

* Патологічна
фізіологія
променевого
ураження



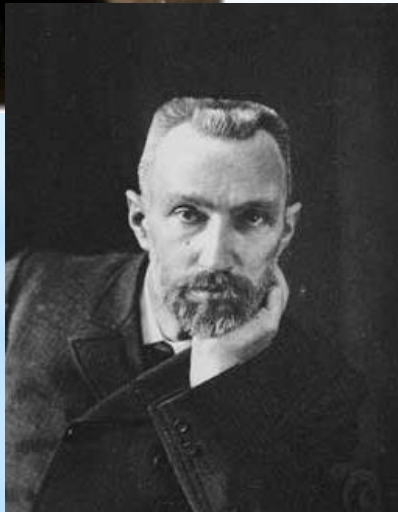
Лекція 3

- * Всі ми протягом життя зазнаємо впливу іонізуючого випромінювання, джерелами якого є натуральні та штучні радіоактивні ізотопи, промислові, медичні, побутові апарати.
- * Нерідкі й нещасні випадки на підприємствах, де використовують радіоактивні ізотопи.
- * У 1986 році сталася Чорнобильська катастрофа із вибухом реактора атомної станції і поширенням радіоактивної хмари на значну відстань.
- * В 1987 р. повідомлялося про трагічні наслідки недбалості адміністрації Центру радіологічної терапії в Бразилії, коли після демонтування апаратури на звалище був викинутий апарат із радіоактивним цезієм. «Порошок, що світиться» потрапив до збирача відходів, який роздав його близьким і знайомим.

* Патологічна фізіологія променевого ураження



Кюрі



Анрі Беккерель

Про ушкоджувальну дію іонізуючої радіації на організм було відомо давно. Ще в 1900 р. подружжя Кюрі, а ще раніше Анрі Беккерель спеціально вивчали на собі хвороботворну дію променів радію.

«Першими жертвами» променевої хвороби були кролики, розміщені Лондоном і Гольдбергом (1903) в клітці, на якій була прикріплена ампула з радіоактивним радієм. Ця експериментальна модель дозволила вперше отримати дані про патогенез і симптоми променевої хвороби.

У 1904 р. німецький хірург Хайнеке виявив пагубну дію променів на лімфоїдну тканину.

У 1906 р. французькі дослідники І. Бергон'є і Л. Трібондо встановили особливу чутливість клітин, що діляться, до випромінювання

В 1927 р. німецький вчений Меллер відкрив променеве ушкодження хромосом у дрозофіл

- * Альфа-частинки мають велику іонізуючу і малу проникну здатність,
- * Гамма-промені – найбільшу проникну здатність.
- * До 1975 р. випромінювання вимірювали в рентгенах (Р) і радах. 1 Р дорівнює 0,95 рад (доза поглинання).
- * В системі СІ дозу поглинання вимірюють в греях (Гр). 1 Гр дорівнює 1 Дж/кг і 100 рад (приблизно 100 Р).
- * Потужність дози вимірювали Гр/год, МГр/год, Гр/доб. Біологічний еквівалент рентгена – бер. 1 бер дорівнює 0,01 Дж/г.

* Види випромінювання

- * Причиною променевого ураження є іонізуюча радіація — такі види променів високої енергії, що можуть проникати в середовище (проникаюча радіація) і проводити іонізацію: діючи на атоми речовини, перетворювати їх в електрично заряджені іони.
- * Радіоактивні речовини потрапляють у дихальні шляхи з пилом, в шлунково-кишковий тракт — із водою і продуктами.
- * Найменш чутливі до радіації одноклітинні та черв'яки, найбільш чутливі — собаки, морські свинки і людина. В той же час знайдені мікроорганізми, які живуть під оболонкою атомного реактора.



* Етіологія променевого ураження

- * Одноразове опромінення більш безпечне, ніж опромінювання такою ж, але дробовою дозою.
- * Загальне опромінення менш безпечне, ніж місцеве. Наприклад, при лікуванні злоякісних пухлин місцево використовують такі дози опромінення, які при загальному опроміненні призвели б до загибелі тварин.



