

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСКОРЕННЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ РЕЛЯТИВИСТСКИХ ЭНЕРГИЙ

Б. С. Федоренко

Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, Москва

Представлен обзор литературных материалов и экспериментальных исследований по проблеме изучения относительной биологической эффективности ускоренных ионов гелия и углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон, ионов углерода с энергией 320 МэВ/нуклон и протонов с энергией 9 ГэВ. Исследования выполнены на синхрофазотроне Лаборатории высоких энергий ОИЯИ. Эксперименты проведены на мелких лабораторных животных и лимфоцитах периферической крови человека в культуре. Изучали смертность экспериментальных животных, цитологические, цитоморфологические и цитогенетические нарушения в клетках млекопитающих, катарактогенную и канцерогенную эффективность излучений. По большинству использованных показателей установлена более высокая относительная биологическая эффективность ускоренных заряженных частиц. Значения коэффициентов ОБЭ излучений изменялись в широком диапазоне в зависимости от различных физических и биологических факторов.

The survey of published and results of experimental investigations concerning relative biological effectiveness of accelerated helium ions with energy 4 GeV/nucleon, carbon ions with the energy 320 MeV/nucleon and protons with the energy 9 GeV are presented. The investigations were done at the JINR synchrophasotron. Experiments were conducted with small laboratory animals and human's blood limfocits in vitro. Experimental animals lethality, citological, citomorphological and citogenetical perturbations in mammal's cells, cataractogenical and carcinogenical effects of irradiation were the subject of investigations. According to majoriti of used criteria it was found that the relative biological effectiveness of accelerated particles has the highest value. The values of coefficients of relative biological effectiveness of irradiations were varied in wide range depending on various physical and biological factors.

ВВЕДЕНИЕ

Радиационная опасность в Космосе обусловлена тремя основными источниками: галактическими космическими лучами (ГКЛ), излучением радиационных поясов Земли и солнечных вспышек. Кроме того, определенную опасность могут представлять ядерные энерге-

тические установки на борту космических аппаратов. В составе ГКЛ присутствуют тяжелые ядра, представляющие фактически всю периодическую систему элементов Менделеева, но в основном это протоны высоких энергий (около 80 %), α -частицы (~ 13 %), легкие и средние ядра. При прохождении ГКЛ через защиту корабля и при попадании на тело космонавта возникают вторичные излучения с большими линейными передачами энергии (ЛПЭ), вклад в дозу которых может достигать 50—100 %. Внутренний радиационный пояс Земли состоит преимущественно из протонов больших энергий, спектр которых можно представить степенной функцией с показателем степени от 1,4 до 1,8 в зависимости от участка спектра протонов. Внешний радиационный пояс составляют электроны и низкоэнергетические протоны. Существует также искусственный радиационный пояс Земли, возникший в результате высотных ядерных взрывов. Он состоит из электронов с энергией до 7 МэВ [1]. Преимущественно из протонов и α -частиц состоит также корпускулярное излучение солнечных вспышек. Энергетический состав частиц и интенсивность излучения солнечных вспышек в каждом случае различны. Таким образом, учитывая источники излучения, во время межпланетных экспедиций для здоровья космонавтов будут представлять опасность малые уровни радиации при полете в ближнем Космосе, радиационное воздействие большей интенсивности при пересечении радиационных поясов Земли, радиационные воздействия при полетах на орбитах с большим наклоном и при выходе из корабля в свободный Космос, а также постоянное воздействие радиации во время нахождения в космическом корабле в относительно небольших дозах и излучение от ядерной установки на борту. Следует отметить, что при космических полетах, осуществляемых до настоящего времени, воздействие космического излучения из-за относительно низкого потока [$\sim 2,5$ част./($\text{см}^2 \cdot \text{с}$)] не представляет реальной угрозы для здоровья космонавтов. Тем не менее при длительных полетах возможно облучение космонавтов в результате интенсивных солнечных вспышек.

При продолжительности полета около года доза ГКЛ может составлять 100 бэр [1], тогда как при солнечных вспышках дозы излучений внутри корабля могут оказаться губительными для живых организмов [2]. Такие уровни радиации являются серьезной проблемой для будущих межпланетных полетов. С целью предупреждения возможных поражений предложены различные варианты физической защиты. При полетах длительностью до 3 лет масса защиты бытового отсека межпланетного корабля составит такие значения, которые приведут к невозможности осуществления полета. Поэтому возрастает практическая значимость не только изучения биологического действия космического излучения, но и поиска эффективных фармакохимических средств профилактики и лечения радиационных поражений, обусловленных излучением различного качества.

Оценка радиационной опасности в Космосе представляет собой многоплановую задачу. Трудности ее решения определяются не только специфическими условиями космического пространства, но и материально-техническими возможностями. Сложный состав космического излучения, широкий энергетический спектр входящих в него частиц, возможная модифицирующая роль других факторов космического полета (невесомости, перегрузок и др.) затрудняют адекватную оценку радиационной опасности космического излучения. В определенной степени их можно избежать путем проведения экспериментов на ускорителях заряженных частиц, облучая биологические объекты тяжелыми заряженными частицами (ТЗЧ), являющимися аналогами отдельных составляющих космического излучения. Следует отметить, что в Институте медико-биологических проблем МЗ СССР изучение биологической эффективности ТЗЧ продолжается около 30 лет. Получены подробные сведения относительно различных аспектов данной проблемы. Основные материалы проведенных исследований обобщены в нескольких монографиях и диссертационных работах. Отличаясь оригинальностью подходов, разнообразием методов исследования, широким диапазоном энергий и ЛПЭ заряженных частиц, полученные материалы позволили сформулировать представления об основных закономерностях биологического действия плотниоизирующих излучений и легли в основу критериев оценки радиационной опасности космических излучений. Анализ результатов проведенных исследований с использованием биологических объектов различного уровня организации и эволюционного развития, в том числе и крупных лабораторных животных, свидетельствует об идентичном характере нарушений, возникающих в результате воздействия протонов высоких энергий и стандартных (гамма- или рентгеновского 180 кВ) излучений, а коэффициент относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов с энергией от 50 до 645 МэВ равны единице или незначительно отличаются от этого уровня. В отличие от протонного излучения, при действии тяжелых ионов коэффициенты ОБЭ достигают максимальных значений в области ЛПЭ от 100 до 200 кэВ/мкм, снижаясь при дальнейшем увеличении ЛПЭ. Выявлены другие особенности биологического действия ТЗЧ, в большей или меньшей степени влияющие на значения коэффициентов ОБЭ, в частности подавление процессов репарации радиационных нарушений, снижение кислородного эффекта, слабые модифицирующие свойства большинства известных химических радиопротекторов и т. д. В последние годы проведены исследования биологического действия ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий: протонов 9 ГэВ, ионов гелия и углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон, а также ионов углерода с энергией 320 МэВ/нуклон. Основные результаты этих исследований представлены в настоящем сообщении. Расширяя наши представления в области радиобиологии ТЗЧ, они имеют практическое и теоретическое значение для понимания механизмов биологического действия ускоренных

заряженных частиц, оценки радиационной опасности космического излучения, решения вопросов нормирования радиационных воздействий, разработки мероприятий медико-биологического характера.

1. ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Источники ионизирующих излучений. Для проведения радиобиологических экспериментов на главном направлении системы медленного вывода синхрофазотрона Лаборатории высоких энергий были созданы специальные условия для облучения биологических объектов [3, 4]. С помощью дублетов квадрупольных линз площадью до 30 см² сформировано поле облучения, неравномерность по дозе которого составляет $\pm 10\%$. Определение равномерности дозного поля в месте проведения радиобиологических экспериментов проводилось с помощью дистанционного устройства с цилиндрическими ионизационными камерами. При этом вклад сопутствующего излучения в дозу не превышал 0,5%, а по дозе — 5,0%. Он контролировался с помощью полупроводникового детектора. Дозиметрия проводилась при использовании конденсаторных ионизационных камер со сферическим объемом 0,1 см³. Эффективность собирания ионов в этой камере не менее 95% при максимальных мощностях доз. Утечка заряда не превышала 5,0% в сутки. Энергия протонов составляла 9 ГэВ (ЛПЭ-0,23 кэВ/мкм), ионов гелия — 4 ГэВ/нуклон (ЛПЭ-0,82 кэВ/мкм). Максимальная интенсивность выведенного пучка ионов гелия составляла 10¹⁰ част./цикл. Циклы длительностью 450 мс следовали через 8 с. Выведенный из камеры ускорителя пучок частиц имел геометрические размеры около 10 × 20 мм. Более широкий пучок, необходимый для облучения мелких лабораторных животных, получен путем формирования исходного пучка с помощью дублетов квадрупольных линз. Расширенный пучок имел размеры 55 × 55 мм. Местонахождение и профиль пучка регистрировались пропорциональными многонитевыми камерами. Равномерность поля облучения определялась с помощью координатного устройства и щелевых ионизационных камер. Для мониторингования процесса облучения использована проходящая плоскопараллельная двухсекционная камера с диаметром рабочего объема 190 мм, равным диаметру ионопровода.

Радиобиологические эксперименты проведены также на пучках ядер углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон (ЛПЭ-7,6 кэВ/мкм) с интенсивностью до 10⁸ част./цикл и со сниженной энергией 320 МэВ/нуклон (ЛПЭ-12,0 кэВ/мкм) с интенсивностью до 10⁷ част./цикл. Продолжительность цикла составляла 9 с при длительности импульса до 50 мс. Формирование пучка для проведения исследований на мелких лабораторных животных (крысы и мыши) осуществлялось путем дефокусировки с помощью дублетов квадрупольных линз также до размеров 55 × 55 мм с неравномерностью по дозе $\pm 10\%$

и вкладом сопутствующего излучения по интегральному флюенсу меньше 1 %, а по дозе — меньше 5 %. Поглощенная доза определялась и контролировалась с погрешностью $\pm 10\%$. Характеристики дозных полей включали и сведения о составе и энергетическом распределении вторичных заряженных частиц, необходимые для оценки их вклада в поглощенную дозу [5].

Изучение относительной биологической эффективности излучений предполагает параллельное проведение исследований радиобиологических эффектов, обусловленных стандартным излучением, в качестве которого МКРЗ рекомендует использовать рентгеновское излучение. Однако на практике в равной мере используется и γ -излучение ^{60}Co или ^{137}Cs . В наших экспериментах биологические объекты облучали γ -излучением ^{60}Co на установке РХ- γ -30 или ^{137}Cs — на установке «Свет».

