

**Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Московской области
«Международный университет природы, общества и человека «Дубна»
(университет «Дубна»)
Факультет естественных и инженерных наук
Кафедра Биофизики**

УТВЕРЖДАЮ

проректор по учебной работе

_____ С.В.

Моржухина

«_____» _____ 20 г.

ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Клиническая радиобиология

(наименование дисциплины)

по направлению (специальности)

140307.65 Радиационная безопасность человека и окружающей среды

(№, наименование направления, специальности)

Форма обучения: очная

Уровень подготовки: специалист.

Курс (семестр): 3 курс (5 семестр)

г. Дубна, 2010 г.

Программа дисциплины «Клиническая радиобиология» по специальности 140307.65 – «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» Учебная программа. Автор: – Дубна: Университет «Дубна», 20 .

Автор программы:

Красавин Е.А. , профессор кафедры «Биофизика»

_____ (подпись)

Программа рассмотрена на заседании кафедры Биофизика

Протокол заседания № _____ от «____» _____ 201__ г.

Заведующий кафедрой биофизики _____ /Красавин Е.А./

Рецензент: _____
(ученая степень, ученое звание, Ф.И.О., место работы, должность)

ОДОБРЕНО декан факультета _____ /Деникин А.С./

«____» _____ 201__ г.

Руководитель библиотечной системы _____ /В.Г. Черепанова/

Аннотация

Курс «Клиническая радиобиологии» входит в учебный план подготовки студентов по специальности 140307.65 – «Радиационная безопасность человека и окружающей среды», является факультативной дисциплиной. Дисциплина «клиническая радиобиология» ставит перед собой задачу связать результаты достижений общей радиобиологии и непосредственной практики лучевой терапии опухолей, поскольку 50% онкологических больных проходят курс лучевого лечения. В рамках настоящей программы изучаются вопросы канцерогенеза и молекулярной генетики рака. Рассматриваются лучевые реакции нормальных и опухолевых клеток и тканей и возможности их направленного изменения для повышения эффективности лучевого воздействия. Значительное внимание уделяется новым методам лучевого лечения — использованию заряженных частиц, нейтронозахватной и мишенной радиотерапии. Отдельный раздел программы — эффекты малых доз радиации в плане оценки генетического и канцерогенного риска облучения человека, а также последствий Чернобыльской аварии. Освоение курса позволит проводить исследовательскую работу, задачей которой является разработка научных основ лучевых и комплексных методов лечения опухолей в целях повышения эффективности лучевого лечения.

Цели и задачи дисциплины

Цель курса «Клиническая радиобиология»: дать знания о механизмах действия ионизирующего излучения, научить слушателей оценивать эффекты облучения на различных биологических объектах, ознакомить их с современными методами диагностики, профилактики и лечения радиационных поражений.

В процессе изучения дисциплины «Клиническая радиобиология» решаются следующие **задачи**:

Фундаментальной задачей предмета «Клиническая радиобиология» является вскрытие общих закономерностей биологического ответа на воздействия ионизирующих излучений.

Знание предмета позволит выработать современные гигиенические регламентации радиационного фактора.

Изучение предмета направлено на овладение искусством управления лучевыми реакциями организма.

Требования к уровню освоения содержания дисциплины.

После окончания изучения курса «Клиническая радиобиология» студент должен: уметь применять на практике полученные знания, а именно: проводить исследовательскую работу, задачей которой является разработка научных основ лучевых и комплексных методов лечения опухолей в целях повышения эффективности лучевого лечения.

Объём дисциплины и виды учебной работы

Вид учебной работы	Всего часов	семестр
		5
Общая трудоёмкость	66	66
Аудиторные занятия:	34	34
Лекции	34	34
Практические занятия (ПЗ)		
Семинары		
Лабораторные работы (ЛР)		
Самостоятельная работа:	32	32
Контрольные работы		
Реферат		
Курсовая работа		
Промежуточная аттестация	зачет	зачет

Разделы дисциплины, содержание и виды занятий

№ п.п.	Раздел дисциплины	Лекции	ПЗ(С)	СР
1	Рак как микроэволюционный процесс. Молекулярная генетика рака	8		8
2	Биологические основы лучевой терапии рака	20		18
3	Малые дозы облучения, оценка радиационного риска	6		6

Содержание разделов дисциплины.