Стан щурів до опромінення



Стан щурів після опромінення

Іонізація відбувається при взаємодії з об'єктом випромінювання

Фактори впливу при опроміненні

Отримання опромінення від іншої молекули, радикала, іону

Пряма дія

Непряма дія

Фактори, які модифікують ефект

Кінцеві радіаційні ефекти

Радіопротектори
Кисень
Інтенсивність метаболізму
Попередники радіотоксинів
Вік і стать, стан організму

ДНК

Мутації
Поломки хромосом
Припинення розвитку
Загибель під час поділу
Пригнічення синтезу ДНК, РНК, білків, ферментів

Фактори відновлення

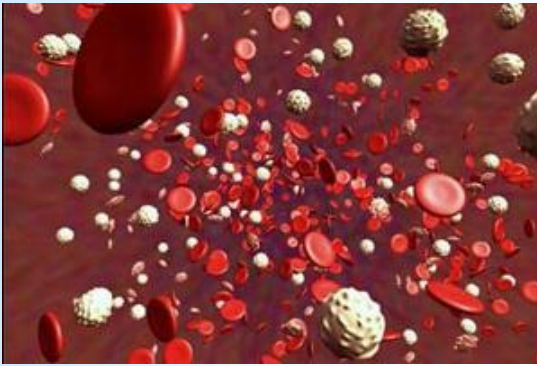
Природні радіопротектори

Ферменти, які знищують ушкоджені ділянки

Перехоплювачі радіотоксинів



Перший ланцюг патогенезу – пряма дія радіації на молекули та атоми речовини, через які вона проходить. Виникає іонізація, збудження, розрив найменш стійких зв'язків. Причина катастрофічності дії променевого ураження в тому, що, по-перше, уражаються унікальні мішені, а по-друге, виникає ще непряме, або посереднє, пошкодження.

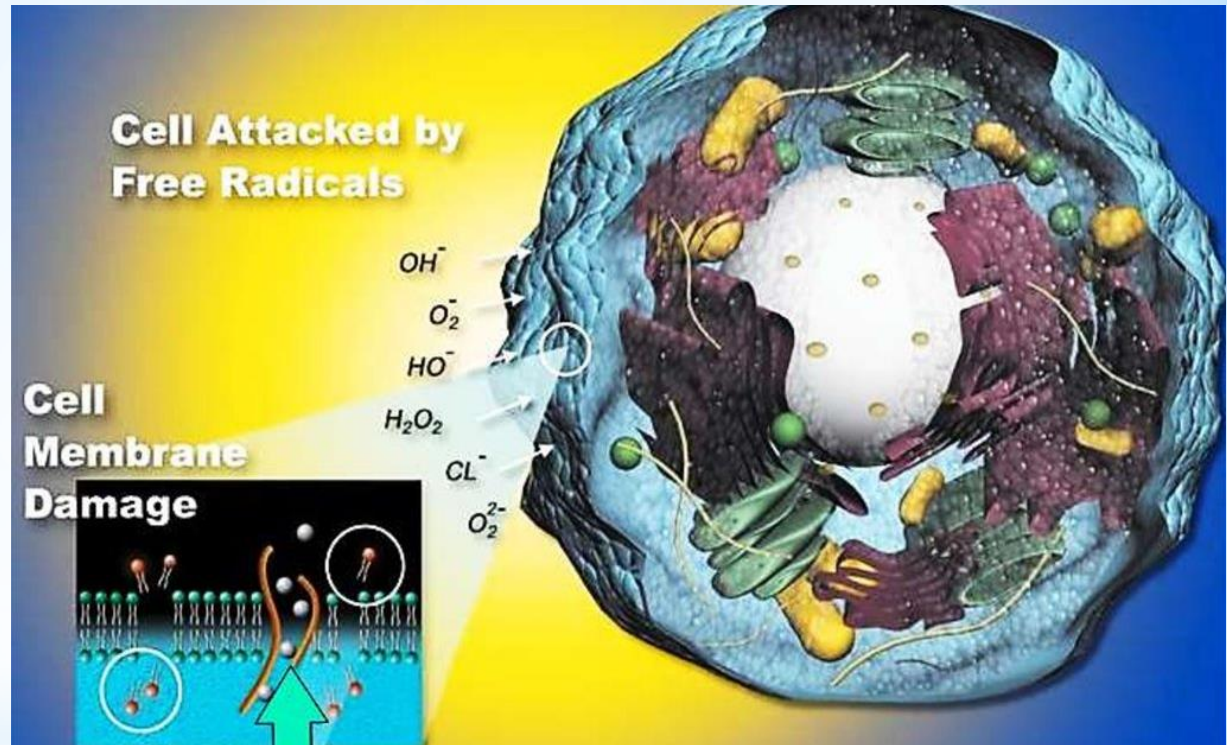


Зміни судинної стінки у патогенезі променевого ураження

Найголовніше, що після припинення дії радіації в опроміненому організмі запускається «ланцюгова реакція» з великою кількістю причинно-наслідкових зв'язків.

