій. Існування нижнього порога доз, що індукують реакцію адаптивної відповіді, було недавно показане в прямому експерименті при вивченні закономірностей виходу мікроядер в клітинах китайського хом'ячка.

3. Область В – С – D. Експериментально показано, що точці З відповідає $\langle z_D \rangle \approx 10$ сГр, а точці D - $\langle z_D \rangle \approx [30...50...50]$ сГр [19]. Подальше після області 0 – А – В збільшення інтенсивності зовнішнього впливу приводить до триггерного перемикання клітини в інший режим функціонування, для якого характерний підвищений внесок генетичних ушкоджень. При інтерпретації цієї ділянки дозової залежності варто мати на увазі, що іонізуюче випромінювання здатне індукувати у клітині кілька незалежних і паралельно функціонуючих репараційних систем. Тут, саме це й має місце. Причому на відміну від систем адаптивної відповіді, що мають антимутагенний характер, репресована в нормальних умовах система SOS – відповіді забезпечує відновлення життєздатності клітин ціною підвищеного виходу генетичних ушкоджень. Про розходження пускових механізмів систем адаптивної й SOS – відповіді свідчать результати роботи Спитковського Д. М. та ін., де показано, що опромінення лімфоцитів дозою 2-3 сГр ініціює перебудову структури хроматину, необхідну для зміни активності генів, специфічних для адаптивної відповіді, а

опромінення дозою 10 сГр – конденсацію хроматину й активацію репараційних систем, відмінних від адаптивної відповіді.

Існуюче в цьому діапазоні плато служить своєрідним маркером переходу опромінених клітин у якісно інший режим функціонування. Для лімфоцитів людини ця границя лежить у межах 10...50...50 сГр, для фібробластів китайського хом'ячка – 50...100 сГр, проростків корінь *Vicia faba* – 30...100 сГр, вегетуючих рослин ячменя - 20...50 сГр. Причому, як наполягає Гераськин, вихід генетичних ушкоджень у цих умовах визначається не зовнішнім впливом, а режимом функціонування клітини. Тому в експерименті й спостерігається незалежна від дози ділянка, у межах якої мають місце 2-10-кратні зміни дози, що не супроводжуються достовірним збільшенням виходу генетичних ушкоджень.

4. Область D - ... Ця остання ділянка дозової залежності обумовлений переходом клітини в аварійний режим роботи, коли потужності репарації виявляється недостатньо для ефективного усунення викликуваних зовнішнім фактором ушкоджень молекул ДНК. При цьому збільшення відгуку слідкує за збільшенням інтенсивності впливу, тобто крива «доза - ефект» у цьому діапазоні стає монотонно зростаючою [8].

Таким чином, спостережувані в області малих і суміжних з ними доз біологічні ефекти є результатом складного ланцюга подій, пусковим механізмом яких, у свою чергу, є взаємодія іонізуючих часток або інших факторів фізичної або хімічної природи з компонентами клітини, а результатом – перебудова режиму її функціонування. І найважливіше - закономірності виходу генетичних порушень в області малих доз характеризуються яскраво вираженою нелінійністю й мають універсальний характер, розрізняючись для різних об'єктів значеннями доз, при яких відбувається зміна характеру залежності і які визначаються їхньою чутливістю до зовнішніх впливів.

При дії іонізуючої радіації на конденсовані біологічні системи, що відрізняються високою структурованістю і організованістю, поглинена енергія

викликає іонізацію та збудження молекул цієї системи. Відомо, що кожен акт іонізації супроводжується багатьма актами порушення. Свого часу Лі на основі кількісних результатів з інактивації вірусів і бактерій під впливом великих доз іонізуючого випромінювання і ультрафіолету, які показали, що порушення молекул, що викликається ультрафіолетом, в сотні разів менш ефективно, ніж іонізація, прийшов до висновку: «...маючи справу з іонізуючим випромінюванням, цілком припустимо, мабуть, нехтувати збудженням як причиною біологічних ефектів у порівнянні з іонізацією» [20]. Це положення глибоко увійшло в радіобіологію. Однак далеко не завжди усвідомлюється, що воно справедливо лише для руйнівної, згубної дії великих доз радіації. При переході в область малих доз, коли спостерігається активація природно протікаючих процесів в живому організмі, пов'язану, як правило, зі збудженим станом молекул, саме процеси збудження під впливом радіації високих енергій займають провідне положення серед первинних причин, які викликають стимуляцію ділення клітин, росту і розвитку.

Розглядаючи процеси збудження молекул в конденсованих системах складних біологічних структур під впливом малих доз високоенергетичних випромінювань, слід особливо підкреслити виникнення трьох форм колективного електронного збудження - плазмонів, екситонів і солітонів, поява яких в біологічній системі може служити сигналом, тригером виникнення реакцій, що регулюють біологічні процеси. Ще 1963 р було відзначено важливе значення в радіобіологічних ефектах колективного збудження в конденсованих системах, коли первинна реакція збуджує молекули в обсязі 100 ангстрем і більше в діаметрі. Колективне збудження (екситон), його розміри і поширення сильно залежать від природи матеріалу, енергії первинного збудження, його локалізації в неоднорідних конденсованих біологічних системах і може вести до виникнення заряду на значних відстанях від треку частинки. Енергія збудження може мігрувати на значні відстані в системах білків і нуклеїнових кислот, викликаючи внутрішні оборотні зміни структур вібраційної природи [21].

При легкому нееластичному розсіянні сильно зарядженої частинки в конденсованій системі кожне електронне збудження за дуже короткий час викликає появу великої кількості збуджених систем і осциляцій, так званих плазмонів [22]. Виникаючі в конденсованому середовищі екситони аналогічні тим станам молекул, які утворюються в процесі фотосинтезу під впливом фотонів видимого світла. Ймовірно, що їх виникнення в молекулах каротиноїдного типу (як і при фотосинтезі) сприятиме трансформації електромагнітної радіації в енергію біохімічних процесів. Не виключено участь екситонів у багатьох ферментних системах.

Розглядаючи роль порушених молекул в розвитку процесів під впливом ПРФ, слід підкреслити значення концепції солітону, запропонованої Давидовим в 1979 р. Солітон - просторово і в часі стійке нелінійне утворення, що несе в собі внутрішню (квантову) і зовнішню (класичну) кінетичну енергію, момент, заряд, спіні і масу. З'являючись в біологічній системі, він є носієм хімічної і механічної енергії, необхідної для трансформацій надмолекулярних біологічних структур, які деформуються. Особливе значення концепція солітону набуває при розгляді порушення білкових молекул, що перекидають електрон від донора до акцептора [23].

