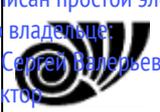


Документ подписан простой электронной подписью  
Информация о владельце:  
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич  
Должность: Ректор  
Дата подписания: 17.09.2025 11:02:17  
Уникальный программный ключ:  
04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322523



МИНОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	Фонд оценочных средств по дисциплине «Спецглавы радиобиологии» по направлению подготовки 06.03.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1
---	---	--------

**Фонд оценочных средств  
для промежуточной аттестации  
по дисциплине (модулю)**

**Спецглавы радиобиологии**

Направление подготовки (специальность)  
**06.03.01 Биология**

Направленность (профиль)  
**Биофизика**

Присваиваемая квалификация  
**Бакалавр**

Форма обучения  
**очная**

Год (ы) набора: 2023

Челябинск, 2025 г.

## 1. ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: **06.03.01 Биология**

Направленность (профили): Биофизика

Дисциплина: **Спецглавы радиобиологии**

Семестры изучения: 6

Форма промежуточной аттестации: экзамен

## 2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

### 2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Спецглавы радиобиологии» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции (по ФГОС)	Содержание компетенций согласно ФГОС	Коды и содержание индикаторов	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине
1	2	3	4
ПК-1	Способен применять современные методы обработки, анализа и синтеза полевой, производственной и лабораторной биологической информации, правила составления научно-технических проектов и отчетов	ПК-1.1. Применяет принципы анализа информации, принципы работы современной аппаратуры и вычислительных средств. ПК 1.2. Использует теоретические знания в лабораторной работе. ПК-1.3. Составляет научно-техническую документацию.	<b>Знать:</b> Для достижения ПК-1.1. знать: журналы и сборники по радиобиологии; статистические программы. <b>Уметь:</b> Для достижения ПК-1.2. уметь: формулировать и решать практические и научные задачи, предполагающие знание дисциплины; корректно использовать термины и понятия; пользоваться источниками учебной, научной и справочной литературы для пополнения полученных знаний и их анализа. Для достижения ПК-1.3. уметь: составлять отчеты, план статьи, писать аннотацию статьи. <b>Владеть:</b> Для достижения ПК-1.3. владеть: методами поиска информации и работы с ней.
ПК-2	Способен применять знания по биофизике для решения задач медицинской, ветеринарной биофизики, радиобиологии и генетики	ПК-2.1. Применяет базовые представления о фундаментальных основах биофизики, современных математических методах моделирования биологических процессов.	<b>Знать:</b> Для достижения ПК-2.1. знать: радиобиологические термины и понятия, физические и дозиметрические характеристики различных видов ионизирующей радиации и особенности их взаимодействия с веществом; основные последствия

Фонд оценочных средств по дисциплине «Спецглавы радиобиологии» по направлению подготовки 06.03.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»			стр. 2
		ПК-2.2. Использует современные методы обработки данных.	<p>действия ионизирующих излучений на клеточные структуры и организм в разные периоды онтогенеза; критерии сравнительной радиочувствительности; основные современные представления и гипотезы о механизмах биологического действия ионизирующих излучений.</p> <p><b>Уметь:</b> Для достижения ПК-2.1. уметь: пользоваться источниками учебной, научной и справочной литературы для пополнения полученных знаний и их анализа.</p> <p><b>Владеть:</b> Для достижения ПК-2.2. владеть: навыками статистического анализа полученных в исследованиях данных.</p>

### 3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

#### 3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации № задания
1	<p>ПК-1</p> <p><b>Знать:</b> Для достижения ПК-1.1. знать: журналы и сборники по радиобиологии; статистические программы.</p> <p><b>Уметь:</b> Для достижения ПК-1.2. уметь: формулировать и решать практические и научные задачи, предполагающие знание дисциплины; корректно использовать термины и понятия; пользоваться источниками учебной,</p>	<p>1. Физическая характеристика ИИ.</p> <p>2. Относительная биологическая эффективность ИИ.</p> <p>3. Методы оценки радиочувствительности.</p> <p>4. Модификация радиочувствительности.</p> <p>5. Комбинированное действие ИИ с другими агентами.</p> <p>6. Радиационно-индуцированный</p>	Устный опрос, решение задач, доклад	Вопросы к экзамену №1-44

	<p>научной и справочной литературы для пополнения полученных знаний и их анализа. Для достижения ПК-1.3. уметь: составлять отчеты, план статьи, писать аннотацию статьи. <b>Владеть:</b> Для достижения ПК-1.3. владеть: методами поиска информации и работы с ней.</p>	канцерогенез.		
2	<p>ПК-2 <b>Знать:</b> Для достижения ПК-2.1. знать: радиобиологические термины и понятия, физические и дозиметрические характеристики различных видов ионизирующей радиации и особенности их взаимодействия с веществом; основные последствия действия ионизирующих излучений на клеточные структуры и организм в разные периоды онтогенеза; критерии сравнительной радиочувствительности; основные современные представления и гипотезы о механизмах биологического действия ионизирующих излучений. <b>Уметь:</b> Для достижения ПК-2.1. уметь: пользоваться источниками учебной, научной и справочной литературы для пополнения полученных знаний и их анализа. <b>Владеть:</b> Для достижения ПК-2.2. владеть: навыками статистического анализа полученных в исследованиях данных.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Физическая характеристика ИИ.</li> <li>2. Относительная биологическая эффективность ИИ.</li> <li>3. Методы оценки радиочувствительности.</li> <li>4. Модификация радиочувствительности.</li> <li>5. Комбинированное действие ИИ с другими агентами.</li> <li>6. Радиационно-индуцированный канцерогенез.</li> </ol>	Устный опрос, решение задач, доклад	Вопросы к экзамену №1-44

*Примечание: типовые задания, критерии и показатели оценивания в рамках текущего контроля представлены в рабочей программе дисциплины (модуля). Полные комплекты оценочных средств и контрольно-измерительных материалов хранятся на кафедре.*

### 3.2 Содержание оценочных средств

Оценочные средства промежуточной аттестации» представлены перечнем вопросов для экзамена.

#### 3.2.1 Теоретические вопросы к экзамену

Вопрос	Ответ
<b>Физические основы действия ИИ на биологические объекты</b>	
1. Источники рентгеновского и гамма-излучения.	Источником рентгеновского излучения относительно низкой энергии являются рентгеновские трубки. Рентгеновская трубка представляет собой вакуумный стеклянный сосуд, в концы которого впаяны два электрода — катод и анод. Катод выполнен в виде тонкой вольфрамовой спирали, вокруг которой при ее нагревании образуется облако свободных электронов (термоэлектронная эмиссия). Под действием высокого напряжения, приложенного к полюсам рентгеновской трубки, они разгоняются и фокусируются на аноде. Взаимодействие ускоренных электронов с электронными оболочками атомов материала анода приводит к образованию квантов так называемого «характеристического рентгеновского излучения» и тормозного излучения. Для получения электромагнитного излучения более высокой энергии, которое позволяет получать более равномерное облучение глубоко расположенных новообразований, в медицине используют линейные ускорители электронов. Гамма-лучами называют коротковолновое электромагнитное излучение, испускаемое возбужденными атомными ядрами при радиоактивных превращениях или при ядерных реакциях. Гамма-лучи возникают также при аннигиляции частицы и античастицы.
2. Механизмы передачи энергии электромагнитных ИИ веществу. Зависимость вероятности взаимодействия ИИ с веществом от энергии фотонов.	При фотоэлектрическом эффекте (фотоэффект) энергия падающего кванта полностью поглощается веществом, в результате появляются свободные электроны, обладающие определенной кинетической энергией, величина которой равна энергии кванта излучения за вычетом работы выхода данного электрона из атома. Фотоэффект характерен только для длинноволнового рентгеновского излучения. При комптон-эффекте происходит упругое рассеяние падающих фотонов излучения на электронах внешней орбиты, которым передается лишь часть энергии фотонов. Энергия электронов отдачи, образующихся при эффекте Комптона, в отличие от фотоэлектронов, изменяется в широких пределах (от нуля до некоторого максимального значения). Третий вид взаимодействия излучения с веществом характеризуется возможностью превращения $\gamma$ -кванта большой энергии ( $> 1$ МэВ) в пару заряженных частиц — электрон и позитрон.

3. Источники корпускулярных ионизирующих излучений.

К корпускулярным излучениям относятся частицы (отрицательно заряженные электроны и положительно заряженные позитроны),  $\alpha$ -частицы, состоящие из двух протонов и двух нейтронов, ускоренные ионы — атомы различных элементов, лишенные электронов, а также внутриядерные частицы, из которых для радиобиологии важны  $\pi$ -мезоны. К корпускулярным излучениям относятся и не имеющие заряды ядерные частицы — нейтроны. Источники корпускулярного излучения. Многие частицы имеют два названия, которые относятся к разным способам их получения. Так, об электронах, вылетающих из ядра при его распаде, принято говорить как о короткопробежных  $\beta$ -частицах. Те же электроны, но уже ускоренные до энергии в несколько МэВ, получают на линейных ускорителях и используют для облучения опухолей при лучевой терапии, а также для подавления жизнеспособности микроорганизмов при лучевой стерилизации медицинских материалов и пищевых продуктов. Положительно заряженные частицы с массой, равной массе электрона, — позитроны — испускаются при распаде некоторых изотопов, а также образуются в виде пары электрон-позитрон  $\gamma$ -квантами высокой энергии. В медицине позитронное излучение используется в диагностических целях. Из двух протонов и двух нейтронов состоят  $\alpha$ -частицы, которые образуются при радиоактивном распаде и характеризуются небольшой энергией (максимальную энергию в 8,8 МэВ имеют  $\alpha$ -частицы, вылетающие при распаде  $^{210}\text{Po}$ ), очень высокой плотностью ионизации и пробегом в ткани в несколько мкм. Из двух протонов и двух нейтронов состоят и ядра гелия, и эти частицы могут быть ускорены до энергии в сотни МэВ с помощью ускорителей. Тогда их пробег в ткани оказывается достаточным для использования при лучевой терапии глубоко залегающих опухолей. Этот вид излучения называют ускоренными ионами гелия или ускоренными альфа-частицами. В зависимости от энергии, которая определяется методом получения частиц (за счет естественного радиоактивного распада или путем ионизации атомов и последующего ускорения ионов), одинаковые по сути частицы могут иметь совершенно разную проникающую способность и плотность ионизации на единицу пути, которая определяет важнейшие радиобиологические характеристики излучения.

4. Механизмы передачи энергии корпускулярными излучениями веществу. На примере альфа-частиц, бета-частиц и нейтронов.

В зависимости от знака заряда при пролете в веществе частица, испытывая электростатическое взаимодействие, притягивается или отталкивается от положительно заряженных ядер. Чем больше масса летящей частицы, тем меньше она отклоняется от первоначального направления. Поэтому траектория протонов и более тяжелых ядерных частиц практически прямолинейна, а траектория электронов сильно изломана вследствие рассеяния на орбитальных электронах и ядрах атомов. Этот вид взаимодействия легких частиц, при котором практически меняется лишь направление их движения, а не энергия, иногда называют упругим рассеянием в отличие от неупругого рассеяния (торможения), которое наблюдается при прохождении электрона очень высокой энергии вблизи ядра. При этом скорость летящего электрона снижается, и часть его энергии испускается в виде фотона тормозного излучения, о котором говорилось ранее.