* Патогенез променевого ураження

- * Фрагментація
- * Вільнорадикальне пошкодження
- * Димеризація
- * Полімеризація



* **Ефекти іонізуючої радіації**

*Теорія мішеней

Принцип “ мішеней ” базується на тому, що жива система складається з окремих структурно-функціональних елементів (**мішеней, чутливих об'ємів**), які є структурно гетерогенними, функціонально нерівнозначними, по різному чутливими до дії іонізуючого випромінювання.

1. Іонізуючі випромінювання впливають не вибірково на молекули білків, нуклеїнових кислот, ліпідів мембран і води. В живих системах немає молекул, які вибірково поглинають іонізуючі випромінювання.
2. Неоднорідні структури клітини (білки, НК, ліпіди і вода), що поглинають одну й ту ж порцію енергії, протягом різного часу (для різних речовин) змінюються, що призводить до різних біологічно значущих пошкоджень.
3. Залежності “доза-ефект” є відображенням квантової взаємодії іонізуючого випромінювання з речовинами, а також наявності високочутливих критичних об'ємів – “мішеней”, таких як ДНК і біологічні мембрани. **Мішень** – це структура (чутливий об'єм), пошкодження якої призводить до загибелі клітини.
4. Спостерігаються подальші радіаційні зміни “мішеней” і різноманіття відповідей клітин організму.

* Залежність «доза-ефект»

Криві «доза-ефект» пояснюють на основі теорії мішеней.

Мішені - структурно-функціональні елементи, які є структурно гетерогенними, функціонально нерівнозначними, по різному чутливими до дії іонізуючого випромінювання і мають певні розміри.

Розподіл влучень іонізуючої радіації в мішені є статистичним, тому кінцевий ефект залежить від вірогідності влучення квантів енергії в життєво важливі мікрооб'єми, в яких знаходяться внутрішньоклітинні мішені. Таким чином з підвищенням дози підвищується вірогідність влучень квантів іонізуючого випромінювання в мішені.

!!! Низькі дози з низькою вірогідністю можуть призводити до загибелі окремих клітини.

!!! При високих дозах можуть залишатися з малою вірогідністю непошкоджені клітини.

