Московский Государственный Университет

имени М.В. Ломоносова

Биологический факультет

кафедра биоинженерии

# Реферат по радиационной биофизике

на тему

**«Действие ионизирующих излучений на клетку»**

## Выполнила студентка 4-ого курса

А.А. Орлова

Научный руководитель:

К.б.н., профессор МГУ М.М. Мойсенович

Москва

2012

**Введение**

28 декабря 1895 года в журнале Вюрцбургского физико-медицинского общества Вильгельм Рёнтген опубликовал статью «О новом типе лучей», на страницах которой было изложено об открытии катодных проникающих Х-лучей. Это событие определяет рождение новой комплексной науки радиобиологии. Со времени открытия рентгеновских лучей и радиоактивности был накоплен обширный экспериментальный материал о характере биохимических и морфологических изменений в облученной клетке, однако и по сей день ученые пытаются выяснить точные механизмы ответа и реакции клетки на действие ионизирующих излучений. Решение этой проблемы позволит расшифровать природу радиационных поражений и процессов восстановления после них не только биологических систем клеточного уровня, но и структур более высокого уровня организации. В основе лучевого поражения сложных биологических систем, таких как органы и ткани, конечно, лежат реакции различных клеток на действие ионизирующей радиации.

Достижения современной молекулярной биологии, радиационной биофизики, радиобиологии привели к выводу, что функциональные реакции радиационных мишеней имеют сложные механизмы: с одной стороны мишенью является ДНК, с другой – биологические мембраны. Обе мишени непосредственно связаны с системой окислительно-восстановительного гомеостаза клетки.

По этим причинам в настоящее время большое внимание уделяется образующимся в биологической мембране и ДНК под влиянием ионизирующего излучения оксидорадикалам и другим продуктам окисления молекул.

До недавнего времени основную информацию о первичных и начальных биофизических процессах в облучаемой клетке получали в модельных экспериментах с изолированными биоорганическими молекулами, водными и липидными растворами или же отдельными субклеточными органоидами. В результате этих данных возможно воссоздать картину первых стадий биофизических процессов, возникающих в облученной клетке. Однако в отличие от процессов, происходящих в изолированных молекулах и их растворах, в клетках развертывается более сложная и многоплановая картина системного ответа на поражающее действие ионизирующих излучений.

**Обзор литературы**

1. **Типы клеток**

На сегодняшний день существует простейшая классификация клеток: клетки бактерий и синезеленых водорослей принято называть прокариотическими или доядерными, а клетки всех остальных представителей живого – эукариотическими или ядерными. У эукариот обязательной структурой служит клеточное ядро, отделенное от цитоплазмы ядерной оболочкой.

Содержимое прокариотической клетки отделено плазматической мембраной, играющей роль активного барьера между цитоплазмой клетки и внешней средой. Обычно снаружи от плазматической мембраны расположена клеточная стенка или оболочка – продукт клеточной активности. У прокариотических клеток нет морфологически выраженного ядра, но заполненная ДНК присутствует в виде нуклеоида. В матриксе цитоплазмы прокариотических клеток располагаются многочисленные рибосомы, цитоплазматические же мембраны обычно выражены не так сильно, как у эукариотических клеток.

Эукариотические клетки в свою очередь отличаются не только присутствием морфологически выраженного ядра, но и присутствием в цитоплазме целого набора специальных органелл, выполняющих отдельные специфические функции. К данным структурам относятся система эндоплазматической сети, аппарат Гольджи, лизосомы, митохондрии, пластиды, которые находятся только в растительных клетках. Так же в клетках эукариот находятся мембранные структуры – микротрубочки, микрофиламенты, центриоли и другие.

Эукариотические клетки отличаются от клеток прокариот размерами: прокариотические намного меньше, например палочковидные бактерии имеют длину до 5 мкм, а толщину около 1 мкм, в то время как эукариотические клетки в поперечнике могут достигать десятков мкм.

Но несмотря на все перечисленные различия, прокариотические и эукариотические клетки имеют много общего, что и позволяет отнести их к единой клеточной организации живого:

* те и другие одеты плазматической мембраной, обладающей сходной функцией активного переноса веществ из клетки и внутрь ее;
* синтез белка у них происходит на рибосомах;
* сходны и другие процессы, такие, как синтез РНК и репликация ДНК,
* похожи и биоэнергетические процессы. Исходя из вышесказанного клетке можно дать общее определение.