5. Линейная потеря энергии.	<p>Энергию, переданную заряженной частицей на единице длины ее пробега в веществе, называют линейной переданной энергией (ЛПЭ) и измеряют в кэВ/мкм.</p> <p>Понятие ЛПЭ было введено Р. Цирклем в 1954 г. В зависимости от значения ЛПЭ, а следовательно, от плотности ионизации, все ионизирующие излучения делят на редкоионизирующие (ЛПЭ &lt; 10 кэВ/мкм) и плотноионизирующие (ЛПЭ &gt; 10 кэВ/мкм).</p>
6. Классификация нейтронов.	<p>Промежуточные нейтроны (с энергией от 100 до 1 кэВ).</p> <p>Медленные нейтроны (с энергией меньше 1 кэВ).</p> <p>Тепловые нейтроны (обладающие энергией теплового движения, которая составляет при комнатной температуре около 0,025 эВ).</p> <p>Наибольшее практическое значение в радиобиологии имеют быстрые нейтроны, наиболее глубоко проникающие в ткани. Все остальные, однако, образуются по мере замедления быстрых нейтронов и вносят свой вклад в общий процесс поглощения энергии.</p>
7. $\pi$ -Мезоны.	<p>Это отрицательно заряженные элементарные частицы с массой, в 273 раза превышающей массу электрона. Их получают на мощных синхроциклотронах, генерирующих пучки протонов с энергией в сотни МэВ. <math>\pi</math>-Мезоны обладают уникальной способностью взаимодействия с ядрами атомов. Эти частицы проходят весь путь в ткани до полного торможения почти без ядерных взаимодействий, а в конце пробега захватываются ядрами атомов ткани. Так как при этом в ядро вносится энергия в 140 МэВ, равная массе покоя <math>\pi</math>-мезона, то, как правило, каждый акт поглощения <math>\pi</math>-мезона сопровождается разрушением ядра и вылетом из него нейтронов, протонов и таких сильноионизирующих частиц, как <math>\alpha</math>-частицы, ионы Li, Be и других, создающих большое локальное энерговыделение («микро-взрыв») вблизи места захвата. Эта важная особенность <math>\pi</math>-мезонов явилась основанием для начала их применения в лучевой терапии опухолей,</p>
<b>Относительная биологическая эффективность ионизирующих излучений</b>	
8. Методы оценки ОБЭ.	<p>Оценивают сравнением дозы излучения, вызывающей определенный эффект, с дозой стандартного излучения. Стандартное излучение – рентгеновское при напряжении на трубке 180-250 кВ.; гамма-излучение.</p>
9. Связь ОБЭ с ЛПЭ.	<p>В первом приближении ОБЭ зависит только от ЛПЭ (прямая зависимость). Рисунок. Кривая выживания при облучении тремя видами излучений с разной ЛПЭ. Соотношение ЛПЭ и ОБЭ имеет максимум – что связано с гибелью клеток после критической величины.</p>
10. Зависимость ОБЭ от условий облучения, характеристик ИИ.	<p>Величина и мощность дозы, режим фракционирования, дефицит или отсутствие кислорода. Привести примеры экспериментов.</p>
11. Границы применения концепций ОБЭ.	<p>Так как ОБЭ зависит от многих фактор – все учесть невозможно. Ошибки интерпретации результатов от особенностей поглощения излучений. Микродозиметрия. Эквивалентные и эффективные дозы.</p>

**Методы оценки радиочувствительности. Радиочувствительность организма. Индивидуальная радиочувствительность организма.**

<p>12. Что такое радиочувствительность. Методы оценки радиочувствительности в назывном порядке.</p>	<p>Способность биологического объекта определенным образом реагировать на ионизирующее излучение. Радиочувствительность характеризуется выбранным критерием оценки. стерильности уменьшается с возрастом.</p> <p>Для оценки радиочувствительности используют различные критерии – показатели выживаемости клеток и индивидуумов, поврежденность клеток, функциональные сдвиги, концентрация метаболитов, для когорт – оценка заболеваемости или смертности от радиационно-индуцированного заболевания, и другие.</p>
<p>13. Изучение выживаемости клеток с помощью оценки их клоногенного потенциала in vitro. Определение SF2. Особенности методов.</p>	<p>Клоногенная способность – это способность клетки образовывать видимую невооруженным глазом колонию. Согласно договоренности исследователей, клетка после облучения считается выжившей, если она образует колонию, состоящую из более чем 50 клеток. Для образования видимой глазом колонии облученная клетка должна совершить как минимум 5 успешных делений. Определение выживаемости клеток с помощью оценки их клоногенного потенциала in vitro.</p> <p>Метод был разработан Т. Паком и П. Маркусом на клетках карциномы шейки матки человека линии HeLa. Этот метод до сих пор является золотым стандартом количественной радиобиологии, с которым сравнивают результаты других методов оценки.</p> <p>Методика для клеток, растущим прикрепленными к стенке культурального сосуда (в монослое).</p> <p>Выживаемость при каждой дозе излучения определяют как отношение числа колоний, выросших в облученных чашках к числу колоний выросших в контроле.</p> <p>Определение SF2</p> <p>Иногда для сравнения радиочувствительности большого числа разных видов клеток используют сокращенный тест. Методика определяется изучением клонообразующей способности при облучении в дозе 2 Гр. (2 Гр – разовая доза стандартного курса лучевой терапии). Выживаемость после облучения в такой дозе обозначают SF2.</p> <p>Особенности методов:</p> <p>1. В теории данный метод делит клетки на две категории – сохранившие и утратившие клоногенный потенциал, но реальная картина богата полутонами 2. Такой характер роста облученных клеток имеет разные следствия для опухолевых и неопухолевых тканей. Для опухолей тест дает четкий ответ на вопрос, на сколько уменьшилась фракция клоногенных клеток от данного воздействия. Для неопухолевых клеток ситуация сложная.</p>

<p>14. Определение выживаемости клеток с помощью оценки их клоногенного потенциала <i>in vivo</i>. Экзоколониальный тест. Эндотелиальный тест.</p>	<p>Экзоколониальный тест. В 1961г. канадские ученые Дж. Тилл и Е. Мак-Куллох предложили этот метод определения радиочувствительности гемопоэтических клеток донора. Они ввели клетки костного мозга в хвостовую вену летально облученным мышам-реципиентам, у которых через неделю на селезенке появились видимые невооруженным глазом колонии, состоящие из потомков введенных клеток. Путем сравнения числа колоний, образующихся при введении клеток от облученных в разных дозах и интактных животных, ими были получены типичные кривые выживания. Эндотелиальный тест. Этим методом определяют радиочувствительность собственных стволовых гемопоэтических клеток. Этот метод основан на подсчете числа колоний, образующихся на селезенке на 8-10 день после облучения из мигрирующих туда клеток костного мозга самого облученного животного. Рост клеток в селезенке обеспечивается утерей ее собственной клеточной популяции. В настоящее время разработаны методы оценки количества выживших клеток других органов животных (кожа, тонкий кишечник, яички и др.).</p>
<p>15. Формальные модели для построения кривых выживаемости по экспериментальным точкам. Особенности моделей, их характеристики. Применение.</p>	<p>Кривые выживаемости строят в системе полулогарифмических координат, откладывая по линейной оси абсцисс дозу излучения, а по логарифмической оси ординат – процент выживших клеток. Соединив точки между собой, можно сразу же получить кривую выживаемости, но ее нельзя использовать для каких – либо расчетов. В радиобиологии кривая выживаемости строится с использованием одной из моделей, которые в аналитической форме связывают глубину поражения с дозой излучения: модель многих мишеней и линейно-квадратичная модель.</p>
<p>16. Многоударная модель для редкоизирующих излучений.</p>	<p><math>D_0</math> доза при которой выживает ~37% клеток, а погибает ~63% клеток. Величина <math>D_0</math> служит мерой радиочувствительности клеток и определяется по кривой выживания как доза, при которой клоногенный потенциал сохраняет 37% клеток от исходного числа. При использовании редко ионизирующих излучений экспериментальные точки невозможно аппроксимировать прямой линией. Выживаемость клеток сначала снижается медленно, но с нарастанием дозы скорость снижения увеличивается, после чего остается постоянной (<math>D_q</math>). Если экстраполировать прямолинейную часть зависимости доза – эффект на продолжение оси ординат, то точка пересечения покажет, сколько ударов надо передать мишени для ее поражения. Это экстраполяционное число обозначается латинской буквой <math>n</math>.</p>

17. Многоударная модель для плотноионизирующих излучений.	Отсутствует плечо. Снижение выживаемости более выражено.
18. Многоударная модель для фракционированных излучений.	<p><math>\alpha/\beta</math> описывает увеличивающуюся чувствительность клеток к более высоким дозам облучения.</p> <p>Отношение <math>\alpha/\beta</math> представляет собой дозу, при которой линейные (невосстанавливаемые) и квадратичные (восстанавливаемые) компоненты клеточной гибели равны. Это отношение есть мера изгиба кривой выживания.</p>
19. Линейно-квадратичная модель.	В основе этой модели лежит представление о том, что поражение мишени может быть двух видов – летальным и нелетальным, однако нелетальные поражения при взаимодействии между собой превращаются в летальные.
20. Вариабельность радиочувствительности по критерию выживаемости клеток.	Радиочувствительность разных видов клеток варьирует в широких пределах. Наиболее радиочувствительными среди всех видов клеток организма считаются клетки лимфоидного происхождения, для которых величина $D_{01}$ составляет 0,5 Гр (Высокая $r_c$ характерна и для опухолевых клеток лимфоидного происхождения). С позиций клинической радиобиологии наибольший интерес представляет изучение $r_c$ опухолевых клеток как в индивидуальном плане, так и установление корреляции с эффективностью лечения опухолей.
21. Определение радиочувствительности с помощью оценки хромосомных aberrаций и микроядер. Понятие о хромосомных aberrациях. Классификация хромосомных aberrаций (стабильные, нестабильные, хромосомные, хроматидные). Понятие о микроядрах и микроядерном тесте. Зависимости доза-эффект.	<p>Хромосомные aberrации (перестройки) являются классическим проявлением лучевого поражения. Их количество соответствует дозе излучения, и это используется при биологической дозиметрии.</p> <p>Появление aberrаций отражает образование разрывов молекулы ДНК и дефекты ее репарации.</p> <p>Разрывы хромосом приводят к фрагментации. Фрагменты хромосом - это та часть хромосом, которая не связана с центромерой. Фрагменты не притягиваются к полюсам деления и распределяются в дочерних клетках случайным образом.</p> <p>Aberrации можно разделить на хромосомные и хроматидные.</p> <p>Хромосомные aberrации возникают в случае, когда клетка подверглась облучению в предсинтетической стадии цикла или в S-периоде, но до начала удвоения генома. При неверном воссоединении оторванных друг от друга фрагментов ДНК, нарушение воспроизводится во время репликации. Итогом является образование ацентрических фрагментов и дицентриков - хромосом, имеющих 2 центромеры. Обмен фрагментами между хромосомами проявляется в виде реципрокных и нериципрокных транслокаций.</p> <p>Хроматидные aberrации возникают в клетке, облученной после завершения репликации. Разрыв одной из хроматид проявится в виде ее укорочения и образования ацентрического фрагмента. Разрыв обеих хроматид может проявиться различным образом: образованием двух фрагментов, их слиянием в один или соединением сестринских хроматид.</p>