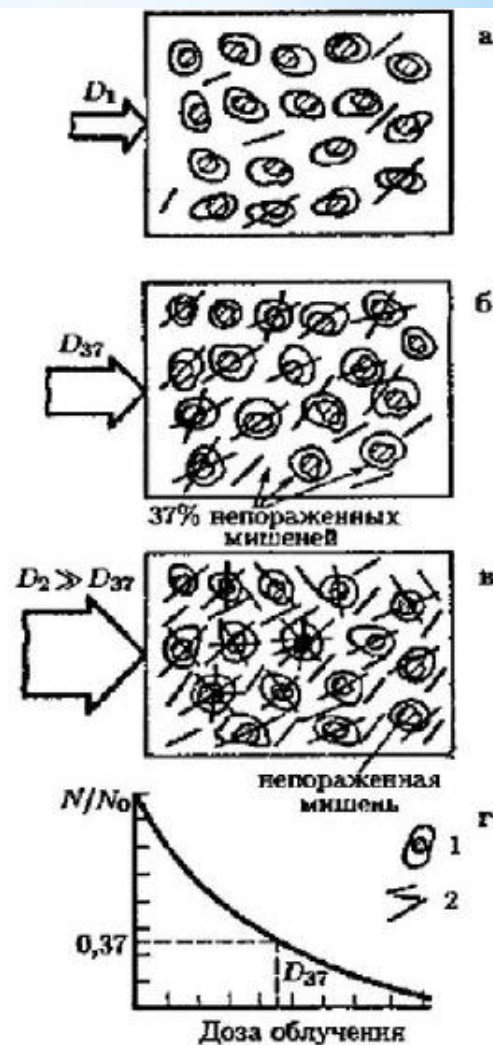
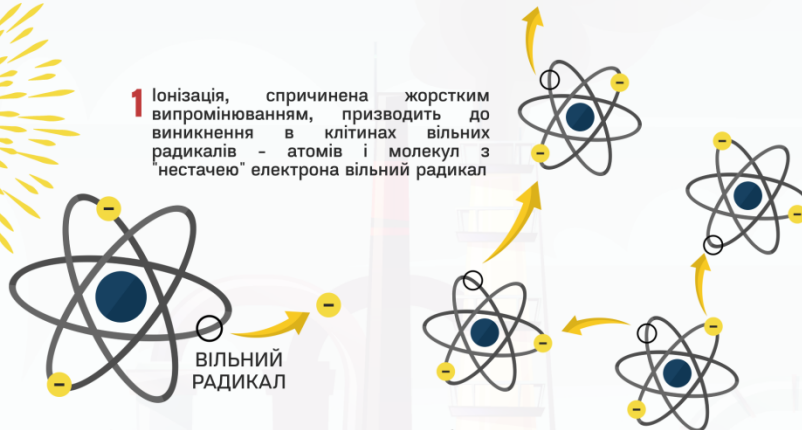
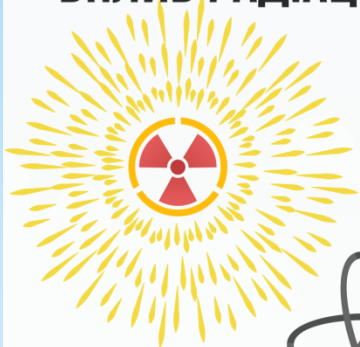


Рис. III.2. Залежність між числом неповражених мішеней і поглищеною дозою іонізуючих випромінювань: 1 — об'єкт з мішенню сеченням S ; 2 — треки частиц

ВПЛИВ РАДІАЦІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ



1 Іонізація, спричинена жорстким випромінюванням, призводить до виникнення в клітинах вільних радикалів - атомів і молекул з "нестачею" електрона вільний радикал

2 Вільний радикал намагається відібрати "відсутній" електрон у сусідніх з'єднань, викликаючи ланцюгову реакцію утворення вільних радикалів

3 Порушення цілісності клітин і молекул ДНК



РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ РАДІАЦІЇ:

- масова загибель клітин
- розвиток онкологічних захворювань
- розвиток генетичних захворювань

ПРИ АВАРІЯХ НА АЕС ВИДІЛЯЮТЬ ДВА ОСНОВНИХ ПЕРІОДИ НЕБЕЗПЕКИ:



100
смерть через пару годин чи днів внаслідок ураження центральної нервової системи

10-50
смерть через 1-2 тижня внаслідок ураження шлунково-кишкового тракту

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ОПРОМІНЕННЯ

Доза, Гр*

0,0007-0,002

доза, яку отримують за рік в нормальних умовах

0,05

гранично допустима доза професійного опромінення

0,1

рівень ймовірності генних мутацій

0,25

одинична доза виправданого ризику при надзвичайних ситуаціях

1,0

доза виникнення гострої променевої хвороби

3-5

без лікування 50% опромінених помирають на протязі 1-2 місяців

*одиниця вимірювання поглинутої дози радіації

- * Пригнічення синтезу ДНК, затримка мітозу, припинення поділу клітини, загибель клітини при поділі, генні й хромосомні мутації та ін.
- * Радіочутливість клітини залежить від фази клітинного циклу. Клітина, яка знаходиться в мітозі, гине навіть при невеликих дозах іонізуючого опромінення.
- * Якщо клітина після опромінення не має видимих пошкоджень, але перестає ділитися або дає стерильних нащадків, то цей стан називається репродуктивною загибеллю клітини.
- * При дії на клітини великих доз радіації (десятки Гр) виникає інтерфазна загибель (немітотична) клітини; вони руйнуються незалежно від стадії клітинного циклу. Так звичайно гинуть клітини печінки, нирок, м'язові й нервові клітини, лімфоцити.