Из всего вышеперечисленного следует, что клетка – это ограниченная активной мембраной, упорядоченная структурированная система биополимеров (белков, нуклеиновых кислот) и их макромолекулярных комплексов, участвующих в единой совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом.

1. **Стадии действия излучения**

Наиболее изученными на данный момент являются процессы в облучаемой клетке с изолированными биоорганическими молекулами. Ионизирующие излучения с определенной вероятностью передают часть своей энергии отдельным молекулам, расположенным вдоль треков частиц. Молекулы же поглотившие энергию излучения переходят в различные состояния, часть из которых заканчивается ионизацией. Вероятность переноса энергии на молекулу не зависит от ее химической структуры, она определяется суммарной электронной плотностью, имеющей примерно равные значения для различных органических молекул и воды.

Поэтому можно сказать, что в облученной клетке не существует структур, испытывающих преимущественное поглощение энергии, таким образом возбужденными оказываются и белки, и углеводы, и липиды, и низкомолекулярные соединения.

Существуют четыре стадии действия ионизирующего излучения:

* физическая
* физико-химическая
* химическая
* биологическая

Первая стадия – физическая, в облученной клетке протекает так же, как в изолированных молекулах (10-16 – 10-14 с). Ее так же называют неспецифической стадией, она включает в себя процессы поглощения, перераспределения, деградации поглощенной энергии в клетке. В результате вышеперечисленных событий происходит возникновение ионизированных и возбужденных молекул, неравномерно распределенных вдоль треков ионизирующих частиц. Молекулярная система находится в энергетически неравновесном состоянии с гетерогенным распределением активных частиц. Процессы, происходящие в клетке на этой стадии невозможно модифицировать – число первичных актов ионизации и возбуждения не зависит от состояния объекта, а определяется лишь свойствами излучения.

На второй стадии – физико-химической (10-13-10-10 с) происходят реакции внутримолекулярной миграции энергии и диффузии радикалов, межмолекулярные перестройки возбужденных и ионизированных клеточных структур, которые в клетке нестабильны. Исчезновение нестабильного состояния происходит за счет миграции энергии внутри молекул или между ними. Однако существует не только прямое действие на органические молекулы в клетке, так же повреждения клетки могут вызываться косвенным путем – диффундирующими гидратированными электронами, свободными радикалами. Первичные радикалы неустойчивы, в результате вторичных превращений образуются органические гидропероксиды, оксирадикалы органических молекул, таким образом система переходит в состояние теплового равновесия.

На третьей стадии – химической (10-7-10-6 с) в клетке происходит взаимодействие органических радикалов друг с другом и с окружающими молекулами, которое приводит к возникновению стойких изменений – разнообразных повреждений в структуре молекул, составляющих живую клетку. Происходит выравнивание продуктов радиолиза по объему.

В наиболее радиочувствительных молекулах – полиненасыщенных липидах мембран происходят изменения, приводящие к нарушению структуры и функции биологической мембраны. В белковых молекулах может произойти повреждение первичной структуры, вторичной структуры, нарушиться конформация. В конечном итоге это может привести к деградации активного центра фермента. В ДНК возникают одно- или двунитевые разрывы, разрушаются некоторые азотистые основания, возникают межмолекулярные сшивки. Все это приводит к формированию последней стадии действия излучения.

Биологическая стадия характеризуется нарушением важнейших для клетки функций: барьерно-матричных, энергетических, регуляторных. Снижаются электро-химио-осмотические градиенты, ферменты выходят из мест специфической локализации, меняют свои каталитические свойства, становятся не специфическими.

Повреждения ядерной мембраны имеют глубокие последствия для генетического аппарата, структурные повреждения нуклеиновых кислот препятствуют дальнейшей репликации.

Разнообразные и взаимосвязанные изменения на биологической стадии формируются в течение секунд, часов, суток, всего периода жизни клеток. Критическими для жизнедеятельности облученной клетки оказываются, в первую очередь, повреждения таких мишеней, как ДНК и биологические мембраны. Их повреждения приводят к гибели посредством апоптоза или некроза.