1. Основные свойства неоплазмы. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Классификация злокачественных опухолей. Моноклональное происхождение опухолей. Виды канцерогенов. Роль мутаций в канцерогенезе. Учение об опухолевой прогрессии. Нарушение клеточной дифференцировки. Метастазирование как последний этап канцерогенеза. Онкогены и гены-супрессоры.

ДНК- и РНК-содержащие вирусы и их роль в канцерогенезе. Превращение протоонкогена в онкоген. Роль генов-супрессоров.

2. Исторический очерк развития лучевой терапии. Радиочувствительность опухолевых клеток и опухолей. Кислородный эффект и его проявление на разных уровнях клеточной организации. Гипербарическая оксигенация и электрон-акцепторные соединения как средства повышения радиочувствительности опухолей. Гипоксирадитерапия — способ снижения радиочувствительности нормальных тканей. Гипертермия. Результаты клинического применения указанных методов лечения. Гипергликемия — перспективы использования лучевой терапии. Лучевая терапия с использованием заряженных частиц и нейтронов, нейтронозахватная терапия, мишенная радиотерапия.

3. Эффекты малых доз облучения, гиперчувствительность и индуцированная радиорезистентность. Адаптивный ответ. Экстраполяция эффектов высоких доз облучения на область малых доз. Оценка риска малых доз облучения. Последствия Чернобыльской аварии.

План лекций по курсу «Клиническая радиобиология»

Лекция 1.

Статистические данные по заболеваемости раком в мире.

Основные свойства неоплазмы: неограниченный рост, инвазия, метастазирование, дедифференцировка.

Доброкачественные и злокачественные опухоли. Классификация злокачественных опухолей: карциномы, саркомы. Моноклональное происхождение опухолей. Доказательства: миелолейкоз - филадельфийская хромосома, инактивация одной и той же X-хромосомы.

Лекция 2.

Виды канцерогенов. Связь мутагенеза и канцерогенеза. Тест Эймса. Учение об опухолевой прогрессии.

Метастазирование как последний этап канцерогенеза. Механизм метастазирования.

Лекция 3.

Протоонкогены и онкогены. История открытия.

ДНК- и РНК- содержащие вирусы в процессе канцерогенеза. Включение ДНК-вируса в хромосому, стимуляция клеточного деления.

РНК-ретровирусы: захват регуляторного клеточного гена, инсерция ДНК-копии ретровируса в хромосому.

Известные способы злокачественной трансформации: мутации, внедрение чужеродной ДНК (вирусы), хромосомные транслокации, амплификация гена.

Превращение протоонкогена в онкоген, доминантность мутации онкогена.

Лекция 4.

Противоречия в теории онкогенеза (доминантность мутации онкогена?).

Открытие генов-супрессоров (гибридизация нормальных и опухолевых клеток).

Ретинобластома — как пример заболевания обусловленного инактивацией гена-супрессора. Наследственная и ненаследственная ретинобластома, механизм возникновения.

Связь нарушения процессов репарации в организме с канцерогенезом.

Ген лекарственной резистентности.

Рак как микроэволюционный процесс на примере мелкоклеточного рака легкого. Методы лечения рака.

Лекция 5.

История развития методов лучевой терапии — от рентгеновских аппаратов до ускорителей заряженных частиц. Статистические данные по эффективности методов лучевого лечения.

Эволюция представлений о радиочувствительности опухолевых клеток. Экспериментальные данные по клинической радиочувствительности опухолей и радиочувствительности опухолевых клеток по новому критерию D-2Гр. Радиочувствительность различных фаз клеточного цикла.

Кинетика клеточных популяций опухолей.

Роль пострadiационного восстановления - сублетальные и потенциально-летальные повреждения. Клетки в G₀ фазе клеточного цикла.