	<p>Аберрации можно разделить на стабильные и нестабильные. Микроядра также являются результатом хромосомных разрывов. Их количество коррелирует с дозой облучения.</p> <p>Микроядра – округлые хроматидные структуры, расположенные в цитоплазме клеток эукариот, которые находятся на стадии интерфазы. Микроядра имеют небольшие размеры по сравнению с основным ядром, включают в состав либо целые хромосомы, либо их фрагменты. Данные структуры являются результатом нарушения расхождения хромосом при делении клетки.</p>
<p>22. Оценка радиочувствительности организма по кривым выживания. Особенности модели.</p>	<p>Радиочувствительность млекопитающих обычно связывают с радиочувствительностью основной критической системы - костного мозга, так как его аплазии при тотальном облучении достаточно для гибели организма.</p> <p>В классической рб под радиочувствительностью организма понимают диапазон доз, вызывающих гибель животного при явлении костномозгового синдрома.</p> <p><b>Кривые выживания</b></p> <p>Для количественного изучения радиочувствительности организма используют кривые выживания или смертности, при построении которых на оси абсцисс откладывают дозы излучения, а на оси ординат - процент гибели в течение определенного срока наблюдения. Для всех видов млекопитающих такая кривая имеет S-образную форму (сигмоидная кривая). Это объясняется тем, что при облучении в начальном диапазоне доз гибели еще не наблюдается (вплоть до минимально летальной дозы), а начиная с некоторой дозы погибают все животные (абсолютно летальная доза).</p> <p>По кривой выживания можно оценить дозы, вызывающие гибель любой доли животных. Наиболее пригодным показателем радиочувствительности организма и часто используемым является ЛД50. Ее легко определить по графику.</p> <p>Преимущество метода состоит в том, что он позволяет из S-образных кривых получить прямолинейную зависимость эффекта от дозы. Следовательно, полученные данные могут быть легко обработаны простыми методами, применяемыми для анализа линейной зависимости.</p>

<p>3. Вариабельность индивидуально радиочувствительности. Связь с возрастом и полом.</p>	<p>Клеточным субстратом, ответственным за выживание организма, является пул стволовых клеток системы клеточного обновления, критической в данном интервале доз.</p> <p>1. В многочисленных экспериментах показано, что радиочувствительность организма коррелирует с радиочувствительностью и способностью к репопуляции пула стволовых клеток (которые ответственны за репопуляцию всей кроветворной системы). Показано, что лечебный эффект клеток гемопоэтических органов (костного мозга, селезенка, и др.) при трансплантации их летально облученным животным определяется содержанием в трансплантате стволовых клеток. Например, для достижения одинакового с костным мозгом лечебного эффекта надо брать в 10 раз больше клеток селезенки, так как они содержат в 10 раз меньше стволовых кроветворных клеток. Клетки лимфоузлов и тимуса почти не содержат СК и не эффективны при лечении острого лучевого поражения. Д. Тилл и Е. Мак-Куллох в 1961 г. показали, что терапевтическое действие костного мозга определяется кроветворными колониеобразующими единицами (КОЕ), обладающих свойствами стволовых кроветворных клеток (включая одинаковую радиочувствительность). Наиболее вероятные причины вариабельности рч животных связаны с</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. со статистической вероятностью поражения - с выживанием большего или меньшего числа стволовых клеток.</li> <li>2. различием в количестве стволовых клеток.</li> <li>3. различием собственной рч стволовых клеток.</li> </ol>
<p>24. Кривые выживания организмов при воздействии плотноионизирующими излучениями.</p>	<p>При воздействии плотно ионизирующих излучений отмечается преимущественная гибель животных от кишечного синдрома. Анализ этого феномена показал, что более высокая эффективность нейтронов при поражении кишечника связана с тем, что ск кишечника более способны к восстановлению после редко ионизирующего воздействия при сравнении с кроветворными клетками. При действии нейтронов плечо на кривых доза-эффект исчезает и кривые выживаемости отличаются мало. При облучении нейтронами резко сокращается интервал между дозами, определяющими костномозговую и кишечные формы гибели животных.</p> <p>Ретроспективный анализ аварии в Лос-Амосе, приведший к смерти человека с явлениями радиационного желудочно-кишечного синдрома показал, что имело место облучения нейтронами в дозе не превышающей 1 Гр.</p>

<p>25. Связь индивидуально-й радиочувствительности с генетическими особенностями организма.</p>	<p>В настоящее время известны генетические заболевания, при которых гомозиготное состояние связано с повышенной радиочувствительностью. Таких синдромов несколько, напомним атаксия-телеангиэктазия (мутации в гене АТМ). В этих случаях повышенная рч связана с генетическими нарушениями в генах репарации ДНК и контроля клеточного цикла.</p> <p>Ассоциированы с высокой рч аутоиммунные заболевания и СПИД.</p> <p>У больных СПИДом ионизирующая радиация активирует репликацию вируса иммунодефицита человека. В этой активации задействованы АФК, а также снижение уровня эндогенных антиоксидантов.</p> <p>Люди чувствительные к радиации имеют более высокий риск злокачественных новообразований по сравнению с остальной популяцией, когда они подвергаются воздействию ИИ. Были проведены эксперименты на эпителии молочной железы человека. У линий клеток с мутацией BRCA1 после воздействия ИИ наблюдались невосстановленные двунитевые разрывы ДНК.</p>
---	---

**Комбинированное действие ионизирующих излучений с другими агентами.**

<p>26. Актуальность изучения комбинированных воздействий.</p>	<p>Вследствие постоянно возрастающего широкого распространения в окружающей среде многих антропогенных факторов оценка токсичности, канцерогенности и мутагенности любого физического, химического или биологического агента фактически является изучением комбинированных воздействий. Несмотря на то, что это обстоятельство давно признано (отчеты НКДАР 1982-2000 гг.), оценки рисков осуществляются при упрощенном предположении, что изучаемый агент действует в большей степени независимо от других.</p> <p>Изучение комбинированных эффектов указывает на то, что по крайней мере при высоких уровнях воздействия, на действие одного из агентов могут оказывать влияние другие агенты. При этом совместный эффект может быть меньшим или большим, чем сумма эффектов каждого из агентов по отдельности.</p>
---	---

<p>27. Терминология комбинированных эффектов.</p>	<p>При исследовании комбинированных воздействий необходимо задать вопрос: равен ли эффект комбинированного воздействия двух или более агентов по отдельности или он отличается от этой суммы???</p> <p>ионизирующее излучение - эффект X</p> <p>другой агент – эффект Y</p> <p>совместное воздействие ИИ и другого агента: эффект Z.</p>
---	--

	<p><math>Z = X + Y</math>?</p> <p>Для ответа на этот вопрос используют различные термины, которые основаны на отклонениях от ожидаемого эффекта в случае простого сложения отдельных эффектов.</p> <p><math>Z = X + Y</math> - аддитивность</p> <p>Синонимы: аддитивизм, независимость, недифференциальность, отсутствие взаимодействия, суммирование, нулевое взаимодействие.</p> <p>Если эффект меньше ожидаемого</p> <p><math>Z &lt; X + Y</math> - антагонизм</p> <p>Синонимы: антагонизм, депотенцирование, десенсибилизация, ингибция, инфра-аддитивность, негативное взаимодействие, негативный синергизм, субаддитивность.</p> <p>Если эффект больше ожидаемого</p> <p><math>Z &gt; X + Y</math> - синергизм</p> <p>Синонимы: увеличение, усиление, позитивное взаимодействие, потенцирование, сенсибилизация, супераддитивность, супераддитивизм, синергетика.</p>
<p>28. Механизмы комбинированных воздействий.</p>	<p>При простом описании комбинированных эффектов можно рассматривать два варианта событий. В одном случае, как ИИ, так и другой агент вредны сами по себе и их комбинированное воздействие приводит к эффектам, которые по одиночным воздействиям напрямую не предсказываются. В другом случае – изучаемый эффект производит только ИИ, но характер и выраженность этого эффекта могут быть модифицированы другим агентом, который сам по себе не токсичен.</p> <p>Если рассматривать механизмы взаимодействия, то для понимания процессов необходимо более подробно классифицировать агенты и уровень мишени. Что это значит? Главные классы генотоксических и негенотоксических агентов должны рассматриваться относительно мишени. Например, химическое вещество, подействовав на аппарат репарации ДНК может повлиять как на правильность репарации ДНК, на деление клетки – при этом способствуя экспансии предраковых клеток.</p> <p>При рассмотрении комбинированных воздействий возможны две зависимости доза – эффект.</p> <p>1) Линейная зависимость. В рамках этой зависимости наиболее часто рассматривается три типа взаимодействий – аддитивность, антагонизм и синергизм. Соответственно комбинированный эффект или равен эффектам независимых воздействий или больше или меньше их.</p> <p>2) Нелинейная зависимость. В этом случае анализ сложнее, так как требует более точных определений терминов «аддитивность», «антагонизм» и «синергизм». Например, для зависимости доза – эффект с изгибом вверх дополнительное приращение дозы одного</p>

	<p>агента приведет к нелинейному увеличению ответа, даже в случае аддитивности. В некоторых случаях при таком раскладе нельзя применять термин синергизм. В таких случаях синергизм определяют более узко, чтобы показать, что комбинированное воздействие осуществляется на разных этапах многоступенчатого процесса ответа на воздействие, что за счет различных механизмов повышает шансы неблагоприятного исхода болезни (например, рак).</p>
<p>29. Ионизирующее излучение и химические вещества.</p>	<p>1. Известно, что предварительное или одновременное с ионизирующим излучением острое воздействие химических веществ, вызывающих в организме развитие гипоксии, приводит к ослаблению тяжести радиационного поражения. При этом регистрируется отчетливый антагонизм в действии химического и физического факторов на организм. В частности, он наблюдался при сочетанном воздействии с ионизирующим излучением окиси углерода, п-аминоацетофенона, п-аминобензофенона, п-аминоазобензола, анилина и его производных, цианидов, нитрилов и азидов. 2. Другая группа химических веществ, к числу которых относятся яды, взаимодействующие с сульфгидрильными группами биомакромолекул, обладает радиосенсибилизирующим действием. Одновременное воздействие этих веществ и ионизирующего излучения на организм сопровождается существенным усилением поражающего действия излучения. Так, усиление радиационного поражения зарегистрировано при воздействии ртути и ее соединений, перекиси метил-этилкетона, формальдегида, веществ с неопределенными связями, акриловой кислоты, дивинилсульфона, трифторацетальдегида.</p> <p>3. Было показано, что одно и то же химическое соединение может быть как радиопротектором, так и радиосенсибилизатором в зависимости от условий его применения (концентрация, мощность дозы ионизирующего излучения, интервал времени между воздействиями). В частности, это характерно для цианидов и окиси углерода.</p>
<p>30. Ионизирующее излучение и биологические агенты.</p>	<p>Актуальность. Влияния гормонов на радиационный канцерогенез можно было ожидать, поскольку многие опухоли людей и животных гормонозависимы. Учитывая те факты, что некоторые распространенные болезни требуют для своего лечения длительного применения гормонов, гормоны содержатся в косметических средствах, кроме того, последнее время большая часть женского населения репродуктивного возраста использует гормоны для противозачаточных целей, их комбинированному действию с радиацией может быть подвержено значительное количество людей. Это послужило основанием для детальных экспериментальных и эпидемиологических исследований эффектов комбинированного воздействия гормонов и ионизирующего излучения.</p> <p>Облучали нейтронами крыс, которым был введен эстроген диэтилстилбестрол (ДЭС). Канцерогенный эффект только облучения был незначителен (3 аденокарциномы у 33 крыс), отдельно ДЭС вызывал существенный канцерогенный эффект (182 опухоли у 25 крыс). Сочетанное воздействие привело к более раннему появлению и зна-</p>