1. **Прямое и непрямое действие излучений в клетках**

В середине 50-х годов исследователями было обнаружено, что радиочувствительность некоторых молекул в изолированных сухих препаратах и высушенных клетках совпадает. В данном случае эти молекулы инактивируются в клетке за счет действия радиации независимо от водных радикалов. В большой серии экспериментов сопоставляли радиочувствительность молекул во влажных и обезвоженных клетках. Результатом исследований стал вывод, что как правило обезвоживание приводит к повышению радиоустойчивости. Данный факт свидетельствует, что роль радикалов воды велика, это один из факторов чувствительности клетки к действию радиации.

Замораживание клеток приводит к предотвращению снижения уровня свободных радикалов и развития лучевого поражения. При помещении клеток после облучения в атмосферу чистого кислорода наблюдается быстрое исчезновение радикалов и более глубокое поражение. Аналогичное действие оказывает высокая температура.

При сравнении замороженных или высушенных препаратов с клетками во влажном состоянии, радиочувствительность в первых двух состояниях зависит от прямого действия радиации, в третьем же состоянии происходит как прямое, так и опосредованное влияние через продукты радиолиза воды.

В клетках прокариот и эукариот непрямое действие радиации за счет воды достигает 80-90% и является определяющим в инактивации клетки ионизирующим излучением. Таким образом, становится понятно, почему сухие или замороженные клетки в 2-3 более устойчивы к действию радиации, чем нативные.

Подводя итог всему вышеизложенному, в основе повреждающего действия радиации на мишень могут лежать 2 механизма. Первый механизм обусловлен повреждением молекулы-мишени в результате непосредственного взаимодействия излучения с этой молекулой, то есть в результате прямого действия излучения. Второй механизм обусловлен повреждением молекулы-мишени в результате воздействия активных продуктов, таких как радикалы. Они образуются из других молекул в результате их непосредственного взаимодействия с излучением. Таким образом, в этом случае повреждение молекулы-мишени происходит в результате непрямого (или косвенного) действия излучения.

Изначально в качестве молекул-посредников при непрямом действии излучения рассматривались только молекулы воды, в результате радиолиза которых образуется ряд активных продуктов, способных производить повреждения многих макромолекул. Позже было высказано предположение, что возможен вклад молекул липидов, которые также могут выступать в качестве посредников. Из них под действием излучения образуются активные радикальные продукты, дающие начало процессам свободнорадикального перекисного окисления липидов с последующим повреждением критических структур и биологически важных макромолекул в клетке.

1. **Система окислительно-восстановительного гомеостаза в клетке после облучения**

Система окислительно-восстановительных процессов составляет основу жизнедеятельности клетки и организма, кислород играет ключевую роль в энергетике дыхания нормальных аэробных клеток, являясь единственным акцептором электронов. Основное количество молекулярного кислорода в клетке расходуется реакциях тканевого дыхания, катализируемого оксидазами. В результате этого процесса в дыхательных цепях происходит запасание энергии и осуществляется четырехэлектронное восстановление О2 с образованием двух молекул воды:

О2 + 4е- + 4Н 2Н2О

Важную роль в окислении ненасыщенных липидов играют ферментные реакции, катализируемые липоксигеназами и циклооксигеназами.

Около 2% поглощаемого кислорода восстанавливается самопроизвольным неферментативным путем. Такие реакции всегда начинаются с присоединения к молекуле кислорода одного электрона и образования аниона-радикала – супероксида. Под действием радиации электроны генерируются вследствие ионизации воды и биоорганических молекул.

На данный момент к активным кислород-содержащим соединениям (АКСС) относят активные формы кислорода (АФК), активные соединения азота (АСА) и продукты перекисного окисления липидов. Рассмотрим подробно возникновение и действия продуктов радиолиза воды.

**4.1 Продукты радиолиза воды и АФК**

Процесс радиолиза воды весьма сложен и окончательно не выяснен. При радиолизе воды происходит несколько реакций:

1. Поглощение энергии ионизирующего излучения молекулой воды может привести к ее ионизации:

,

т.е. из молекулы воды выбивается электрон. Образовавшийся положительный ион воды взаимодействует с молекулой воды с образованием иона гидроксония  и гидроксиль­ного радикала:

Н2О+

а электрон взаимодействует с молекулой воды с образованием гидроксильного иона и радикала водорода:

.