* Наслідки радіаційного ушкодження ДНК

- * Із пошкоджених лізосом вивільняються літичні ферменти, які руйнують клітину.
- * Пошкодження мембран мітохондрій спричиняє «енергетичну кризу» в клітині, зниження окиснювального фосфорилування.
- * Пошкодження зовнішніх мембран призводить до зниження мембранного потенціалу і порушення провідності.
- * Зменшення молекулярної маси (розрив ланок) білків, зміні розчинності, руйнуванні амінокислот та ін.
- * Порушуються важливі ферментативні реакції, можуть виникнути аутоантигени з подальшим розвитком аутоімунних реакцій,

* Дія радіації на мембрани клітини

- * Найбільш радіочутливими є тканини, у яких проходить постійне оновлення клітин, а саме: кістковий мозок, яєчники і сім'яники, епітелій шлунково-кишкового тракту та шкіри, лімфоїдна тканина, тимус, ембріональні тканини.
- * До радіорезистентних належать м'язова, сполучна, кісткова, хрящова, нервова, печінкова, ниркова тканини.

*** Дія опромінення на
тканинному рівні**

- * Радіаційне ушкодження може бути місцевим – від еритеми шкіри до тяжких опіків. Виникає переважно ушкодження органа, в якому накопичуються радіонуклеотиди.
- * При загальному (тотальному) опроміненні організму розвивається променева хвороба – гостра і хронічна.



* **Дія опромінення
на рівні цілого
організму**

- * **Гостра променева хвороба.** Розрізняють чотири форми гострої променевої хвороби:
- * кістково-мозкова, або типова (доза загального опромінювання – 0,8–10 Гр);
- * шлунково-кишкова (доза загального опромінення – 10–20 Гр);
- * токсемічна (доза загального опромінення – 20–80 Гр);
- * церебральна (доза загального опромінення – 80 Гр і більше).

* **Форми променевої хвороби**

- * *Кістково-мозкова форма променевої хвороби* за ступенем тяжкості може бути: легкою (0,8–2 Гр), середньою (2–4 Гр), тяжкою (4–6 Гр), дуже тяжкою (6–10 Гр).
- * Провідна ланка патогенезу – мітотична та інтерфазна загибель клітин кісткового мозку, пошкодження судин кісткового мозку. Пошкодження стовбурових клітин летально для організму (гемопоетична загибель).

* *Кістково-мозкова форма променевої хвороби*

- * *Період первинних реакцій*
- * *Період удаваного благополуччя*
- * *Період розпалу хвороби*
- * *Відновлення або летальний кінець*



* **Періоди розвитку
променевої хвороби**

Симптоми *періоду первинних реакцій* розподіляють на чотири групи:

- * диспепсичні (нудота, блювання, пронос);
- * загальноклінічні (слабкість, головний біль, зміни рухової активності, підвищення температури тіла, порушення свідомості);
- * гематологічні (лімфоцитопенія відносна й абсолютна, нейтрофільний лейкоцитоз);
- * місцеві (зміни шкіри і слизових оболонок). За розповсюдженням первинної еритеми можна оцінити площу опромінення і його рівномірність.

* **Період *первинних реакцій***

Період удаваного благополуччя

Продовжується від кількох годин чи діб при тяжких формах і до місяця – при легких. Для цього періоду характерна епіляція волосся.