Смертность лабораторных животных. Изучение межвидовой радиочувствительности млекопитающих является одной из наиболее актуальных проблем радиобиологии. Для ее характеристики используется средняя летальная доза — $\text{LD}_{50/30}$, $\text{LD}_{100/30}$, т. е. доза излучения, вызывающая гибель половины или всех облученных животных на протяжении 30 сут или другого периода. Радиочувствительность животных разных видов зависит от многих биологических и физических факторов и варьирует примерно в 10 раз [6]. Причины столь широких межвидовых различий в радиочувствительности млекопитающих до настоящего времени окончательно не установлены [7]. На основании многочисленных экспериментов с облучением животных электромагнитным излучением принято считать, что в диапазоне доз до 10 Гр гибель животных наступает в результате костномозгового синдрома, а время выживания различных видов млекопитающих после воздействия излучений является функцией дозы. Такой же характер развития радиационных поражений сохраняется при действии протонов с энергией 50—660 МэВ [8]. Коэффициенты ОБЭ протонов в этом диапазоне энергий, полученные на основании изучения смертности лабораторных животных, колебались от 0,7 до 1,0. Это послужило поводом для предположения о том, что протоны и α -частицы, ускоренные до более высоких энергий, будут иметь такую же или даже более низкую биологическую эффективность по сравнению со стандартным излучением [9]. Однако результаты изучения смертности беспородных крыс, облученных протонами с энергией 9 ГэВ, и мышей линии F_1 ($\text{CBA} \times \text{C}_{57}\text{BL}_6$), облученных ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон, указывают на более высокую ОБЭ этих излучений (рис. 1). Аппроксимация зависимости доза — эффект линейным уравнением ($y = a + bx$) достаточно хорошо соответствует экспериментальным данным. Значения критерия F превышают соответствующие значения для доверительной вероятности $1 - \alpha = 0,95$ и соответствующих чисел степеней свободы. $\text{LD}_{50/30}$ для мышей после облучения ионами гелия равна 5,2 Гр, а после γ -облучения — 6,2 Гр. Для крыс, облученных протонами, $\text{LD}_{50/30}$ равна

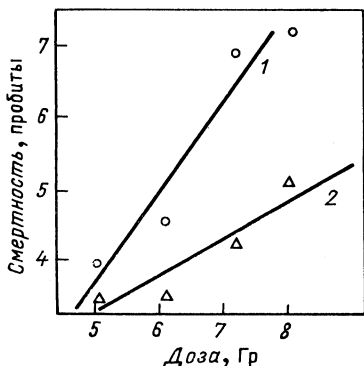


Рис. 1. Смертность мышей в пробитах за 30 сут после облучения ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон (1) и γ -излучением (2)

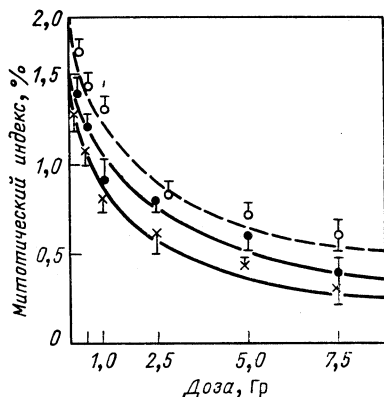


Рис. 2. Снижение митотического индекса в клетках эпителия роговицы мышей через 24 ч после облучения γ -излучением (O), протонами (●) и ионами гелия (×) [17]

5,3 Гр, а γ -излучением — 6,9 Гр. По критерию Стьюдента различия между $LD_{50/30}$ при облучении мышей ионами гелия и γ -излучением, а также при облучении крыс протонами и γ -излучением следует признать достоверными. Коэффициент ОБЭ ионов гелия равен 1,2, а протонов 1,3. Более высокая биологическая эффективность ионов гелия и протонов релятивистских энергий подтверждается еще одним критерием. Если рассматривать параметр b линейного уравнения определяющим наклон прямой как уровень смертности на единицу дозы (в логарифмической шкале), то чем больше параметр b , тем выше эффективность излучения в отношении смертности животных на единицу дозы. ОБЭ для двух видов излучений можно, таким образом, выразить отношением $b(\alpha)/b(\gamma)$. Для ионов гелия это отношение в сравнении с γ -излучением равно 1,2, а для протонов 1,9 [10]. Таким образом, несмотря на относительно низкие ЛПЭ ионов гелия и протонов релятивистских энергий, их биологическая эффективность оказалась более высокой по отношению к стандартному излучению.

Цитологические и цитогенетические нарушения в клетках млекопитающих. В экспериментах на культивируемых клетках млекопитающих [11—13], а также растительных объектах [14] установлено, что коэффициенты ОБЭ ионов азота с энергией 3,9 ГэВ/нуклон по различным показателям колебались от 1,0 до 6,0 на клетках млекопитающих и от 2,0 до 18,5 на объектах растительного происхождения.

На основании изучения выживаемости сперматогенных клеток у крыс и частоты помутнений хрусталика у кроликов получены коэффициенты ОБЭ протонов с энергией 3 ГэВ, равные 1,31—1,50 и 1,0—2,0 соответственно использованным показателям [15, 16]. Результаты этих исследований показали отчетливую зависимость

коэффициентов ОБЭ от различных биологических и физических факторов. Вместе с тем полученные данные недостаточны для оценки радиационной опасности излучений, сопоставимых с энергиями ядер космического излучения.

Изучение зависимости количества кариоцитов костного мозга мышей от дозы протонов с энергией 9,2 ГэВ, ионов гелия 4,6 ГэВ/нуклон и γ -излучения в ранние сроки после облучения [17] установило, что воздействие этих излучений приводит к однотипному дозозависимому распаду ядросодержащих клеток. Возобновляющиеся клетки претерпевают глубокие нарушения наследственного аппарата, проявляющиеся в снижении пролиферативной активности и образовании клеток с различными видами хромосомных аномалий. При облучении животных ускоренными частицами в дозах выше 3 Гр клеточное опустошение костного мозга может достигать крайней степени вплоть до полной аплазии. Процесс снижения клеточности более интенсивно развивается после облучения животных заряженными частицами. Коэффициенты ОБЭ протонов и ионов гелия, рассчитанные по критерию 50%-ного снижения количества кариоцитов костного мозга у мышей через 24 ч после облучения, составляют $2,7 \pm 0,9$, а через 8 суток — $1,5 \pm 0,3$.

Воздействие излучений приводит к существенному увеличению количества клеток с хромосомными нарушениями. Кривые зависимости доза — эффект, полученные при изучении частоты и вида хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и эпителия роговицы мышей, в культивируемых клетках китайского хомячка и лимфоцитах периферической крови человека, облученных ионами гелия и протонами релятивистских энергий, имеют линейный участок до уровня доз 2,0—2,5 Гр [17—20]. Далее кривая этой зависимости отклоняется от линейности в сторону снижения числа поврежденных клеток, что обычно связывают с элиминацией нежизнеспособных клеток. По числу образования aberrантных клеток исследуемые излучения значительно превосходят эффективность γ -излучения. В лимфоцитах человека, облученных ионами гелия дозой 4,0 Гр, количество aberrантных клеток приближалось к 100% [20]. Эффективность ионов гелия и протонов по числу хромосомных нарушений в лимфоцитах человека в культуре была 1,5—2 раза выше по сравнению с γ -излучением. О более высокой биологической эффективности заряженных частиц свидетельствуют также расчеты числа хромосомных aberrаций на aberrантную клетку и числа нарушений на клетку на единицу дозы (1 Гр). После облучения лимфоцитов ионами гелия в дозах 0,5 и 4,0 Гр каждая поврежденная клетка содержала соответственно 1,73 и 4,40 aberrаций, а после воздействия γ -излучения — 1,42 и 2,15. В расчете на одну клетку на 1 Гр при тех же дозах ионов гелия приходится 0,346 и 1,045 aberrаций, тогда как после γ -облучения эти значения составляют 0,260 и 0,397.

Образование хромосомных нарушений в клетках млекопитающих, облученных *in vivo* и *in vitro*, сопровождается более значительным,

чем это свойственно для γ -излучения, снижением митотической активности клеток. В частности, митотический индекс клеток костного мозга через сутки после облучения протонами и ионами гелия в дозах 5,0—10,0 Гр не превышал 20—30% контрольного уровня [17]. Снижение митотического индекса клеток млекопитающих также является функцией дозы излучения (рис. 2).

Характерной особенностью биологического действия ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий является более высокий выход двухударных аббераций. В клетках эпителия роговицы мышей содержание мостов в 3—6 раз превышало содержание клеток с фрагментами [21], а в лимфоцитах человека количество сложных обменных аббераций в 1,5—2 раза превышало число парных ацентрических фрагментов [20]. Большое количество обменных аббераций хромосом, с одной стороны, является показателем более глубокого поражения наследственного аппарата клеток млекопитающих после воздействия излучений релятивистских энергий, а с другой стороны, может быть показателем интенсивной репарации радиационных нарушений хромосом.

Учитывая чрезвычайно высокую радиочувствительность половых желез млекопитающих, они являются удобным объектом для изучения параметров радиационного поражения различными видами ионизирующих излучений. В результате интенсивной гибели сперматогенных клеток в остром периоде лучевого поражения происходит снижение массы семенников, фиксируемое уже через 24—72 ч после облучения животных ускоренными заряженными частицами и стандартным излучением в дозах 0,5—7,5 Гр. Уменьшение массы семенников постепенно прогрессирует, достигая максимума к 30 сут после воздействия излучений. Зависимость доза — эффект в этом случае имеет экспоненциальный характер. Ранее аналогичная зависимость эффекта от дозы установлена при облучении мышей ионами гелия с энергией 230 МэВ/нуклон, ионов углерода и неона с энергией 400 МэВ/нуклон [22], а также при облучении крыс протонами с энергией 3 ГэВ [15].

В дальнейшем происходит постепенное восстановление массы гонад и к 3 мес после γ -облучения или к 6 мес после воздействия ионов гелия их масса достигает контрольных значений. Цитологический анализ семенников экспериментальных животных в раннем периоде после воздействия излучений выявил уменьшение количества сперматогенных клеток на всех стадиях созревания. Количество сохранившихся сперматогоний уменьшается с увеличением дозы излучений. Во всех случаях сперматогонии типа Б отличаются наиболее высокой радиочувствительностью. ЛД₅₀ протонов, ионов гелия и γ -излучения для сперматогоний типа Б составляла $1,25 \pm 0,2$, $4,25 \pm 0,4$ и $6,3 \pm 0,8$ соответственно. Анализ выживаемости сперматогоний типа А, а также промежуточного типа не выявил достоверных различий после облучения животных тремя видами излучений. Вместе с тем восстановительные процессы в семенниках

после воздействия ускоренных заряженных частиц происходят в замедленном темпе. Через 30 сут после облучения мышей ионами гелия в дозе 2,0 Гр количество сперматогоний типа Б составляло $(67,0 \pm 8,6) \%$, тогда как после воздействия γ -излучения количество их к этому сроку достигало контрольного уровня [23]. Радиочувствительность сперматогоний зависит от степени их дифференцировки, тесно связанной с активностью синтеза ДНК [24].