	<p>чительно большему количеству опухолей (842 на 32 крысы), которое авторы оценивают как синергическое с коэффициентом взаимодействия около 3,6.</p> <p>При анализе комбинированного действия излучения и эстрогена на крыс эффект синергизма изменялся в зависимости от дозы облучения: коэффициент взаимодействия равнялся 0,4, 2,0 и 1,6 при дозах, соответственно равных 0,5, 1,5 и 4,5 Гр, что свидетельствует о наличии максимума синергизма в определенном интервале доз.</p> <p>2. Вакцины.</p> <p>Приведенные в литературе данные свидетельствуют о том, что при комбинированном действии ионизирующего излучения и бактериальных препаратов на организм наблюдается как антагонизм, так и синергизм.</p> <p>Например, кожная вакцинация морских свинок с помощью вакцины против сибирской язвы, проведенная за 14 суток до облучения, увеличивает выживаемость животных с 41% до 88%. Однако иммунизация туляремийной или противочумной вакцинами непосредственно перед облучением отягощает течение острой лучевой болезни.</p>
<p>31. Совместное действие ионизирующего излучения и других физических факторов.</p>	<p>Электромагнитные поля</p> <p>В работе Лысиной приведены результаты клинического обследования сотрудников предприятий радиоэлектроники, работающих в зоне превышения предельно допустимых уровней СВЧ-излучения, которые также подвергались воздействию малых интенсивностей мягкого рентгеновского излучения. У 590 человек основной и контрольной групп проверяли функционирование систем, обеспечивающих гомеостаз организма, при изолированном и комбинированном действии указанных факторов. Комплексные клинико-физиологические исследования включали изучение состояния гемодинамики, состава крови, изменения содержания микроэлементов и водно-электролитного равновесия. Установлено, что при комбинированном действии факторов одни системы реагировали усилением эффекта по сравнению с изолированным действием факторов, другие - ослаблением эффекта, для третьих было характерно появление качественно новых изменений.</p> <p>Ультразвук</p> <p>Комбинация ультразвука с ионизирующим излучением представляет практический интерес, поскольку данные воздействия иногда используются вместе для оптимальной диагностики. Усиление действия ионизирующего излучения и ультразвука зарегистрировано во многих работах, выполненных на злокачественных опухолях, особенно если были использованы интенсивности ультразвука, приводящие к некоторому повышению температуры. Синергическое взаимодействие этих агентов было отмечено и на уровне хромосом, в том числе и при облучении периферической крови человека.</p>

	<p><b>Гипертермия</b></p> <p>Комбинированное действие повышенной температуры и ионизирующей радиации нашло широкое применение в онкологии, поскольку гипертермия является сильным модификатором радиочувствительности клеток. Гипертермия позволяет при меньших дозах ионизирующей радиации добиться некроза опухоли, при этом часто наблюдается явление синергизма. В лечебных целях гипертермию создают местно, в районе опухоли. Закономерности комбинированного действия ионизирующего излучения и гипертермии достаточно широко изучены для микроорганизмов и культивируемых клеток млекопитающих нормального и злокачественного происхождения, а также на различных модельных системах тканей и опухолей.</p> <p><b>Ультрафиолетовое излучение</b></p> <p>Синергическое взаимодействие УФ- и ионизирующего излучения было показано на бактериях <i>Escherichia coli</i> и культивируемых клетках китайского хомячка. В этих работах с повышением предварительной дозы УФ-излучения наблюдается увеличение наклона кривых выживаемости, достигающее предельного значения при дозе УФ-света около 120 Дж/м<sup>2</sup>. Дальнейшее повышение дозы УФ-излучения не приводило к увеличению радиочувствительности бактерий. Тем самым демонстрируется ограничение максимальной модификации радиочувствительности (максимального синергизма) при комбинированном действии. Антагонистическое действие рентгеновского и УФ-излучения было продемонстрировано для гаплоидных дрожжевых клеток в логарифмической стадии роста, в некоторых работах продемонстрировали аддитивность.</p>
<p>32. Модифицирующая роль стресса.</p>	<p>По последним данным, стресс играет существенную роль в развитии негативных последствий облучения в организме, что имеет особое значение для состояния здоровья людей, пострадавших от радиационных аварий. Исследования показали, что стрессовый фактор модифицирует иммунный ответ организма животного на облучение ионизирующей радиацией. После сочетанного воздействия ионизирующей радиации (<math>\gamma</math>-облучение <sup>60</sup>Co в дозах 2 или 4 Гр) и стрессирующей нагрузки (плавание 10 или 60 мин) обнаружено изменение способности к гуморальному иммунному ответу облученных животных. В этой работе показано, что стресс усиливает снижение способности организма животного к антителогенезу, вызванное ионизирующей радиацией, по синергическому типу.</p>
<p><b>Радиационно-индуцированный канцерогенез.</b></p>	
<p>33. Признаки злокачественной опухоли.</p>	<p>Автономность опухоли проявляется в неограниченности ее роста. Клетки опухоли могут размножаться и пересеваться в пробирке – в культуре ткани. Автономность проявляется также в независимости от окружающих тканей. Окружающие ткани останавливают рост соседних тканей, если они выходят за границы своей территории. Злокачественные опухоли не чувствуют этих влияний, по крайней мере в должной степени. Они внедряются на чужие территории (ин-</p>

	<p>вазия), и что самое важное – они способны расти в чужом окружении или, как говорят, в чужом микроокружении. Следующим неотъемлемым свойством злокачественной опухоли является бессмертие ее клеток. Очень важным и обязательным признаком злокачественной опухоли является ее моноклональность. Вначале опухоль – это клон клеток, возникший из одной трансформированной, то есть превращенной в злокачественную, клетки.</p>
34. Причины возникновения опухолей.	<p>Канцерогенные вещества весьма разнообразны – от простых, как четыреххлористый углерод (CCl<sub>4</sub>), до весьма сложных полициклических и гетероциклических соединений, как метилхолантрен или бензантрацен. Они не составляют какой-либо определенной химической группы, но вызывают сходные биологические эффекты. Чаще всего это стимуляция размножения клеток – предшественниц опухоли, а это, как правило, наименее зрелые клетки данной ткани и, кроме того, мутагенный эффект в этих клетках.</p> <p>К канцерогенным веществам примыкают вещества, способствующие росту возникших одиночных опухолевых клеток – так называемые промоторы канцерогенеза. Промоторы – чрезвычайно важный компонент химического канцерогенеза, так как одиночные опухолевые клетки, находясь в окружении нормальной ткани, как правило, не в состоянии преодолеть ее сдерживающего влияния и годами способны сохраняться в латентном состоянии, не проявляясь в виде опухоли. Промоторы снимают это влияние, что внешне выглядит как сильный канцерогенный эффект.</p> <p>Канцерогенные вещества (включая промоторы) являются причиной многих опухолей человека. Это так называемый рак трубчистов, вызываемый канцерогенами каменноугольного дегтя, рак мочевого пузыря у работников анилиновой промышленности и самый распространенный рак у человека – рак легких, вызываемый самой распространенной и самой трудно устранимой причиной – курением [4].</p> <p>Другая группа канцерогенных воздействий – опухолеродные вирусы. Они также весьма разнообразны. К ним относятся крупные ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусу герпеса, ДНК-содержащий вирус сывороточного гепатита, мелкие ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусам, вызывающим бородавки (вирусы папилломы), и обширная группа ретровирусов, то есть РНК-содержащих опухолеродных вирусов, вызывающих лейкозы (опухоли кроветворной системы) и реже саркомы, то есть опухоли соединительной ткани.</p> <p>Лучевой канцерогенез – эта одна из форм канцерогенеза, сопровождавшего первых радиологов и рентгенологов, работавших с радием и лучами Рентгена без какой-либо защиты от облучения, обычно это были раки кожи. Наиболее часты при общем облучении организма так называемые лейкозы, то есть различные формы опухолей кроветворной системы. Более редкие формы – опухоли костей, следствие накопления в костях радиоактивного стронция,</p>

	<p>аналога Са, и рак щитовидной железы – результат накопления в этой железе радиоактивного иода.</p> <p>Наконец, еще одна важная причина рака – генетическая. У мышей путем отбора получены чистые линии со 100%-ным возникновением определенных форм опухолей – лейкозов, рака молочных желез и рака легких. В двух первых случаях имеет место сочетание генотипа животных и вируса, а в случае наследственного рака легких речь идет о сочетании канцерогенного воздействия и генома животного.</p>
35. Онкогены и антионкогены.	<p>Сравнение близких вариантов вируса, вызывающих и не вызывающих опухоль, то есть содержащих и не содержащих онкоген, прямыми молекулярно-биологическими методами позволило идентифицировать участок РНК в ретровирусе, содержащий этот ген, а затем и выделить его. Это было сделано в конце 70-х годов. Первый онкоген, названный src, был выделен из вируса куриной саркомы. Вскоре было показано, что искусственное введение гена src в генетический аппарат клетки трансформирует ее без вируса. Единственный ген, введенный в клетку, превращал ее в опухолевую! Вскоре после открытия src-гена были открыты и другие вирусные онкогены: <i>myc</i>, <i>ras</i>, <i>abl</i> и многие другие. Стало ясно, что опухолевые вирусы вызывают опухоли не сами по себе, а внося в генетический аппарат клетки онкоген и закрепляя его в геноме клетки. Если онкоген удалить из генетического аппарата вируса, то вирус, не лишаясь способности размножаться и интегрироваться с геномом клетки, утратит способность трансформировать клетки.</p> <p>Оказалось, что во всех нормальных клетках есть гены, очень близкие по структуре к вирусным онкогенам, – они были названы протоонкогенами. Эти гены регулируют нормальное поведение клетки – ее ответы на ростовые факторы, на гормоны, нормальный темп и «расписание» ее делений. Протоонкогены находятся под тщательным и жестким контролем других генов. Мутации протоонкогенов выводят их из-под воздействия контролирующих генов, делают их автономными. Как правило, опухолеродное действие различных канцерогенных факторов приводит к постоянной, не выключающейся активности протоонкогена. Так, хромосомные транслокации ведут к тому, что протоонкоген попадает под контроль постоянно действующего в данной ткани гена, и он работает непрерывно, не давая клетке выйти из цикла делений (<i>myc</i>), или посылая непрерывные сигналы с мембраны в ядро (<i>ras</i>), или приводя к синтезу ростовых факторов, посылающих для той же клетки сигналы к делению (аутокринная стимуляция).</p> <p>Гены-супрессоры опухолей, подавляющие активность онкогенов [8]. Главный представитель этих генов – ген, контролирующий синтез белка p53 (p53 – от protein, белок, молекулярный вес которого 53 000 дальтон). Этот ген, вернее, его продукт p53 жестко контролирует активность протоонкогенов, разрешая ее только в строго определенные периоды жизни клетки, когда, например, надо, чтобы клетка</p>