Электрон может также стабилизироваться до относительно долгоживущего состояния, известного под названием «гидратированный электрон», путем структуризации вокруг себя молекул воды, являющихся, как известно, полярными молекулами:

.

Гидратированный электрон может диффундировать на значительно более далекие расстояния, чем обычный электрон, и взаимодействует с растворенными биологическими молекулами уже вдали от места своего появления в результате радиолиза воды.

Б. Если поглощенная молекулой воды энергия излучения не достаточна для ионизации, но составляет, по крайней мере, 7 эВ, то молекула воды переходит в возбужденное состояние и распадается непосредственно с образованием двух радикалов — радикала водорода и гидроксильного радикала:

Н2О Н2О\* Н• + ОН•

При рекомбинации радикалов Н• и ОН• возникают вторичные молекулярные продукты радиолиза воды — водород Н2 и перекись водорода Н2О2.

При наличии в воде растворенного кислорода О2 количество возможных продуктов, образующихся в результате радиолиза воды возрастает.

Таким образом, возникают:

* супероксиданионрадикал  по реакции:

,

* перекисный радикал Н—О—О• по реакции:

Н• + О2 НО2•

Гидроксильный радикал OH• является мощным окислителем и считается наиболее химически активным продуктом радиолиза воды. Гидратированный электрон также обладает высокой реакционной способностью, однако, уже в качестве восстановителя. Перекись водорода, хотя и не является радикалом, представляет собой очень неустойчивое соединение и является источником радикальных продуктов.

В целом наиболее значимыми продуктами радиолиза воды являются радикалы и перекись, представленные на схеме:



Рис.1 Химически активные продукты радиолиза воды, имеющие наибольшее биологическое значение

Образовавшиеся в этих реакциях свободные радикалы жизненно важных молекул могут привести как к внутримолекулярным перестройкам этих молекул, так и к взаимодействию этих молекул с другими имеющимися в клетке. В результате этих изменений биомолекулы могут изменить свои физико-химические свойства и потерять функциональную активность.

Следует отметить, что и радикальные, и нерадикальные продукты, образующиеся при радиолизе воды, не являются какими-либо специфическими соединениями, возникающими только в процессе радиолиза. Все эти продукты образуются и в различных метаболических процессах, протекающих в клетке в норме в отсутствие облучения. В нормальных условиях, однако, их уровень существенно ниже. Повышенный уровень радикальных продуктов может наблюдаться и при многих других патологических состояниях, а не только при облучении. Кроме того, в клетке при различных метаболических процессах образуются и другие радикальные продукты.

