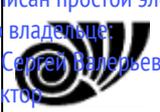


Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 17.09.2025 11:02:17
Уникальный программный ключ:
04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322523



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

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

Радиационная цитология

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: **Радиационная цитология**

Семестры изучения: 7

Форма промежуточной аттестации: экзамен

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Радиационная цитология» 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
УК-1	Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач	УК-1.1. Выполняет поиск информации, определяет критерии системного анализа поставленных задач. УК-1.2. Использует критический анализ, систематизацию и обобщение информации для решения поставленных задач.	Знать: Для достижения УК-1.2. знать: основные проблемы, тенденции и методы научных исследований в современной радиобиологии. Уметь: Для достижения УК-1.1. уметь: работать с периодическими изданиями (журналами, сборниками) по радиобиологии. Владеть: Для достижения УК-1.1. владеть: навыками поиска необходимой информации по радиобиологии в литературных источниках и сети интернет.
ПК-1	Способен применять современные методы обработки, анализа и синтеза полевой, производственной и лабораторной биологической информации, правила составления научно-технических проектов и отчетов	ПК-1.2. Применяет принципы анализа информации, принципы работы современной аппаратуры и вычислительных средств. ПК-1.3. Составляет научно-техническую документацию. ПК-1.5. Использует методы работы с современной аппаратурой и вычислительными	Знать: Для достижения ПК-1.2. знать: структурные и функциональные особенности макромолекул, мембран, органелл клеток, механизмы и закономерности ответа данных структур на воздействие ионизирующего излучения. Для достижения ПК-1.5. знать: основные методы радиобиологии. Уметь: Для достижения ПК-1.2. уметь: применять освоенные методы в научной и производственной

		<p>средствами; методы статистической обработки полученных экспериментальных данных.</p>	<p>деятельности. Для достижения ПК-1.3. уметь: четко ставить теоретические и практические задачи, лаконично излагать информацию и предоставлять адекватный отчет о проделанной работе. Владеть: Для достижения ПК-1.5. владеть: навыками работы с микроскопом, проточным цитометром.</p>
ПК-2	<p>Способен применять знания по биофизике для решения задач медицинской, ветеринарной биофизики, радиобиологии и генетики</p>	<p>ПК-2.1. Применяет базовые представления о фундаментальных основах биофизики, современных математических методах моделирования биологических процессов. ПК-2.2. Использует современные методы обработки данных.</p>	<p>Знать: Для достижения ПК-2.2. знать: методологию написания научной работы. Уметь: Для достижения ПК-2.1. уметь: дифференцировать первичные механизмы реакции на облучение различных структур клетки, использовать знания на практике. Владеть: Для достижения ПК-2.2. владеть: навыками представления результатов научной деятельности.</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>УК-1 Знать: Для достижения УК-1.2. знать: основные проблемы, тенденции и методы научных исследований в современной радиобиологии. Уметь: Для достижения УК-1.1. уметь: работать с</p>	<p>1. Эффекты облучения на клеточном и тканевом уровнях: основные принципы. 2. Кроветворная и иммунная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. Острый и хроничес-</p>	<p>Контрольная работа (тест, ответ на вопросы)</p>	<p>Вопросы к экзамену №1-24</p>

	<p>периодическими изданиями (журналами, сборниками) по радиобиологии.</p> <p>Владеть: Для достижения УК-1.1. владеть: навыками поиска необходимой информации по радиобиологии в литературных источниках и сети интернет.</p>	<p>кий лучевые синдромы.</p> <p>3. Нервная и эндокринная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ.</p> <p>4. Кожа, репродуктивная система и мочевыводящие пути: особенности организации и реакций на воздействие ИИ.</p> <p>5. Системы пищеварения и дыхания: особенности организации и реакций на воздействие ИИ.</p> <p>6. Орган зрения: особенности организации и реакций на воздействие ИИ.</p> <p>7. Эффекты внутриутробного облучения. Генетические последствия облучения: канцерогенез и эффекты у потомства.</p>		
2	<p>ПК-1</p> <p>Знать: Для достижения ПК-1.2. знать: структурные и функциональные особенности макромолекул, мембран, органелл клеток, механизмы и закономерности ответа данных структур на воздействие ионизирующего излучения. Для достижения ПК-1.5. знать: основные методы радиобиологии.</p> <p>Уметь: Для достижения ПК-1.2. уметь: применять освоенные методы в</p>	<p>1. Эффекты облучения на клеточном и тканевом уровнях: основные принципы.</p> <p>2. Кроветворная и иммунная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. Острый и хронический лучевые синдромы.</p> <p>3. Нервная и эндокринная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ.</p> <p>4. Кожа,</p>	Контрольная работа (тест, ответ на вопросы)	Вопросы к экзамену №1-24

	<p>научной и производственной деятельности. Для достижения ПК-1.3. уметь: четко ставить теоретические и практические задачи, лаконично излагать информацию и предоставлять адекватный отчет о проделанной работе. Владеть: Для достижения ПК-1.5. владеть: навыками работы с микроскопом, проточным цитометром.</p>	<p>репродуктивная система и мочевыводящие пути: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 5. Системы пищеварения и дыхания: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 6. Орган зрения: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 7. Эффекты внутриутробного облучения. Генетические последствия облучения: канцерогенез и эффекты у потомства.</p>		
3	<p>ПК-2 Знать: Для достижения ПК-2.2. знать: методологию написания научной работы. Уметь: Для достижения ПК-2.1. уметь: дифференцировать первичные механизмы реакции на облучение различных структур клетки, использовать знания на практике. Владеть: Для достижения ПК-2.2. владеть: навыками представления результатов научной деятельности.</p>	<p>1. Эффекты облучения на клеточном и тканевом уровнях: основные принципы. 2. Кроветворная и иммунная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. Острый и хронический лучевые синдромы. 3. Нервная и эндокринная системы: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 4. Кожа, репродуктивная система и мочевыводящие пути: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 5. Системы пищеварения и</p>	Контрольная работа (тест, ответ на вопросы)	Вопросы к экзамену №1-24

		дыхания: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 6. Орган зрения: особенности организации и реакций на воздействие ИИ. 7. Эффекты внутриутробного облучения. Генетические последствия облучения: канцерогенез и эффекты у потомства.		
--	--	--	--	--

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

1. Основные принципы радиобиологии.

Ответ: 1. Принцип попадания. Принцип исходит из физических свойств ИИ (дискретности, квантованности и вероятностного распределения энергии в пространстве). Ионизирующие излучения обладая малой объемной плотностью переносят энергию в дискретном виде "концентрированными порциями". При этом, фотоны рентгеновского или γ -излучения, ускоренные электроны или тяжелые заряженные частицы обладают энергией, величина которой значительно превосходит энергию любой химической связи. Во время физической стадии происходят процессы поглощения, перераспределения и деградации энергии. Энергия поглощенных живой системой фотонов или заряженных частиц полностью прямо или косвенно растрачивается на возбуждение и ионизацию атомов и молекул. При этом вероятность переноса энергии к молекуле зависит не от ее химической структуры, а от суммарной электронной плотности. При действии ИИ во время ионизации высвобождаются электроны, которые вызывают поляризацию молекул воды и стабилизируются до состояния гидратированных электронов, способных диффундировать на значительные молекулярные расстояния и эффективно взаимодействовать с молекулярным кислородом и другими молекулами. Важную роль в лучевом поражении клетки играет кислород, который определяет после облучения клетки образование избыточных концентраций активных форм кислорода, оксида азота, пероксинитрита, первичных продуктов перекисного окисления липидов, токсических окислительных аддуктов ДНК и других. 2. Принцип мишени. Основывается не только на гетерогенности структуры, функции и ответов клеточных элементов на попадание ИИ в клетку, но и значимости этих событий для судьбы клетки. Важно отметить, что при облучении клетки ИИ может вызвать изменение любой молекулы различных клеточных структур.