Радиочувствительность сперматогоний имеет определенное прогностическое значение, поскольку они обеспечивают непрерывность сперматогенного цикла на протяжении всего репродуктивного периода жизни индивидуума. В этой связи важное значение имеет оценка генетической опасности ионизирующих излучений, показателем которой является частота реципрокных транслокаций (РТ), представляющих собой обменные аберрации, которые хотя практически и не препятствуют развитию сперматогониев до зрелых, способных к оплодотворению гамет со сбалансированным геномом, в ряде случаев могут приводить к неблагоприятным последствиям. Анализ результатов проведенных исследований выявил линейный характер зависимости доза — эффект, которая описывается выражением $Y = (-0,104 + 1,60) \cdot 10^{-4}D$; $Y = (-0,25 + 2,25) \cdot 10^{-4}D$; $Y = (0,065 + 1,58) \cdot 10^{-4}D$ и $Y = (0,61 + 2,04) \cdot 10^{-4}D$ для γ -излучения, протонов с энергией 9 ГэВ, ионов гелия и углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон соответственно. Сопоставление коэффициентов регрессии позволило получить значения коэффициентов ОБЭ, равные 1,4 для протонов, 1,0 для ионов гелия и 1,5 для ионов углерода [25, 26].

В табл. 1 представлены экспериментальные значения коэффициентов ОБЭ ионов гелия и протонов релятивистских энергий, полученные по различным показателям радиационных нарушений. Как можно видеть, коэффициенты ОБЭ протонов колебались от 1,0 до 2,1, а ионов гелия от 1,0 до 3,8. Самые высокие значения коэффициентов ОБЭ ионов гелия установлены по 25%- и 50%-ному уровню снижения концентрации нуклеиновых кислот в клетках периферической крови животных [29].

В связи с тем что протоны с энергией 9 ГэВ и ионы гелия 4 ГэВ/нуклон обладают небольшими ЛПЭ, возникает вопрос о причинах более высокой ОБЭ этих излучений. Одной из основных причин, определяющих большие повреждающие способности протонов и ионов гелия, могут быть ядерные взаимодействия, в результате которых образуются вторичные излучения с более высокими ЛПЭ, чем у первичного излучения. Расчеты показывают, что с увеличением энергии заряженных частиц вклад в дозу вторичного излучения возрастает [31]. Вклад вторичного излучения на пучке ионов гелия в наших экспериментах в зависимости от толщины фантома изменяется от 6 до 13% [5]. Этот вклад в дозу создается вторичными заряженными частицами, составляющими от 0,4 до 1,0% первичного излучения.

Таблица 1. Экспериментальные значения коэффициентов ОБЭ ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и протонов 9 ГэВ, полученные на основании изучения изменений в остром периоде лучевых поражений

Биологический объект	Исследуемый эффект	Коэффициенты ОБЭ		Литература	
		Протоны	Ионы гелия		
Мыши Крысы Мыши, эпителий роговицы	Смертность, ЛД 50/30	—	1,2±0,1	[27]	
	То же	1,3±0,2	—		
	Частота aberrантных митозов через 24 ч после облучения:			[18]	
	30%-ный уровень поражения	1,9±0,2	2,7±0,3		
	50%-ный уровень поражения	1,8±0,2	2,6±0,3		
	через 72 ч:				
	30%-ный уровень поражения	2,1±0,1	2,2±0,2		
	50%-ный уровень поражения	1,5±0,1	1,6±0,2		
	Снижение митотического индекса через 24 ч после облучения	1,8±0,2	2,5±0,2		
	через 72 ч	1,3±0,2	1,5±0,2		
Мыши, половые клетки	Выживаемость сперматогоний:			[23]	
	типа А	1,1±0,1	1,0±0,1		
	промежуточного типа	1,0±0,1	1,0±0,1		
	типа Б	2,0±0,2	1,3±0,1		
	Частота реципрокных транслокаций	1,1—1,4	0,7—1,2	[25, 26]	
Крысы, половые клетки	То же	1,7—2,0	1,3—1,8		
	Лимфоциты периферической крови человека	Частота aberrантных клеток	1,4±0,2	1,6±0,2	
		Число парных фрагментов	1,3±0,2	1,4±0,2	
Эритроциты донарской крови человека	Число дигцентриков и колец	1,4±0,2	1,8±0,2		
	Электрофоретическая подвижность	—	1,0	[28]	
	Мыши, эритроциты периферической крови	Снижение уровня синтеза нуклеиновых кислот на	—		[29]
25%		—	3,8		
50%		—	3,0		
75%		—	1,5		
Крысы, кариотипы костного мозга	Общее количество aberrантных клеток	—	1,8±0,2	[30]	
	Общее количество хромосомных aberrаций	—	1,5±0,1		

Важным фактором, определяющим различия в биологической эффективности ионизирующих излучений различного качества, является способность клеток репарировать обусловленные ими повреждения. Увеличение радиочувствительности клеток эукариот с ростом ЛПЭ излучений связывают с уменьшением репарации двухнитевых повреждений ДНК по сравнению с одонитевыми [32, 33]. Анализ частоты и вида хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих после воздействия протонов и ионов гелия релятивистских энергий показывает, что значительная часть возникающих нарушений относится к двухударным.

Оценивая радиационные эффекты ТЗЧ, необходимо учитывать факторы, не связанные с ионизацией среды и ядерными взаимодействиями. Как установлено в экспериментах на искусственных спутниках Земли, одиночные тяжелые ядра могут вызывать повреждения биологических структур на расстоянии от трека, превышающем область распространения δ -электронов в среде. Однако эффекты, обусловленные тяжелыми заряженными частицами, оказываются больше тех, которые должны были бы следовать из поглощенной дозы [34]. Возможной причиной наблюдаемых явлений могут быть акустические или ударные волны, возникающие при резком нагреве и изменении агрегатного состояния вещества в треке заряженной частицы [35]. Не установлена окончательно также роль свечения Вавилова — Черенкова, интенсивность которого возрастает с увеличением энергии многозарядных ионов [36].

2. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Цитоморфологические изменения нейтронов коры головного мозга экспериментальных животных. Первые исследования реакции нервной ткани на воздействие ускоренных заряженных частиц были проведены с целью выяснения возможности использования их для лечения опухолей головного мозга [37]. Экспериментальные исследования с облучением крыс пучком протонов с энергией 10 МэВ в дозе 50 Гр выявили развитие геморрагий, очаговых некрозов и глиоза, а также деструкции ткани в виде дорожки по ходу пучка протонов, возникающей спустя 10 нед после воздействия излучений. Низкая проникающая способность протонов данной энергии обусловила поверхностное расположение повреждений мозга. В более выраженной степени аналогичные изменения тканей головного и спинного мозга проявлялись у кроликов и коз, облученных протонами с энергией 185 МэВ в дозах до 400 Гр [38—40]. Дозы протонов на спинной мозг порядка 200 Гр приводили к развитию прогрессирующих проводниковых расстройств, а после облучения кроликов в дозе 400 Гр на 2-е сутки развивались паралич задних конечностей и нарушение функций тазовых органов. Обширные некрозы тканей головного мозга с перифокальной деструкцией и периваскулярными геморрагиями возникали у кроликов и коз в остром периоде после

локального облучения протонами в дозах 200—400 Гр [41]. В этих исследованиях была показана зависимость развивающихся структурных изменений тканей нервной системы от поглощенной дозы протонов, а также более раннее развитие морфологических изменений с увеличением дозы. В экспериментах на обезьянах, облучаемых пучком протонов, доза 50 Гр была признана толерантной по отношению к нервной ткани, тогда как доза 100 Гр через 1,5—2 мес после облучения приводила к некрозу облученных участков мозга [42]. Следует отметить, что пучки высокоэнергетических протонов в настоящее время успешно используются и в нашей стране для лечения опухолей гипофиза и других локализаций. Из 6000 больных во всем мире 1/3 получила протонное облучение на медицинских пучках ускорителей в Москве, Дубне и Ленинграде [43].

Несколько иное направление получили первые исследования биологического действия протонов в нашей стране. Основной задачей этих исследований, наравне с радиологическими задачами, являлось изучение эффективности новых видов излучений с целью выяснения опасности воздействия космического излучения. Однократное и фракционированное облучение собак протонами с энергией 510 МэВ в дозах 2,5—7,0 Гр приводило к развитию глубоких дистрофических изменений различных отделов головного мозга [44]. Развивающиеся нарушения имели близкое сходство с изменениями, возникающими после рентгеновского или γ -облучения. Вместе с тем у собак развивались субарахноидальные кровоизлияния, очаговые некрозы вещества мозга, которые обычно не встречались после воздействия стандартного излучения. Важно, что изменения центральной нервной системы (ЦНС), развивающиеся после многократного облучения протонами, были выражены в большей степени, чем в случае однократного воздействия излучения в тех же дозах. На более выраженные признаки геморрагического диатеза в остром периоде лучевого поражения протонами с энергией 126 и 510 МэВ при однократном и многократном облучении собак (2,5—6,7 Гр) указывают авторы [45], тогда как другие исследователи приходят к выводу о полной тождественности дистрофических изменений нервных и глиальных клеток в остром периоде лучевой болезни у животных, облученных протонами с энергией 126 и 660 МэВ [46]. В клинических условиях показана одинаковая поражаемость серого и белого вещества головного мозга в зоне облучения [47].

Предпринимались также попытки оценить количество погибших нервных клеток в результате воздействия тяжелых заряженных частиц. При изучении структурных повреждений нейронов коры головного мозга, клеток сетчатой оболочки глаза и других тканей у карманчиковых мышей, облученных ионами неона (^{20}Ne) с энергией 400 МэВ/нуклон в дозах 0,1, 1,0 и 10,0 Гр, через 2—3 нед выявлены некротические изменения нейронов, количество которых достигало максимального уровня спустя 4—5 нед после облучения и составляло около 0,0005, 0,03 и 0,04 % общего количества клеток,

соответственно дозам облучения [48]. При дозе ионов неона 10 Гр через 28—42 сут установлены структурные изменения сетчатой оболочки глаза, являющейся периферическим анализатором ЦНС. Учитывая изменения в различных органах и тканях организма экспериментальных животных, авторы приходят к выводу о том, что доза космического излучения с аналогичными характеристиками, которая может привести к опасным последствиям, превышает 0,1 Гр. Однако это зависит от межвидовой и индивидуальной радиочувствительности животных. В опытах на земноводных, с облучением головы ионами неона, структурные изменения сетчатки обнаружены и при дозах ниже указанного уровня, в то время как после воздействия рентгеновского излучения или ионов гелия в дозе 0,5 Гр такие повреждения сетчатки не выявлены [49]. На этом основании полагают, что попадание одной тяжелой частицы на сетчатую оболочку глаза способно привести к ее повреждению. К такому выводу пришли исследователи, изучавшие с помощью световой и электронной микроскопии повреждения мозга у *Drosophila melanogaster*, облученных пучком ионов аргона (^{40}Ar) с энергией 4,8 МэВ/нуклон при переносе ионизирующих частиц от $6 \cdot 10^4$ до $8 \cdot 10^7$ част./см² [50]. Через 35 сут после облучения с более высокой интенсивностью пучка обнаружены обширная фрагментация ткани и кисты, возникшие на месте гибели ткани. При низкой интенсивности пучка заряженных частиц порядка одной частицы на две клетки и одной частицы на 90 клеток отмечалось набухание цитоплазмы нейронов и фрагментация мембран. Предполагается, что единственная ТЗЧ может вызвать повреждение одной или нескольких нервных клеток.

