

ОТДЕЛЕНИЕ РАДИАЦИОННЫХ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Деятельность Отделения радиационных и радиобиологических исследований в 2002 г. осуществлялась в трех главных направлениях: в области радиобиологии и радиационной генетики; радиационных исследований и радиационного контроля на ядерно-физических установках института и в окружающей среде. Два первых направления развивались в соот-

ветствии с темой первого приоритета Проблемно-тематического плана научно-исследовательских работ и международного сотрудничества ОИЯИ. Помимо этого, в рамках темы реализуется проект МИТРА по созданию новых высокоэффективных препаратов для мишенной радиотерапии меланомы человека.

РАДИАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Завершена проверка методов расчетов интегральных и дифференциальных характеристик полей адронов вокруг сердечника подкритической сборки, управляемой пучком протонов фазотрона ЛЯП (в рамках проекта SAD) [1]. Начаты предварительные работы по прогнозированию радиационной обстановки на проектируемой установке.

Продолжены исследования выходов нейтронов из протяженных мишеней ($Z \geq 82$) при облучении протонными пучками с энергией ~ 1 ГэВ на нуклотроне [2].

Дана оценка эффективности локальных защит скреперов 1-й и 2-й секций ЛУЭ-200 установки ИРЕН. С точки зрения радиационной опасности оценены конструкционные параметры устройств для измерения ионного тока в каналах циклотрона DC-72, создаваемого для Циклотронного центра (Словакия). Выполненное сличение результатов расчета эффективной дозы нейтронов за защитой методом статистических испытаний и с помощью феноменологической модели подтвердило приемлемую точность инженерных оценок для толщины защиты до 3 м.

В рамках проводимых совместно с ЛНФ и Институтом космических исследований (Москва) работ, связанных с российской частью программы изучения поверхности Марса, выполнены расчеты чув-

ствительности детекторов исследовательского комплекса HEND в сборке, спектральных распределений альбедных нейтронов на марсианской поверхности от протонов ГКИ и от источника нейтронов ^{252}Cf при различном содержании воды в грунте.

Рассчитаны чувствительности и времена жизни нейтронов в датчиках на основе ^3He -детекторов в замедлителях для экспериментов на мощных импульсных ускорителях [3]. Специалисты ОРПИ принимали участие в обработке данных экспериментов по измерению энергетического распределения дейтронов в реакции $d + d \rightarrow ^3\text{He} + n$ в области ультранизких энергий столкновения дейтронов [4].

Выполнены расчеты параметров установки для обнаружения сложных химических веществ ядерно-физическими методами.

Обработаны результаты сличения пассивных детекторов, используемых в космической дозиметрии, проведенного на пучках ядер ^4He , ^{12}C , ^{28}Si и ^{56}Fe с энергиями 150, 400, 490 и 500 МэВ соответственно (ICSHIBAN, Япония). Продолжены исследования функций чувствительности трековых детекторов PADC и PETF на пучках ускорителей ОИЯИ.

Проведены два сеанса радиобиологических облучений на пучках нуклотрона: протонов с энергией 1 ГэВ и ядер ^{24}Mg с энергией 0,5 ГэВ/нуклон.

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжены исследования эффектов малых доз облучения клеток млекопитающих ионами ^{12}C и γ -лучами. Установление формы кривой доза–эффект при действии малых доз чрезвычайно важно для прогнозирования генетического и канцерогенного риска облучения. Обычно оно осуществляется путем линейной экстраполяции эффектов высоких доз на область низких доз. В последние годы выявляются характерные особенности их действия. В экспериментах при изучении индукции хромосомных повреждений показана сложная нелинейная зависимость эффекта от дозы, свидетельствующая о неправомерности линейной экстраполяции эффектов высоких доз на область малых доз [5, 6]. Показано, что облучение ионами ^{12}C в дозах 1,3–40 сГр вызывает снижение числа клеток с хромосомными повреждениями по сравнению с контрольным уровнем вследствие репарации значительной части спонтанных повреждений хромосом, в то время как при γ -облучении количество клеток с хромосомными aberrациями нелинейно увеличивается с повышением дозы облучения. Это свидетельствует о том, что процессы индуцибельной репарации при облучении ионами ^{12}C включаются при меньших дозах и восстанавливают хромосомные повреждения более эффективно, чем при действии γ -лучей.