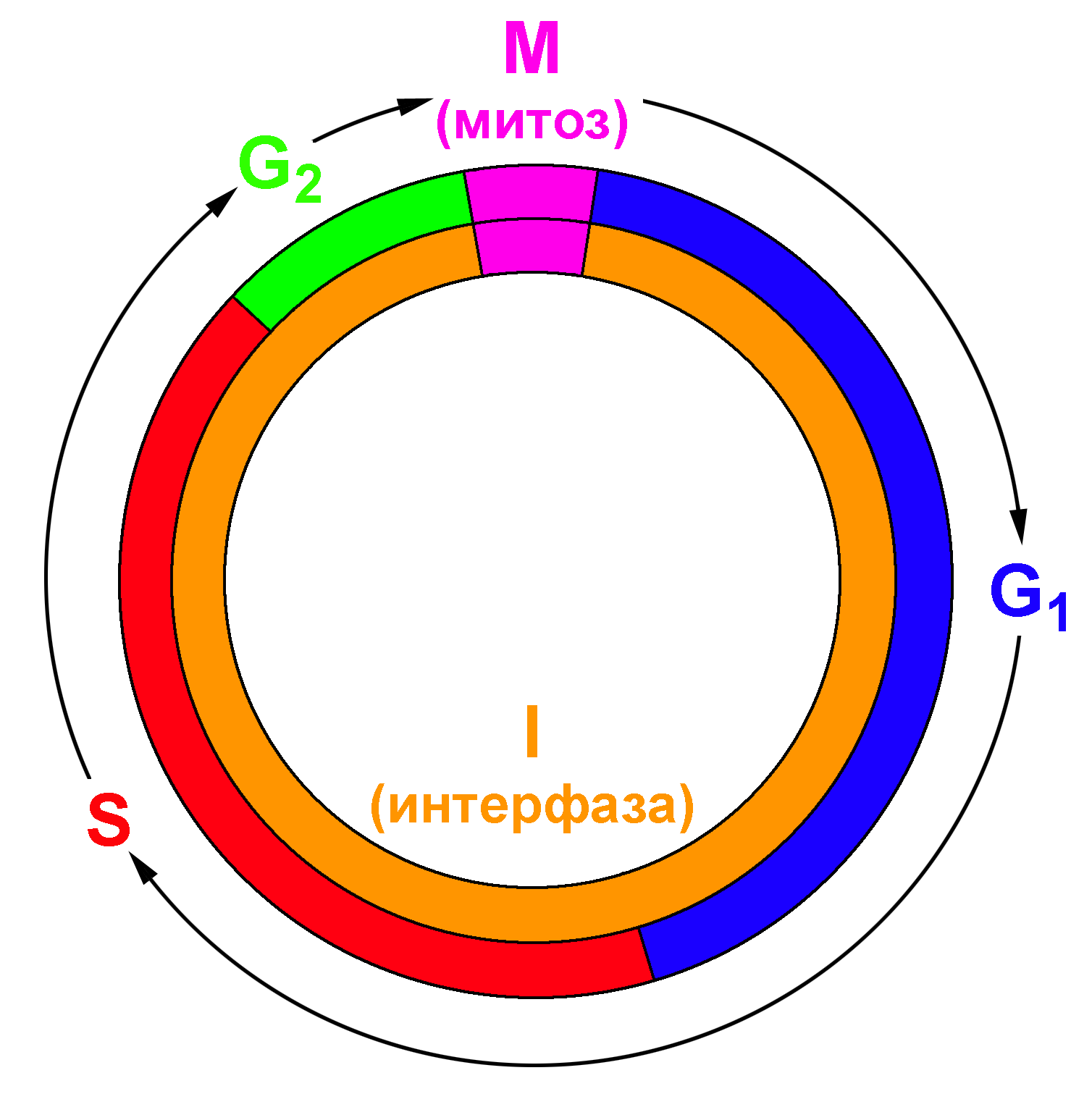
Чтобы снизить деструктивное действие окислительных процессов и уменьшить накопления АФК в избыточных количествах в организме имеется сложный комплекс защитных антиоксидантных систем разной природы.

Естественно, что наиболее эффективный путь защиты от накопления начальных продуктов восстановления кислорода – это снижение в клетке концентрации молекулярного кислорода. По этой причине гипоксия – клинический метод защиты от лучевого поражения.

Молекулярный кислород способен легко проникать через биологические мембраны, так как он не имеет заряда и его гидрофобные свойства выражены сильнее, чем гидрофильные. Поэтому нейтральная молекула кислорода легко проникает через мембрану внутрь летки, образуя в ней супероксид. Если, несмотря на активность цитохромоксидазы, содержание молекулярного кислорода продолжает возрастать, а концентрация супероксида увеличивается, супероксиданионрадикал реокисляется с помощью цитохрома с. Этот способ защиты получил название ферментативного контроля уровня АФК.

Третьим способом защиты является утечка протонов. Она позволяет поддерживать низкую концентрацию кислорода, осуществляя защиту клетки от токсического действия кислорода и появления избыточных концентраций кофермента, образуемого дыхательными ферментами, а, следовательно, защищает от разных АФК.

1. **Радиочувствительность клеток на разных фазах клеточного цикла**

****Рис. 2 Клеточный цикл с выделенными фазами

Пролиферирующие клетки эукариот в своем развитии проходят несколько фаз, совокупность которых получила название клеточного цикла.

Первая идентифицированная фаза клеточного цикла – митоз – фаза собственно деления клетки. Временной интервал между окончанием одного митоза и началом следующего митоза получил название интерфазы. В интерфазе осуществляется подготовка клетки к последующему делению.