Підсумовуючи викладене вище, можна сказати, що якщо для біологічних ефектів, що виникають при впливі великих доз іонізуючого випромінювання, провідним початковим процесом у вражаючій дії радіації є іонізація молекул, то для ефектів, індукованих малими дозами і потужностями (ПРФ), провідне значення набуває збудження молекул, що не руйнує їх структуру, а, навпаки, переводить її в більш активний, реакційний стан. З цього випливає дуже важливий методичний наслідок про необхідність принципово іншої постановки експериментів при дослідженні біологічних наслідків дії іонізуючої радіації у великих і малих дозах.

При впливі великих, вражаючих дозах звичайна постановка експерименту полягає в опроміненні об'єкта (нанесення йому тих чи інших ушкоджень) і подальшого його вивчення в різні проміжки часу після опромінення; як

правило, при гострому (з великою потужністю дози) опроміненні ефект ураження більш яскраво виражений. При хронічному або фракціонованому опроміненні ефект, при тій же сумарній дозі опромінення, зменшується внаслідок дії репаруючих, регенеруючих систем.

При вивченні впливу на біологічні об'єкти опромінення в малих дозах, беручи до уваги роль збуджених молекул, які існують лише в момент опромінення і, отже, тільки в процесі опромінення можуть впливати на швидкість нормальних реакцій обміну, в яких ці порушені молекули беруть участь, слід особливу увагу приділяти дослідженню процесів, що йдуть під час опромінення. При цьому пролонговане, хронічне опромінення буде надавати більш виражений ефект стимуляції, який може повністю бути відсутнім при гострому опроміненні в тій же сумарній дозі. Правильність цього положення не раз була показана в експерименті.

Численні дослідження згубної, вражаючої біоти дії ІВ привели до загальноновизнаного висновку, що провідним механізмом в ураженні вищих організмів є ураження клітин радіочутливих (критичних) тканин, обумовлене, в свою чергу, прямою або непрямою дією радіації на клітинне ядро, на хромосоми, на ДНК [6]. Для радіаційної загибелі клітин, виникнення мутацій особливе значення матиме пряме попадання кванта або частки в певний локус молекули ДНК, що займає малий об'єм у порівнянні з клітиною в цілому. Із зменшенням дози опромінення ймовірність такого попадання падає і при переході в область малих доз вона настільки мала, що практично вже не позначається на існуванні популяції клітин або цілого багатоклітинного організму. Отже, для формування радіаційних ефектів, які спостерігаються при малих дозах (стимуляція ділення клітин, росту і розвитку складних організмів тощо), слід припустити наявність інших провідних радіобіологічних механізмів.

2 МОДЕЛІ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЖИВІ СИСТЕМИ

Експериментальна радіобіологія вивчає радіаційні ефекти на клітинному рівні, а також їх прояви в організмі людини і тварин. Предметом теоретичної радіобіології є дослідження молекулярної, біохімічної і біофізичної природи радіаційних ушкоджень. Необхідною складовою частиною радіобіологічних досліджень служать описові моделі: вони забезпечують основу для аналізу і зіставлення одержуваних даних і в результаті сприяють виробленню відповідних теоретичних уявлень щодо дії радіації *in vitro* і *in vivo*. Іноді моделі і математичні обчислення необхідні для зв'язку експериментальних даних з клінічними.

Радіація призводить клітини до загибелі, генеруючи в ядрі вторинні заряджені частинки і вільні радикали, які, в свою чергу, викликають різні типи пошкоджень в ДНК. На кожен 1 Гр дози низькоенергетичного випромінювання утворюється понад 1000 пошкоджень основ, близько 1000 первинних одностаних розривів і приблизно 20-40 двостаних розривів. Одні пошкодження небезпечніші для клітини, ніж інші. Найбільшою мірою радіаційна загибель корелює із залишковими, нерепарованими двостаними розривами, які зберігаються через кілька годин після опромінення. Якщо при зміні ЛПЕ напруги кисню, концентрації тіолів або температури, клітинна загибель змінюється, то для фіксованої дози радіації тільки кількість двостаних розривів стійко корелює зі зміною клітинної виживаності. Одностани розриви, пошкодження основ і виникнення зшивок ДНК при всіх цих модифікаціях не корелюють зі зміною виживання клітин. Тому двостані розриви в ДНК є найбільш важливим типом клітинних ушкоджень. Тільки одного двостаного розриву (або «попадання») в функціонально значущу ділянку молекули ДНК може виявитися достатнім для утворення хромосомної аберації, що приводить клітину до неможливості зробити потомство [24].

2.1 Теорія мішені

Просте уявлення, що дозволяє зрозуміти, яким чином радіація може привести клітину до загибелі, полягає в тому, що в ДНК існують специфічні ділянки, відповідальні за її репродуктивну здатність. Ці ділянки представляють собою як би мішені дії радіації, і виживання опромінених клітин визначається числом інактивованих мішеней. В теорії мішені існують два постулати, які широко використовувалися в радіобіології. Відповідно до першого з них, тільки одного попадання в чутливий об'єм досить для того, щоб привести клітину до загибелі. Це так званий одноударний одномішенний механізм, який описується кривою виживання, представленої на рисунку 2.1 (а).