Исследована индукция хромосомных aberrаций малыми дозами γ -излучения ^{60}Co в лимфоцитах периферической крови человека с использованием различных цитогенетических методов. Изолированные лимфоциты облучали в дозах 0,01–1,0 Гр, стимулировали фитогемагглютинином и анализировали хромосомные нарушения через 48 ч после облучения метафазным методом, через 49 ч — анафазным методом, через 58 ч — используя микроядерный тест с цитохалазином Б, кроме того, микроядра анализировали через 48 ч после облучения на препаратах метафазного метода без цитохалазина Б. Несмотря на количественные различия частоты хромосомных нарушений, выявляемой разными методами, все они отражают сложный нелинейный характер дозовой зависимости частоты aberrантных клеток и хромосомных aberrаций. При дозах 0,01–0,05 Гр клетки проявляют максимальную радиочувствительность. В диапазоне 0,05–0,5 Гр имеет место дозозависимый участок. При дозах 0,5–1,0 Гр зависимость доза–эффект приобретает линейный характер, при этом клетки проявляют повышенную радиорезистентность — наклон кривой уменьшается по сравнению с первоначальным в несколько раз (5–10 по различным критериям).

Полученные данные свидетельствуют о неправомерности оценки риска малых доз облучения путем линейной экстраполяции эффектов высоких доз, как

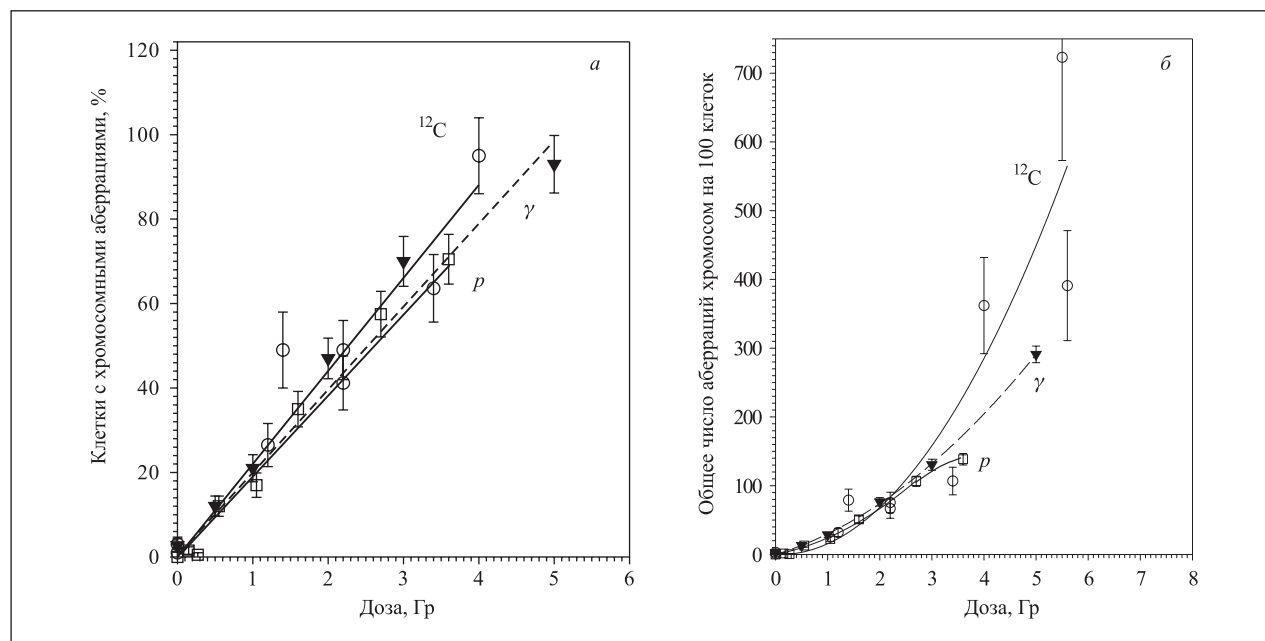
обычно делается, так как это приводит к недооценке эффективности малых доз и невозможности биодозиметрии при дозах ниже 0,5 Гр.