Возбужденными и ионизированными оказываются белки и нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы, молекулы воды и другие вещества. Однако биологическая значимость этих изменений для клетки различна. Ядерная ДНК является основной клеточной мишенью для ионизирующих излучений. С использованием микролучей, способных облучать отдельные компоненты клетки, получены прямые доказательства, что именно хромосомная ДНК является основной клеточной мишенью для ИИ. Во-вторых, на линиях клеток и животных, генетически дефицитных по ответу на повреждение ДНК, подтверждена ключевая важность повреждений ядерной ДНК для развития радиобиологических эффектов. В-третьих, получены доказательства в отношении большей радиобиологической эффективности радионуклидов инкорпорированных в ядерную ДНК. 3. Принцип восстановления повреждения мишеней Первичные повреждения ДНК сами по себе не представляют опасности для клетки, так как в большинстве случаев репарируются. У человека обнаружено более 130 генов, участвующих в репарации повреждений ДНК. Восстановление ДНК начинается практически мгновенно после возникновения повреждения. Различные изменения оснований восстанавливаются в течение 10 мин. - 1 часа. Период полувосстановления ОНР составляет менее 10 мин., а ДНР более 0,5 часа. Несмотря на высокую эффективность систем репарации, некоторые первичные повреждения избегают восстановления и вызывают стойкие повреждения ДНК. Неполная репарация (репарация с ошибкой) двунитевых разрывов наилучшим образом объясняет реакции клетки на облучение. Активность реакции ДНК на повреждение и процесс ее репарации являются главными детерминантами эффектов дозы/мощности дозы и качества излучения на уровне клетки. 4. Принцип усиления первичных радиационных повреждений в мишенях. Если первичные радиационные повреждения не репарированы и локализованы в структурной части гена (мутации), то в результате его экспрессии синтезируются сотни и тысячи молекул мутантных белков, нарушающих функционирование клетки или вызывающих изменения, несовместимые с ее жизнью. Последующий этап усиления первичных повреждений ДНК может быть связан с их передачей (наследованием) потомкам материнских клеток, т.е. увеличения числа несущих повреждения клеток. Так же развитие окислительного процесса в мембранах, цепных реакций окисления представляет собой механизм усиления первичных повреждений, завершающийся необратимой окислительной деградацией мембранных структур клетки. Мембраны наиболее подвержены окислительной деградации, так как содержат ненасыщенные жирные кислоты (такие, как линоленовая, арахидоновая др.) фосфолипидов, чрезвычайно чувствительных к окислению. Большое содержание полиненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах определяет высокую способность БМ к цепным реакциям окисления и образованию новых инициаторов окисления, обладающих оксидазной активностью.

2. Принцип попадания.

Ответ: Принцип попадания. Принцип исходит из физических свойств ИИ (дискретности, квантованности и вероятностного распределения энергии в пространстве). Ионизирующие излучения обладая малой объемной плотностью переносят энергию в дискретном виде "концентрированными порциями". При этом, фотоны рентгеновского или γ -излучения, ускоренные электроны или тяжелые заряженные частицы обладают энергией, величина которой значительно превосходит энергию любой химической связи. Во время физической стадии происходят процессы поглощения, перераспределения и деградации энергии. Энергия поглощенных живой системой фотонов или заряженных частиц полностью прямо или косвенно растрачивается на возбуждение и ионизацию атомов и молекул. При этом вероятность переноса энергии к молекуле зависит не от ее химической структуры, а от суммарной электронной плотности. При действии ИИ во время ионизации высвобождаются электроны, которые вызывают поляризацию молекул воды и стабилизируются до состояния гидратированных электронов, способных диффундировать

на значительные молекулярные расстояния и эффективно взаимодействовать с молекулярным кислородом и другими молекулами. Важную роль в лучевом поражении клетки играет кислород, который определяет после облучения клетки образование избыточных концентраций активных форм кислорода, оксида азота, пероксинитрита, первичных продуктов перекисного окисления липидов, токсических окислительных аддуктов ДНК и других.

3. Принцип мишени. Теория мишени. Понятие о критических структурах клетки.

Ответ: Теория мишени. Основывается не только на гетерогенности структуры, функции и ответов клеточных элементов на попадание ИИ в клетку, но и значимости этих событий для судьбы клетки. Важно отметить, что при облучении клетки ИИ может вызвать изменение любой молекулы различных клеточных структур. Возбужденными и ионизированными оказываются белки и нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы, молекулы воды и другие вещества. Однако биологическая значимость этих изменений для клетки различна. Ядерная ДНК является основной клеточной мишенью для ионизирующих излучений. С использованием микролучей, способных облучать отдельные компоненты клетки, получены прямые доказательства, что именно хромосомная ДНК является основной клеточной мишенью для ИИ. Во-вторых, на линиях клеток и животных, генетически дефицитных по ответу на повреждение ДНК, подтверждена ключевая важность повреждений ядерной ДНК для развития радиобиологических эффектов. В-третьих, получены доказательства в отношении большей радиобиологической эффективности радионуклидов, инкорпорированных в ядерную ДНК.

4. Принцип усиления первичных радиационных повреждений в критических структурах -мишенях.

Ответ: Реакция усиления первичных радиационных повреждений в мишенях. Если первичные радиационные повреждения не репарированы и локализованы в структурной части гена (мутации), то в результате его экспрессии синтезируются сотни и тысячи молекул мутантных белков, нарушающих функционирование клетки или вызывающих изменения, несовместимые с ее жизнью. Последующий этап усиления первичных повреждений ДНК может быть связан с их передачей (наследованием) потомкам материнских клеток, т.е. увеличения числа несущих повреждения клеток. Так же развитие оксидативного процесса в мембранах, цепных реакций окисления представляет собой механизм усиления первичных повреждений, завершающийся необратимой окислительной деградацией мембранных структур клетки. Мембраны наиболее подвержены окислительной деградации, так как содержат ненасыщенные жирные кислоты (такие, как линоленовая, арахидоновая др.) фосфолипидов, чрезвычайно чувствительных к окислению. Большое содержание полиненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах определяет высокую способность БМ к цепным реакциям окисления и образованию новых инициаторов окисления, обладающих оксидазной активностью

5. Реакция цепного окисления липидов, инициируемая ионизирующими излучениями. Значение для жизнедеятельности клетки.