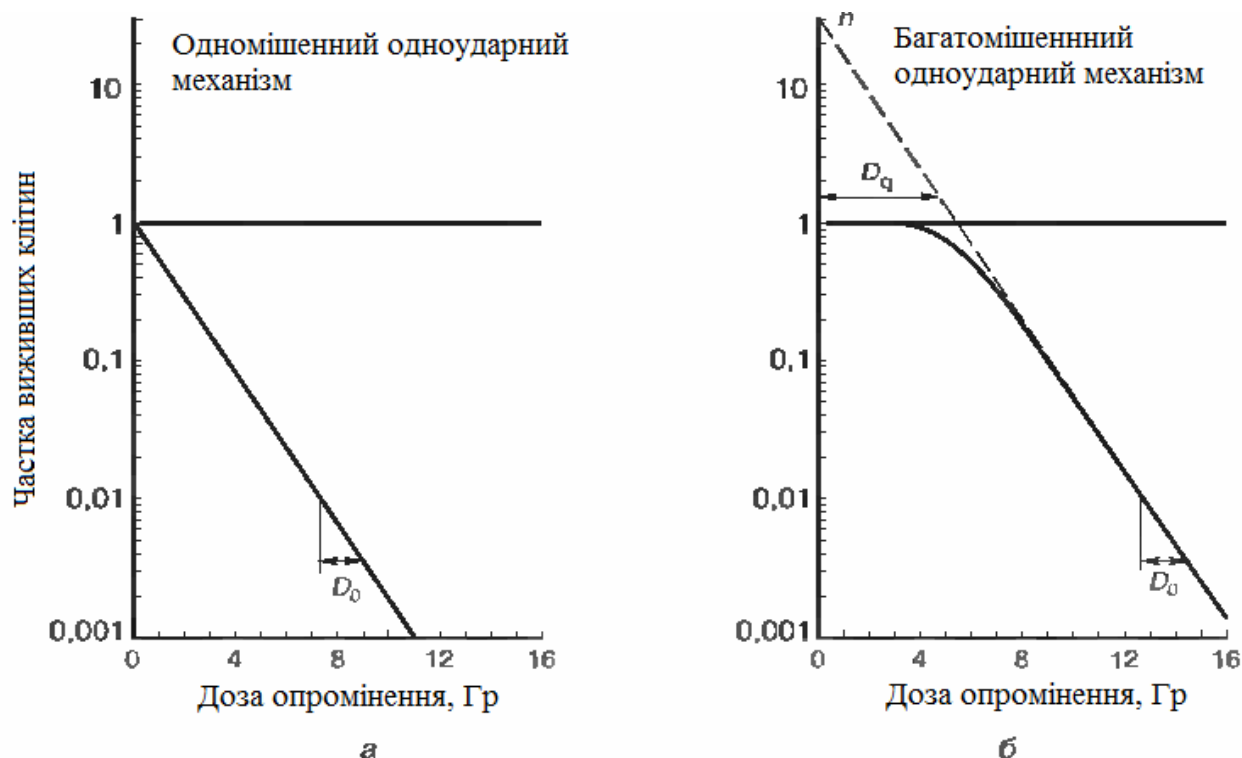


Рисунок 2.1 – Два типи кривої виживання, що враховують уявлення теорії мішені. Інактивація однієї (а) і декількох мішеней (б)

Вона носить експонентний характер (тобто є прямою лінією в напівлогарифмічних координатах залежності виживання від дози радіації). Математично ця залежність описується за допомогою пуассоновського

розподілу. Передбачається, що при опроміненні відбувається ураження великої кількості різних клітин, однак ймовірність того, що одна і та ж клітина буде вражена двічі (p), дуже мала. Таким чином, для кожної клітини

$$p(\text{виживання}) = p(0 \text{ влучень}) = \exp(-D'D_0)$$

де D_0 є дозою, відповідною в середньому одному попаданню в мішень. При опроміненні в дозі D_0 виживання зменшується від 1 до 0,37 (тобто до e^{-1}) або з 0,1 до 0,037 і т. д. Параметр D / D_0 є середня кількість влучень в мішень (в даному випадку до клітини). Цим пояснюється, чому вісь виживання іноді позначають як $\ln(S)$: по цій осі відкладають натуральний логарифм частки виживших клітин і вона також відображає еквівалентну кількість «летальних влучень» в клітину.

У наведеному вище прикладі (рисунок 2.1 (а)) $D_0 = 1,6$ Гр. Криві такої форми зазвичай відображають дозову залежність інактивації вірусів і бактерій. Вони також описують загибель деяких радіочутливих клітин людини (як в здорових, так і в пухлинних тканинах), а також радіобіологічні ефекти опромінення з низькою потужністю дози і з високою ЛПЕ. Фактично цей тип кривої виживання, відповідної «одноударному одномішенному» механізму, випадає з рамок теорії мішені. Він описує простий випадок, який характеризується тим, що якщо індивідуальна клітина отримує дозу радіації, яка перевищує D_0 , то вона загине, в іншому випадку вона виживе.

Зазвичай крива загибелі для більшості клітин ссавців характеризується «плечем». Для того щоб пояснити, чому вона має таку форму, був сформульований другий постулат теорії мішені, що носить більш загальний характер. Він отримав назву багатомішенного одноударного механізму. Відповідно до цього механізму, всього лише одного попадання в кожну з мішеней клітини досить для того, щоб викликати її загибель. На рисунку 2.1 (б) представлена відповідна крива. В даному випадку математично ця залежність також описується за допомогою розподілу Пуассона,

$$p(0 \text{ влучень у визначену мішень}) = \exp(-D'D_0)$$

Таким чином,

$$p(\text{інактивациї визначеної мішені}) = 1 - \exp(-D / D_0)$$

Оскільки в клітині існує n мішеней,

$$p(\text{інактивациї всіх } n \text{ мішеней}) = (1 - \exp(-D / D_0))^n$$

Таким чином,

$$p(\text{виживання}) = p(\text{інактивация не всіх мішеней}) = 1 - (1 - \exp(-D / D_0))^n$$

На рисунку 2.1 (б) також показано, що криві виживання для багатомішенного одноударного механізму мають плече, величина якого описується квазі-пороговою дозою (D_q). Ця доза пов'язана з параметрами n і D_0 наступним співвідношенням:

$$D_q = D_0 \log_e n$$

Для даних, представлених на рисунку 2.1 (б), вибрано значення $n = 30$ і $D_0 = 1,6$ Гр. При цьому параметр D становить 5,4 Гр. Подібні багатомішенні криві виживання виявилися корисними при оцінці радіаційних ефектів високих доз (що знаходяться в області, яка лежить «за плечем») на клітини ссавців. Вони не підходять для оцінки виживання клітин при більш низьких, клінічно значущих дозах радіації.

Концепція дії радіації на живі клітини, запропонована в рамках теорії мішені, і особливо побудова кривих виживання, подібно зображеної на рисунку 2.1 (а), виявилися дуже привабливими і в продовження багатьох років займали панівне місце в радіобіології. Поняття D_0 широко використовується до сих пір. Основне утруднення полягає в тому, що в клітинах ссавців, незважаючи на численні спроби, до сих пір не були виявлені специфічні мішені дії радіації. У той же час встановлена ключова роль розривів ланцюгів ДНК і їх репарації, а також випадковий характер розподілення сайтів пошкоджень по всьому ядру клітини [24, 25]. Основним недоліком багатомішенної моделі, якій відповідає крива, зображена на рисунку 2.1 (б), є висновок про те, що в області дуже малих доз вона являє собою пряму лінію, паралельну до осі абсцис. Такий висновок не підтверджується експериментальними даними: існує величезна кількість результатів, що ілюструють значну загибель клітин після опромінення

в низьких дозах. Показано також, що відповідні криві виживання характеризуються невеликим початковим нахилом.