В GSI (Дармштадт, Германия) в сотрудничестве с отделом биофизики этого института проведены исследования хромосомных нарушений и пролиферативной активности в нормальных фибробластах кожи человека линии AG 01522В. В настоящее время фибробласты человека широко используются для оценки радиационного риска по цитогенетическим показателям. Культивируемые фибробласты человека характеризуются ограниченным числом делений, затем они дифференцируются, теряя при этом пролиферативную активность, стареют и гибнут. Показано, что этот процесс естественного старения ускоряется облучением дозо- и ЛПЭ-зависимым образом. Первым шагом этого процесса является дозозависимый р53-опосредованный арест продвижения генетически поврежденных клеток по циклу, который оценивается как механизм сохранения генетической целостности организма. Для изучения клеточного ответа нормальных фибробластов человека на излучения с разными ЛПЭ конфликтные культуры AG 01522В облучали ускоренными ионами углерода (ЛПЭ 16 и 155 кэВ/мкм), никеля (ЛПЭ 2455 кэВ/мкм) и рентгеновским излучением. Хромосомные нарушения и прогрессию клеток по циклу анализировали через каждые 4 ч в интервале от 20 до 70 ч после облучения и посева на свежую среду, так что практически все делящиеся клетки были зарегистрированы. Использовали дифференциальную окраску сестринских хроматид (Fluorescence-plus-Giemsa technique) для различения метафаз первого и последующих пострadiационных клеточных циклов. После рентгеновского облучения и облучения ионами углерода (ЛПЭ 16 кэВ/мкм) наблюдали небольшое увеличение числа aberrаций и aberrантных клеток в зависимости от сроков фиксации, тогда как более значительный рост этих показателей обнаруживался после облучения ускоренными ионами с высокими ЛПЭ (ионы углерода — 155 кэВ/мкм и ионы никеля — 2455 кэВ/мкм), что отражает временную задержку деления наиболее тяжело поврежденных клеток.

Все использованные виды облучения вызывали ярко выраженное дозозависимое снижение митотической активности, что свидетельствует о значительном, вероятно, постоянном G_1 -аресте облученных фибробластов человека. Использование разработанного в отделе биофизики GSI математического подхода, основанного на интегрировании хромосомных повреждений, зарегистрированных за время всего эксперимента, позволило определить фракцию клеток, достигших первого пострadiаци-

онного митоза за 70 ч наблюдений: она составила меньше 10% облученной популяции фибробластов даже после низких доз редкоизионизирующего излучения. С повышением ЛПЭ этот эффект оказался еще более значительным. Таким образом, мы показали, что во всех экспериментах с использованием фибробластов человека только малая часть облученных клеток может быть проанализирована на наличие хромосомных повреждений с использованием традиционных цитогенетиче-

ских подходов, в отличие от перевиваемых клеточных линий. Если в этом случае предположить, что наиболее поврежденные клетки преимущественно подвергаются аресту клеточного цикла, то встает вопрос о репрезентативности зарегистрированных величин хромосомных нарушений в отношении исходной популяции облученных клеток и возможной недооценке радиационных эффектов. Планируются дальнейшие эксперименты для решения этого вопроса.



Зависимость частоты образования клеток с хромосомными aberrациями (а) и общего числа aberrаций хромосом (б) от дозы облучения ионами углерода ^{12}C , протонами (p) и γ -квантами ^{60}Co : \circ — ^{12}C , $E = 473$ МэВ/нуклон; \square — протоны, $E = 1$ ГэВ; \blacktriangledown — γ -кванты

На пучках высокоэнергетичных ионов углерода ^{12}C и протонов с энергиями 473 МэВ/нуклон и 1 ГэВ соответственно, генерируемых нуклотроном, были проведены первые эксперименты [7] по облучению клеток млекопитающих и человека (см. рисунок). Показано, что существенных количественных различий в эффективности используемых излучений по частоте возникновения клеток с повреждениями хромосомного аппарата не наблюдается, хотя по величине линейной передачи энергии ионы углерода и протоны различались более чем на порядок (10,65 и 0,218 кэВ/мкм соответственно). Ионы углерода и протоны не отличались по эффективности и от γ -квантов ^{60}Co .