Интерфаза разделяется на 3 фазы:

1. S-фаза (от слова synthesis – синтез) – синтетическая фаза, в течение которой основным событием в клетке является удвоение (редупликация, или репликация) ДНК. При этом синтезируются также гистоны – белки, входящие вместе с ДНК в состав хромосом. В хромосомах формируется вторая хроматида. Фаза длится обычно 6-8 час, это довольно стабильная по длительности фаза; никогда не превышает 15 час.
2. G1-фаза (от англ. gap – промежуток, интервал) – предсинтетическая фаза, определяемая как интервал между митозом и S-фазой. В G1-фазе происходит синтез мРНК, белков и других компонентов клетки. Наиболее вариабельная по длительности фаза, часто является наиболее продолжительной и именно ее длительность определяет продолжительность клеточного цикла в целом.
3. G2-фаза – постсинтетическая фаза, определяемая как интервал между S-фазой и митозом. G2-фаза является конечным этапом подготовки клетки к делению. Обычно это самая короткая фаза в интерфазе, а в клеточном цикле – вторая по длительности после митоза.

Длительность клеточного цикла у активно пролиферирующих клеток млекопитающих обычно составляет от 10 до 24 часов, но в некоторых тканях может достигать 200 и более часов. Митоз – наиболее короткая фаза – от 0,5 до 1,5 час. Обычно длительность фазы составляет около 1 час.

В медленно обновляющихся тканях большинство клеток находится в G0-фазе – фазе покоя, когда после завершения митоза клетка не вступает в следующий клеточный цикл и длительное время остается в состоянии покоя. Длительность этой фазы может составлять недели, месяцы и даже годы. Из этого состояния клетка может быть выведена внешними стимулирующими воздействиями. Покоящиеся клетки – это резерв для репопуляции ткани в случае гибели части клеточного пула вследствие каких-либо причин.

Поскольку в каждой фазе клеточного цикла в клетках происходят морфологические изменения, каждая фаза характеризуется собственной радиочувствительностью, ее изменение по фазам цикла было исследовано на различных клеточных линиях (W.Sinclair, 1969). В результате экспериментов были сделаны общие выводы:

1. Наиболее чувствительны клетки в фазе митоза.
2. Наиболее устойчивы клетки в поздней S-фазе.
3. Клетки в G2-фазе чувствительны примерно также как и при митозе.
4. Если G1-фаза длинная, то ранний период G1-фазы является устойчивым, а поздний – чувствительным. Если G1-фаза короткая, то устойчивость растет в течение всей G1-фазы.
5. **Повреждения ДНК и механизмы восстановления**

Согласно центральному постулату генетики, развитие и свойства организма определяются генами – дискретными единицами наследственности в виде участков ДНК. В совокупности они представляют геном, который точно воспроизводится в поколениях клеток благодаря механизмам наследственности. Механизм репликации сам по себе сложен, так же он контролируется механизмом репарации, благодаря этому обеспечивается постоянство генома. Серьезные повреждения ДНК генома ведут к необратимым последствиям.

В зависимости от линейной передачи энергии пролетающей частицы при прочих равных условиях облучения количество и типы разрывов в анализируемом участке ДНК-мишени варьируют. Комплексными повреждениями называются повреждения молекул в локальной области. Все типы повреждений ДНК в облученной клетке можно условно разбить на 3 группы:

1) однонитевые разрывы, модификации и повреждения оснований. Это повреждения в каждой из цепей двуспиральной молекулы ДНК, не нарушающие ее пространственную целостность.

2) повреждения, приводящие к нарушению пространственной и информационной непрерывности ДНК. К таким повреждениям относят двунитевые разрывы, являющиеся следствием образования однонитевых разрывов на противоположных цепях ДНК.

3) нарушения вторичной структуры и надмолекулярной организации.

При повреждениях ДНК экзогенными агентами, такими, как облучение, для восстановления структуры ДНК используются следующие механизмы:

1. Прямое удаление повреждений
2. Эксцизия оснований (base excision repair)
3. Эксцизия нуклеотидов (nucleotide excision repair)
4. Рекомбинация и черезблоковый синтез особыми полимеразами. Этот механизм не удаляет ошибок, но позволяет продолжить репликацию

Прямое удаление повреждений, таких как пиримидиновые димеры, возможно с помощью реакции фотореактивации. У плацентарных млекопитающих данный механизм невозможен, поскольку требуемый для реакции фермент ДНК-фотолиаза не обнаружен в клетках. ДНК-фотолиаза напрямую восстанавливает димер за счёт фотохимической реакции. Дефекты ДНК обнаруживаются этим ферментом, после чего в результате поглощения кванта света с длиной волны более 300 нм ковалентная связь между основаниями разрывается, восстанавливая цепочку ДНК до первоначального состояния.