З урахуванням сказаного багатомішенна модель була модифікована, і до неї було додано одномішенний компонент. Отримане рівняння, що описує криву виживання, відноситься до двокомпонентної моделі:

$$p(\text{виживання}) = \exp(-D/D_0) \left(1 - (1 - \exp(-D(D/D_0 - D/D_1)))^n \right)$$

Відповідна крива виживання представлена на рисунку 2.2 (а). Поряд з параметрами n , D_0 і D_q , ця крива описується також параметром D , (тобто величина дози (в діапазоні малих доз), що призводить до зниження виживання від 1 до 0,37), який характеризує її початковий нахил. Для даного прикладу параметр $n = 30$, $D_0 = 1,6$ Гр і $D_q = 4,6$ Гр. Ця крива виживання ілюструє невелике зниження виживання клітин в області малих доз, однак все-таки має один недолік. Він полягає в тому, що зміна виживання клітин в діапазоні доз від 0 до D_1 , відбувається майже лінійно. Це означає, що при зниженні дози менш ніж 2 Гр на фракцію, пошкодження не накопичуються, що не підтверджується ні експериментальними, ні клінічними даними [25]. Це обмеження можна подолати, використовуючи для побудови початкової ділянки кривої не одномішенну, а багатомішенну модель. Це, однак, сильно ускладнює модель і ускладнює її використання для побудови кривих виживання різних клітин.

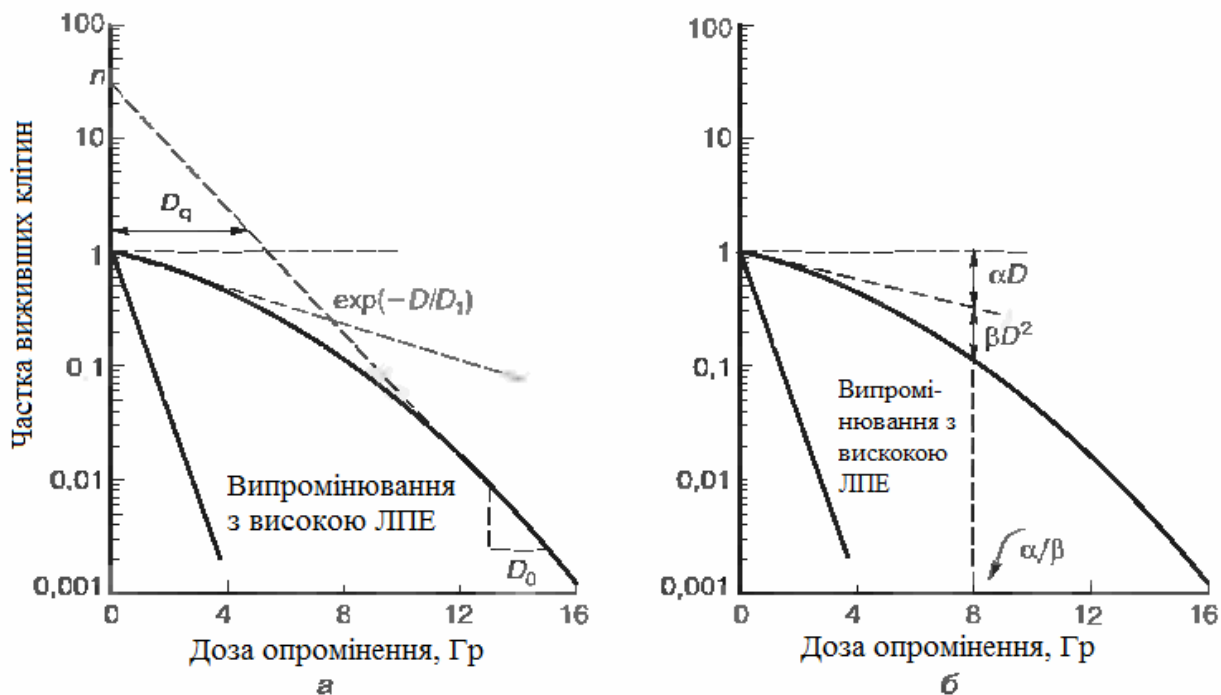


Рисунок 2.2 – Криві виживання, відмінні від експоненційних, але такі, що характеризуються кінцевим та початковим нахилом. Двокомпонентна (а) та лінійно-квадратична модель (б)

2.2 Лінійно-квадратична модель

Спадний характер кривої виживання може бути описаний рівнянням полінома другого порядку з постійним нульовим членом з тим, щоб забезпечити значення виживання при нульовій дозі, дорівнюючим одиниці. Це точний опис принципів побудови лінійно-квадратичної моделі (ЛК). Хоча можна вважати, що вона заснована на виключно математичних побудовах (тобто виражається найпростішою формулою, яка описує форму кривої), в неї вкладають певний радіобіологічний сенс. Модель описує виживання клітин наступною формулою:

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2$$

$$p(\text{виживання}) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

Відповідна крива представлена на рисунку 2.2 (б). Хоча на перший погляд за формою криві, отримані за допомогою ЛК і складної

двокомпонентної моделі, виглядають однаково, проста ЛК формула краще описує ефект радіації в області невеликих доз (0-3 Гр): відповідні криві виживання не мають прямолінійних ділянок ні в області малих, ні в області великих доз. Їх форма (або ступінь нахилу) визначається співвідношенням α/β .

Оскільки розмірність параметра α задається в Гр^{-1} , а β в Гр^{-2} , розмірність параметра α/β , як показано на рисунку 2.2 (б), виходить в Гр . Цей параметр є дозою, при якій лінійний компонент радіаційного ефекту (αD за логарифмічною шкалою) дорівнює квадратичним (βD^2). Реакція клітин на опромінення густоіонізуючою радіацією (нейтрони і α -частинки) зазвичай описується майже експоненційної кривої з крутим нахилом. Як показано на рисунку 2.2, в двокомпонентній моделі це пояснюється величиною співвідношення D_1/D_0 , що наближається до 1,0, а в ЛК-моделі – дуже високою величиною α/β [24].

2.3 Модель, що враховує летальні і потенційно летальні ушкодження

Вважається, що при дії іонізуючої радіації в клітинах утворюються пошкодження двох типів: репаровувані (тобто потенційно летальні) і нерепаровувані (тобто летальні). Нерепаровувані пошкодження призводять до летальних одноударних пошкодженням і тому відповідальні за лінійний компонент кривої загибелі [$=\exp(\alpha D)$]. Кінцевий ефект пошкоджень визначається конкурентними процесами їх репарації і подальшої фіксації. Саме останній процес відображає квадратичний компонент кривої загибелі. ЛПЛ характеризується двома чутливими параметрами (η_L , що визначає кількість нерепаровуваних ушкоджень, що утворюються на одиницю дози, і η_{PL} , який визначає кількість репаровуваних ушкоджень). Також існують дві константи швидкості (ϵ_L , яка визначає швидкість репарації ушкоджень, і ϵ_{2PL} – швидкість, з якою відбувається подальша фіксація ушкоджень).