	<p>вступила в процесс деления. p53 контролирует также апоптоз, запрограммированную гибель клетки, направляя клетку к самоубийству, если у нее поврежден генетический аппарат – ее ДНК. Тем самым p53 стабилизирует генетическую структуру клетки, предотвращая появление вредоносных мутаций, в том числе и опухолеродных. Онкогены некоторых вирусов связывают p53 и инактивируют его, а это ведет к освобождению клеточных протоонкогенов, отмене апоптоза и тем самым к накоплению жизнеспособных мутаций в клетке.</p>
<p>36. Модели экспериментальной онкологии. Спонтанные опухоли животных. Спонтанные опухоли инбредных животных. Перививаемые опухоли. Индуцированные опухоли. Модели, использующие опухоли человека. Молекулярно-генетические модели.</p>	<p style="text-align: center;"><i>Спонтанные опухоли животных</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Среди беспозвоночных животных наиболее популярным объектом у онкологов является дрозофила. Некоторые линии дрозофилы характеризуются высокой частотой развития спонтанных опухолей. На них проводятся исследования механизмов генетической предрасположенности к опухолям.</li> <li>2. У рыб, наиболее многочисленного по числу видов класса позвоночных животных, описаны опухоли разных тканей. Рыбы могут быть удобной моделью для исследования канцерогенных факторов в естественных водоемах. Кроме того, многие рыбы хорошо размножаются в условиях аквариумов, где они приобретают статус лабораторных животных. К сожалению, в таком качестве для онкологических исследований они используются редко.</li> <li>3. Среди земноводных достаточно распространенными лабораторными животными являются лягушки, но спонтанные опухоли у них встречаются редко. У лягушек удается индуцировать опухоли канцерогенными веществами или вирусами. Наиболее популярной в онкологии является карцинома почек леопардовой лягушки, для которой доказано вирусное происхождение.</li> <li>4. Из класса птиц наиболее часто в качестве модели онкологии используют домашних кур. У них довольно часто возникает саркома, вызываемая вирусом. Поэтому эта модель применяется для изучения вирусного канцерогенеза.</li> <li>5. Классическими объектами экспериментальной онкологии являются млекопитающие, прежде всего мыши и крысы, которые хорошо адаптируются к условиям жизни в неволе и дают многочисленное потомство. Нет ни одной проблемы онкологии, которую не исследовали бы с использованием этих грызунов. Чаще всего у мышей встречаются опухоли молочных желез (ОМЖ). У самок мышей пять пар молочных желез. В каждой железе может возникнуть опухоль. Поэтому спонтанные ОМЖ часто бывают множественными. Как модель спонтанные ОМЖ мышей привлекают исследователей легкостью наблюдений, возможностью измерения, а также получения штаммов перививаемых опухолей. И действительно, эта модель использовалась и используется в настоящее время для решения многих проблем онкологии: роли генотипа и вирусов в возникновении опухолей, роли гормонов, проблемы предраковых образований,</li> </ol>

тестирования канцерогенов и противоопухолевых соединений.

Спонтанные ОМЖ у крыс возникают гораздо реже, чем у мышей, тем не менее и они служат объектом исследования онкологов.

У кроликов часто возникает вызываемая ДНК-содержащим вирусом спонтанная папиллома. Она представляет собой доброкачественные бородавчатые разрастания на коже ушей, которые впоследствии превращаются в злокачественную опухоль, метастазирующую в легкие и лимфоузлы. Эта модель с успехом применяется для решения проблем вирусологии и иммунологии опухолей.

У обезьян довольно часто встречаются и доброкачественные и злокачественные опухоли разных органов, некоторые из них образуют метастазы. Это свидетельствует о принципиальной возможности использования спонтанных опухолей обезьян в качестве экспериментальной модели. Правда, тот факт, что опухоли у них возникают, как правило, в возрасте 10-15 лет, делает эту модель очень дорогостоящей.

Из домашних животных в большей степени опухолями поражаются собаки. У них возникают опухоли разных органов, чаще молочных желез. Спонтанные опухоли собак иногда используют на последних предклинических этапах испытания противоопухолевых химических соединений.

#### *Спонтанные опухоли инбредных животных*

Самым главным недостатком спонтанных опухолей животных как моделей для онкологических исследований является низкая частота их возникновения, в результате чего онколог не может одновременно располагать материалом, достаточным для изучения. Чтобы исправить эту ситуацию, ученые пытались перенести опухоль, возникшую у одного животного, на большое число других, то есть осуществить перевивку опухоли, или трансплантацию.

В 1975 году М.А. Новинскому впервые удалось перевить опухоль от одной собаки другой. Фактически им была создана первая экспериментальная модель злокачественного роста. Вслед за этим и другими исследователями было показано, что в некоторых случаях возможны успешные трансплантации опухолей животным того же вида, но генетически различающимся. В большинстве случаев подобные попытки оказывались неудачными. Так, Пауль Эрлих, один из основателей экспериментальной онкологии, пробовал перевивать более тысячи спонтанных опухолей мышей, но только 14 из них развивались у новых хозяев.

Важнейшим этапом в развитии экспериментальной онкологии явилось выведение инбредных линий животных. Раньше, чем онкологи, инбридинг (близкородственное скрещивание) стали использовать любители, разводившие мышей с интересующими их признаками. В Японии были популярны "танцующие" или "вальсирующие" мыши. Впоследствии было показано, что это является результатом наследственного нарушения функции вестибулярного аппарата. Люди,

разводившие таких мышей для продажи, знали, что "танцующие" появляются только в потомстве "танцующей" пары. Опухоль, случайно возникшая у одной из "танцующих" мышей, была успешно трансплантирована другим таким же мышам и не росла у "нетанцующих". Таким образом, впервые результат трансплантации был поставлен в зависимость от родственных отношений между донором опухоли и ее реципиентами.

К тому времени было уже известно учение Иоганнсена о чистых линиях, гласившее, что близкородственное разведение в ряду поколений любую разнородную популяцию разделяет на инбредные, или чистые, линии. Все особи в пределах одной линии гомозиготны и идентичны по всем генам, как однозиготные близнецы. У мышей состояние 100%-ной гомозиготности генов (за исключением генов половых хромосом) достигается через 20 поколений сестринско-братского инбридинга. Первая инбредная линия мышей получена американским онкологом Литтлом в 1909 году. Это линия DBA, которая существует и поныне. При создании линий мышей для онкологических исследований ученые сочетали инбридинг с селекцией на высокую или низкую частоту опухолей определенных органов. В результате создано несколько сот линий мышей, каждая из которых имеет определенные онкологические характеристики (рис. 1). Они сохраняются как линейная принадлежность независимо от того, в какой стране и каком виварии содержатся мыши данной линии. У мышей одних линий в определенном возрасте возникают опухоли молочной железы, печени, легких или лейкозы. Это так называемые высокораковые и высоколейкозные линии (рис. 2). У других, наоборот, опухоли возникают с низкой частотой или не возникают совсем - это низкораковые линии.

Помимо мышей созданы также сотни инбредных линий крыс. Большинство линий крыс ведут свое происхождение от колонии крыс-альбиносов из вивария при Вистаровском институте США. Среди крыс нет линий с высокой частотой спонтанных опухолей, поэтому они используются в онкологии в основном для индукции опухолей канцерогенами, а также для работы с перевиваемыми опухолями.

Число инбредных линий морских свинок невелико. Они отселектированы в основном для исследований в области иммунологии. Еще меньше линий хомячков и кроликов, которые в онкологии используются для трансплантации опухолей человека.

Но об этом несколько позже. А сейчас вернемся к перевиваемым опухолям.

#### *Перевиваемые опухоли*

Создание инбредных линий позволило ввести в арсенал моделей экспериментальной онкологии перевиваемые опухоли. Онкологам-экспериментаторам уже не надо было дожидаться появления спонтанных опухолей. При прививке они могли получить достаточное для исследований количество опухолей.

Это делало возможным постановку эксперимента с большим числом сравниваемых групп животных. Трансплантация опухоли с одной особи на другие в пределах одной линии мышей всегда успешна. Любую спонтанно возникшую или индуцированную опухоль можно превратить в перевиваемый штамм, то есть опухоль, сохраняющую свои свойства при последующих перевивках. Штамм можно подвергнуть замораживанию с применением криопротекторов и хранить в таком состоянии в контейнере с жидким азотом сколь угодно долго. В случае надобности штамм размораживают и трансплантируют животным.

В онкологических центрах и лабораториях существуют банки, где хранятся сотни перевиваемых штаммов опухолей. С использованием перевиваемых опухолей инбредных мышей получают более воспроизводимые и статистически достоверные результаты, причем на меньшем числе животных. Все это делает перевиваемые опухоли незаменимой моделью для исследований в области экспериментальной терапии. Как правило, неизвестный препарат испытывают на нескольких штаммах, причем в этот список непременно включают метастазирующие штаммы опухолей, а также штаммы, обладающие лекарственной устойчивостью. Все химиопрепараты, применяющиеся в онкологической клинике в настоящее время, непременно проявили противоопухолевую активность на какой-нибудь перевиваемой опухоли животных.

Наряду с явными преимуществами перевиваемые опухоли как модели имеют один существенный недостаток. Дело в том, что при прививке опухоль переносится в организм здорового животного. По отношению к онкологическим заболеваниям человека это искусственная ситуация. Более адекватными в этом смысле моделями являются спонтанные и индуцированные опухоли, так как в этих случаях опухоль возникает из клеток организма, подвергшихся злокачественной трансформации.

#### *Индуцированные опухоли*

С тех пор как Персиваль Потт доказал роль печной сажи в возникновении рака мошонки у трубочистов, выявлено множество химических веществ-канцерогенов, вызывающих различные опухоли. Первую экспериментально индуцированную опухоль получили Ямагива и Ишикава путем многократного смазывания кожи кролика каменноугольным дегтем. В дальнейшем канцерогенные вещества были выделены в чистом виде и стали использоваться для индукции опухолей у животных. При исследовании индуцированных канцерогенными веществами опухолей были получены факты, необходимые для понимания сущности процесса злокачественного роста.