Изучение светочувствительных элементов сетчатой оболочки у обезьян *Macaca mulatta*, локально облученных ионами кислорода с энергией 250 МэВ/нуклон в области кривой ионизации Брэгга соответственно ее пику, выявило развитие ишемических некрозов, нарушение проницаемости, сопровождающееся застойными явлениями [51]. Коэффициент ОБЭ ионов кислорода по критерию образования в сетчатке очагов ишемии равен 10.

Исследование мозга кроликов на протяжении 5 лет после облучения γ -излучением ^{60}Co (ЛПЭ-0,3 кэВ/мкм), ионами аргона (ЛПЭ-90 кэВ/мкм) и ионами неона (ЛПЭ-35 кэВ/мкм) выявило отчетливую зависимость развития некрозов и дегенеративных изменений нервной ткани от дозы и ЛПЭ излучений [52]. Относительная биологическая эффективность ТЗЧ зависит также от расположения облучаемого объекта по отношению к кривой ионизации Брэгга. В частности, если в случае однократного облучения экспериментальных животных ускоренными ионами неона и углерода, полученными в области плато кривой, значения коэффициентов ОБЭ составляли 1,46 и 1,45 соответственно, то при облучении в пике Брэгга коэффициенты ОБЭ были равны 1,86 и 1,48. При ежесуточном четырехкратном облучении ионами углерода и неона, полученными на плато кривой, коэффициенты ОБЭ были равны 1,31 и 1,8, а для тех

же частиц, полученных в пике Брэгга, коэффициенты ОБЭ составляли 1,95 и 2,18 соответственно [53].

С целью выяснения количественных закономерностей поражающего действия ускоренных заряженных частиц высоких энергий на ткани и клетки головного мозга нами проведены экспериментальные исследования на синхрофазотроне ЛВЭ ОИЯИ с облучением животных относительно небольшими дозами ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и протонов с энергией 9 ГэВ, а также малыми потоками и низкими дозами ускоренных ионов углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон и 320 МэВ/нуклон [54—57]. Анализ степени тяжести дистрофических изменений нейронов коры головного мозга крыс свидетельствует о высокой радиочувствительности ЦНС млекопитающих. Тяжесть структурных нейрональных изменений отчетливо нарастает с увеличением дозы излучений и длительности постлучевого периода (табл. 2). Протоны и ионы гелия релятивистских энергий

Таблица 2. Количество дистрофически измененных нейронов наружного зернистого слоя сенсомоторной коры больших полушарий головного мозга у крыс в различные сроки после облучения [54]

Вид и энергия излучения	Доза, Гр	Количество дистрофически измененных нейронов, %		
		1 мес	3 мес	6 мес
Протоны, 9 ГэВ	0,5	9,7±1,3	14,5±0,6	27,8±1,6
	1,0	16,2±2,5	20,4±2,2	35,6±1,5
	2,0	19,9±2,2	25,1±6,7	39,3±1,3
	4,0	26,8±3,2	30,5±2,5	45,0±1,2
Ионы гелия, 4 ГэВ/нуклон	0,5	9,4±1,3	12,6±1,9	21,8±0,9
	1,0	12,3±1,3	16,9±1,6	27,5±1,0
	2,0	19,2±2,2	24,1±2,2	34,6±0,6
	4,0	22,3±2,2	29,6±1,9	40,5±0,5
γ-Излучение ⁶⁰ Со	1,0	3,5±1,6	4,2±1,3	13,0±2,2
	2,0	5,4±5,4	6,1±2,2	18,0±3,8
	4,0	10,8±2,2	11,9±1,6	26,5±4,2
	6,0	18,1±2,5	20,6±1,6	30,4±2,8
Необлученные животные	—	2,0±0,6	2,3±0,6	1,7±0,6

обладают более высокой повреждающей способностью по отношению к стандартному излучению. Доза протонов и ионов гелия 1,0 Гр вызывала развитие дистрофических изменений нейронов (в том числе и необратимых) примерно у такого же количества нейроцитов, как доза γ-излучения 6,0 Гр. При этом развитие структурных изме-

нений происходит более интенсивно. Характерно, что у необлученных животных количество дистрофически измененных клеток остается достаточно постоянным на протяжении всего периода наблюдения. Нарастание числа дистрофически измененных клеток во времени происходит за счет снижения количества неизменных нейронов. Если сделать предположение о постоянной удельной скорости (v) снижения количества неизменных нейронов, то количество их должно определяться выражением: $S(t) = k + (100 - k) \exp(-vt)$, где $S(t)$ — число неизменных клеток (%) у облученных животных в момент времени t ; v — скорость уменьшения количества неизменных нейронов; k — число нейронов, резистентных к лучевому повреждению (%) [81]. Аппроксимация данного уравнения методом наименьших квадратов после воздействия излучений не описывается данным уравнением. Это свидетельствует о наличии нескольких этапов в развитии повреждений ЦНС, которые могут быть связаны как с прямым действием радиации на нейроны, так и с изменениями сосудистого характера [59]. В патогенезе структурных изменений ЦНС в отдаленные сроки после воздействия ионизирующих излучений определенную роль играют также нарушения аутоиммунных процессов, подтверждением чего является большое сходство клинической картины и патогенеза лучевых поражений ЦНС с демиелинизирующими процессами другой этиологии [60].

Количественный анализ структурных изменений нейронов ЦНС выявил нарушения, обусловленные переносом ядер углерода с энергией 320 МэВ/нуклон $1 \cdot 10^4 \text{ част./см}^2$ (ЛПЭ-12,0 кэВ/мкм). При этом количество дистрофически измененных нейронов в $1,5-2$ раза превышало число таких клеток у необлученных животных. Отмечались также изменения профилейных полей цитоплазмы и ядер, а также ядерно-цитоплазматического отношения [55]. Спустя $3-6$ мес после облучения лабораторных животных изменения нейронов приобретали очаговый характер, выявлялись очаги клеточного запустения. Важно отметить, что воздействие γ -излучения в дозе $1,0 \text{ Гр}$ приводило к развитию менее выраженных структурных изменений со стороны нейронов по сравнению с ионами углерода $1 \cdot 10^4 \text{ част./см}^2$. Это согласуется с результатами сравнительного анализа структурных изменений нейронов, вызванных равными дозами ионов углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон и γ -излучения, свидетельствующего о том, что дозы стандартного излучения менее $1,0 \text{ Гр}$ фактически не приводят к возникновению деструктивных изменений в нейронах [56]. В этих исследованиях проявлялось отчетливое нарастание степени тяжести морфологических изменений ЦНС с увеличением дозы излучений. С удлинением постлучевого периода структурные изменения нейронов прогрессируют, и в результате гибели части клеток происходит реорганизация коры мозга. Подобные изменения нейронов в случае воздействия γ -излучения развиваются начиная с дозы $1,0 \text{ Гр}$ и выше. Приведенные данные являются подтверждением более высокой биологической эффектив-

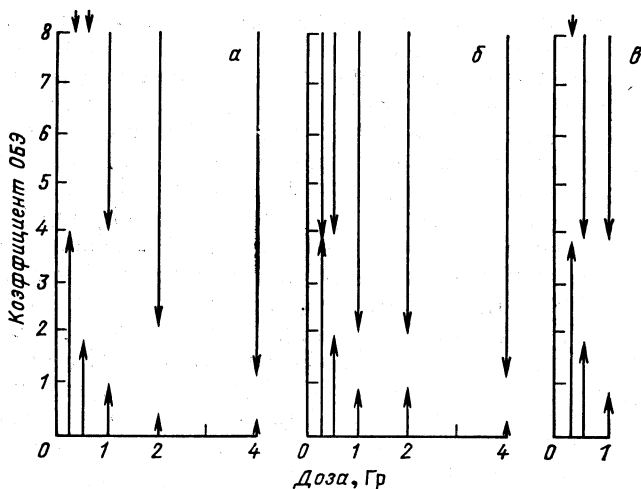


Рис. 3. Дозовая зависимость коэффициентов ОБЭ ионов углерода с энергией 4 ГэВ/нуклон по сравнению с γ -квантами ^{137}Cs по результатам измерения числа неповрежденных клеток (а) и нейронов с дистрофическими изменениями (б) в коре головного мозга крыс. Стрелками обозначены границы интервала при 95%-ном уровне статистически достоверных коэффициентов ОБЭ (OBЭ_{min} — OBЭ_{max}). Вертикальные линии соответствуют областям недостоверных значений ОБЭ (расчеты проведены О. А. Смирновой)

ности ионов углерода. На рис. 3 показана зависимость коэффициентов ОБЭ ионов углерода от дозы, рассчитанных непараметрическим методом [61]. В качестве тестов радиобиологических повреждений использовано число неизмененных нейронов (а) и число дистрофически измененных клеток (б) у крыс через 1 мес после облучения. Полученные зависимости коэффициентов ОБЭ близки друг к другу. При увеличении дозы ионов углерода от 0,25 до 4,0 Гр значения коэффициентов ОБЭ уменьшались от 8—16 до 1,5.

Таким образом, результаты проведенных исследований влияния ТЗЧ на центральную нервную систему экспериментальных животных, с одной стороны, подтверждают общие закономерности радиационных поражений тканей организма, а с другой стороны, обнаруживают некоторые важные особенности биологического действия ТЗЧ. В частности, степень тяжести структурных изменений нейронов коры головного мозга возрастает не только с увеличением дозы излучений и их ЛПЭ, но и длительности постлучевого периода. Возникающие изменения более интенсивно прогрессируют после воздействия ускоренных заряженных частиц, а коэффициенты их ОБЭ колеблются в широких пределах в зависимости от дозы и длительности периода, прошедшего после воздействия излучений. Иначе говоря, отсутствие выраженных морфологических изменений в тканях головного мозга млекопитающих в остром периоде лучевого

поражения не означает, что воздействие излучения прошло без последствий. Максимум проявлений структурных изменений со стороны нейронов ЦНС обнаруживается спустя примерно 4 нед после облучения.

Несомненный интерес представляет чрезвычайно высокая эффективность малых потоков ускоренных заряженных частиц при действии на нейроны головного мозга. При этом количество дистрофически измененных нейронов увеличивалось в 2,5 раза по сравнению с необлученными животными. Во время полетов космических кораблей системы «Apollo» шлемы космонавтов были использованы в качестве детекторов тяжелых ядер космического излучения [62]. Перенос ядер группы железа составлял 0,56—1,55 част./см². Проведенные на этом основании расчеты показали, что при длительности космического полета 2 года в тканях головного мозга может погибнуть от 40 до 1600 клеток на миллион нейронов. Можно предположить, что такая потеря клеток не повлечет за собой существенных функциональных нарушений ЦНС. Однако для высокоспециализированных структурных образований мозга (ядер продолговатого мозга, гипоталамуса, зрительного анализатора и др.) потери даже относительно небольшого количества клеток могут привести к определенным последствиям.