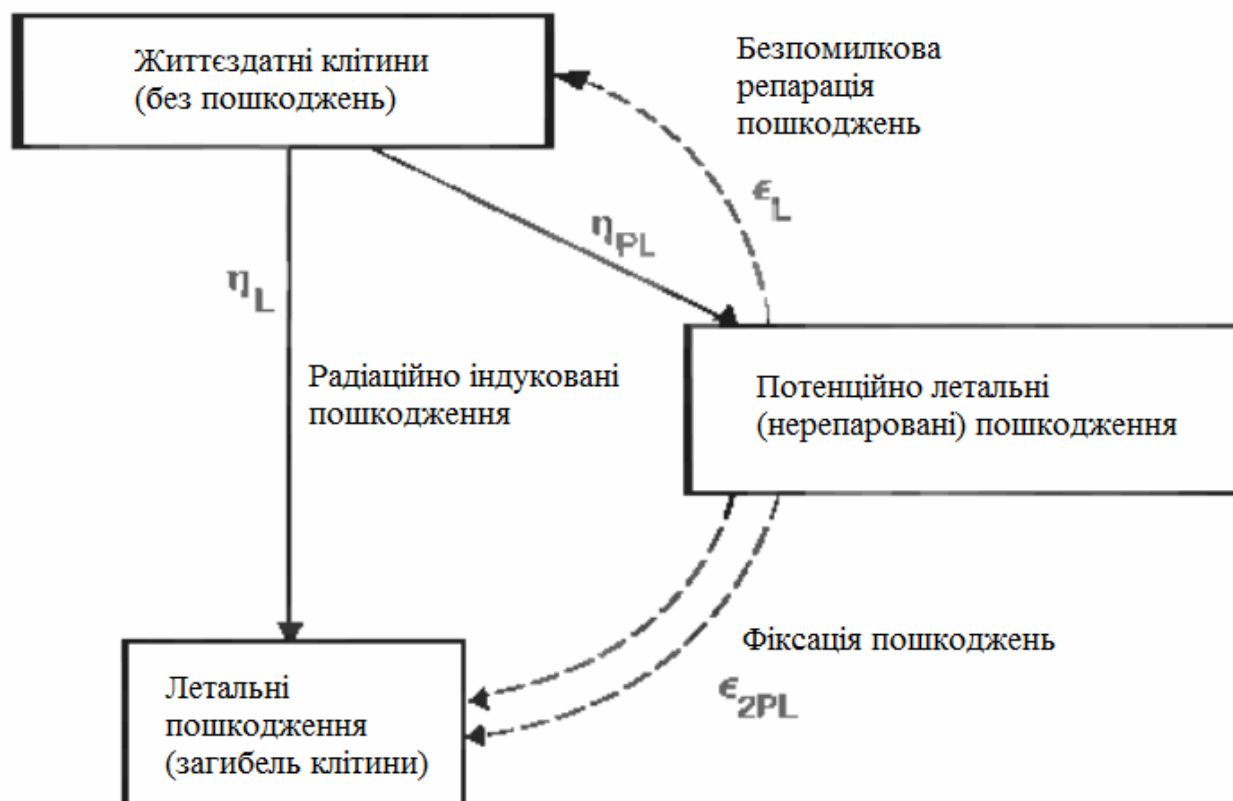


Рисунок 2.3 – Модель, що враховує летальний та потенційно летальний вплив радіації

Криві, побудовані за допомогою цієї моделі, нагадують отримані при використанні ЛК-моделі аж до рівня виживання клітин нижче 10^{-2} . Тому модель ЛПЛ можна використовувати для пояснення радіобіологічного сенсу рівняння, що описує ЛК-моделю. Передбачається, таким чином, що при зменшенні потужності дози знижується ймовірність подальшої фіксації потенційно летальних ушкоджень, і існують такі значення параметрів, які дозволяють точно розраховувати виживання клітин людини і тварин після опромінення в різних дозах [25, 26].

2.4 Моделі насичення репарації

Модель ЛПЛ являє собою приклад моделі, що враховує фіксацію пошкоджень та їх репарацію. На рисунку 2.4 (а) показано, за рахунок чого виникає нахил кривої виживання: пунктирна лінія відображає компонент

загибелі, обумовлений одноударними, нерепаровуваними пошкодженнями. Нижня крива відображає фіксацію потенційно-летальних ушкоджень.