Ответ: Реакция цепного окисления липидов, инициируемая ионизирующими излучениями, играет важную роль в патологии и гибели клетки. Она способствует массовому накоплению избытка токсических продуктов окисления в связи с их многократным воспроизведением. Реакция окисления повторяется многократно, но протекает уже без участия поглощения кванта энергии. Цепная реакция - это каталитическая циклическая реакция самоускорения, в которой катализатором являются свободные радикалы. Инициирование цепной реакции начинается с того, что в липидный слой БМ проникают

активные радикалы, например $\text{OH}\cdot$. В процессе облучения происходит активация взаимодействия активных радикалов с полиненасыщенными жирными кислотами (ЛН) и образование липидных радикалов $\text{L}\cdot$. Последние вступают в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом (более эффективно реакция протекает с активными формами кислорода - АФК и пероксинитритом). При этом образуется прооксиданты свободные радикалы липидов: алкоксил - $\text{LO}\cdot$ или пероксил - $\text{LO}\cdot_2$, радикалы, которые в свою очередь взаимодействуют с соседними молекулами полиненасыщенных фосфолипидов БМ и образуют гидроперекись липида LOOH и вновь (стадии "продолжения" и "развития" цепи) липидный радикал $\text{L}\cdot$. Гидроперекись - LOOH и образованные ею конечные продукты перекисного окисления липидов ППОЛ содержатся в клетке в норме на стационарном уровне, не превышающем 1 мкМ. При действии ионизирующих излучений этот уровень возрастает и вследствие многократного накопления образуется избыток ППОЛ, которые оказывают генотоксическое действие на хромосомы и ДНК, вызывает задержку клеточного деления и гибель клетки. Оксидативная дегградация БМ и ДНК не ограничивается действием липидных радиотоксинов. Так же и другие клеточные компоненты, радиационные мишени могут быть непосредственно атакованы различными водо- и жирорастворимыми прооксидантами.

6. Эндогенный фон радиорезистентности. Прооксиданты (OH , H_2O_2 , NO) и антиоксиданты.

Ответ: В интактной клетке оксидативные процессы находятся под строгим и чрезвычайно разнообразным контролем ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем, поэтому скорость оксидативных реакций невелика и природные прооксиданты находятся на низком стационарном уровне. После облучения в клетках и тканях происходит изменение соотношения между стационарными уровнями антиоксидантов (АО) и прооксидантов (ПО). В радиобиологии соотношение АО и ПО получило название эндогенного фона радиорезистентности. Наиболее активными компонентами таких систем являются ферментативные и низкомолекулярные антиоксиданты. Антиоксиданты регулируют уровень АФК, активных форм азота (АФА) и ППОЛ. Антиоксиданты способны восстанавливать друг друга. Они же выступают в качестве эндогенных "перехватчиков" свободных радикалов в облученных клетках, снижая уровень радиационных повреждений ДНК и других макромолекул. Введение антиоксидантов в клетки до воздействия ИИ помогает существенно снизить уровень радиационного окислительного стресса и количество повреждений ДНК, а также устранить последствия, связанные с этими повреждениями. К антиоксидантам относят группу ферментов, образующих единую метаболическую цепь, которая превращает кислородные радикалы и перекиси в нетоксичные метаболиты (вода, спирты и др.). Основными АО являются ферменты: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, фосфолипид-глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза. Наиболее важными внутриклеточными АО, регулирующими метаболизм АФК, являются Mn - и Cu-Zn -зависимые супероксиддисмутаза и глутатион. Наиболее активные низкомолекулярные антиоксиданты, составляют так называемый антиокислительный буфер. Главные антиоксидантные субстраты клеток это тиоловые соединения: глутатион, цистеин. Другими наиболее активными низкомолекулярными антиоксидантами, составляющими так называемый антиокислительный буфер, являются биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины, кортикостероиды); витамины (аскорбиновая кислота - в цитозоле клетки; токоферол, β -каротин и другие каротиноиды, локализованные в липидах биологических мембран) и другие антиоксиданты (фосфолипиды, убихинон, ураты, билирубин, фенолы, микроэлементы, ионы металлов переменной валентности). В случае,

когда исчерпываются резервы защитной антиокислительной активности и клетка не может справиться с развивающимся токсическим эффектом, включаются механизмы оксидзависимого апоптоза.

7. Принцип восстановления повреждений клетки. Системный ответ клетки на повреждение.

Ответ: Принцип восстановления повреждения мишеней Первичные повреждения ДНК сами по себе не представляют опасности для клетки, так как в большинстве случаев репарируются. У человека обнаружено более 130 генов, участвующих в репарации повреждений ДНК. Восстановление ДНК начинается практически мгновенно после возникновения повреждения. Различные изменения оснований восстанавливаются в течение 10 мин. - 1 часа. Период полувосстановления ОНР составляет менее 10 мин., а ДНР более 0,5 часа. Несмотря на высокую эффективность систем репарации, некоторые первичные повреждения избегают восстановления и вызывают стойкие повреждения ДНК. Неполная репарация (репарация с ошибкой) двунитовых разрывов наилучшим образом объясняет реакции клетки на облучение. Активность реакции ДНК на повреждение и процесс ее репарации являются главными детерминантами эффектов дозы/мощности дозы и качества излучения на уровне клетки.

8. Механизмы формирования радиационно-индуцированных повреждений ДНК.

Ответ: Радиационные треки могут высвобождать энергию непосредственно в ДНК (прямой эффект), или же ионизации подвергаются молекулы, находящиеся в непосредственной близости от ДНК, особенно молекулы воды. В результате образуются свободные радикалы, повреждающие ДНК (косвенный эффект). В клетке косвенный эффект реализуется на очень коротких дистанциях, порядка нескольких нанометров, так как путь диффузии радикалов ограничен их высокой реакционной способностью. Около 35% эффекта относятся к прямому, а 65% - к косвенному эффекту излучения. В результате ионизации повреждаются химические связи в молекулах ДНК. Если большинство актов ионизации являются единичными, не связанными друг с другом событиями (в случае излучения с низкой ЛПЭ), то образовавшиеся разрывы будут легко репарированы клеточными ферментами. Однако плотность ионизации излучением с высокой ЛПЭ такова, что при пересечении частицей двойной спирали ДНК имеется вероятность возникновения нескольких актов ионизации. Поэтому большое количество повреждений от излучений с высокой ЛПЭ и малое от излучений с низкой ЛПЭ, обусловлены локализованными кластерами ионизации, которые могут значительно нарушать структуру ДНК. Треки от излучения с высокой ЛПЭ значительно эффективнее индуцируют более крупные кластеры ионизации. Кроме того, если клетка повреждена излучением с высокой ЛПЭ, каждый трек представлен большим числом актов ионизации, так что клетка получает относительно большую дозу. Отсюда следует большая вероятность того, что повреждение окажется связано с единичной молекулой ДНК (или хромосомой) или же будет локализовано в отдельных хромосомах. Напротив, эффект излучения с низкой ЛПЭ более равномерно распределен по клеточной популяции. Так, при дозах излучения с низкой ЛПЭ выше приблизительно 1 мГр (для среднего диаметра ядра клетки в 8 мкм), каждое ядро клетки, вероятно, окажется пересеченным более чем одним редкоионизирующим треком.