Особенности формирования помутнений хрусталика у экспериментальных животных. Помутнения хрусталика у человека и экспериментальных животных в результате контакта с проникающими излучениями относятся к последствиям воздействия радиации склеротического характера. Полагают, что лучевые катаракты развиваются в результате прямого действия излучений на эпителий хрусталика, однако зрелая катаракта формируется лишь после облучения всего хрусталика или его периферической части [63]. Помутнение хрусталика развивается вследствие нарушения физико-химических и ферментативных процессов, обусловленных воздействием физических или химических факторов, или же возрастными изменениями клеточного метаболизма. Старческая катаракта является самой частой патологией органа зрения.

Изучению лучевых помутнений хрусталика у человека и лабораторных животных посвящены многочисленные исследования, которые позволили прийти к заключению о том, что катарактогенная доза для человека после однократного внешнего воздействия редкоизирующих излучений находится в пределах от 2,0 до 4,0 Гр [64, 65]. У лабораторных животных помутнения хрусталика могут развиваться при значительно более низких дозах ионизирующих излучений. Следует отметить, что изучение катарактогенной эффективности различных видов проникающих излучений не выявило каких-либо качественных особенностей развития помутнений хрусталика у животных разных видов [66, 67]. Количественные различия касаются динамики формирования и частоты помутнений хрусталика. В равной мере это относится и к ускоренным заряженным частицам релятивист-

ских энергий. До проведения исследований, основные результаты которых представлены ниже, в зарубежной литературе было опубликовано одно сообщение по проблеме изучения катарактогенной активности протонов с энергией 3 ГэВ [16]. Между тем сведения такого характера необходимы для разработки подходов и принципов нормирования радиационных воздействий.

Исследования катарактогенного действия ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и протонов 9 ГэВ проведены на мышах линии F_1 ($CBA \times C_{57}BL_6$). В экспериментах использовано более 1000 животных обоего пола. Результаты проведенных исследований показали, что у мышей, облученных ионами гелия и протонами с энергией

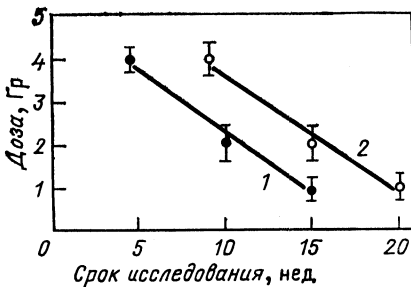


Рис. 4. Зависимость длительности латентного периода образования помутнений хрусталика (нед) от дозы ионов гелия (1) и γ -излучения (2)

9 ГэВ в широком диапазоне доз, возникали помутнения хрусталика, аналогично опытам с облучением животных протонами более низких энергий или γ -квантами [68]. Однако сроки появления видимых изменений в хрусталике существенно сокращались. В частности, после облучения животных протонами и ионами гелия в дозах 4,0—5,0 Гр первые точечные помутнения хрусталика обнаруживались через 4 нед, а в дозах 1,0 и 2,0 Гр — через 8 нед после облучения, тогда как у мышей, облученных γ -квантами в дозах 4,0 и 6,0 Гр, первые помутнения хрусталика отмечались через 8 нед, а в дозах 1,0 и 2,0 Гр — через 10 нед после лучевого воздействия. Зависимость длительности латентного периода от дозы излучений показана на рис. 4. У необлученных животных первые старческие помутнения хрусталика возникали спустя 20 нед от начала эксперимента. Частота помутнений хрусталика является функцией времени, прошедшего после облучения животных, и дозы. Зависимость время — эффект имеет линейный характер и описывается уравнением прямой: $N = a + bt$, где N — частота помутнений хрусталика, %; t — время, прошедшее после облучения, нед; a и b — коэффициенты прямой. Коэффициент a соответствует частоте помутнений хрусталика у контрольных животных, коэффициент b — изменению частоты помутнений хрусталика за 1 нед у облученных мышей. В табл. 3 представлены значения коэффициента b для ионов гелия и γ -квантов.

Таблица 3. Значения коэффициента b для разных доз ионов гелия и γ -излучения

Доза, Гр	Коэффициент b		Отношение b -ионов гелия к b γ -квантов
	Ионы гелия	γ -Кванты	
1,0	1,83	1,46	1,25
2,0	3,25	1,55	2,09
4,0	5,20	2,12	2,45

Полученные значения коэффициента b для ионов гелия и γ -излучения, а также отношение этих величин свидетельствуют о том, что интенсивность образования помутнений хрусталика после воздействия ионов гелия значительно выше, чем в случае γ -облучения, и в обоих случаях она возрастает с увеличением дозы.

Зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы заряженных частиц имеет линейный характер до уровня 2,0 Гр (рис. 5). Далее кривая этой зависимости выходит на плато. После воздействия γ -излучения аналогичный выход кривой на плато происходит при дозах более 4,0 Гр. Это также указывает на более высокую эффективность ускоренных заряженных частиц по сравнению с γ -квантами. На основании проведенных расчетов коэффициенты ОБЭ протонов составляли 1,3, 1,9 и 2,4, а ионов гелия — 1,2, 2,2 и 2,6 через 20, 30 и 40 нед после воздействия излучений [69, 70]. Такого

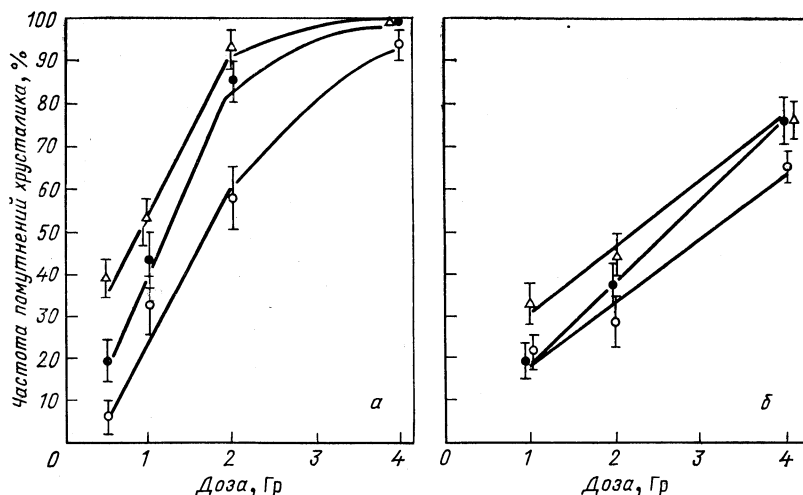


Рис. 5. Зависимость частоты помутнений хрусталика у мышей от дозы ионов гелия (а) и γ -излучения (б) через 20 (○), 30 (●) и 40 (△) нед после облучения

же порядка значения коэффициентов ОБЭ получены ранее для протонов с энергией 3 ГэВ [16], тогда как ОБЭ ионов аргона (^{40}Ar) с энергией 570 МэВ/нуклон по цитологическим изменениям эпителия хрусталика у крыс составляет 6—10 [71], что может быть связано с более высокой ЛПЭ этих частиц [74]. В экспериментах на кроликах, облучаемых ионами неона (^{20}Ne), показано, что развитие катаракты в течение первого года после облучения является реакцией, зависимой от возраста животного [72]. Обращает внимание также резкое возрастание коэффициентов ОБЭ при низких дозах ТЗЧ. На основе данных, полученных на мышах, однократно и фракционированно облученных ионами углерода (^{12}C), коэффициенты ОБЭ были равны 5, 3 и 1—2 соответственно диапазону доз от 0,05 до 0,9 Гр [72], а в случае облучения животных ионами аргона (^{40}Ar) в дозе 0,05 Гр коэффициент ОБЭ достигал 40 [73]. Фракционирование дозы ТЗЧ не только не снижает их повреждающего действия, но вызывает зависимое от дозы сокращение длительности латентного периода нарушения прозрачности хрусталика.

Канцерогенное действие излучений. Экспериментальные исследования канцерогенной активности ионизирующих излучений позволяют получить наиболее полное представление о зависимости опухолевых эффектов от различных эндо- и экзогенных факторов. Эта проблема имеет чрезвычайно важное практическое и общепрофилактическое значение. С одной стороны, все живые организмы, в том числе и человек, подвержены в земных условиях постоянному воздействию малых уровней радиации за счет естественного фона, а также искусственных источников излучения. С другой стороны, материалы о лучевом канцерогенезе являются основой для нормирования радиационных воздействий и оценки риска развития последствий лучевого воздействия на человека в условиях профессиональной деятельности или чрезвычайных ситуаций.

Полагают, что фоновое облучение и воздействие ионизирующих излучений в результате медицинских процедур предопределяет 1 % естественной смертности людей от злокачественных новообразований всех локализаций [75], а лейкозов, опухолей легких и костей — 2,8; 3,0 и 3,7 % соответственно [76]. Вместе с тем этиологическая роль излучений в развитии опухолевых заболеваний у человека и животных в настоящее время не вызывает сомнения. Увеличение частоты новообразований и сокращение сроков их развития, по мнению ряда исследователей, являются основной причиной сокращения продолжительности жизни млекопитающих после воздействия нелетальных доз ионизирующих излучений.

По проблеме лучевого канцерогенеза к настоящему времени опубликовано большое количество эпидемиологических и экспериментальных данных, однако многие вопросы лучевого канцерогенеза могут быть изучены только в эксперименте на лабораторных животных. Имеющиеся материалы свидетельствуют о том, что опухоли у человека и животных вызываются всеми видами ионизирующих

излучений и могут возникать практически во всех органах и тканях. В связи с этим важное значение приобретает выяснение количественных закономерностей канцерогенеза, обусловленных воздействием различных видов проникающих излучений.

Проведенные нами сравнительные исследования канцерогенной эффективности протонов с энергией 9 ГэВ, ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и γ -излучения ^{60}Co установили высокие бластомогенные свойства использованных излучений. На протяжении жизни у каждого животного развилась одна или несколько опухолей. В табл. 4

Таблица 4. Частота новообразований молочных желез и средние сроки их обнаружения у крыс, облученных ускоренными заряженными частицами и γ -квантами

Вид и энергия излучения	Доза, Гр	Эффективное число крыс	Общая частота опухолей, %	Средние сроки обнаружения опухолей, сут
Необлученные животные	—	100	19,0 \pm 3,9	616,0 \pm 180,0
		29*	24,1 \pm 7,9	523,3 \pm 159,0
γ -Излучение ^{60}Co	1,0	54	24,1 \pm 5,8	565,6 \pm 183,7
	2,0	46	39,1 \pm 7,2	576,7 \pm 112,8
	4,0	71	42,3 \pm 5,9	472,8 \pm 121,3
Ионы гелия, 4 ГэВ/нуклон	0,25	22	31,8 \pm 9,9	572,1 \pm 61,0
	0,50	33	33,3 \pm 8,1	559,1 \pm 141,6
	1,0	31	38,7 \pm 8,7	560,4 \pm 152,7
	2,0	32	46,9 \pm 8,8	511,8 \pm 82,8
	4,0	32	50,0 \pm 8,8	472,1 \pm 164,9
Протоны, 9 ГэВ*	0,5	52	36,5 \pm 6,7	492,3 \pm 134,7
	1,0	51	52,9 \pm 7,0	460,5 \pm 153,7
	2,0	50	68,0 \pm 6,6	454,5 \pm 121,1
	4,0	46	58,7 \pm 7,3	373,2 \pm 75,1

* Здесь и далее крысы линии Wistar, в других экспериментах белые беспородные крысы-самки.