Продолжены исследования эффективных препаратов для диагностики и мишенной радиотерапии пигментной меланомы с помощью радиоактивных соединений на основе метиленового синего (МС) [8]. Проведены эксперименты с МС, меченным ^{131}I или ^{211}At , *in vitro* и *in vivo*. Подтверждены ранее по-

лученные в ОРПИ результаты, свидетельствующие о том, что накопление ^{131}I -МС *in vitro* клетками пигментной меланомы человека в 4–5 раз выше по сравнению с непигментированными клетками. Максимум накопления достигается через 2 ч после введения соединения.

Продолжены исследования закономерностей мутагенного действия ионизирующей радиации на модельной системе дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Используются различные генетические системы, позволяющие тестировать мутагенные события различной природы: тотальный мутагенез в случае инактивации прямыми мутациями гена аргининпермиазы (Can^r); вставку или выпадение одного нуклеотида, которые детектируются при реверсии мутаций сдвига рамки считывания в генах $\text{LYS2} (+4)$ и $\text{HOM3} (+1\text{T})$; замены пар оснований, которые детектируются с помощью тестерной CYC1 -системы. Ранее были изучены закономерности индукции всех типов мутаций под действием γ -облучения. В настоящее

время изучаются закономерности индукции мутаций тяжелыми ионами.

Продолжаются исследования генетического контроля остановки клеточного цикла в ответ на повреждения ДНК [9]. Изучаются взаимодействия между известными генами checkpoint-контроля RAD9, RAD17, RAD24, RAD53 и генами SRM5/CDC28, SRM8, SRM12, влияющими на генетическую стабильность различных генетических систем клетки. Было показано, что гены CDC28 и RAD53 относятся к различным ветвям, контролирующим радиочувствительность. Изучается взаимодействие между генами CDC28, RAD53 и геном RAD52, контролирующим путь репарации двунитевых разрывов ДНК.

Исследованы закономерности точной эксцизии транспозона Tn10 в бактериях *Escherichia coli* при облучении ускоренными ионами с разной ЛПЭ [10–12]. Получены кривые выживаемости, опре-

делена радиочувствительность клеток к облучению ускоренными ионами гелия ^4He с ЛПЭ от 20 до 100 кэВ/мкм и ускоренными ионами углерода ^{12}C с ЛПЭ 200 кэВ/мкм. Определена зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) использованных излучений от ЛПЭ. Максимум ОБЭ по критерию летального действия наблюдается при облучении ионами ^4He с ЛПЭ 100 кэВ/мкм. По числу реверсий гена *cysC95::Tn10* к дикому типу определена зависимость относительной частоты точной эксцизии транспозона Tn10 от дозы облучения ускоренными ионами с разной ЛПЭ. Максимальные значения ОБЭ по этому критерию наблюдаются в диапазоне ЛПЭ от 20 до 50 кэВ/мкм. Это обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что в основе инициации процесса точной эксцизии транспозона Tn10, так же как и индукции генных мутаций, лежат кластерные одностранные разрывы ДНК.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Контроль радиационной обстановки на радиационно опасных объектах ОИЯИ осуществлялся с помощью автоматизированных систем радиационного контроля и переносных радиометрических и дозиметрических приборов. Были усовершенствованы автоматизированные системы радиационного контроля ЛВЭ, ЛЯР и ЛЯП в целях улучшения качества и увеличения объема радиационного контроля.

В 2002 г. в ЛЯР был проведен сеанс облучения пучком ускоренных ионов ^{48}Ca мишени из ^{249}Cf . В связи с активностью и химической токсичностью такой мишени до проведения эксперимента был осуществлен комплекс мероприятий, направленных на обеспечение радиационной безопасности и осуществление непрерывного радиационного контроля. По уровню сложности обеспечения радиационной безопасности этот эксперимент уникален для ЛЯР и ОИЯИ. Сеанс облучения длился 2900 ч и прошел без радиационных происшествий.