В настоящее время известно более 100 продуктов радиолиза ДНК и структурных нарушений в составе ДНК облученных клеток. С биологической точки зрения, наибольший интерес представляют структурные нарушения полинуклеотидных цепей, модификация оснований и дезоксирибозы, возникающие в составе ДНК облученных

клеток. В настоящей лекции мы ограничимся рассмотрением повреждений ДНК, индуцируемых *in vivo*.

Большинство свободных радикалов, взаимодействующих с ДНК в облученной клетке, возникают в результате радиолиза воды. В клетке имеется вода двух типов: связанная с макромолекулами, в том числе с ДНК (гидратная), и не связанная. Примерно пять молекул связанной воды приходится на один нуклеотид ДНК. Перенос энергии ИИ на молекулы воды приводит к возбуждению их атомов, к ионизации этих молекул и развитию целого каскада реакций с образованием чрезвычайно реакционно-активных частиц. К ним в первую очередь можно отнести такие, как ионизованная молекула H_2O^+ , гидроксильный радикал $\cdot\text{OH}$, гидратированный электрон e^- , перекись водорода H_2O_2 , супероксидный анион O_2^- , синглетный кислород $^1\text{O}_2$, радикалы атомов водорода H и кислорода $\cdot\text{O}$, несущие неспаренные электроны. С ДНК могут взаимодействовать в основном частицы, возникающие из связанных молекул воды.

Повреждения ДНК существенно различаются как количественно, так и по качественному составу в зависимости от условий облучения. На радиационный выход повреждений ДНК могут влиять различные клеточные факторы: степень взаимодействия ДНК с белками и геометрия ее укладки в клеточных органеллах, уровни оксигенации (или гипоксии) и эндогенных антиоксидантов, активность ферментативных систем репарации ДНК в клетке. Кроме того, клетки организмов эволюционно наделены молекулярными системами защиты от оксидантов. Антиоксиданты могут снижать также начальный уровень повреждений, восстанавливая ион-радикальные состояния в локальных участках ДНК, вызванные прямой ионизацией. Поэтому в формировании радиационных повреждений ДНК чрезвычайно важную роль играет баланс внутриклеточного содержания кислорода и антиоксидантов-"перехватчиков" свободных радикалов.

Расчеты показывают, что радиационный выход повреждений ДНК линейно зависит от дозы облучения. Значительная часть этих повреждений ДНК в облученной клетке подвергается быстрой ферментативной репарации, и поэтому уровень регистрируемых повреждений сразу после завершения облучения зависит еще от мощности дозы. Таким образом, окончательное формирование структурных радиационных нарушений ДНК, значимых для мутагенеза, трансформации и гибели клеток, зависит не только от дозы и физических характеристик излучения, но и от способности клеток препятствовать химической фиксации первичных повреждений и восстанавливать репаративными системами. При действии γ -лучей в дозе 1 Гр на клетки человека регистрируется (из расчета на диплоидный геном) образование примерно 3–6 разрывов хромосом (определяемых методом преждевременной конденсации интерфазного хроматина), 20–60 двунитевых разрывов, около 200–400 локальных множественных (кластерных) повреждений, 800 – 1000 одонитевых разрывов, 150 ДНК-белковых сшивков и более 2500 повреждений оснований ДНК (включая модификацию оснований и их отщепление из ДНК). Спонтанные повреждения, обусловленные тепловой нестабильностью ДНК, а также эндогенными окислительными и ферментативными процессами.

9. Понятие радиочувствительности. Неймегенский синдром ломкости хромосом как заболевание, сопровождающееся повышенной радиочувствительностью.

Ответ: Радиочувствительность, чувствительность биологических объектов к действию ионизирующих излучений. Облучение вызывает в клетках и организмах реакции, степень проявления которых не всегда коррелирует между собой. Поэтому при оценке радиочувствительности важно учитывать, какой критерий используется для её характеристики. Обычно таким критерием служит летальное действие излучений — инактивация или гибель клеток и гибель многоклеточных организмов. Чтобы оценить

радиочувствительность, биологические объекты облучают разными дозами, определяют процент выживших и строят кривые выживания. Для клеток такие кривые изображают в полулогарифмическом масштабе, для многоклеточных организмов — в линейном. Пользуясь кривыми выживания, находят LD_{50} — дозу, после которой выживает 50% особей, а также значения DQ и D_0 , отражающие величину «плеча» и наклон прямолинейной составляющей таких кривых (значение D_0 равно дозе, уменьшающей выживаемость в e раза на прямолинейной составляющей кривой выживания). В экспериментах с млекопитающими LD_{50} определяют обычно для разных сроков после облучения — 3, 5, 15, 30 и т.д. суток. Получаемые значения $LD_{50/5}$, $LD_{50/30}$ и т.п. отражают чувствительность тех систем организма, преимущественное поражение которых ответственно за его гибель в течение того или иного отрезка времени. Мерой радиочувствительности обычно служат LD_{50} или D_0 .

Неймегенский синдром - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызывающее хромосомную нестабильность и предрасположенность к раковым заболеваниям. Вызывается мутацией гена *NBS1*, расположенного у человека на хромосоме 8q21, приводит к сбоям контрольной точки клеточного цикла, нарушению репарации двунитевых разрывов ДНК.

10. Понятие радиочувствительности. Анемия Фанкони и синдром Блума как заболевания, сопровождающиеся повышенной радиочувствительностью.

Ответ: Радиочувствительность, чувствительность биологических объектов к действию ионизирующих излучений. Облучение вызывает в клетках и организмах реакции, степень проявления которых не всегда коррелирует между собой. Поэтому при оценке радиочувствительности важно учитывать, какой критерий используется для её характеристики. Обычно таким критерием служит летальное действие излучений — инактивация или гибель клеток и гибель многоклеточных организмов. Чтобы оценить радиочувствительность, биологические объекты облучают разными дозами, определяют процент выживших и строят кривые выживания. Для клеток такие кривые изображают в полулогарифмическом масштабе, для многоклеточных организмов — в линейном. Пользуясь кривыми выживания, находят LD_{50} — дозу, после которой выживает 50% особей, а также значения DQ и D_0 , отражающие величину «плеча» и наклон прямолинейной составляющей таких кривых (значение D_0 равно дозе, уменьшающей выживаемость в e раза на прямолинейной составляющей кривой выживания). В экспериментах с млекопитающими LD_{50} определяют обычно для разных сроков после облучения — 3, 5, 15, 30 и т.д. суток. Получаемые значения $LD_{50/5}$, $LD_{50/30}$ и т.п. отражают чувствительность тех систем организма, преимущественное поражение которых ответственно за его гибель в течение того или иного отрезка времени. Мерой радиочувствительности обычно служат LD_{50} или D_0 .

Анемия Фанкони является синдромом нестабильности генома, это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание. При этом нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки, которые препятствуют работе репликационной вилки. Поперечные межхроматидные сшивки формируются как под воздействием продуктов естественного метаболизма клетки (в первую очередь эндогенных альдегидов, но также и активных форм кислорода) и действия факторов, в том числе ионизирующей радиации. В настоящее время известно 19 генов, связанных с развитием АФ. Один из них – FANCB – находится на X-хромосоме, остальные – на аутосомах. Каждый из этих генов отвечает за синтез определенного протеина, так или иначе участвующего в процессе репарации ДНК.