показана частота новообразований молочных желез у крыс и сроки их обнаружения. Анализ полученных результатов выявил зависимое от дозы излучений ускорение процесса опухолей трансформации. В частности, новообразования молочных желез после воздействия излучений развивались на 100—150 сут раньше, чем спонтанные опухоли молочных желез. В равной мере это относится к новообразованиям других локализаций и лейкозам. Характерно, что пик частоты новообразований различных локализаций у необлученных животных приходится на последнюю четверть жизни, а у облученных крыс — на ее середину. У значительной части животных со злокачественными опухолями, лейкозами, аденомами гипофиза и др.

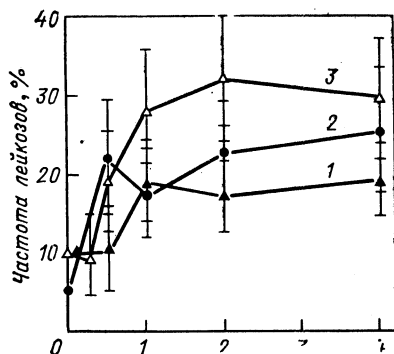


Рис. 6. Частота заболеваний крови у крыс, облученных γ -квантами (1), протонами с энергией 9 ГэВ (2) и ионами гелия (3)

в результате такого сдвига происходит сокращение средней продолжительности жизни. Остается дискуссионным вопрос, происходит этот сдвиг за счет преждевременного старения облученного организма или же развитие злокачественных опухолей приводит к сокращению продолжительности жизни.

У части животных развивались лейкозы. Зависимость их частоты от дозы облучения различна для разных типов лейкозов. У крыс лейкозы протекают преимущественно по лимфобластическому типу. У необлученных беспородных крыс-самок, наблюдавшихся до конца жизни, частота лейкозов достигала $(10,1 \pm 3,0)$ %. Зависимость частоты возникновения лейкозов от дозы в большей степени проявлялась у животных, облученных ионами гелия (рис. 6), и составляла от 9,1 % при дозе 0,25 Гр до 30,0 % после облучения в дозе 4,0 Гр. Причем при дозах ионов гелия 1,0; 2,0 и 4,0 Гр частота лейкозов фактически оставалась на одном уровне (28,6; 32,3 и 30,0 %). Доза ионов гелия 0,25 Гр не вызывала увеличения частоты заболеваний крови, тогда как при дозе 0,5 гр частота лейкозов увеличивалась в 2 раза. Дозы такого же порядка приводят к удвоению частоты лейкозов у людей. Эти оценки предполагают линейный характер зависимости доза — эффект для лейкозов и отсутствие пороговой дозы [77]. Характерно, что у необлученных крыс линии Wistar количество лейкозов было в 2 раза меньше, чем у беспородных животных того же пола и возраста, а у крыс этой линии, облученных протонами, при всех дозах облучения частота лейкозов оставалась постоянной (21,6—25,6 %).

Воздействие излучений приводит к увеличению частоты образования аденом гипофиза. Тест на положительную тенденцию [78] с высокой степенью значимости подтверждает возрастание бластоогенного эффекта в гипофизе с дозой излучений. Наиболее высокой частоты образования аденомы гипофиза достигали после воздействия ионов гелия в дозе 0,5 Гр $(60,4 \pm 8,9)$ % [у необлученных беспородных животных $(20,2 \pm 4,4)$ %].

Среди новообразований других локализаций следует отметить высокую частоту опухолей других желез внутренней секреции: щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников, яичников, а также матки и других органов, мягких тканей и кожных покровов, которые у необлученных животных бывают редко или практически

не встречаются. Это позволяет говорить о расширении спектра новообразований, индуцированных ионизирующими излучениями.

В радиобиологической практике для оценки канцерогенного риска используются расчеты относительной частоты развития опухолей на единицу дозы излучения, на животное и т. д. Экспериментальные данные показывают, что с увеличением дозы излучений происходит снижение относительной частоты новообразований молочной железы на единицу дозы, увеличение среднего числа новообразований на одно животное, превышение частоты образования опухолей в опыте над контролем (табл. 5). Аналогичные закономерности характерны для опухолей различных локализаций. Однако

Т а б л и ц а 5. Оценка риска развития новообразований молочных желез у облученных крыс

Вид и энергия излучения	Доза, Гр	Относительная частота развития опухолей на единицу дозы, %/Гр	Среднее число опухолей на одно животное в группе	Среднее число опухолей на одно животное в группе с опухолями	Превышение частоты опухолей, %
γ-кванты ⁶⁰ Со	1,0	8,9	0,28	1,15	8,9
	2,0	13,5	0,46	1,17	26,5
	4,0	7,7	0,59	1,40	30,7
Протоны, 9 ГэВ	0,5	24,6	0,40	1,10	12,3
	1,0	34,9	0,67	1,26	34,9
	2,0	27,9	1,26	1,85	55,8
	4,0	10,8	0,80	1,37	43,0
Ионы гелия, 4 ГэВ/нуклон	0,25	84,4	0,40	1,12	21,1
	0,50	27,0	0,36	1,20	13,5
	1,0	20,0	0,42	1,18	20,0
	2,0	15,2	0,62	1,43	30,3
	4,0	9,5	0,59	1,19	38,0
Необлученные животные	—	—	0,17 0,55	1,05 1,12	— —

описание зависимости доза—эффект прямой линейной функцией является чрезмерным упрощением, которое может привести к завышению действительного уровня канцерогенного риска, обусловленного редкоионизирующими излучениями в малых дозах, тогда как для излучений с высокими ЛПЭ риск может оказаться недооцененным [79]. Чтобы избежать подобных флуктуаций в оценках риска возникновения опухолей после воздействия излучений, была пред-

принята попытка аппроксимировать зависимость доза — эффект на примере опухолей молочной железы с помощью нелинейной логнормальной зависимости (табл. 6). Так как для такой зависимости не может существовать единого коэффициента, в качестве критерия использована единица «доза риска», т. е. доза, обуславливающая определенный риск возникновения опухоли.

Таблица 6. Оценка риска развития новообразований молочных желез у крыс, облученных протонами и ионами гелия релятивистских энергий по логнормальной зависимости доза — эффект

Вид и энергия излучения	Доза риска, отн. ед.			
	R^2	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
γ -Кванты ^{60}Co	0,99	0,25	0,19	0,15
Ионы гелия, 4 ГэВ/нуклон	0,81	0,014	0,007	0,004
Протоны, 9 ГэВ	0,41	0,017	0,010	0,006

Риск смерти от рака, индуцированного излучением принято выражать как число смертей на количество человеко-рад, т. е. 1×10^{-4} человеко-рад или 1 случай на 10 000 человек, каждый из которых облучен в дозе 0,01 Гр. В частности, риск смерти от рака легкого, желудка, молочной железы и других локализаций в период с 1975 по 1978 гг. в Нагасаки и Хиросиме составил $4,4 \cdot 10^{-4}$ человеко-рад у мужчин и $3,0 \cdot 10^{-4}$ человеко-рад у женщин [80].

Расчеты, проведенные на основе наших экспериментов, показали, что риск возникновения опухоли молочных желез от однократного γ -облучения животных, равный 10^{-4} за всю продолжительность жизни, вызывается дозой 0,25 Гр, а риски $2 \cdot 10^{-5}$ и 10^{-6} дозами 0,19 и 0,15 Гр соответственно. Такие уровни риска обусловлены протонами и ионами гелия в значительно меньших дозах. Если принять в качестве приемлемого канцерогенный риск, равный 10^{-4} за всю продолжительность жизни, то допустимой дозой облучения ускоренными ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон можно считать дозу 0,014 Гр, протонами 9 ГэВ — 0,017 Гр, а γ -квантами ^{60}Co — 0,25 Гр (МКРЗ принят коэффициент риска для опухолей молочной железы у человека $660 \cdot 10^{-6} \cdot 1$ Гр/год).

Полученные оценки риска свидетельствуют, таким образом, о более высокой биологической эффективности ионов гелия и протонов релятивистских энергий, оцениваемой по их способности индуцировать новообразования у экспериментальных животных.

В основе опухолеиндуцирующего действия излучений, как известно, лежат изменения молекулы ДНК и репаративных систем клетки. Кривая зависимости доза — эффект, полученная на экспериментальной модели радиационной трансформации клеток, имеет характерный

вид с отчетливо выраженным максимумом и выходом на плато в области доз 1,0—3,0 Гр. С ростом ЛПЭ излучений трансформирующая активность излучений увеличивается подобно нарастанию частоты хромосомных aberrаций или клеточной гибели [81]. Фактически такой же характер зависимости эффекта от дозы заряженных частиц показан в наших исследованиях. Однако в экспериментах на лабораторных животных не всегда удается воспроизвести отчетливую зависимость доза — эффект. По-видимому, это связано с невозможностью накопить в достаточном количестве опухоли одного типа. Поэтому для описания характера зависимости доза — эффект используют три основные модели: линейную, линейно-квадратическую или квадратическую [82]. Сложную форму кривых зависимости эффекта от дозы при этом объясняют результатом двух независимых явлений, связанных с дозой: вероятностью опухолевой трансформации клеток, возрастающей с увеличением дозы, и вероятностью выживания трансформированных клеток, убывающей как функция дозы. При воздействии излучений с высокими ЛПЭ риск развития отдаленных последствий выше, чем после облучения электромагнитным излучением. Для многих опухолевых систем не существует четко определенной зависимости между максимальным значением кривой доза — эффект и качеством излучения. Эффективность излучений с высокими ЛПЭ в большей степени проявляется при более низких дозах и мало зависит от мощности дозы [77].