Лекция 6.

Кислородный эффект (КЭ) и его реализация на уровне первичных процессов взаимодействия радиации с биомолекулами. Точка приложения КЭ — ДНК. Проявление КЭ на клеточном, тканевом и организменном уровне. Зависимость величины КЭ от концентрации кислорода (pO₂).

Эксперименты Элkinда.

Кривая Грея.

Оксигенация нормальных и опухолевых клеток. Неполюценность системы кровотока опухоли как причина радиорезистентности гипоксических клеток опухоли.

Лекция 7.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) как методов повышения концентрации кислорода в опухолевых клетках и как следствие повышение их радиочувствительности. Аппаратура для ГБО. Клинические результаты применения ГБО. Причины недостаточной эффективности метода: метаболическая активность кислорода, вазоконстрикторный эффект. Методы преодоления этих неблагоприятных факторов.

Поиск электронно-акцепторных соединений (ЭАС) с меньшей метаболической активностью, чем кислород.

TAN, метранидозол, мезанидозол. Международные комиссионные исследования, клинические результаты.

Лекция 8,9.

Гипоксирadiотерапия как способ повышения радиорезистентности нормальных тканей (защита нормальных тканей). Сопоставление с кривой Грея.

Турникетная гипоксия, клинические результаты лечения саркомы.

Экспериментальные данные на животных по использованию газовых гипоксических смесей (ГГС) для защиты нормальных тканей (выживаемость, костный мозг, кожа, - непосредственные повреждения; увеличение продолжительности жизни, снижение пневмосклероза - отдаленные последствия облучения). Зависимость защитного эффекта от времени воздействия ГГС. Адаптационная гипотеза и ее подтверждение на организменном и клеточном уровне. Адаптация клеток к длительной гипоксии, сопровождающаяся снижением защитного эффекта как основа использования ГГС в радиотерапии опухолей. Экспериментальные результаты по лечению опухолей у животных (мыши, крысы, свиньи, собаки). Защита нормальных тканей с ФИД около 2, отсутствие защиты опухолей. Переносимость ГГС человеком. Клинические результаты по использованию ГГС.

Лекция 10.

Гипертермия (ГТ) в лучевой терапии опухолей. Цитотоксический эффект ГТ. Зависимость от температуры. Радиосенсибилизирующее действие ГТ — подавление репарации радиационных повреждений. Эффект ГТ не зависит от оксигенации опухолевых клеток — способ преодоления гипоксической радиорезистентности опухолей. Другая зависимость от стадии клеточного цикла, чем при облучении. S-фаза наиболее термочувствительна. Более высокая термочувствительность в условиях сниженного питательного статуса и pH (опухоль). Кривые доза-эффект при ГТ. Подавление синтеза фермента полимеразы-β при ГТ.

Термочувствительность нормальных тканей и опухолей.

Индукцированная термоталерантность, белки теплового шока. Временная последовательность ГТ и облучения. Данные Overgad-a.

Методы создания локальной ГТ. Клинические результаты использования ГТ в лучевой терапии.

Лекция 11.

Гипергликемия (ГГ) в лучевой терапии опухолей. Универсальный подход к лучевой терапии, основанный на особенностях метаболизма и физиологии опухолей. Способность опухолей к анаэробному гликолизу, снижение рН опухолей, самозакисление. Неполноценность системы кровотока опухолей, нарушение микроциркуляции при ГГ. Теория многоступенчатой терапии опухолей. Оптимизация методов создания ГГ. Клеточные механизмы ГГ. Пороговость снижения рН, приводящая к гибели опухолевых клеток. Аддитивность действия ГГ и облучения. Роль микроциркуляции — мексамин усиливает эффективность ГГ. Главный принцип ГГ — селективность действия. Клинические результаты применения ГГ в лучевой терапии.

Лекция 12.

Тяжелые заряженные частицы и нейтроны в лучевой терапии. Взаимодействие заряженных частиц с веществом.