Опухоли могут быть индуцированы у животных также онкогенными вирусами. Первым вирусом, для которого доказана роль в возникновении опухолей, был открытый в 1910 году П. Раусом из Рокфеллеровского университета США вирус саркомы кур. За это исследование П. Раус в 1966 году удостоен Нобелевской премии. В

начале 30-х годов Шоуп открыл вирус папилломы у кроликов, а в 1936 году Биттнер - вирус рака молочных желез у мышей. Далее один за другим открыты вирусы лейкозов мышей, названные по именам открывателей вирусами Гросса, Френд, Молони и Раушера.

В отличие от животных, у которых открыты десятки опухолеродных вирусов, лишь для относительно небольшого числа опухолей человека доказана роль вирусов в их возникновении. Среди них несколько редких, встречающихся в определенных географических регионах опухолей. Например, лимфома Бэркитта, поражающая детей в Африке. В ее возникновении играет роль сочетание вируса и тропической малярии. На фоне общей иммунодепрессии вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) может вызывать развитие саркомы Капоши и лимфомы. В последнее время внимание исследователей привлечено к широко распространенным вирусам папилломы. Имеются данные, что носительство этого вируса (особенно типов 16 и 18) увеличивает вероятность заболевания раком шейки матки. Группу повышенного риска составляют также люди, больные гепатитами В и С. Изменения в печени, вызываемые этими вирусами, создают условия для возникновения рака печени.

Модели индуцированных вирусами опухолей животных, а также модели злокачественно трансформированных под влиянием вирусов клеток, культивируемых в условиях *in vitro*, позволили не только раскрыть многие тайны вирусного канцерогенеза, но и создать общую концепцию молекулярных механизмов возникновения опухолей.

Опухоли могут быть индуцированы также различными видами облучения. У людей, подвергшихся действию ионизирующей радиации, возникают опухоли кроветворной ткани, костей, легких, печени, щитовидной железы и других органов. В экспериментах на животных при воздействии облучения возникают опухоли такого же широкого спектра.

Нарушения баланса гормонов могут играть одну из главных ролей в патогенезе злокачественных опухолей. Моделями исследования этого процесса служат опухоли животных, образующиеся вследствие введения гормонов или, наоборот, удаления желез внутренней секреции (гипофиза, яичников).

*Экспериментальные модели, использующие опухоли человека*

Исследования опухолей животных, спонтанных, индуцированных и перевиваемых, показали, что полной корреляции между экспериментальными и клиническими данными нет и, следовательно, прямой перенос результатов в клинику опухолей человека невозможен. Последнее касается, прежде всего, отбора противоопухолевых препаратов. Это заставляло онкологов искать подходы к использованию опухолей человека в экспериментальных моделях.

Различные опухоли человека можно выращивать на питательных

средах. Назову лишь самые распространенные из них: органные, тканевые и клеточные культуры, культуры в агаре. Многие фундаментальные проблемы онкологии решены с использованием культуры опухолевых клеток. С практической точки зрения важным является применение культуры клеток опухолей человека для отбора противоопухолевых препаратов, установления индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам, а также для испытания генотоксических свойств веществ.

В этой модели самым привлекательным является то, что экспериментатор имеет дело с опухолями человека. Однако они находятся вне организма, в искусственных условиях. Это главный недостаток данной модели. Тем не менее на ней можно испытывать препараты, оказывающие токсический эффект на клетки, хотя при этом об избирательности их действия на опухолевые клетки судить невозможно. Для тестирования препаратов, обладающих опосредованным эффектом на опухоли, эта модель не годится. Также непригодна она и для исследования веществ, подвергающихся в организме метаболической активации. Поэтому исследователи прилагали усилия для получения модели, позволяющей опухолям человека расти в организме животных.

С этой целью используют гетеротрансплантацию опухолей человека. Для того чтобы опухоли человека развивались в организме животных, необходимо преодолеть или обойти барьер тканевой несовместимости между опухолью и реципиентом. Для этого опухоли человека трансплантируют в так называемые привилегированные органы. В этих органах на чужеродные трансплантаты (гетеротрансплантаты) иммунные реакции не развиваются. К таким органам относятся передняя камера глаза, мозг, семенники, защечные мешки у хомячков.

При прививке опухоли в эти органы можно работать только с опухолями маленьких размеров. Как только опухоль прорастает окружающие ткани, привилегированность данного района отменяется и опухоль отторгается. Гетеротрансплантацию опухолей человека можно производить также на развивающийся куриный эмбрион. И в этом случае недостатки модели те же.

В связи с этим подобные трансплантации широкого применения в экспериментальной онкологии не нашли. Более адекватной является трансплантация человеческих опухолей животным в диффузионных камерах. Кусочки опухоли помещают в миллиметровую камеру, размер пор которой предотвращает проникновение в нее клеток иммунной системы. На этой модели можно отбирать противоопухолевые препараты, требующие активации в организме. Однако исследования с использованием диффузионных камер весьма трудоемки. Кроме того, при этом есть трудности в оценке противоопухолевого эффекта. Это является серьезным препятствием для применения модели, в частности для установления индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам.

	<p>Успешную трансплантацию опухолей человека можно осуществлять мышам и крысам с мутацией nu. Мутация nu обладает множественными эффектами. Главные ее проявления - отсутствие тимуса и шерстного покрова. Поэтому таких животных называют nude - голые. Из-за отсутствия тимуса у мышей и крыс nude развивается иммунодефицит, в результате чего гетерологичные опухоли у них успешно прививаются (рис. 3).</p> <p>Наиболее пригодной, на мой взгляд, для трансплантации опухолей человека являются созданные недавно мыши SCID/Hu. Это мыши с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, которым в раннем возрасте трансплантированы кусочки тимуса и печени человека. Метаболические процессы у этих мышей максимально приближены к человеческим. Такие животные с трансплантированными им опухолями человека используются в настоящее время в различных онкологических экспериментах.</p> <p style="text-align: center;"><i>Молекулярно-генетические модели</i></p> <p>С развитием молекулярной биологии в онкологию пришли новые модели и возник самостоятельный раздел молекулярной онкологии. Появилась возможность исследования механизмов злокачественной трансформации на молекулярном уровне. Интересующий экспериментатора ген может быть выделен из генома, клонирован (то есть получено много его копий) и расшифрована его структура. Кроме того, ген может быть перенесен в геном другого животного, которое будет называться трансгенным. В настоящее время получены трансгенные мыши, представляющие собой ценную и перспективную модель для изучения различных аспектов злокачественного превращения клеток. Манипулирование с генами позволяет также осуществить выбивание (нокаут) определенного гена. Так получают "нокаутированных" мышей. На модели трансгенных и "нокаутированных" мышей показано, что развитие опухоли может быть результатом мутации в генах, играющих ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Необходимые для изучения гены могут быть внесены в клетки, растущие в культуре ткани. Такие клетки называются трансфицированными. В последнее время они активно используются в онкологии.</p>
37. Общебиологические закономерности и механизмы. Латентный период, необратимость, влияние возраста. Стадии канцерогенеза в	<p>Все канцерогены (КГ) обладают рядом общих свойств их воздействия на организм, несмотря на существенные различия в происхождении и физико-химических свойствах.</p> <p>Прежде всего, для реализации эффекта КГ характерен длительный латентный период. Отрезок времени после контакта с КГ (проникновением КГ в организм) и возникновением и началом размножения малигнизированных клеток принято называть биологическим или истинным латентным периодом. Клинический латентный период значительно длиннее биологического – он длится до обнаружения опухолевых клеток, в большинстве случаев до выявления непосредственно опухоли. Самая ранняя диагностика возможна при достижении опухолью массы 1 мг, при этом она состоит из 1 млн. кле-</p>

назывном порядке.	<p>ток, и злокачественные клетки уже могут циркулировать в крови.</p> <p>Принимая во внимание то, что последствия контакта с КГ выявляются значительно позже самого контакта, необходима проверка возможной канцерогенности агентов еще до того, как они попадут в окружающую среду и с ними соприкоснется человек.</p> <p>Длительность латентного периода может составлять от 10 до 50 % продолжительности жизни человека, и во многом зависит от генетических, половых, гормональных, иммунных и других индивидуальных особенностей организма. Установлено, что в случае развития лимфом латентный период составляет 2 - 5 лет; рака мочевого пузыря, вызванного контактом с ароматическими аминами – 18 лет; рака легких и мезотелиомы плевры – 20 - 40 лет после вдыхания асбестовой пыли; рака кожи после воздействия мышьяком – такой же срок. В связи с этим, необходимо выбрать критерии оценки индивидуального КГ риска, научиться определять узловые точки приложения возможных модификаторов канцерогенеза для того, чтобы снизить вероятность возникновения опухоли или, по крайней мере, увеличить длительность истинного, биологического латентного периода.</p> <p>Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что общая частота злокачественных опухолей у человека и животных увеличивается с возрастом. Примерно половина всех случаев новообразований наблюдается у лиц старше 60 лет. Риск заболеть раком в течение 5 предстоящих лет для людей 25-летнего возраста составляет 1 : 700, а в возрасте 65 лет – 1 : 14. Предполагается, что по мере старения экспозиция организма к различным экзогенным КГ факторам увеличивается и повышение частоты объясняется указанной выше закономерностью «доза-время-эффект». Другая возможная причина наблюдаемого явления – возникновение с возрастом гормонально-метаболических сдвигов, которые ведут к появлению эндогенных КГ-факторов, эффект которых также накапливается и суммируется с эффектами экзогенных КГ. И, наконец, вполне очевидно уменьшение с возрастом индивидуальной резистентности организма к КГ любой природы. Стадии: Инициация, промоция, прогрессия.</p>
38. Инициация. Понятие. Основные характеристики. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков.	<p>Первая фаза канцерогенеза, инициация – это процесс возникновения первичных изменений генотипа клеток-мишеней, выражающийся в необратимом переходе этих клеток в предрасполагающее к трансформации (инициированное) состояние.</p> <p>Основные характеристики инициации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. инициация – это качественный и необратимый процесс, в основе которого лежат изменения генотипа, мутации;</li> <li>2. изменения генотипа происходят вследствие взаимодействия ДНК с иницирующим агентом – биологически активной формой канце-</li> </ol>