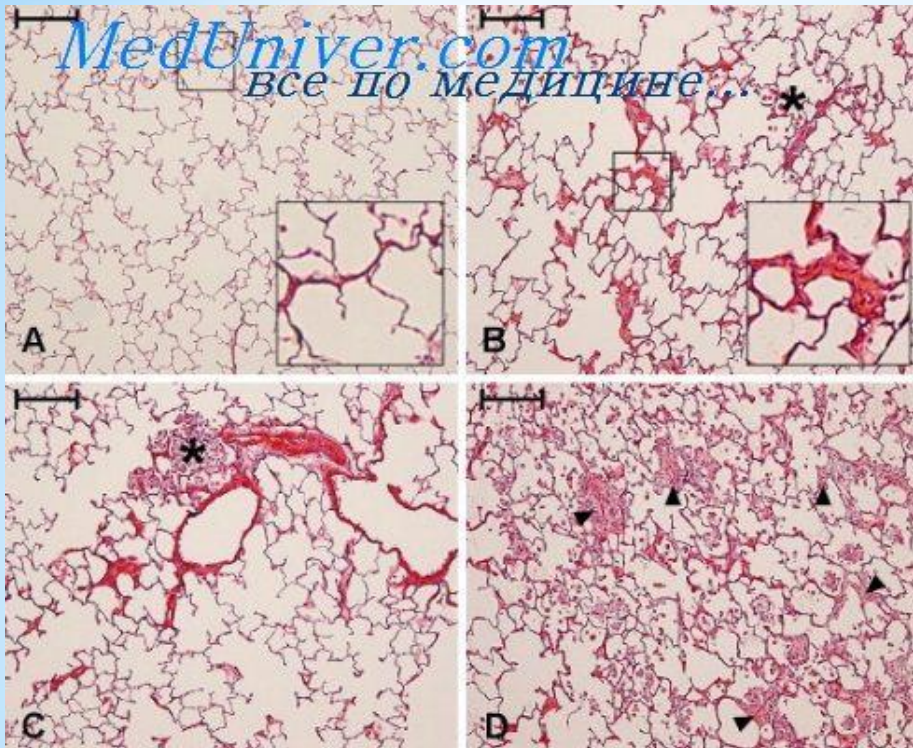
Період розпалу хвороби

ознаки: панцитопенія (різке зменшення в крові всіх клітин), агранулоцитоз (нейтрофілів менше 1×10^9 л); різке ослаблення імунітету (інфекційні ускладнення); підвищення проникності бар'єрів шкіри, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та ін.), токсемія, бактеріємія, сепсис, анемія, тромбоцитопенія, наслідками яких є геморагічний синдром.

При вкрай тяжкій формі (6–10 Гр) настає *летальний кінець*, частіше в період розпалу хвороби.

- * Період неповного відновлення продовжується 2–4 місяці; повного – 1–3 роки.
- * Віддалені наслідки: загальна астенизація, вегетативні та ендокринні порушення, катаракта.
- * *Принципи лікування гострої променевої хвороби:* виведення радіотоксинів, зв'язування радіотоксинів, боротьба з інфекцією, відновлення водно-електролітного балансу, відновлення кровотворення, переливання крові та тромбоцитарної маси, симптоматична терапія.

* Принципи лікування гострої променевої хвороби



Крововиливи у кишечнику

* Шлунково-кишкова форма променевої хвороби (10–20 Гр).

Стадія первинних реакцій розвивається в перші ж хвилини опромінення і продовжується 3–4 доби.

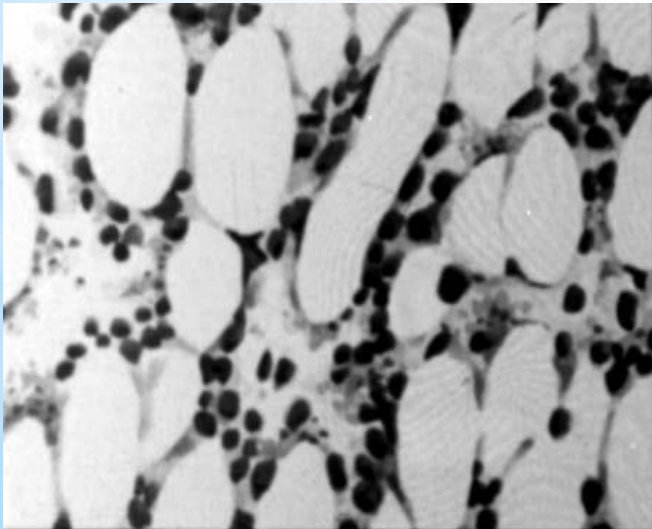
Характерні багаторазове блювання, біль у животі, підвищення температури, пронос та інші прояви ентериту, розвиток кишкової непрохідності, виразково-некротичні ураження слизової оболонки порожнини рота.

На 5-8-му добу температура тіла підвищується до 40 °С, з'являється зневоднення, загальна інтоксикація, інфекційні ускладнення, крововтрата.

Настає прорив кишкового бар'єра, і в кров потрапляють кишкові токсини, мікроби.

Смерть настає на 8–16-ту добу.

- * *Токсемічна форма променевої хвороби (20–80 Гр).* Для первинних реакцій характерні короткочасна втрата свідомості, адинамія.
- * В першу добу знижується АТ, зростає загальна інтоксикація, глибокі порушення обміну речовин, ниркова недостатність, екзо- й ендогенна інфекції.
- * Летальний кінець настає на 4–7 -му добу після опромінення.