При эксцизии оснований (base excision repair) удаляется один поврежденный нуклеотид, при эксцизия нуклеотидов (nucleotide excision repair) удаляется достаточно протяженный олигонуклеотид (12-13 н. у E.Coli и 24-32 н. у эукариотических организмов). Рассмотрим подробнее каждый из механизмов.

Эксцизия оснований – это основной путь удаления модифицированных, в том числе окисленных, оснований и включенного по ошибке урацила. Различные ДНК-гликозилазы адресно узнают поврежденные основания и удаляют их, разрезая гликозидную связь. При этом возникает апуриновый/апиримидиновый (АР) сайт. В клетке существует несколько АР-эндонуклеаз, которые разрезают фосфодиэфирный остов ДНК рядом с AP сайтом. AP удаляется экзонуклеазой/дезоксирибофосфодиэстеразой и «брешь» застраивается ДНК полимеразой.

Основные типы повреждений, которые удаляются посредством эксцизии оснований, не блокируют репликацию. К этим повреждениям относятся:

* Окисленные основания, в том числе 8-oкси-G, который спаривается с А, вызывая GCTA трансверсии;
* дезоксиурацил;
* различные продукты алкилирования оснований (например, 3-meA);
* спонтанно возникающие апуриновые сайты

Эксцизия нуклеотидов используется для коррекции «серьезных» повреждений, которые блокируют репликацию, у человека, например, таковыми являются, в частности, тимидиновые димеры. Механизм эксцизии нуклеотидов бактерий в общих чертах схож с таковым механизмом высших организмов. Он проходит в несколько стадий:

1. Особые белки узнают поврежденные участки ДНК и привлекают специальные нуклеазы, которые вносят разрывы перед повреждением и после него.

2. Фрагмент ДНК, содержащий повреждение, удаляется, и образовавшаяся брешь застраивается ДНК полимеразой.

Рассмотрим процесс эксцизии нуклеотидов на примере E. Coli. У кишечной палочки есть четыре белка UvrA, UvrB, UvrC, UvrD, которые последовательно включаются в процесс репарации. Сначала UvrA и UvrB сканируют ДНК и выявляют поврежденные места. После выявления поврежденного участка UvrA освобождается из комплекса, а UvrB вызывает локальную денатурацию поврежденного участка и привлекает UvrC. Комплекс UvrBС вносит однонитевые разрывы с 5’- и 3’- конца от повреждения. ДНК хеликаза UvrD обеспечивает удаление из дуплекса фрагмента ДНК, содержащего повреждение. ДНК-полимераза I застраивает брешь, а лигаза «зашивает» однонитевой разрыв.

**Заключение**

Повреждения внутриклеточных структур приводят к изменению метаболических процессов в клетках, следствием чего является появление новых нарушений уже после окончания действия радиации. Например, нарушения строения нуклеотидов и их последовательностей в ДНК и РНК ведут к дефициту необходимых для нормальной жизнедеятельности продуктов матричного синтеза, а также к наработке несвойственных клетке, чужих для нее продуктов. Нарушение структуры ферментов приводит к замедлению ферментативных реакций, накоплению аномальных метаболитов, часть которых имеют свойства радиотоксинов.

В результате облучения могут наблюдаться следующие основные виды клеточных реакций: угнетение деления, разные типы хромосомных аберраций и различные летальные эффекты. Угнетение клеточного деления относится к функциональным неспецифическим клеточным нарушениям, носит временный, обратимый характер и может наблюдаться как у одноклеточных организмов, так и у клеток, составляющих ткани высших организмов.

Организменный уровень является результатом поражения ионизирующим излучением клеток, тканей и органов.

**Список используемой литературы**

1. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004 – 448 стр.

2. Бекман И.Н. Курс лекций по ядреной медицине, М. 2006

3. Льюин Б. Гены. Бином, 2011 – 896 стр.