Синдром Блума является редким синдромом хромосомных поломок, характеризующимся

выраженной генетической нестабильностью, связанной с пре- и постнатальной задержкой роста, чувствительной к солнечному свету телеангиэктатической эритемой лица, повышенной восприимчивостью к инфекциям и склонностью к раковым заболеваниям. Всплывает из-за мутаций гена BLM (15q26.1), который кодирует ДНК-хеликазу вовлеченную в поддержку геномной целостности. Такие мутации приводят к высокому уровню самопроизвольных сестринских хроматидных обменов из-за замедления скорости репликации и дефектов восстановления репликативной вилки.

11. Радиационное повреждение генома митохондрий.

Ответ: Отдаленные последствия облучения преимущественно связываются с увеличением частоты злокачественных образований. Это объясняется повреждениями ядерного генома. Однако есть основания предполагать и определенную роль мутаций мтДНК в радиационном канцерогенезе. До сих пор не удалось увязать преобладающий гликолитический путь энергообеспечения опухолевых клеток, который наследуется ими в ряду поколений, с изменениями в ядерном геноме. Тогда как, мтДНК является частью клеточного генофонда, ответственного за адаптацию клетки посредством модификации энергозатрат.

Митохондрии – единственные клеточные органеллы, имеющие собственный автономный геном, реплицирующийся вне связи с ядерным геномом. Митохондриальный геном – это кольцевая ДНК, на которой кодируются 13 основных ферментов дыхательной цепи.

Многие данные указывают, что мтДНК уязвимее ядерной ДНК и потому при действии ИР также может являться мишенью. В то время как ядДНК плотно упакована в хромосомах и защищена гистонами, кольца мтДНК распространены по всему объему клетки и не защищены белками. Уязвимость ее усугубляется отсутствием некодирующих участков. мтДНК составляет около 1% от клеточного генофонда, но несет 10–15% информации, закодированной в геноме. Тогда как только 5% ядДНК генетически значимы. Более того спонтанные мутации мтДНК, приводящие к потере функции дыхания, происходят в 1000 раз чаще мутаций ядДНК.

12. Понятие и основные признаки радиационно-индуцированной нестабильности генома.

Ответ: Для понимания природы стохастических радиационных эффектов крайне важной является проблема радиационно-индуцируемой нестабильности генома (РИНСГ). Эта проблема непосредственно касается механизмов таких важных радиобиологических явлений как радиационный мутагенез, канцерогенез и старение, - главных отдаленных последствий действия ионизирующих излучений.

До недавнего времени главным проявлением геномной нестабильности считали хромосомные перестройки, в частности aberrации хромосом, а в качестве его ведущего механизма - фиксирование в потомстве клеток повреждений в первичной структуре ДНК, не устраненных системами репарации из-за их временной несостоятельности или свойственной им склонности к ошибкам. Структурные изменения в нескольких генах служат основой патологических процессов при таких наследственных заболеваниях, как атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, синдром Блюма и др., для которых характерны аномальный ответ на повреждение ДНК, нарушение контроля программируемой клеточной гибели (апоптоз) и повышенная вероятность опухолевой трансформации. В последние годы наряду с перманентной, генетически наследуемой выделяют специальную форму нестабильности генома — РИНСГ, возникающую в результате воздействия ионизирующей радиации. К ее проявлениям относят отсроченную репродуктивную гибель клеток (отдаленные летальные мутации), дестабилизацию хромосом,

соматические мутации, амплификацию генов и изменение радиочувствительности. Основные представления о РИНСГ основаны на результатах работ, выполненных на клетках в культуре ткани. Выделены два признака РИНСГ как общие свойства пролиферирующих клеток. Один из них характеризует явление РИНСГ в целом как долговременное понижение вероятности роста и деления облученных клеток без возникновения мутаций в генетическом материале. Другой подчеркивает, что клетки, обладающие после воздействия радиации геномной нестабильностью, генерируются с высокой частотой, но не образуют однородного клона, а повреждения генома, которые в них обнаруживаются, случайны, непредсказуемы по частоте, времени проявления и выраженности.

РИНСГ передается многим поколениям клеток, образующимся путем репликации, причем генетические изменения, наблюдаемые в клетках дочерних поколений, отличаются от возникших в "родительской", т.е. в самой облученной клетке. Радиация в сущности увеличивает частоту, с которой в выживших облученных клетках точнее, в образуемых ими клеточных популяциях при нормальном функционировании возникают спонтанные генетические изменения.

13. Контроль клеточного цикла как механизм поддержания постоянства генома и формирования радиационно- индуцированной нестабильности генома.

Ответ: Ключевую роль в интеграции сигналов повреждения, воздействующих на клетку, прежде всего на ее ДНК, играет белок опухоль супрессорного гена p53. Нарушение функции опухолевых супрессоров (p53, pRb), а также активация протоонкогенов (Myc, Ras и, возможно, других) приводит к дисфункции сверхочных точек клеточного цикла и к нестабильности генома. Под действием ионизирующей радиации в клетках линии мыши, имеющих ген p53 дикого типа, наблюдалась активация мутантного белка p53, которая приводит к утрате им способности блокировать клетки в фазе G1 при действии γ -излучения. Мутантный фенотип характеризовался в 5-20 раз более высокой спонтанной гомологичной рекомбинацией между внутриврохромосомными прямыми последовательностями. Эти данные указывают на дефект в гене и белке p53 как на причину появления генетической нестабильности. Возникновение множественных мутаций в гене p53 отмечается в потомстве нормальных эпителиальных клеток человека, подвергавшихся воздействию γ -излучения в относительно малых (0.5 Гр) и в высоких (5 Гр) дозах. В результате мутантный белок p53 утрачивает способность к полноценному взаимодействию с хромосомой: поддерживая собственную повышенную экспрессию, он теряет способность эффективного контроля над другими генами, в частности p21, bcl-2, bax, участвующими в реализации надзора за прохождением клеток по циклу и за элиминацией дефектной части клеточного контингента посредством апоптоза.

Реальность такого механизма подтверждается сведениями о том, что утрата контроля над сверхочными точками репликации и поврежденности ДНК в клеточном цикле, например при инактивации белка Nus 1 у мышей, приводит к накоплению повреждений генома. Если при этом инактивируется ген p21/WAF 1, ингибитор циклинзависимых киназ, отвечающий за остановку клеток в фазе G1 в ответ на гиперэкспрессию p53 и повреждение ДНК, то пролиферация клеток продолжается, но они существенно более чувствительны к оксимочевине (ингибитору репликации ДНК) и УФ-излучению, однако лишь незначительно более чувствительны к действию ионизирующей радиации.

Утрата полноценной функции опухолевого супрессора, контролируемого геном, локализованным в хромосоме 11 приводила к повышению частоты проявлений геномной нестабильности (отсроченной гибели) в потомстве гибридных клеток CON104 (-11)/CGL1 человека. РИНСГ обычно рассматривается как стадия на пути к опухолевой трансформации. Однако, если утрата гена опухолевого супрессора хромосомы 11

достаточна для формирования РИНСГ, то для радиационно-индуцированной опухолевой трансформации необходима потеря активности супрессорных генов как на хромосоме 11, так и на хромосоме 14. При этом ген опухолевого супрессора хромосомы 14 никакого отношения к возникновению РИНСГ не имеет

14. Отсроченные мутации как проявление радиационно-индуцированной нестабильности генома.