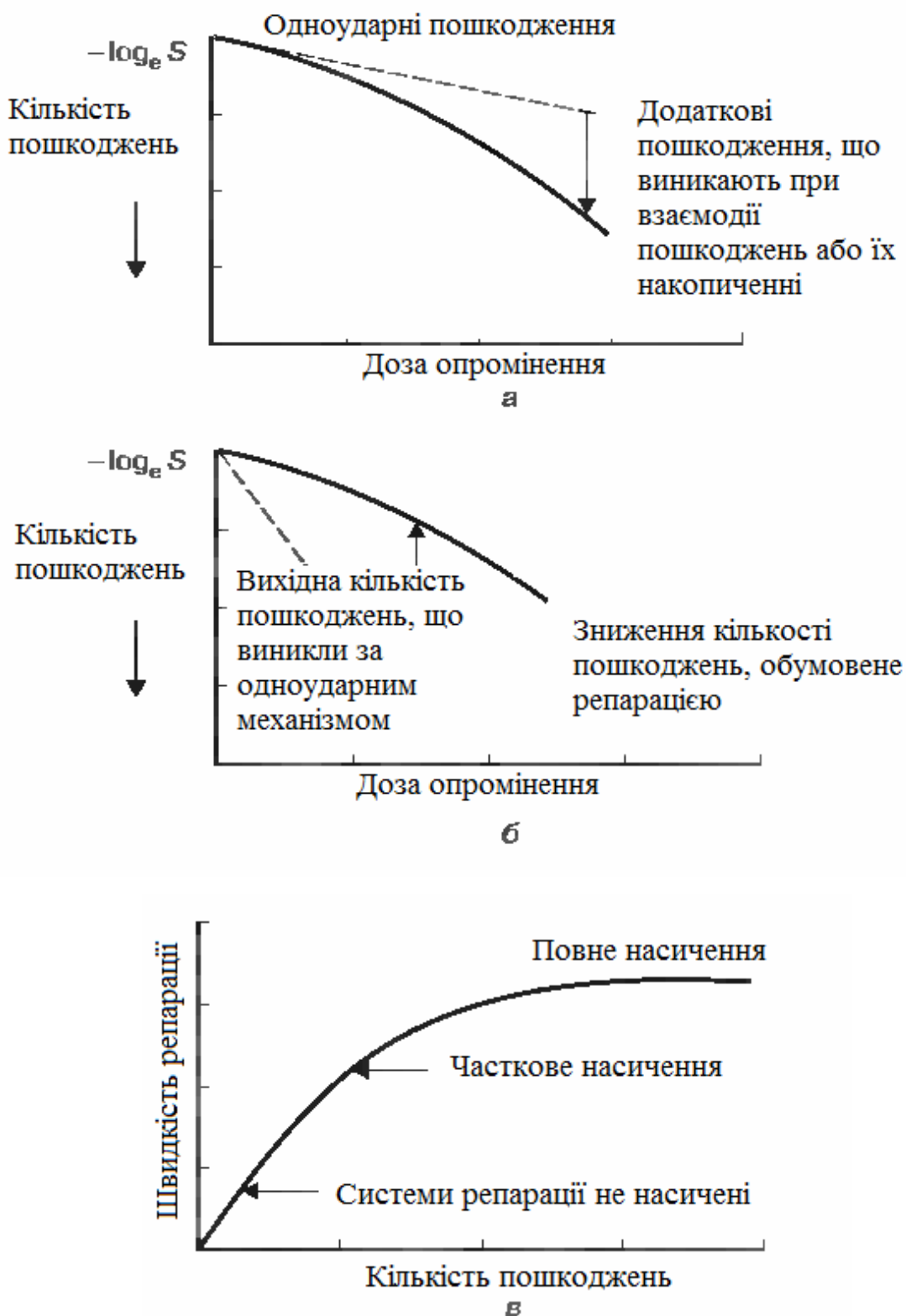


Рисунок 2.4 – Різниця між моделлю, що враховує взаємодію ушкоджень, і моделлю насичення репарації (а) Модель, що враховує «летальні-потенційно

летальні пошкодження» (ЛПЛ), (б) При більш високих дозах репарації стає менш ефективною, (в) Ілюстрація концепції насичення репарації

До іншого виду відносяться моделі насичення репарації, які постулюють, що форма кривої виживання визначається тільки характером залежності репарації від дози. Це представлено на рисунку 2.4 (б, в). Передбачається лише один тип ушкоджень і загибелі за одноударним механізмом, і під час відсутності репарації ці пошкодження зумовлюють форму кривої представленої пунктиром на рисунку 2.4 (б). Сумарна крива виживання (показана суцільною лінією) відображає репарацію деяких з цих пошкоджень; однак при насиченні репаративних ферментів (рисунок 2.4 (в)) кількість їх виявляється недостатнім для того, щоб вони могли одночасно зв'язатися з усіма пошкодженими сайтами, і тому швидкість репарації зі збільшенням пошкоджень не збільшується. Тому при збільшенні дози (коли утворюється більше ушкоджень) до настання моменту фіксації репарується менше пошкоджень; це призводить до більшої кількості залишкових пошкоджень і до збільшення загибелі клітин. Механізм фіксації нерепарованих пошкоджень невідомий, проте він може бути пов'язаний із входженням пошкоджених клітин у фазу синтезу ДНК або в мітоз. Слід зазначити, що існує альтернативне уявлення про «насичення», що приводить до тих же наслідків. Згідно з цим уявленням, в ході репарації знижується пул ферментів, і, таким чином, при підвищенні дози радіації виснажуються репаративні системи і репарація індукованих ушкоджень відбувається менш ефективно.

У таблиці 2.1 представлено, яким чином основні концептуальні відмінності між моделями, що описують накопичення пошкоджень і їх фіксацію, наприклад модель ЛПЛ і дозозалежні моделі репарації впливають на інтерпретацію деяких радіобіологічних феноменів.

Таблиця 2.1 – Інтерпретація радіобіологічних ефектів в рамках моделей, що враховують взаємодію пошкоджень та насичення систем репарації

Ефект	Пояснення в рамках моделі взаємодії пошкоджень	Пояснення в рамках моделі насичення систем репарації
Нелінійна залежність дозових ефектів	Взаємодія пошкоджень	Насичення системи репарації пошкоджень
Відновлення при фракціонуванні дози	Репарація сублетальних пошкоджень	Відновлення здатності до репарації сублетальних пошкоджень
Збільшення ВБЕ із зростанням ЛПЕ	Виникнення більшої кількості нерепаровуваних пошкоджень при високих ЛПЕ	Пошкодження, що виникають при дії адіації з високим ЛПЕ, репаруються гірше
Опромінення з малою потужністю дози менш ефективно	Репарація сублетальних пошкоджень при опроміненні	Репаративні системи не насичені

В даний час радіобіологи не знають, який з механізмів (фіксація ушкоджень або насичення репарації) реалізується в клітині. Можливо, що відповідь на це питання буде отримано в результаті мікродозиметричних і молекулярно-біологічних досліджень. Не виключено, що в клітці працюють обидва механізми [26].

2.5 Підвищена радіочутливість (HRS) до низьких доз

ЛК-модель та її радіобіологічні добавки (ЛПЛ і насичення репарації) адекватно описують реакції клітин на опромінення в дозах, що перевищують 1 Гр. Неможливо точно підрахувати клітинну загибель при дозах опромінення нижче 1 Гр, однак проблему можна вирішити, використовуючи метод колонієутворення, що дозволяє точно визначити кількість загиблих клітин.