В ЛЯП на фазотроне проведены два сеанса облучения тритиевой мишени. Радиационную безопасность и контроль радиационной обстановки при работе с тритием обеспечивали совместно сотрудники ОРБ ОИЯИ и ВНИИЭФ.

Изучение радиационной обстановки при работе нуклотрона с интенсивностью пучка $\sim 2 \cdot 10^{10}$ протонов/цикл выявило недостаточность биологических защит в одном из экспериментов. В связи с этим в ЛВЭ планируется провести комплекс мероприятий по проектированию и сооружению дополнительной

биологической защиты в фокусе F3 в измерительном павильоне.

В 2002 г. на индивидуальном дозиметрическом контроле в ОИЯИ состоял 1741 человек, включая 57 прикомандированных специалистов. Средняя годовая доза облучения персонала в целом по ОИЯИ равна 1,4 мЗв. Наибольшее значение средней годовой дозы облучения персонала наблюдается в ЛЯР и составляет 1,9 мЗв.

Регулярный мониторинг окружающей среды по образцам почвы, растений, воды из водоемов в окрестностях Дубны, водопроводной воды и воды на сбросе очистных сооружений подтвердил факт, что радиоактивность окружающей среды вокруг ОИЯИ остается постоянной в течение длительного времени и обусловлена лишь естественной радиоактивностью и продуктами глобальных выпадений. Какой-либо вклад в радиоактивность окружающей среды ядерно-физических установок ОИЯИ не обнаружен.

Принятые организационно-технические меры по обеспечению радиационной безопасности и специальный дозиметрический контроль позволили не превысить планируемые дозы облучения персонала. В целом обеспечение радиационной безопасности в ОИЯИ соответствует требованиям законов, норм и правил в области использования атомной энергии, что подтвердили регулярно инспектирующие институт органы государственного надзора за радиационной безопасностью.

ПОДГОТОВКА КАДРОВ

На кафедре биофизики университета «Дубна» продолжена подготовка специалистов по специальности «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» со специализацией «Радиационная биофизика». В 2002 г. на первый курс зачислено 10 студентов. В следующем году по инициативе академика РАН М. А. Островского на кафедре открывается новая специализация «Биофизика фото-биологических процессов». Специализация предполагает глубокое изучение физико-химических и молекулярно-биологических методов, основ фотофизики и фотохимии, использования лазерной техники, кинетики первичных фотобиологических процессов фемто- и наносекундного временных диапазонов. В специалистах данного профиля заинтересованы как исследовательские центры, так и различные сферы практической деятельности: медицина (офтальмология, дерматология, фотохимиотерапия), фармакология, фототоксикология, биотехнология, микроэлектроника и ряд других областей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bamblevski V. P. et al.* JINR Preprint E3-2002-273. Dubna, 2002.
2. *Hashemi-Nezhad S. R. et al.* // Nucl. Instr. Meth. A. 2002. V. 482. P. 537; 547.
3. *Boreiko V. F. et al.* // Ibid. V. 490. P. 344.
4. *Bystritsky V. M. et al.* // JINR Preprint D15-2002-200. Dubna, 2002.
5. *Шмакова Н. Л. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42, № 3. С. 245.
6. *Шмакова Н. Л. и др.* // Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии: II Международ. симп. и II Сисакянские чтения. Дубна, 2002. Т. 1. С. 188.
7. *Govorun R. D. et al.* // Adv. Space Res. 2002. V. 30, No. 4. P. 885.
8. *Шмакова Н. Л. и др.* // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2002. Т. 47, № 3. С. 5.
9. *Колтовая Н. А., Девин А. Б.* // Докл. АН. 2002. Т. 387, № 6. С. 1.
10. *Журавель Д. В.* // Вест. ун-та «Дубна». 2002. С. 50.
11. *Борейко А. В., Журавель Д. В.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42, № 6. С. 635.
12. *Борейко А. В., Журавель Д. В.* // Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии: II Международ. симп. и II Сисакянские чтения. Дубна, 2002. Т. 1. С. 125.