ЛПЭ излучений — редко- и плотно-ионизирующие излучения. Пик Брэгга. Форма кривых выживаемости при разных ЛПЭ. ОБЭ и КЭ в зависимости от ЛПЭ излучения. Глубинное дозное распределение в ткани для разных видов излучения. Протоны и Пи-минус мезоны в лучевой терапии - преимущество — пик Брэгга. Нейтроны - дозное распределение неблагоприятное, но низкий КЭ. Нейтронозахватная терапия. Бор-10, гадолиний-157.; эмиссия α -частиц и Оже электронов. Принцип селективности действия. Ускоренные ионы. ЛПЭ до 100 кэВ/мкм., максимальная величина ОБЭ, КЭ- 1. Клинические результаты использования заряженных частиц и нейтронов.

Лекция 13,14.

Мишенная радиотерапия - доставка радионуклида непосредственно к опухолевым клеткам. Выбор радионуклида адекватного целям терапии. α и β излучающие радионуклиды для поражения небольших опухолей и микрометастазов (длина пробега частиц). Выбор носителей радионуклидов: моноклональные антитела, метод их получения. Фрагменты МКАТ; предшественники синтеза ДНК; микросферы, инертные частицы; молекулы, участвующие в специфическом метаболизме опухолевых клеток. Экспериментальные результаты по мишенной терапии меланомы человека с использованием астата-211 и метиленового синего. Результаты *in vitro* и *in vivo*. Диагностика с использованием радионуклидов - принцип мишенности. Гамма-камеры для радионуклидной диагностики. Позитронно-эмиссионная томография с использованием F-18-дезоксиглюкозы.

Лекция 15.

Малые дозы — отсутствие детерминированных эффектов (гибели клеток), наличие стохастических эффектов (рак).

Различные модели прогнозирования канцерогенного риска действия малых доз. Противоречивые результаты прогнозирования. Неправомочность экстраполяции эффектов высоких доз на область низких доз. Экспериментальные данные на разных биологических объектах по цитогенетическим критериям и по выживаемости клеток.

Лекция 16.

Гиперчувствительность (ГЧ) клеток при малых дозах облучения как универсальное явление. Данные на опухолевых клетках и лимфоцитах крови человека. ГЧ на тканевом уровне *in vivo*.

Адаптивный ответ (АО), активация генома, новые генные продукты, повышение радиорезистентности. Зависимость АО от мощности дозы. АО *in vivo*.

Байстендорный эффект (BS) - эффект присутствия. Эксперименты с микропучками, облучение ядра и цитоплазмы единичными частицами. BS не поддается количественному описанию. Возможная роль BS в индукции генетической нестабильности. Эффекты малых доз и принцип мишенности в радиобиологии.

Лекция 17.

Последствия Чернобыльской аварии. Физические последствия чернобыльской аварии. Радиоактивное загрязнение земной поверхности. Дозы облучения разных категорий населения. Медицинские последствия аварии. Ранние медицинские последствия у персонала реактора и сотрудников аварийных служб. Регистрация и программы мониторинга здоровья. Отдаленные медицинские последствия чернобыльской аварии. Злокачественные новообразования. Психологические и иные последствия аварии.

Темы для самостоятельного изучения.

1. Рак как микроэволюционный процесс. Молекулярная генетика рака.
2. Кислородный эффект и его проявление на разных уровнях клеточной организации.
3. Гипербарическая оксигенация. Гипоксирадиотерапия.
4. Гипертермия в лучевой терапии опухолей.
5. Лучевая терапия с использованием заряженных частиц и нейтронов, нейтронозахватная терапия, мишенная радиотерапия.
6. Малые дозы облучения, оценка радиационного риска.

Учебно-методическое обеспечение дисциплины

Основная литература

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учебное пособие для вузов. 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Высшая школа, 2004. - 549с.
2. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения: Учебник для вузов / Рец. Е.Б. Бурлакова, И.И.Пелевина. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2008. - 184с.: ил.
3. Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и др. Радиация и патология: Учебное пособие для вузов / Под общ. ред. А.Ф. Цыба. - М.: Высшая школа, 2005. - 341с.: ил.