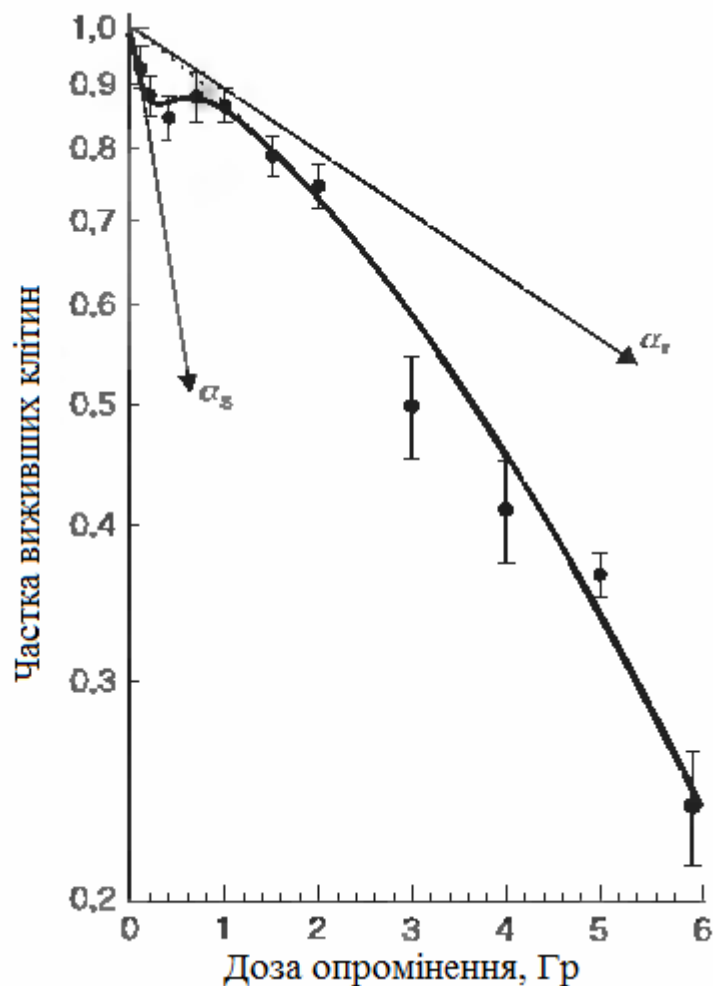


Рисунок 2.5 – Криві виживання асинхронних клітин гліоми людини T98G, опромінених рентгенівськими променями з енергією 240 кеВ. Виживання оцінювали з використанням клітинного сортера. Кожна точка отримана з 10-12 вимірювань. Суцільною і пунктирною лініями позначені залежності, що відповідають моделі індукованої репарації IndRep і лінійно-квадратичної відповідно. При дозах нижче 1 Гр і використанні ЛК-моделі з початковим

нахилом α радіаційний ефект істотно знижується, і цю область краще описувати в уявленнях моделі IndRep з використанням більш крутого початкового нахилу

$$\alpha_S$$

Загибель багатьох клітин ссавців при опроміненні в дозах менше 1 Гр описується кривою, зображеною на рисунку 2.5. У діапазоні доз нижче 10 сГр в клітинах проявляється феномен HRS, який характеризується набагато більш крутим нахилом α_S , ніж того слід очікувати при зворотному екстраполяції кривої виживаності з області високих доз. Перехід (при дозах вище 20-80 сГр) від радіочутливої області до радіостійких відповідає прояву підвищеної радіорезистентності (IRR). Вважається, що воно пов'язане з посиленням процесів репарації ДНК в області доз, відповідних IRR. Це відбувається тому, що швидка зупинка в циклі клітин, опромінених в фазі G_2 , відбувається тільки в тому випадку, коли в ДНК утворюється достатня кількість ДР, необхідних для запуску фосфорилування білка АТМ, що розпізнає пошкодження. Зазвичай це відбувається, коли доза в середньому перевищує 10 сГр [26].

ВИСНОВКИ

Достовірно відомо, що при зниженому радіаційному фоні біологічні процеси пригнічуються. При його повній відсутності цей ефект тільки посилюється. Але в той же час навіть мінімальний за значенням потужності радіаційний фон є джерелом стохастичних мутацій, які можуть призвести до загибелі всього організму. Навіть одинарне точне влучення іонізуючої частинки чи кванту – це вже реальна можливість загибелі, хоча й майже нескінченно мала. Тож не існує якогось стовідсотково безпечного порогу. Якщо з великими дозами ІВ все зрозуміло: більша доза – більший ефект; то вплив малих доз носить складний нелінійний характер, що залежить від башатьох чинників.

Згідно з уявленнями теорії мішені, для того щоб опромінена клітина загинула, необхідно пошкодження або інактивація ряду специфічних мішеней або ДНК-сайтів. Це припущення справедливо тільки в тому випадку, якщо відповідне рівняння містить компонент, що враховує одноударний механізм. Поки локалізація таких специфічних мішеней в ядрі клітини не встановлена.

Форма кривих виживання пояснюється в рамках моделі взаємодії ушкоджень, що постулює існування пошкоджень двох типів. Один тип являє собою прямі летальні, а інший потенційно летальні ушкодження. Останні можуть репаруватися ферментативним шляхом або взаємодіяти з іншими потенційно летальними ушкодженнями, викликаючи клітинну загибель.

За допомогою моделі насичення репарації також можна пояснити феномен виживання клітин.

Лінійно-квадратичне рівняння добре описує характер кривої виживання при дозах, що не перевищують 5-6 Гр.

Існування феномена підвищеної радіочутливості до низьких доз свідчить про те, що рівновага між загибеллю і виживанням опроміненої клітини залежить від внутрішньоклітинних систем передачі сигналів і репарації. За

допомогою моделей, в яких клітина розглядається як набір ізольованих мішеней, неможливо пояснити весь спектр радіобіологічних ефектів.

Залежність ефекту від дози опромінення виявляється нелінійною: у певних інтервалах низькоінтенсивне опромінення викликає більш значний ефект, ніж більше за величиною. Виявилось, що число ушкоджень хромосом і рівень злоякісної трансформації клітин при малих дозах приблизно на порядок вище, ніж можна було б очікувати при простій (лінійній) екстраполяції впливу від високих доз до малих. Те ж спостерігається при реакції імунної системи: низькоінтенсивне опромінення викликає неадекватно сильну реакцію, більше порушення просторової організації імунної системи.

Грунтуючись тільки на емпіричних даних, неможливо одержати коректну й науково обґрунтовану оцінку небезпеки малих доз іонізуючого випромінювання, тобто проблема оцінки генетичного ризику малих доз носить неемпіричний характер і може бути заснована тільки на науково обґрунтованій і внутрішньо несуперечливій концепції біологічної дії малих доз іонізуючого випромінювання. У нинішній час не існує єдиної загальновизнаної концепції біологічної дії малих доз іонізуючих випромінювань. Закономірності виходу генетичних порушень в області малих доз характеризуються яскраво вираженою нелінійністю й мають універсальний характер, розрізняючись для різних об'єктів значеннями доз, при яких відбувається зміна характеру залежності, і які визначаються їхньою чутливістю до зовнішніх впливів.

Для більш глибокого пізнання біологічних ефектів випромінювань необхідно детальне знання не тільки таких мікроскопічних фізичних величин, як доза D і ЛПЕ, але й мікророзподіл різних типів передач енергії (іонізація, збудження, пружні зіткнення) усередині клітини й між клітинами, що залежить від стохастичної структури треку заряджених часток і розподілу питомої енергії по клітинах. Але окрім переліченого, для такого визначення необхідно знати точний склад всіх компонентів і їхній розподіл усередині клітини, вихід і тип радіаційних продуктів на один акт передачі енергії даного виду, а також вихід

первинних ушкоджень у реакціях радіаційних продуктів з життєво важливими структурами клітин.

З мікродозиметрії випливає, що при малих дозах ймовірність пройти через чутливий об'єм клітини (ядро) більш ніж однієї частинки мала. Тоді за умови, що одна заряджена частинка з певною ймовірністю може індукувати летальне ушкодження, крива виживаності при малих дозах обов'язково повинна бути експонентною. При цьому виживання не залежить від потужності й фракціонування дози. Доза, при якій через ядро клітини проходить у середньому менш однієї частинки, залежить від ЛПЕ частинок і розмірів чутливого об'єму.