Ответ: В 1990 г. было показано, что в десятках поколений клеток после радиационного воздействия обнаруживается повышенное число мутаций. Механизмы образования мутаций при РИНСГ в отличие от возникающих в непосредственно облученных клетках иные. Если при непосредственном радиационном воздействии более 70% мутаций относятся к делециям, то мутации, служащие проявлением РИНСГ, имеют характер точковых, затрагивая многие гены (в частности, опухолевого супрессора p53). В начале 1990-х годов было показано, что в мутационный процесс, характерный для нестабильности генома, вовлекаются не только собственно кодирующие, но и минисателлитные области генома. Нестабильность в GC(гуанин-цитозин)-богатых минисателлитах включается в мутационные процессы в соматических и половых клетках. В половых клетках человека комплекс изменений происходит во время мейоза, когда повторы контролируют интенсивность рекомбинационной активности ДНК, выстраиваясь во фланкирующих областях и локализуя мейотическую рекомбинацию. В противоположность этому AT-богатые минисателлиты включаются в развитие интрааллельных процессов в ходе репликации. Еще один феномен, служащий проявлением общей нестабильности генома, - это амплификация генов. Установлено, что ионизирующая радиация вызывает зависимую от дозы облучения гибель клеток ЕМТ-6 мышей. Одновременно в значительной части выживших клеток радиация индуцирует резистентность к метотрексату (МТХ) за счет амплификации гена дигидрофолатредуктазы (dhfr). Так, максимальный (в 8 раз выше спонтанного уровня) выход мутантов наблюдается при облучении в дозе D37 на фоне высокого уровня амплификации гена dhfr в МТХ-резистентных клетках

15. "Эффект свидетеля" при радиационно-индуцированной нестабильности генома.

Ответ: Возможное объяснение механизма возникновения РИНСГ в последние годы пытаются найти путем выяснения причин так называемого эффекта "свидетеля". Впервые феномен обнаружен в опытах, когда в культуральную среду облученных клеток, высеивали интактные клетки, которые не подвергались воздействию ионизирующей радиации. Вскоре они и их потомство начинают проявлять все или многие из признаков, характерных для РИНСГ, как если бы сами возникли из облученной клетки.

"Эффект свидетеля", определяемый как индукция генетических изменений в необлученных ядрах клеток, может отражать проявление по крайней мере двух различных механизмов. Первый механизм предполагает, что эффект свидетеля осуществляется при помощи межклеточных контактов, которые включают p53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения. Согласно второму механизму, облученные клетки секретируют цитокины или другие факторы, которые в необлученных клетках повышают внутриклеточный уровень активных форм кислорода.

Очевидно, что в иницировании РИНСГ могут играть роль оба механизма "эффекта свидетеля": как сигналы о повреждении, передаваемые через культуральную среду, так и сигналы через клеточные контакты от потомков облученных клеток к интактным. Первые из них могут осуществляться при посредстве цитокиноподобных факторов, а процесс передачи их для формирования РИНСГ как у потомства облученных клеток, так и у

необлученных клеток независим от p53.

В целом, генетическая нестабильность - это производная состояния регуляции сверхочных точек клеточного цикла и механизмов апоптоза, находящихся под контролем гена p53. Однако реальное взаимодействие и соотношение этих процессов при РИНСГ, когда состояние этого гена изменено, нуждаются в специальном изучении. Таким образом, сохраняющаяся геномная нестабильность может быть индуцирована через механизмы "эффекта свидетеля". Первоначальный профиль повреждения усиливается "эффектом свидетеля", и клетки, которые затронуты механизмом "свидетеля", могут оставаться в области повышенного риска генетического изменения в течение многих поколений.

16. Отсроченная репродуктивная гибель клеток как проявление радиационно-индуцированной нестабильности генома.

Ответ: В 1986 г. впервые было отмечено понижение способности потомства облученных клеток к образованию колоний *in vitro* из-за возникновения отсроченных летальных мутаций. В последующем этот феномен и стали называть отсроченной репродуктивной гибелью. После облучения этот феномен проявляется во многих поколениях клеток млекопитающих, сопровождаясь у потомства проявлениями фенотипа, отличного от родительского. Так, потомство из 12-14-го циклов удвоения выживших клеток китайского хомячка имело различные аномалии, включая пониженную способность адгезии к субстрату и замедленное продвижение по клеточному циклу. При расщеплении единичных клеток наблюдали повышенное число abortивных колоний и колоний с гигантскими клетками. Все это позволило заключить, что "след" повреждения передается выжившему потомству облученных клеток через многие митотические циклы, а также повреждения могут возникать *de novo*.

Фенотип отсроченной репродуктивной гибели клеток можно индуцировать в клетках при действии других ДНК-повреждающих факторов, таких как этилметансульфонат и эндонуклеаза *HinfI*, вызывающая образование однонитевых разрывов в ДНК. УФ-излучение к появлению клеток с фенотипом отсроченной гибели не приводило. В то же время клетки мутантные по репарации двунитевых разрывов ДНК, после воздействия ионизирующей радиации не давали потомства с проявлениями отсроченной репродуктивной гибели, вероятно, вследствие более быстрой элиминации. Это указывает на причастность разрывов ДНК и механизмов репарации двунитевых разрывов к формированию РИНСГ. Дестабилизация хромосом рассматривается как первый и прямой признак общей нестабильности генома. Все хромосомы в выживших после облучения клетках включаются в образование дицентрических aberrаций приблизительно с равной вероятностью. В силу разных причин общее число клеток с aberrациями хромосом с каждым митозом убывает. При этом клоны с хромосомной нестабильностью могут восстанавливать стабильность в следующей клеточной популяции, сохраняя тот же уровень нестабильности либо становиться еще более нестабильными. В клетках, претерпевших опухолевую трансформацию, нестабильность хромосом оказывается устойчивым признаком. После облучения в малых дозах не отмечено прямой корреляции и простых соотношений между двумя такими проявлениями РИНСГ, как отсроченная репродуктивная гибель и aberrации хромосом. Однако отмечается корреляция между отсроченной репродуктивной гибелью и возрастанием числа клеток с микроядрами при РИНСГ. В 1990 г. было показано, что в десятках поколений клеток после радиационного воздействия обнаруживается повышенное число мутаций. Важно отметить, что механизмы образования мутаций при РИНСГ в отличие от возникающих в непосредственно облученных клетках иные. Если при непосредственном радиационном воздействии более 70% мутаций относятся к делециям, то мутации, служащие

проявлением РИНСГ, имеют характер точковых, затрагивая многие гены. При этом в мутационный процесс вовлекаются не только собственно кодирующие, но и минисателлитные области генома. Нестабильность в GC(гуанин-цитозин)-богатых минисателлитах включается в мутационные процессы в соматических и половых клетках. В половых клетках человека комплекс изменений происходит во время мейоза, а AT(аденин-тимин)-богатые минисателлиты включаются в развитие интрааллельных процессов в ходе репликации.