	<p>рогена;</p> <p>3. однократные воздействия иницирующего агента суммируются, накапливаются;</p> <p>4. теоретически однократное воздействие иницирующего агента в любой дозе является достаточным для перехода нормальной клетки в иницированное состояние.</p> <p>Большинство КГ фактически можно считать лишь проканцерогенами. Проканцероген или непрямой КГ – это вещество, которое приобретает индуцирующую способность только после метаболической активации. Сами по себе, в нативном состоянии, эти КГ химически инертны и биологически неагрессивны. И только под действием особых ферментов они превращаются, трансформируются в химически активные и биологически агрессивные метаболиты, способные связываться с макромолекулами организма (ДНК, РНК, белками).</p> <p>Процесс ферментативных превращений проканцерогена в иницирующие агенты, биологически агрессивные метаболиты, так и называется – биотрансформация КГ. В отличие от проКГ или непрямых КГ, прямые КГ – это химические соединения, которые не нуждаются в биотрансформации или метаболической активации для проявления специфического эффекта. Биотрансформация КГ – это частный случай биотрансформации низкомолекулярных водонерастворимых чужеродных соединений – ксенобиотиков. Явление биотрансформации универсально, ферменты метаболизма ксенобиотиков обнаружены во всех живых организмах, в том числе в бактериях. Первичные функции этих ферментов в эволюции живой природы не вполне ясны, однако их роль в поддержании химического гомеостаза клетки изучена хорошо – выделены и охарактеризованы их гены и отдельные аллели; исследованы тканевые особенности ферментативной активности; определены вещества, повышающие и понижающие активность разных изоформ этих ферментов и т.д. Не останавливаясь на деталях химических реакций ксенобиотиков в организме, рассмотрим основные принципы, основную последовательность и варианты биотрансформации</p>
<p>39. Промоция. Прогрессия. Характеристики</p>	<p>Вторая фаза канцерогенеза – промоция. Это процесс возникновения вторичных, эпигеномных изменений фенотипа иницированных клеток, завершающийся переходом их в необратимое трансформированное состояние.</p> <p>Основные характеристики промоции:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. изменения затрагивают не генотип, а фенотип клеток;</li> <li>2. фенотипические изменения наступают под действием особых веществ – промоторов;</li> <li>3. опухолевые промоторы не эффективны, если они применяются перед воздействием инициатора;</li> <li>4. промоцирующий эффект возникает независимо от интервала</li> </ol>

	<p>между первоначальным воздействием инициатора и последующим применением промотора;</p> <p>5. для реализации программы канцерогенеза необходимо длительное и непрерывное воздействие промотора;</p> <p>б. необходимым, но недостаточным условием промоции является пролиферация инициированных клеток.</p> <p>фаза прогрессии – автономного размножения клеток, образующих опухоль. К этому моменту трансформированная клетка, как правило, накапливает 5-6 относительно независимых мутаций. В процессе роста в опухоли происходят дальнейшие изменения в генетическом аппарате, разные в отдельных потомках, субклонах первичной трансформированной клетки. Это явление называется генетической нестабильностью, и проявляется в морфологии и в поведении разных субклонов.</p>
<p>40. Место ионизирующей радиации среди канцерогенных факторов внешней среды.</p>	<p>Ионизирующая радиация является одним из наиболее универсальных физических канцерогенов. Экспериментальными работами убедительно доказана бластомогенная роль природных и искусственных радионуклидов в развитии различных злокачественных опухолей. Радиоактивные вещества широко распространены в биосфере и повсеместно присутствуют в земных породах, воде, воздухе, пищевых продуктах и теле человека.</p> <p>Одним из компонентов внешнего облучения человека является источник внеземного происхождения - космическое излучение. Годовая эффективная эквивалентная доза, создаваемая космическим излучением, составляет 280 мкЗв (28 мбэр). Космическое излучение составляет одну седьмую часть природного уровня облучения человека. Радиационное воздействие природных радионуклидов обусловлено наличием постоянно образующихся в окружающей среде за счет космического излучения радиоактивных изотопов <math>^3\text{H}</math>, <math>^7\text{Be}</math>, <math>^{14}\text{C}</math>, <math>^{22}\text{Na}</math>, <math>^{24}\text{Na}</math> и некоторых других, а также радионуклидов, содержащихся в горных породах, почве, гидросфере. Это, прежде всего, <math>^{40}\text{K}</math>, <math>^{87}\text{Rb}</math> и радионуклиды радиоактивных рядов <math>^{238}\text{U}</math>, <math>^{232}\text{Th}</math> и <math>^{235}\text{U}</math>. Обобщенные данные об уровнях радиационного воздействия свидетельствуют, что за счет радионуклидов реализуется 84,5% общей эффективной эквивалентной дозы и только 15,5% связано с источниками внешнего облучения. При этом инкорпорированные радиоактивные вещества обуславливают 67% поглощенной эффективной дозы. Из всех инкорпорированных радионуклидов основной вклад в дозу дают <math>^{222}\text{Rn}</math> и <math>^{220}\text{Rn}</math>, <math>^{40}\text{K}</math>, а также <math>^{210}\text{Pb}</math> - <math>^{210}\text{Po}</math>, где основной дозообразующий радионуклид <math>^{210}\text{Po}</math> является <math>\alpha</math>-излучателем. Таким образом, при получении электроэнергии и производстве удобрений за счет освобождаемых природных радионуклидов происходит обогащение биосферы радиоактивными веществами и дополнительное облучение человека в дозах, которые, если их отнести к общей численности населения земного шара, составят 0,01 мкЗв в год, что не превышает 1% естественного облучения от инкорпорированных природных радионуклидов. Вместе с тем уровни</p>

	<p>дополнительного облучения среди населения, проживающего в крупных промышленных центрах, вблизи электроцентралей и заводов по переработке руд, могут быть существенно выше и соизмеримы с природным радиационным фоном. Доза, обусловленная медицинскими диагностическими процедурами, достигает 20%; лучевые нагрузки, обусловленные ядерными взрывами, в настоящее время составляют менее 1%, а за счет производства ядерной энергии - примерно 0,5% природного радиационного фона. Очевидно, со временем будет несколько возрастет коллективная и индивидуальная эффективная эквивалентная доза от производства ядерной энергии, но существенно уменьшится облучение от ядерных взрывов, и в связи с улучшением диагностических препаратов, применением ультракороткоживущих изотопов будет снижаться доза облучения при радиационной диагностике заболеваний. Таким образом, повышение содержания во внешней среде радионуклидов, характеризующихся высокой blastogenicностью, представляет особую опасность для здоровья и не только в условиях длительного проживания на загрязненных территориях. Именно масштабность воздействия радиационного фактора, его повсеместность и универсальность, а также возможность использования данных о канцерогенном действии радионуклидов для фундаментального изучения патогенеза и общих закономерностей опухолевого роста определяют значение данного элемента современной канцерогенной ситуации.</p>
<p>41. ЗНО при местном облучении. Особенности. Зависимость доза-эффект.</p>	<p>1. Наиболее полно эта проблема изучена в отношении опухолей костей, благодаря исследованиям с использованием остеотропных радионуклидов (плутоний, радий, стронций). В экспериментах стало очевидным, что опухоли чаще всего возникают при локальном облучении и имеет пороговый характер возникновения остеосарком. По мнению разных авторов называются две цифры – 10 и 12 Гр – это минимальные остеосаркомные дозы.</p> <p>Частота возникновения опухолей при местном облучении возрастает с увеличением поглощённой дозы. Кривая, отражающая эту зависимость, имеет сигмоидную форму (для остеогенных сарком).</p>
<p>42. ЗНО при тотальном облучении. Опыты с мышами. Зависимости доза-эффект.</p>	<p>Кривая имеет максимум в области 3 Гр. Уменьшение частоты лейкозов при более высоких дозах объясняется как следствие радиационной гибели или стерилизации клеток, подвергшихся малигнизации. Также в экспериментах установлено, что частота отдельных форм лейкозов значительно варьирует у животных разных линий, что свидетельствует о влиянии на этот процесс факторов не радиационной природы.</p> <p>Существует большое число исследований, содержащих анализ профессиональной заболеваемости лейкозами, а также частоты их возникновения у лиц, подвергшихся облучению в разные периоды жизни по медицинским показаниям. Но недостаток всех этих исследований заключается неудовлетворительных статистических требований, поэтому эти данные не являются материалом для эпидемио-</p>

	<p>логических заключений.</p> <p>Вероятность возникновения радиационно обусловленных солидных опухолей и лейкозов кроме поглощенной дозы, обусловлено рядом факторов нерадиационной природы, генетические, пол, конституционные особенности, диета и т.д.</p>
<p>43. Эпидемиологический подход к изучению ЗНО: когортный метод. Изучаемые когорты, их особенности. Достоинства и недостатки когорт.</p>	<p>В настоящее время источником информации о вызываемых облучением ЗНО у человека для НРБ являются 2 группы:</p> <p>1. Вторичные раки у пациентов, подвергшихся облучению в больших дозах в терапевтических целях;</p> <p>Данные о вторичных раках в большинстве случаев в статистическом плане не могут служить надежным количественным источником информации (недостатки). Недостатки: само заболевание по поводу которого происходило облучение, оно само может быть причиной (вторичного) рака, диапазон возрастов в момент облучения ограничен, облучение, как правило, локально и в очень узком диапазоне мощностей, во время лечения пациенты подвергаются действию других канцерогенов. Плюсы: точны известны дозовые нагрузки, всегда велись записи клинических данных, для целей сопоставления имелись необлученные пациенты.</p> <p>Достоверными являются лишь массовые наблюдения за возникновением рака щитовидной железы у детей, подвергшихся локальному облучению по поводу гипертрофии тимуса и детского рака. Так было показано, что риск рака щитовидной железы после лучевого лечения рака у детей был увеличен в 53 раза по сравнению с показателем для населения в целом. Повышенная вероятность возникновения радиогенного рака щитовидной железы у детей связана с ее высокими показателями пролиферативной активности.</p> <p>Кроме того отмечено семикратное возрастание риска вторичных ЗНО после лучевой терапии острого лимфобластного лейкоза. Большая часть этого риска была обусловлена 22-кратным ростом опухолей головного мозга у пациентов, подвергшихся облучению черепа в возрасте до 5 лет.</p> <p>2. Радиогенные раки и лейкозы, возникшие у японцев вследствие атомной бомбардировки и у пострадавших в результате аварий на атомно-ядерных производствах (профессионалы и население).</p> <p>Наиболее полные сведения о лейкозах и опухолях, индуцированных облучением у человека, содержатся в исследованиях японского населения. В Японии исследования облученного населения проводились в рамках нескольких программ, начатых в разные годы в период с 1956 по 1981 гг., из которых самой известной является программа «Пожизненного наблюдения», по англ. LSS – Life Span Study. Когорты облученных и контрольных лиц были сформированы в начале 50-х годов и имели численность 120 и 32 тыс. человек. Затем эта когорты уменьшалась ввиду гибели людей. Японцы из группы сравнения во время бомбардировок были за пределами зоны</p>