З фізичних моделей однієї з найпоширеніших є теорія мішені. Однак вона застосовна тільки для опису виживання (інактивації) дрібних біологічних об'єктів (фагів, вірусів) і виходу генних мутацій, тобто в тих випадках, коли для інактивації досить однієї первинної іонізації.

Двокомпонентні моделі є емпіричними (або напівемпіричними) і тому малозмістовними. Як двокомпонентні моделі, так і теорія мішені використовуються тільки для опису кривих виживання і не можуть бути застосовні для опису інших біологічних ефектів.

Варто відрізнити теорію мішені від принципів влучення та мішені. Принцип влучення випливає із квантової фізики й тому обов'язково повинен ураховуватися при моделюванні радіобіологічних ефектів. Принцип мішені вказує на неоднорідність по чутливості внутрішньоклітинних структур. Ґрунтуючись на цих принципах, формально підганяють рівняння, що впливають із теорії мішені, до експериментальних даних з виживання клітин, одержуючи при цьому число мішеней і влучень, що не має фізичного змісту. При цьому не приймаються до уваги складні процеси, що відбуваються всередині клітини після опромінення. Звідси виникає беззмістовність і формальний характер теорії мішені.

Найбільш плідною з усіх фізичних моделей є теорія дуальної дії. Її відмінність від інших фізичних моделей полягає в тім, що якщо в останніх

кінцевий ефект (виживання) визначається тільки гіпотетичним числом мішеней і подій абсорбції енергії в цих мішенях, то в теорії дуальної дії числом подій визначається лише вихід первинних ушкоджень. Виживання залежить тільки від числа кінцевих ушкоджень.

У фізичних моделях, за винятком теорії дуальної дії, безпосередньо зв'язують первинні фізичні процеси з виживання клітин, минаючи проміжні рівні (молекулярний, хромосомний), тобто в них не враховується системний характер біологічних процесів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- 1 Виноградов А. П. Биологическая роль радиоактивного изотопа ^{40}K // ДАН СССР. 1956. Т. 100, № 3. С. 375—378.
- 2 Planel H., Soleilhavoup J. P., Tixador R. Biological effects of natural ionizing radiation on living cells // Intern. Congr. Radiat. Res.: Book Abstr. Cortina D'Ampezzo, 1966. N 708. P. 178.
- 3 Planel H., Soleilhavoup J. P., Tixador R. Effects de tres faibles doses de radiations ionisantes sur la multiplication de *Paramecium aurelia* // C. r. Acad. sci. 1967. Vol. 264. P. 2945—2951.
- 4 Гродзинський Д. М. Природна радіоактивність рослин та ґрунтів. К: Наук. думка, 1965. 216 с.
- 5 Planel H., Solleilhavoup J., Liess M., Tixador R. Evidence of action of natural ionizing radiation of the reproduction of *Drosophila melanogaster* // C. R. Assoc. Anat. 1968. Vol. 139. P. 1031 — 1039.
- 6 Природный радиоактивный фон и его значение для биосферы Земли / А. М. Кузин. — М.: Наука, 1991. — 117 с.
- 7 Герасимов О. І. Радіоекологія за галузями: підручник. Одеса: ТЕС, 2016. 100 с.
- 8 Герасимов О. І. Теоретичні основи технологій захисту навколишнього середовища: нав. посіб. Одеса: ТЕС, 2018. 228 с.
- 9 Волкова О. Ю., Ташинская А. Д., Каган М. С. Воздействие излучений радона и продуктов его распада на процессы кроветворения // Мед. радиология. 1961. Т. 6, № 9. С. 54—58.
- 10 Козлов А. А. Влияние фоновых доз гамма-облучения на скорость деления инфузорий // Радиобиология. 1971. Т. 11, вып. 6. С. 935—937.
- 11 Шубик В. М., Колотвин В. А. Влияние малых доз инкорпорированного цезия-137 на иммунологическую реактивность // Теоретические и практические аспекты действия малых доз ионизирующей радиации. Сыктывкар, 1973. С. 19.

- 12 Ермолаева-Маковская А. П., Рамзаев П. В., Троицкая М. Н. Биологическое действие внутреннего облучения цезия-137 и стронция-90 на мышей в хроническом эксперименте // Теоретические и практические аспекты действия малых доз ионизирующей радиации: Материалы симпоз. Сыктывкар, 1973. С. 15.
- 13 Carlson L. D., Jackson B. H. The combined effects of ionizing radiation and high temperature on the longevity of the Sprague-Dawley rat // *Ibid.* 1959. Vol. 11. P. 509.
- 14 Casarett C. W. Pathological changes alter protracted exposure to low dose radiation // *Late effects of radiation* / Ed. J. Fry et al. L., 1970. P. 85—100.
- 15 Gianferrari L., Serra A., Morganti G. et al. Mortality from cancer in an area of high background radiation // *Bull. World Health Organ.* 1962. Vol. 26. P. 696—701
- 16 Mason T. J., Miller R. W. Cosmic radiation at high altitudes and US cancer mortality // *Radiat. Res.* 1974. Vol. 60. P. 302—306.
- 17 Добрачсв Ю. П. Влияние малых величин поглощенных доз гамма-излучения на рост нормальных фибробластов в первичной культуре // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* 1973. № 1. С. 48—51.
- 18 Календо Г. С. Ранние реакции клеток на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсбилизации. М.: Энергоиздат, 1982. 97 с.
- 19 Спитковский Д. М., Зайцев С. В., Талызина Т. А. Моделирование особенностей инициации генетических повреждений малыми дозами ионизирующих излучений в клетках эукариот на основе концепции существования клеток эволюционного резерва // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 1994. — Т. 34. — №. 6. — С. 739—747.
- 20 Lea D. E. *Actions of radiation of living cells.* Cambridge: Univ, press, 1946. 290 p.
- 21 Augenstein L. G. Radiobiological Mechanisms: Comparative distribution and role of ionization, excitation and energy and charge migration // *Progr. Biophys. and Mol. Biol.* 1963. Vol. 13. P. 3—51.

- 22 Bednar I. Electronic excitations in condensed biological matter // Intern. J. Radiat. Biol. 1985. Vol. 48. P. 147—166.
- 23 Давидов А. С. Солітон в молекулярних системах: Ін-т теорет. фізики АН УССР. № 115Е. Київ, 1983. 53 с.
- 24 Alpen EL (1998). Radiation biophysics, 2nd edn. San Diego: Academic Press.
- 25 Ward JF (1990). The yield of DNA double-strand breaks produced intracellularly by ionizing radiation: a review. Int J Radiat Biol 57: 1141-50.
- 26 М. С. Джойнер, О. Дж. ван дер Когель. Основы клинической радиобиологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013, 600 с