Следует отметить, что вопросы канцерогенеза ускоренных заряженных частиц различных энергий изучены крайне недостаточно. Исследования канцерогенной эффективности протонов высоких энергий в целом не выявили каких-либо особенностей трансформирующего влияния по сравнению со стандартным излучением [83 — 87]. Вместе с тем более чем двадцатилетнее наблюдение над обезьянами, облученными протонами в широком диапазоне доз и энергий, а также рентгеновскими лучами и электронами позволило прийти к заключению о зависимости частоты новообразований от дозы и ЛПЭ и излучений [88]. Установлено, что доза протонов с энергией 55 МэВ, удваивающая частоту опухолей, равна 2,45 Гр. Однако радиочувствительность тканей организма колеблется в широких пределах, а значит, и дозы, удваивающие количество опухолей тех или иных тканей и органов, должны быть различными. В частности, доза протонов с энергией 120 МэВ, удваивающая частоту лейкозов у крыс, составляет 0,5 Гр [84], тогда как для других систем такая закономерность не прослеживается. Особенностью исследования [89] является также значительное количество опухолей мозга у экспериментальных животных, которые редко встречаются при внешнем воздействии излучений и у необлученных животных.

При защите от радиации в Космосе исходят из того, что основным источником излучений являются протоны высоких энергий, ОБЭ которых равна или близка к единице. Результаты изучения канцерогенной активности ионов ${}^4\text{Ne}$, ${}^{12}\text{C}$, ${}^{20}\text{Ne}$, ${}^{26}\text{Fe}$ и ${}^{40}\text{Ar}$ с ЛПЭ соответ-

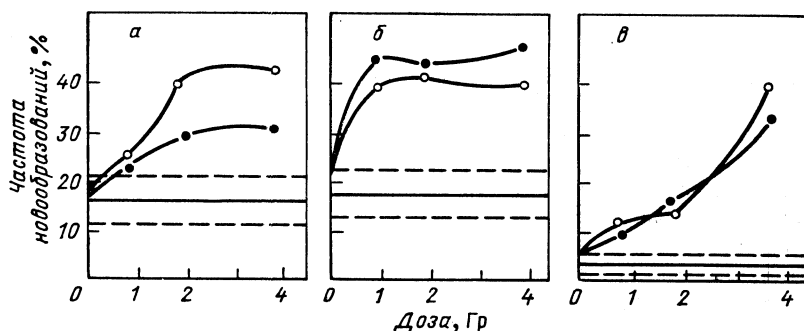


Рис. 7. Зависимость частоты новообразований молочных желез (а), щитовидной железы (б) и яичников (в) от дозы протонов с энергией 645 МэВ (●) и γ -квантов ^{60}Co (○), а также у необлученных животных (—)

ственно 1, 80, 150, 180 и 650 кэВ/мкм на основании индукции опухолей гардеровой железы у мышей указывают на общую тенденцию возрастания канцерогенного эффекта с увеличением ЛПЭ излучений. Наибольшая частота и множественность опухолей отмечались после облучения животных ионами железа [90]. Полагают, что коэффициент ОБЭ ионов железа по показателю индукции опухолей может достигать 20 [91].

Результаты экспериментов с облучением животных протонами 9 ГэВ, ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и γ -квантами ^{60}Co показывают, что все они приводят к повышению частоты онкологических заболеваний различных локализаций, сокращению сроков их развития, расширению гистологического спектра новообразований, сокращению средней продолжительности жизни животных. Однако сопоставление полученных данных с результатами изучения канцерогенной активности γ -излучения позволяет говорить о более высокой эффективности ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий. Установлено несколько разновидностей кривых зависимости частоты новообразований разных локализаций от дозы излучений (рис. 7). Для опухолей молочной железы и аденом гипофиза характерна асимметричная S-образная кривая, аппроксимирующаяся с помощью логнормального распределения. Для доз выше 2 Гр кривая этой зависимости выходит на плато, частота новообразований в области которого достигает 30—40 %.

Для опухолей надпочечников, щитовидной железы частота новообразований в интервале использованных доз остается фактически на одном уровне. Это позволяет предположить, что для опухолей этих локализаций кривая зависимости доза—эффект уже достигла плато, а возрастающий ее участок расположен в области доз ниже 1 Гр. Наконец, для опухолей яичников характерна зависимость эффекта от дозы, при которой частота опухолей постоянно возрастает. В данном случае плато, если оно существует, должно достигаться

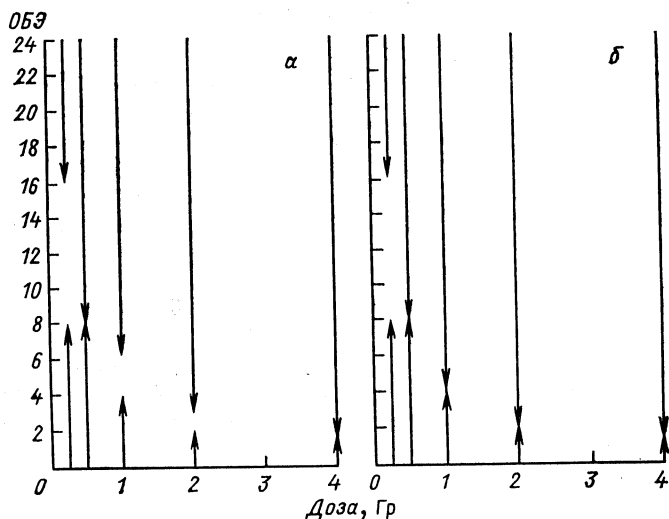


Рис. 8. Зависимость коэффициентов ОБЭ ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон от дозы, полученная по критерию частоты новообразований различных локализаций у крыс через 540 (а), 720 (б) и более (в) суток после облучения

при дозах выше 4 Гр. Однако это справедливо только для протонов и γ -излучения, тогда как для ионов гелия выход кривой зависимости доза — эффект на плато для опухолей яичников отмечается при дозе 2 Гр.

Анализируя представленные кривые, можно прийти к заключению, что все они являются различными участками одной S-образной кривой, в большей или меньшей степени отражающей особенности зависимости доза — эффект для опухолей каждой локализации.

На рис. 8 представлены дозовые зависимости коэффициентов ОБЭ по канцерогенной эффективности ионов гелия по отношению к γ -квантам, рассчитанные непараметрическим методом по критерию образования опухолей различных локализаций к определенному сроку наблюдения [63]. Как можно видеть, для всех сроков исследования коэффициенты ОБЭ ионов гелия уменьшаются с ростом дозы излучения. Так, для $T = 540$ сут $ОБЭ_{max} = 8$ (при $D_b = 0,25$ Гр) и $ОБЭ_{max} = 1$ (при $D_b = 4$ Гр). Интервалы значимых коэффициентов ОБЭ, соответствующих одной и той же дозе ионов гелия и разным срокам постлучевого периода, отличаются друг от друга незначительно. Это может свидетельствовать о том, что динамические характеристики образования опухолей у животных, облученных ионами гелия и γ -квантами, близки друг к другу в интервале сроков наблюдения 500—800 сут после облучения. Близкие значения коэффициентов ОБЭ получены также для протонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материалы проведенных исследований свидетельствуют о более высокой биологической эффективности ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий по отношению к стандартному излучению. Не вызывает сомнения, что особенности взаимодействия релятивистских ядер с биологическими тканями определяют существенные специфические признаки повреждения клеток млекопитающих, характерные для плотноионизирующих излучений, в частности более высокий выход двунитовых разрывов молекулы ДНК или двухударных аберраций. В конечном итоге процессы, протекающие на молекулярном уровне, обуславливают более высокую относительную биологическую эффективность протонов, ионов гелия и углерода, установленную по большинству использованных показателей. На тканевом и организменном уровнях особенности биологического действия заряженных частиц релятивистских энергий проявляются иным количественным выражением патологических проявлений лучевого поражения.

Необходимо отметить, что проблема оценки опасности космического излучения и обеспечения радиационной безопасности при космических полетах не исчерпывается представленными сведениями. Дальнейшее освоение космического пространства, связанное с осуществлением длительных полетов, создание в перспективе поселений на других планетах ставят перед космической радиобиологией новые задачи. Среди них особого внимания заслуживают исследования радиационных нарушений в условиях пространственной и временной неравномерности лучевых воздействий, изучение биологического действия ТЗЧ с учетом значительно более широкого энергетического спектра составляющих космического излучения, а также механизмов биологического действия, моделирующего влияния факторов космического полета нерадиационной природы и т. д. Результаты исследований, полученные на ускорителях заряженных частиц, должны быть подтверждены в условиях космического полета.

Заканчивая изложение материалов по изучению ОБЭ ускоренных заряженных частиц высоких и релятивистских энергий, считаю своим приятным долгом выразить глубокую благодарность директору Объединенного института ядерных исследований и Лаборатории высоких энергий за предоставленную возможность проведения физико-биологических исследований, направленных на решение задач, связанных с обеспечением радиационной безопасности при космических полетах, а также всем тем, кто прямо или косвенно способствовал их выполнению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дудкин В. Е., Ковалев Е. Е., Кузнецов В. Г., Смиренный Л. Н. // Биологическое действие протонов высоких энергий. М.: Атомиздат, 1967. С. 8—21.
2. Miller M. W., Kaufman G. E., Mailli H. D. // Science. 1975. Vol. 187. N 4178. P. 738—739.