17. Адаптивный ответ. Критерии и методы изучения. Объекты исследования. Дозо-временные параметры, необходимые для его экспрессии.

Ответ: АО представляет собой активную реакцию клеток на низкоинтенсивное, не вызывающее заметных повреждений воздействие, в результате которого приобретает устойчивость к поражающему эффекту этого же или другого агента в значительной дозе. Первую, иницирующую АО дозу (или концентрацию) принято обозначать как адаптирующую Д1, а вторую (обычно на 1 – 2 порядка выше) – как повреждающую – Д2. По мнению некоторых авторов, АО феноменологически близок к индуцированной радиорезистентности. АО был обнаружен на бактериях, дрожжах, простейших, водорослях, у высших растений, на клетках насекомых, рыб, млекопитающих и человека, а также в экспериментах *in vivo*. Не было отмечено АО в тканях преимплантированных эмбрионов мышей на ранних стадиях развития. Наиболее распространенным способом оценки радиационного поражения клеток является подсчет хромосомных aberrаций (ХА). Большинство ХА обусловлено повреждением первичной структуры ДНК или ошибочной репарацией таких повреждений. При изучении АО учитываются ХА хромосомного и хроматидного/изохроматидного типов. Первые преобладают, когда клетки облучаются в Д2 на стадиях G0 и G1 клеточного цикла, а вторые, – если Д2 приходится на фазу G2. При АО главным образом увеличивается восстановление клеток, содержащих одиночные ХА, и в меньшей степени – мультиабберантных клеток. Поэтому, несмотря на уменьшение общего количества ХА в облученной популяции, остается повышенной доля клеток с большим числом ХА. В последнее время все более широко применяется микроядерный тест. Его использование обуславливается простотой и стабильностью результатов, полученных этим методом, по сравнению с методами хромосомного анализа. Микроядра (МЯ) возникают из ацентрических хромосом, хроматидных фрагментов или из целых хромосом, которые отстают в анафазе и не включаются в дочерние ядра во время деления. Кроме того, признается и апоптотическое происхождение МЯ. Весьма перспективный метод оценки АО с помощью определения апоптоза. Он основывается на подсчете апоптотических, то есть фактически погибших клеток, а поскольку подобная форма гибели является преобладающей в интервале дозы Д2, используемой для изучения АО, подобный тест может стать универсальным для оценки конечного радиобиологического эффекта. АО проявляется только тогда, когда все летальные повреждения в клетках репарированы. Это происходит при дозе излучения, генерирующей главным образом одиночные ХА, то есть Д2 не должна быть чрезмерно большой. Абсолютные значения Д1 для разных типов клеток находятся в пределах 1-5 сГр. Увеличение Д1 от 1 до 10 сГр не приводит к изменению выраженности АО. Увеличение Д1 более 10 сГр приводит, как правило, к устранению АО. Оптимальный интервал времени, необходимый для наибольшей эффективности АО, колеблется для разных клеток от 40 мин. до нескольких часов. Значения Д2 существенного влияния на выраженность АО. При изменении мощности Д2 от 1 сГр/мин до 1 Гр/мин изменений эффекта не обнаружено.

18. Апоптоз. Пути запуска апоптоза.

Ответ: Программа апоптотической гибели состоит из следующих основных этапов: 1) индукция, или запуск программы апоптоза; 2) активация проапоптотических белков; 3) каскад каспаз, расщепляющих белки-мишени; 4) разрушение внутриклеточных органелл или их перестройка; 5) фрагментация клетки на апоптотические тельца; 6) подготовка клетки и ее фрагментов к фагоцитозу макрофагами или соседними клетками. Существует два механизма запуска гибели клетки – внутренний (митохондриальный) и рецепторный. Митохондриальный апоптоз развивается при дефиците факторов, обеспечивающих выживаемость клеток (цитокинов и контактных сигналов от соседних клеток), а также под действием цитотоксических агентов. В результате изменяется баланс митохондриальных факторов семейства Bcl-2 (проапоптотический и противоапоптотический). Через сформированные в мембране митохондрии в цитозоль выходит цитохром С, где он активизирует каспазу 9 путем связывания Араф-1 с АТФ/дАТФ и прокаспазой 9. После этого дальнейший процесс апоптоза сопровождается образованием новых каспаз и разрушением клетки. В процесс вовлекаются инициаторные каспазы, мишенью которых служат исполнительные каспазы. Рецепторный путь гибели клеток включается при связывании лигандов с мембранным рецептором клетки. При связывании Fas-рецептора с Fas-лигандом включается механизм апоптоза. При этом мембраносвязываемый FasL включает сигнал апоптоза при прямом контакте клетки с клеткой, тогда как растворимая форма FasL ответственна за уничтожение клеток по типу аутокринной гибели или паракринной смерти близлежащей клетки. Митохондриальный и рецепторный пути апоптоза активируют инициаторные каспазы.

Особого внимания заслуживают механизмы апоптоза при цитотоксическом воздействии клеток-киллеров. Специфические Т-лимфоциты-киллеры (CD8+Т-лимфоциты) осуществляют свои киллерные функции по-разному в зависимости от наличия: на клетке-мишени рецепторов апоптоза, не требующих секреции литических ферментов клетками-киллерами (несекреторный лизис); секреторного лизиса, приводящего к запуску апоптоза под влиянием литических ферментов, вырабатываемых клетками-киллерами. Кроме того, гибель клеток-мишеней, покрытых антителами, происходит при активации антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет связывания антител с Fc-рецептором на клетках-киллерах (CD16) и выделения протеолитических ферментов. Апоптотические клетки и их фрагменты быстро элиминируются путем фагоцитоза, чему способствуют нарушение асимметричности мембраны и фосфатидилсерин при апоптозе, оказываемые на ее поверхности. Он распознается молекулой CD14MF и способствует фагоцитозу клетки, на которой экспрессируется.

19. ОЛБ. Ее синдромы и фазы. Влияние внешнего облучения и инкорпорированных радионуклидов. Сравнение эффектов равномерного и неравномерного внешнего облучения.

Ответ: Согласно определению А.К. Гуськовой, острая лучевая болезнь (ОЛБ) представляет собой нозологическую форму, характеризующуюся совокупностью поражений ряда органов и тканей, в результате чего формируются основные клинические синдромы заболевания – костномозговой, кишечный или церебральный, а также переходные формы или их сочетания. ОЛБ от внешнего облучения возникает в результате кратковременного (мгновенного или в течение нескольких часов, суток) воздействия на все органы и ткани организма или большую их часть γ - и/или нейтронного излучения в дозе, превышающей 1 Гр. зависимости от дозы облучения в клинике ОЛБ преобладают проявления костномозгового, кишечного или церебрального синдромов. При облучении в дозах от 1 до 10 Гр формируется костномозговая форма ОЛБ. Эту форму называют также «типичной», поскольку именно при ней наиболее ярко проявляются особенности

патогенеза и течения ОЛБ, характеризующая ее клиническая симптоматика, чему в значительной мере способствует достаточно большая продолжительность жизни при костномозговой форме, даже если болезнь заканчивается смертельным исходом. Как очевидно из самого названия, развивающийся патологический процесс в данном случае определяется, прежде всего, поражением кроветворной ткани, проявляющимся инфекционными осложнениями, кровоточивостью, анемией. При облучении в дозах от 10 до 20 Гр клиническую симптоматику и исходы поражения будут определять процессы, протекающие в эпителии тонкой кишки (кишечная форма ОЛБ). Радиационное воздействие в дозах от 20 до 50 Гр приводит к формированию токсемической формы ОЛБ, характеризующейся массивным поражением практически всех паренхиматозных органов и развивающейся вследствие этого токсемией. При облучении организма в дозах свыше 50 Гр на первый план выходит поражение центральной нервной системы, что и послужило основанием для того, чтобы назвать данный вариант лучевой патологии церебральной формой ОЛБ. При экранировании во время облучения значительных по объему областей тела или при локальном облучении клиническая картина определяется, по преимуществу, местным поражением облученных участков.