* *Токсемічна
форма
променевої
хвороби*

- * *Церебральна форма променевої хвороби* (понад 80 Гр) розвивається блискавично: колапс, втрата свідомості, ознаки набряку головного мозку, анурія, блювота і пронос, судоми, паралічі, кома.
- * Смерть настає або в перші години, або до кінця 3-ої доби після опромінення.
- * При загальному опроміненні в дозі понад 250—300 Гр виникає раптова смерть — смерть «під променем».
- * **Окремі ефекти променевого ураження:** *виникнення пухлин, зменшення тривалості життя* (у опромінених організмів розвивається раннє старіння), спадкові дефекти.

* *Церебральна форма променевої хвороби*

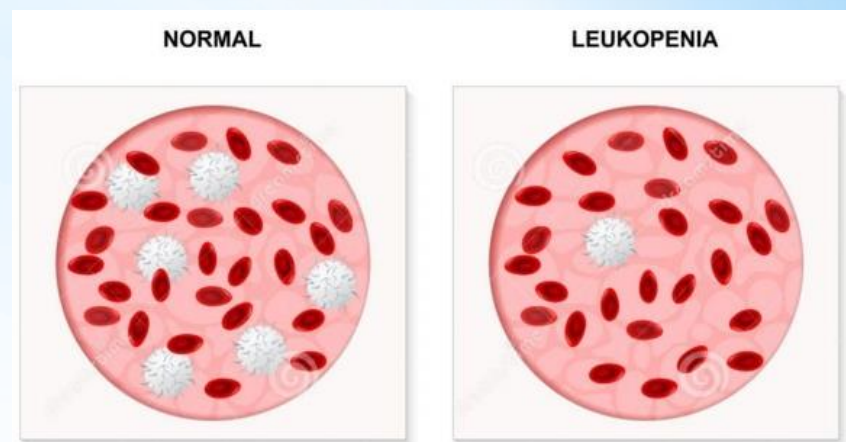
- * Системи, які постійно регенерують (кровотворна, епітелій), довго зберігають здатність до відновлення, на відміну від таких під час гострої променевої хвороби.
- * Системи, що обмежено регенерують (нервова, ендокринна, серцево-судинна та ін.), відповідають складним комплексом функціональних порушень, які маскують повільне прогресування дистрофічних і дегенеративних процесів.



* **Хронічна променева
хвороба**

* *Перший ступінь.* Характерні невеликі нервово-регуляторні порушення різних органів і систем, особливо серцево-судинної системи. Спостерігається нестійка помірна лейкопенія, рідко тромбоцитопенія.

* *Другий ступінь.* Виражена недостатність травних залоз, порушення з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної систем; депресія кровотворення зі стійкою лейкопенією і тромбоцитопенією; порушення обміну речовин, астеничний синдром.



* **Ступені хронічної променевої хвороби**

* *Третій ступінь.* Спостерігається глибока депресія кровотворення з анемією, лейкопенією і тромбоцитопенією; атрофія слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, міокардіодистрофія, дегенеративні зміни в ЦНС, імунодепресія, геморагічний синдром, циркуляторні порушення.

* *Четвертий ступінь* виділений тільки на основі експериментів. Дуже тяжкий стан з проносами, кахексією і т. д.

Геморагічний синдром

* Клінічний прояв схильності організму до багаторазових крововиливів - як спонтанних, так і під час травмування.



- * Променева хвороба — патологічні зміни клітин і судин кісткового мозку та інших органів і тканин організму при загальному (тотальному) опроміненні променями високої енергії (космічні, рентгенівські, гамма-промені, альфа- і бета-частинки, нейтрони, протони та ін.).
- * Іонізуюча радіація — це такі види променів високої енергії, що здатні проникати в середовище, що опромінюється, (проникаюча радіація), викликати іонізацію і, діючи на атоми речовини, перетворювати їх у електрично заряджені іони.
- * Радіація — випромінювання (променевипускання радіоактивних джерел).
- * Радіорезистентність — стійкість до радіації.
- * Радіопротектори—речовини, що послаблюють дію радіації.

* Базисні поняття



* Дякую за увагу