Дополнительная литература

1. Федоренко Б.С. Радиобиологические эффекты корпускулярных излучений. Радиационная безопасность космических полетов / под ред. В.В. Шиходырова; РАН. Институт медико-биологических проблем. - М.: Наука, 2006. - 189с.: ил.

2. Борейко А.В. Введение в радиационную биофизику: Учебное пособие для вузов / Рец. А.В. Кривандин; Ред. В.В. Труба; Международный университет природы, общества и человека "Дубна". Кафедра биофизики. - Дубна: Международный университет природы, общества и человека "Дубна", 2006. - 79с.: ил.
3. Гофман Дж. Рак, вызываемый облучением в малых дозах: независимый анализ проблемы: Пер. с англ. Кн.1 / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, В.Н. Лыцова. - М.: Социально-экологический союз, 1994. - 200с.
4. Гофман Дж. Рак, вызываемый облучением в малых дозах: независимый анализ проблемы: Пер. с англ. Кн.2 / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, В.Н. Лыцова. - М.: Социально-экологический союз, 1994. - 150с.
5. Красавин Е.А. Радиобиологические исследования в ОИЯИ // Вестник Международного университета природы, общества и человека "Дубна". - 2001. - № 1 (4). - С. 36 - 39.
6. Григорьев Ю.Г. Сотовая связь: радиобиологические проблемы и оценка // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 50 - 513: 14 табл. - Библиогр.: с. 511 – 513
7. Шевченко В.А. Как оценивать генетический риск облучения // Природа. - 2001. - № 4. - С. 17 - 22: табл. - Библиогр.: с. 22.
8. Василенко И.Я. Чернобыль и проблемы радиобиологии // Природа. - 2001. - № 4. - С. 10 – 16.
9. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2000. - Т. 40, № 5. - С. 630 – 639.

Технические и электронные средства обучения

- *Мультимедийный проектор,*
- *Проектор «overhead»*

Материально-техническое обеспечение дисциплины

- *Аудитория, оборудованная экраном и прибором для демонстрации лекционного материала*

Формы контроля и оценочные средства для текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

Зачет ставится на основании текущей успеваемости, при условии отсутствия задолженностей по основным тематическим разделам курса и посещаемости лекций.

Вопросы к зачету:

1. Радиочувствительность нормальных и опухолевых клеток.
2. Основные свойства неоплазмы. Классификация опухолей.

3. Кислородный эффект, его проявление на разных уровнях клеточной организации.
4. Моноклональное происхождение рака.
5. Гипербарическая оксигенация, ЭАС в лучевой терапии.
6. Метастазирование.
7. Гипоксирадиотерапия, экспериментальное обоснование метода, клинические результаты.
8. Опухолевая прогрессия.
9. Гипертермия в лучевой терапии рака.
10. ДНК- и РНК- содержащие вирусы, их роль в канцерогенезе.
11. Гипергликемия как адъювант в комплексной терапии рака.
12. Онкогены и гены-супрессоры.
13. Тяжелые заряженные частицы и нейтроны в лучевой терапии рака.
14. Мутагенез и канцерогенез, тест Эймса.
15. Радионуклиды в мишенной радиотерапии и диагностике.
16. Основные механизмы злокачественной трансформации клетки.
17. Эффекты малых доз облучения.
18. Теломеразный уровень регуляции клеточного деления.
19. Кривая Грея и основные подходы к модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток.
20. Термочувствительность нормальных и опухолевых клеток.
21. Непосредственные и отдаленные осложнения лучевой терапии.
22. Адаптационная теория, ее экспериментальное подтверждение.
23. Восстановление нормальных и опухолевых клеток от радиационных повреждений.
24. Инициаторы и промоторы в процессе канцерогенеза. Роль внешних факторов.
25. Критические тканевые системы при лучевой терапии.
26. Биологическое действие гипертермии.
27. Рак как микроэволюционный процесс.