20. Реакции тканей и органов на облучение. Кроветворная и иммунная система.

Ответ: Кроветворные стволовые клетки и клетки-предшественники являются основной мишенью при хроническом облучении в низких дозах и низких мощностях доз. Радиационно-индуцированное истощение субпопуляций стволовых клеток и клеток-предшественников приводит к повышению пролиферативной активности этих клеток, повышенной скорости репарации сублетальных повреждений в клетках-предшественниках костного мозга, ускоренному прохождению клеточного цикла костномозговыми предшественниками и стимуляции гемопоэза. Снижение жизнеспособности зрелых клеток крови является результатом неэффективного гемопоэза, что приводит к сокращению резерва клеток крови. Нарушения приобретенного иммунитета и выработки наивных Т-клеток, вероятно, вызваны чрезвычайной радиочувствительностью лимфоидной ткани и неполным восстановлением пула тимопоэтических клеток-предшественников костномозгового происхождения. Пострадиационное восстановление характеризуется постепенным восстановлением структур периферической крови и костного мозга. Частичное восстановление гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников костномозгового происхождения может быть фактором, ограничивающим восстановление функции иммунной системы. Длительно сохраняющееся воспалительное состояние, индуцированное ионизирующей радиацией, связано с нарушением иммунной системы и отдаленными эффектами (рак и нераковые заболевания).

Данные, полученные в экспериментах на животных с применением облучения в низких дозах, подтверждают некоторые клинические результаты, такие как постепенное восстановление структуры периферической крови и костного мозга при частичном дефиците гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников. Эти данные указывают на то, что, возможно, неэффективный гемопоэз вызывает ограничение резерва лимфоидных клеток и последующие нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Активация иммунитета может наблюдаться после облучения в очень низких дозах, причем модуляция окислительного статуса, вероятно, вовлечена в этот эффект.

21. Реакции тканей и органов на облучение. Система пищеварения.

Ответ: раннее проявление радиационного повреждения в органах ЖКТ является главным фактором ограничения дозы, имеющим большое клиническое значение. Кроме того, поскольку прогноз выживания пациентов с опухолями в брюшной полости и в области

головы, живота или шеи в общем довольно благоприятен, отсроченное повреждение ЖКТ, преимущественно в виде пострадиационного фиброза, препятствует неосложненному излечению рака в экспоненциально растущей группе лиц с длительным периодом выживания после раковых заболеваний. Наконец, в связи с высокой радиочувствительностью эпителиального барьера и угрозой бактериального сепсиса, являющихся причинами смерти после облучения, кишечник рассматривается в качестве критического органа при общем облучении тела, а также в ситуациях комбинированного воздействия. Это вызвало всплеск интереса к желудочно-кишечному радиационному ответу, поскольку он характерен для сценариев радиационного терроризма или радиационных аварий.

22. Реакции тканей и органов на облучение. Кожа.

Ответ: Кожа демонстрирует как ранние, так и поздние реакции после облучения. Ранние реакции, развивающиеся в интервале от часов до недель после облучения, включают эритему, эпиляцию и десквамацию. Отдаленные реакции, развивающиеся спустя месяцы или годы после облучения, включают кожные эритематозные реакции, атрофию, индурацию, телеангиэктазии, некроз и фиброз. Как ранние, так и отдаленные реакции демонстрируют эффект размера поля облучения, причем поля малого размера демонстрируют лучшую переносимость больших доз из-за миграции необлученных клеток в поле облучения. Отдаленные реакции показывают более щадящее воздействие фракционирования дозы по сравнению с ранними реакциями, за исключением случаев, когда отсроченные реакции являются следствием тяжелых ранних реакций. Ранние реакции бывают умеренными при протрагировании дозы благодаря репопуляции эпидермальных стволовых клеток во время продолжительного облучения. Отдаленные реакции показывают очень незначительный защитный эффект при протрагировании дозы из-за отсутствия какой-либо поддержки в виде репопуляции клеток, которая имеет место при ранних реакциях. С точки зрения радиационной защиты в случае протрагированного или хронического облучения эпидермис будет значительно сохранен благодаря репопуляции, и, таким образом, пороговые дозы актуальны преимущественно в отношении отдаленных повреждений кожи.

23. Реакции тканей и органов на облучение. Глаз.

Ответ: Новые данные, полученные с помощью моделирования на животных, и наблюдения за облученными популяциями людей позволяют предполагать, что помутнение хрусталика происходит при дозах, намного ниже тех, которые обычно считают катарактогенными, причем эти наблюдения совместимы с предположением о наличии лишь одного низкого порога доз, и даже с отсутствием порога. Недавно опубликованные данные наблюдения за хронически облученными рабочими предполагают наличие долговременного риска развития катаракты и необходимость защиты глаз даже при низких дозах облучения. С учетом того, что все национальные и международные стандарты риска, связанного с облучением глаз, основываются на относительно высоком пороге доз, применяемые в настоящее время рекомендации по радиационной защите органа зрения требуют пересмотра. Следует отметить, что исследование радиационных катаракт как у человека, так и у животных может обеспечить идентифицируемые генетические, клеточные и патологические маркеры для изучения эффектов низких доз ионизирующей радиации неинвазивными методами в течение долгих периодов времени при широкой применимости к другим тканям и органам, в которых радиационные эффекты не так легко можно измерить или количественно оценить.

24. Реакции тканей и органов на облучение. Репродуктивная система.

Ответ: На определенных стадиях развития клеток в сперматогенезе они очень чувствительны к облучению, что приводит к временному бесплодию после облучения в дозе <1 Гр. Однако репродуктивная функция может восстанавливаться благодаря выжившим стволовым клеткам даже после облучения в дозах >4 Гр. Эндокринная регуляторная функция намного более резистентна и нарушается только после облучения в высоких терапевтических дозах. Ооцит человека очень чувствителен к радиационно-индуцированному апоптозу; оцененное значение LD50 составляет менее 2 Гр. Высокая радиочувствительность ооцитов является причиной радиационно-индуцированного бесплодия, которое чаще встречается у пожилых женщин в связи с уменьшающейся с возрастом популяцией ооцитов. Кроме того, после высоких терапевтических доз облучения функция матки может быть нарушен.

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 ответы на контрольные вопросы.

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончании учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (контрольные работы, опрос). 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. Требования к ответам на вопросы экзамена

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 приемами 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 Генетика, ФОС РПД
Радиационная цитология, 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) Е.А. Стяжкина

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