	<p>поражения и не подверглись облучению. В таблице отражены реконструированные дозы облучения людей.</p> <p>Трудность состоит в том, что при малых дозах количество индуцированных опухолей очень мало и их трудно выявить на фоне высокого уровня спонтанного канцерогенеза (вероятность заболеть раком в течение жизни у человека выше 15%). В настоящее время используют много моделей, чаще линейную, квадратичную, линейно-квадратичную, линейно-нелинейную.</p>
<p>44. Оценка канцерогенной ситуации по показателям заболеваемости и смертности от ЗНО.</p>	<p>Наиболее адекватно характеризуют распространение рака показатели заболеваемости. Показатели смертности могут отражать, при отсутствии данных по заболеваемости, частоту злокачественных опухолей только при локализациях, отличающихся малым периодом выживаемости и высокой летальностью, в частности, при таких злокачественных новообразованиях, как рак легкого и поджелудочной железы. В эпидемиологии рака важно изучение обоих параметров, так как направленность тенденций заболеваемости и смертности может отражать различные процессы, воздействующие на них. Так, снижение заболеваемости может быть связано с изменением образа жизни населения, включая питание, курение, с эффективностью первичной профилактики рака, что, естественно, сказывается и на уровне смертности. Снижение которого при росте или стабильности заболеваемости свидетельствует об эффективности вторичной профилактики - успешном лечении предопухолевых заболеваний и раннем выявлении и лечении злокачественных опухолей.</p> <p>Структура заболеваемости и смертности различна по доле, которую злокачественные опухоли отдельных локализаций занимают в ней. Злокачественные опухоли кожи, например, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в СССР в 1980 г. составляли 11,3%, в структуре смертности - 0,9% . Различна структура этих показателей на разных континентах и странах, в различных этнических группах.</p> <p>Особое место в структуре показателей количественной оценки состояния канцерогенной ситуации занимает определение риска, т.е. количественного выражения прогностических оценок тех или иных стохастических событий, которыми может сопровождаться радиационное воздействие.</p>
<p>45. Основные механизмы индуцирования рака ионизирующим излучением. Молекулярные механизмы радиационного канцерогенеза</p>	<p>1. Радиационный канцерогенез напрямую связан неотрепарированными или неверно репарированными поражениями молекул ДНК, в первую очередь, двойных разрывов. Поражения отдельных оснований в канцерогенном эффекте радиации скорее всего играют меньшую роль. Наиболее частым следствием ошибочной репарации является утеря гетерозиготности, причем помимо гена, на участке которого произошел разрыв ДНК, гетерозиготность распространяется на проксимально и дистально лежащие гены. Ошибочная репарация приводит к делециям и реципрокным транслокациям – это является следствием инактивации генов-супрессоров или активации</p>

	<p>протоонкогенов (доказано для некоторых лейкозов и лимфом).</p> <p>2. Важную роль в онкогенезе играют хромосомные перестройки. Как доказательство пример – повышенное образование хромосомных повреждений в лимфоцитах у больных опухолями толстого кишечника и молочной железы (высокий наследственный риск). Повышенная рч хромосом, указывающая на дефект системы репарации, обнаружена у 40% больных раком молочной железы и 30% больших опухолями толстой кишки. У взятых в исследование здоровых лиц повышенная рч отмечена в 9% случаев, а у больных раком шейки матки – 11 % (ЗНО, не связанные с наследственной предрасположенностью). ХА в основном связаны с инактивацией опухолевых супрессоров. В опухолях, происхождение которых связано с облучением, выявлены транслокации и делеции, которые можно ассоциировать с этим процессом. Пример, высокая индукция остеосарком при лучевом лечении ретинобластом, которая ассоциирована с потерей гена-супрессора RB.</p> <p>3. Обсуждается возможная роль инактивации гена-супрессора p53 как причина радиационной трансформации, так как продукты этого гена выполняют многочисленные функции по надзору за состоянием генома, в частности способствует запуску апоптоза при обнаружении повреждений ДНК в момент прохождения клеткой «сверочных точек». При детальном изучении влияния p53 на злокачественное перерождение клетки не получили прямых доказательств этого. При этом у нокаутных мышей по гену p53 значительно повышена частота Р-И опухолей и сокращен латентный период их формирования по сравнению с животными дикого типа.</p> <p>4. Накоплен небольшой материал относительно активации излучением онкогенов. В некоторых р-и лимфомах мышей наблюдали мутации в генах семейства RAS, среди р-и остеосарком – хромосомные aberrации и амплификацию гена C-MYC. Амплификация C-MYC выявлена в радиационно-индуцированных раках кожи у крыс, причем в нормальных эпидермальных клетках этот ген не амплифицировался. У детей с раком щитовидной железы (пострадавшие после аварии на ЧАЭС) выявлены перестройки гена RET, характеризующиеся утерей трансмембранного и экстрацеллюлярного доменов с их заменой частями других генов. В результате рекомбинации образуется химерный RET/RTC, кодирующий постоянно активный рецептор тирозин киназы.</p>
<p>46. Развитие вторичного рака после облучения.</p>	<p>Наиболее критическим параметром, определяющим риск развития рака и смертность от этого заболевания, является возраст пациента. У женщин риск проявляется раньше, чем у мужчин, однако после 60 он сильно возрастает у всех. Частота развития вторичной опухоли может составлять от 1 до 10% в зависимости от возраста и пола больного.</p> <p>МКРЗ разработал специальный метод для оценки степени риска развития радиационных раков у категорий населения, трудовая деятельность которых связана с источниками излучений. Расчет про-</p>

водится в три этапа:

1. Рассчитывают среднюю дозу приходящуюся на орган.
2. Умножают полученное значение средней дозы на относительный вес соответствующего органа (кожа – 0,01, костный мозг – 0,12).
3. Суммируют значения взвешенных доз, приходящийся на каждый орган для всех органов входящих в группу риска. Это эффективная доза. Затем ее умножают фактор риска, который варьирует от 4 до 10% в зависимости от возраста пациента и мощности дозы. Таким образом, получают величину пожизненного риска развития рака после лучевой терапии.

При высокой гетерогенности дозы МКРЗ не рекомендует использовать этот метод. По мнению комиссии, данные, полученные непосредственно из эпидемиологических обследований больных лучше подходят для расчета риска развития вторичного рака после лучевой терапии первичной опухоли.

Правила отбора пациентов для подобных эпидемиологических обследований:

- 1) Первичная опухоль должна принадлежать к часто встречающимся опухолям.
- 2) Вероятность излечения больного от первичного рака должна быть достаточно высокой – не менее 50%.
- 3) Вероятность излечения при применении хирургического метода или лучевой терапии должна быть примерно одинакова, и выбор метода лечения не должен зависеть от факторов, влияющих на риск развития рака.
- 4) Ожидаемая продолжительность жизни большинства леченных больных должна превышать 10 лет.

Этим критериям хорошо соответствует два типа опухолей: опухоли шейки матки и предстательной железы – собственно для этих опухолей были проведены масштабные эпидемиологические исследования. Основной вывод работ: при планировании лучевой терапии основное внимание нужно уделить снижению риска развития вторичных раков за счет снижения дозовой нагрузки на здоровые ткани, до уровня примерно 0,05 Гр. Максимальное факториальное снижение степени риска достигается снижением дозы менее, чем до уровня 2 Гр.

#### **4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ**

##### **4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации**

В рамках **текущего контроля** в течение семестра для оценки знаний, умений, навыков, получаемых в ходе изучения дисциплины, учитываются устные ответы на

вопросы, решение задач, устный доклад,

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончанию учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (устный опрос, решение задач, устный доклад,), письменные и устные ответы на экзаменационные вопросы. Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объемов рабочей программы.

Промежуточная аттестация проводится в форме экзамена по билетам. Билет содержит два теоретических вопроса.

#### **4.2. Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств**

##### **4.2.1. Критерии оценивания устных ответов на вопросы текущей и промежуточной аттестации**

###### **Неудовлетворительно:**

Полнота ответа – Студент не знает значительной части программного материала, допускает существенные ошибки, отсутствуют межпредметные связи.

Структурированность – Нет.

Логика изложения – Отсутствует логика в изложении материала.

Ответы на дополнительные вопросы – Нет.

###### **Удовлетворительно:**

Полнота ответа – Студент усвоил только основной материал, но не знает отдельных деталей, допускает неточности, не достаточно правильные формулировки, ответ отличается низким уровнем самостоятельности.

Структурированность – Не всегда прослеживается четкость и структурированность.

Логика изложения – Не всегда прослеживается логика изложения материала.

Ответы на дополнительные вопросы – Затрудняется с ответами, ответ отличается низкой самостоятельностью.

###### **Хорошо:**

Полнота ответа – Студент твердо знает учебно-программный материал, грамотно и по существу излагает его; ответ отличается меньшей обстоятельностью.

Структурированность – Ответ структурирован, грамотен, обстоятелен.

Логика изложения – Корректно и логически стройно его излагает ответ.

Ответы на дополнительные вопросы – Не затрудняется с ответом при видоизменении задания, не всегда ответы на дополнительные вопросы отличаются полнотой, структурированностью.

###### **Отлично:**

Полнота ответа – Студент полно излагает учебный материал на основе лекций и дополнительной литературы, осуществляет межпредметные связи; владеет понятийным аппаратом и уяснил взаимосвязь основных понятий дисциплины и их значение для приобретения профессии.

Структурированность – Ответ структурирован, грамотен, обстоятелен.

Логика изложения – Корректно и логически стройно его излагает ответ.

Ответы на дополнительные вопросы – Не затрудняется с ответом при видоизменении задания, свободно справляется с поставленными задачами, ответы на дополнительные вопросы характеризуются полнотой, структурированностью.

#### 4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации.

Особенности проведения процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья обозначены в рабочей программе дисциплины (модуля).

«1 уровень» - ознакомление (иметь общее представление, узнавать);

«2 уровень» - понимание учебного материала, излагаемого в учебнике, методической разработке или преподавателем;

«3 уровень» - умение логично, последовательно, достаточно полно и точно излагать изученный материал;

«4 уровень» - творчески использовать полученные знания.

Для удовлетворительной (положительной) оценки знаний требуется минимум 3-й уровень усвоения учебного материала.

Требования (критериальные показатели) к уровню освоения дисциплины

Оценка	Критерии оценки знаний студентов
Отлично	Студент глубоко и полно владеет содержанием учебно-программного материала; исчерпывающе, последовательно, корректно и логически стройно его излагает не затрудняясь с ответом при видоизменении задания, свободно справляется с поставленными задачами, показывает знания монографического материала. правильно обосновывает принятие решения; владеет навыками и приёмами выполнения практических работ; обнаруживает умение самостоятельно ставить задачи, обобщать и излагать материал, формулировать выводы; при изложении материала осуществляет межпредметные связи; владеет понятийным аппаратом и уяснил взаимосвязь основных понятий дисциплины и их значение для приобретения профессии.
Хорошо	Студент твердо знает учебно-программный материал, грамотно и по существу излагает его; ответ отличается меньшей обстоятельностью, глубиной и полнотой; в ответе на вопрос не допускает существенных неточностей; может правильно применить теоретические положения и владеет необходимыми навыками при выполнении практических задач.

Удовлетворительно	Студент усвоил только основной материал, но не знает отдельных деталей, допускает неточности, не достаточно правильные формулировки, нарушает последовательность в изложении материала и испытывает затруднения в выполнении практических заданий. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности.
Неудовлетворительно	Студент не знает значительной части программного материала, допускает существенные ошибки, отсутствует логика в изложении материала, с большими затруднениями выполняет практические задания, отсутствуют межпредметные связи

**06.03.01 Биология, направленность Биофизика, ФОС РПД  
Спецглавы радиобиологии, форма обучения очная**

Проректор по учебной работе      утверждено 24.02.2025      А.А. Саламатов

Ученым советом биологического факультета

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Председатель Ученого совета

биологического факультета      согласовано      Д.С. Сташкевич

**Заседанием кафедры радиационной биологии**

Протокол заседания № 7 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой      согласовано      А.В. Аклеев

Автор (составитель)      Ю.Р. Ахмадуллина

**Структура рабочей программы соответствует приказу ректора ФГБОУ ВО  
«ЧелГУ» от «13» апреля 2021 г. № 247-1**