3. **Зиновьев Л. П., Иссянский И. Б., Кириллов А. Д. и др.** Возможности использования синхрофазотрона ЛВЭ ОИЯИ для медико-биологических целей. Препринт ОИЯИ № 18-82-65. Дубна, 1982.
4. **Портман А. И.** Исследование дозных полей и спектральных характеристик полей радиационного воздействия на пучках синхрофазотрона ОИЯИ: Автореф. дис. канд. техн. наук. М., 1984.
5. **Попов В. И., Портман А. И., Василев Г.** Вопросы биологического действия и дозиметрии тяжелых заряженных частиц и адронов высоких энергий. Пушино: Изд-во АН СССР, 1984. С. 56—58.
6. **Бонд В.** // Сравнительная клеточная и видовая радиочувствительность/ Под ред. В. Бонда и Т. Сугахары. М.: Атомиздат, 1974. С. 5—17.
7. **Щербова Е. Н.** // Лучевое поражение (острое лучевое поражение, полученное в эксперименте)/ Под ред. Ю. Б. Кудряшова. М.: Изд-во МГУ, 1987. С. 138—148.
8. **Рыжов Н. И., Федоренко Б. С.** Относительная биологическая эффективность протонов и тяжелых ионов. М.: Энергоатомиздат, 1982.
9. **Ярмоненко С. П.** Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1977.
10. **Федоренко Б. С., Парфенов Ю. Д., Баткин Л. К.** вопросу об относительной биологической эффективности ускоренных заряженных частиц по критерию смертности животных. Деп. ВИНТИ 11.10.88 № 7337—В88.
11. **Brown D. A., Saydel H. G., Todd P.** // *Cancer*. 1973. Vol. 32, N 3. P. 541—546.
12. **Hall E. J., Lehnert S.** // *Padiat. Res*. 1973. Vol. 55., N 3. P. 431—436.
13. **Todd P., Schroy C. B., Vosburgh K. G. e.a.** // *Science*. 1971. Vol. 174. P. 1127—1128.
14. **Underbrink A. G., Schrairer L. A., Sparrow A. H.** // *Radiat. Res*. 1973. Vol. 55. N 3. P. 437—446.
15. **Legeay G., Guenet J. L., Tardy-Joubert Ph.** // Intern. Congress of Protection Against Accelerator and Space Radiation. CERN, Geneva, April 26—30, 1971. *Sci. Rept. CERN*. 1971. Vol. 1, N 16. P. 84—99.
16. **Legeay G., Hays C., Drouet J., Bazin J. P.** // *Ibid*. P. 62—79.
17. **Говорун Р. Д., Ворожцова С. В., Герасименко В. Н.** // *Космич. биология и авиакосмич. медиц.* 1982. № 4. С. 64—67.
18. **Ворожцова С. В., Герасименко В. Н., Рыжов Н. И., Савченко Н. Я.** // XV Совецание Постоянно действ. раб. группы соцстран по космич. биол. и медиц. по программе Интеркосмос. Тез. докл. Бухарест, 9—16 мая 1982 г. Бухарест: Министерство здравоохранения Румынии, Бухарест, 1982. С. 24—25.
19. **Рыжов Н. И., Попов В. И., Федоренко Б. С. и др.** // Вопросы биологического действия и дозиметрии тяжелых заряженных частиц и адронов высоких энергий. Пушино: Изд-во АН СССР, 1984. С. 6—21.
20. **Герасименко В. Н., Портман А. И., Буланова М. и др.** // *Радиобиология*. 1987. Т. 27, № 6, С. 743—747.
21. **Ворожцова С. В.** // Биологические эффекты малых доз радиации. М.: МЗ СССР, 1983. С. 35—36.
22. **Risius P. P., Alpen E. L., Connell G. M., McDonald M.** // *Radiat. Res*. 1978. Vol. 74. P. 588.
23. **Кабаченко А. Н., Федоренко Б. С., Портман А. И., Попов В. И.** // XIII Совецание Постоянно действ. раб. группы соцстран по космич. биол. и медиц. по программе Интеркосмос. Дрезден 12—18 мая 1980 г. Тез. докл. Дрезден, 1980. С. 11—12.
24. **Кондратенко В. Г., Ганзенко Л. Ф.** // *Радиобиология*. 1975. Т. 15, № 6. С. 861—865.
25. **Въгленов А., Федоренко Б. С., Кабаченко А. Н.** // *Рентгенология и радиология*. 1986. Т. 25, № 3. С. 63—66 (болг.).
26. **Въгленов А., Федоренко Б., Кабаченко А. и др.** // Тез. XXII Совецания Постоянно действ. раб. группы соцстран по космич. биол. и медиц. Интеркосмос. МА НРБ, Варна, Золотые Пески, 1989. С. 55—56.

27. Федоренко Б. С., Талаш М., Парфенов Ю. Д. // Космич. биол. и авиакосмич. медиц. 1980. Т. 6. С. 81—82.
28. Vranca Ts., Pantev T., Ryzhov N. I., Fedorenko B. S. // Intern. Radiat. Biol. 1985. Vol. 47, N 3. P. 285—290.
29. Минкова М., Пантев Т., Рыжов Н. и др. // Проблемы на рентгенологията и радиобиологията. София, Медиц. Академия, 1986. № 7. С. 30—33.
30. Иванов Б., Буланова М., Говорун Р. и др. // Проблемы на рентгенологията и радиобиологията. София, Медиц. Академия, 1981. № 2. С. 43—48.
31. Бобков В. Г., Демин В. П., Кеирим-Маркус И. Б. и др. // Радиационная безопасность при космических полетах. М.: Атомиздат, 1964. С. 42—59.
32. Корогодин В. И., Красавин Е. А. // Радиобиология. 1982. Т. 22, № 6. С. 727—738.
33. Красавин Е. А. Проблемы ОБЭ и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1989.
34. Невзгодина Л. В., Максимова Е. Н. // Космич. биол. и авиакосмич. медиц. 1982. № 4. С. 67—71.
35. Ковалев Е. Е., Бриль О. Д. // Вопросы биологического действия и дозиметрии тяжелых заряженных частиц и адронов высоких энергий. Пушкино; Изд-во АН СССР, 1984. С. 144—154.
36. Дуба В. В., Мясник М. Н., Питкевич В. А. и др. // Там же. С. 175—186.
37. Malis L. J., Loevinger R., Kruger L., Rose J. E. // Science. 1957. Vol. 126, N 3268. P. 302—303.
38. Larsson B., Leksell L., Rexed B., Sourander P. // Acta Radiol. (Stochh). 1959. Vol. 51. P. 52—64.
39. Leksell L., Larsson B., Andersson B. e.a. // Acta Radiol. (Stockh.), 1960. Vol. 54. P. 251—264.
40. Rexed B., Mair W., Sourander P. e.a. // Acta Radiol. 1960. Vol. 53. P. 289—299.
41. Andersson B., Larsson B., Leksell L. e.a. // Responce of the Nervous System to Ionizing Radiat. N.Y.—Lond.: Acad. Press, 1962. P. 277—296.
42. Kjellberg R. N., Sweet W. H., Preston W. M., Koehler A. M. // Trans. Amer. Neurological Associat. 1962. Vol. 87. P. 216—218.
43. Переслегин И. А., Переслегин О. И., Арутюнова Н. Р., Муфазалов Ф. Ф. // Мед. радиология. 1989. Т. 11. С. 84—87.
44. Бибикова А. Ф., Герасимова Г. К., Даренская Н. Г. и др. // Проблемы радиационной безопасности космических полетов. М.: Атомиздат, 1964. С. 101.
45. Шиходыров В. В., Лебедев Б. И. // Космич. биол. и медицина, 1968. Т. 5. С. 8—11.
46. Гайдамакин Н. А. // Радиобиология. 1970. Т. 10. С. 892—894.
47. Улитовский Д. А., Улитовская И. А. // Журн. невропатол. и психиатрии. 1979. Т. 11. С. 1522—1530.
48. Kraft L. M., Kelley M. A., Johnson J. E. e.a. // Intern. Radiat. Biol. 1979. Vol. 35. N 1, P. 33—61.
49. Malachowski M. J., Tobias C. A., Leith J. T. // Life Sci. and Space Res. Oxford e.a. 1977. Vol. 19. P. 175—181.
50. Miguel J., Herman M. M., Benton E. V., Welch G. // Intern. J. Radiat. Biol. 1976. Vol. 26, N 2, P. 101—124.
51. Bonney C. H., Beckman F. N., Hunter D. M. // Life Sci. and Space Res. COSPAR, Berlin, 1974. Vol. 12. P. 31—42.
52. Cox A. B., Keng P. C., Lee A. C., Lett J. T. // Intern. J. Radiat. Biol. 1982. Vol. 42. N 4. P. 355—367.
53. Leith J. T., McDonald M., Powers-Risius P. e.a. // Radiat. Res. 1982. Vol. 89. N 1. P. 176—193.
54. Карповский А. Л., Федоренко Б. С., Рыжов Н. И., Смирнова О. А. // Биологические эффекты малых доз радиации. М.: МЗ СССР, 1983. С. 39—40.
55. Федоренко Б. С., Кабицына Р. А., Кривицкая Г. Н. и др. // Космич. биол. и авиакосмич. медиц. 1987. № 1. С. 51—54.
56. Кривицкая Г. Н., Деревягин В. И., Кабицына Р. А. и др. // Радиобиология. 1988. Т. 28, № 5. С. 681—685.

57. Вербицкая Л. Б., Федоренко Б. С., Кабицына Р. А. // Космич. биол. и авиакосмич. медиц. 1989. № 6. С. 71—76.
58. Карповский А. Л., Федоренко Б. С., Рыжов Н. И., Смирнова О. А. // Радиобиология. 1981. Т. 21. № 1. С. 384—389.
59. Tkadlecek L., Viklicka S., Karpfel Z. e.a. // General Physiol. and Biophys. 1985. Vol. 4. P. 201—218.
60. Глазунов И. С., Благовещенская В. А., Иванов В. А. и др. // Журн. невропатол. и психиатрии. 1971. Т. 11. С. 1601—1604.
61. Kellereger A. M., Brenot J. // Radiat. Res. 1973. Vol. 56, N 1. P. 28—39.
62. Benton E. V., Henke R. P. // Science. 1975. Vol. 187, N 4173. P. 263—265.
63. Van Heuningen R., Pirie A., Boag J. W., // Biochem J. 1954. Vol. 3. P. 372—379.
64. Вишнеvский Н. А., Абдуллаева В. М., Иванова Е. А. и др. // Мед. радиология. 1960. № 5. С. 77—81.
65. Кимельдорф Д., Хант Э. // Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы. М.: Атомиздат, 1969. С. 173—174.
66. Волкова Р. В. // Медицинская радиология. М.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 203—212.
67. Ковалев И. Ф. Патогенез лучевых катаракт: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Одесса, 1967.
68. Кабаченко А. Н. // Космич. биол. и медиц. 1974. № 5. С. 31—35.
69. Кабаченко А. Н., Федоренко Б. С. // Космич. биол. и авиакосмич. медиц. 1985. № 1. С. 56—58.
70. Кабаченко А. Н., Федоренко Б. С., Смирнова О. А. // Радиобиология. 1986. Т. 26, № 3. С. 318—322.
71. Worgul B., Merriam G. R., Medvedovsky C. // Radiat. Res. 1982. Vol. 91, N 2. P. 371—372.
72. Cox A. B., Ainsworth E. J., Jose J. G. e.a. // Adv. Space Res. 1983. Vol. 3., N 8. P. 211—219.
73. Worgul B. V. // Adv. Space Res. 1986. Vol. 6, N 11. P. 285—293.
74. Keng P. S., Lee A. C., Cox A. B. e.a. // Intern. J. Radiat. Biol. 1982. Vol. 41, N 2. P. 127—137.
75. Fremlin J. H. // J. Inst. Nucl. Engl. 1980. Vol. 21, N 2. P. 41—46.
76. Москалев Ю. И., Журавлев В. Ф. Уровни риска при различных условиях лучевого воздействия. М.: Энергоатомиздат, 1983.
77. Москалев Ю. И., Стрельцова В. Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. М.: Энергоатомиздат, 1982.
78. Peto R., Lee N., Paige W. S. // Brit. J. Cancer. 1972. Vol. 26. P. 258.
79. Источники и действие ионизирующей радиации. НКДАР ООН. Рекомендации МКРЗ. Публикация 26. М.: Атомиздат, 1978.
80. Kohn H. J., Fry M. R. M. // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 310, N 8. P. 504.
81. Конопляников А. Г. // Информ. бюл. АН СССР. Научный Совет по проблемам радиобиол. М., 1982. № 26. С. 19—23.
82. Москалев Ю. И. // Мед. радиология. 1987. Т. 6. С. 88—92.
83. Москалев Ю. И., Петрович И. К. // Радиобиология. 1966. Т. 6. № 5. С. 651—659.
84. Стрельцова В. Н., Москалев Ю. И. // Радиобиология. 1966. Т. 6., № 5. С. 660—665.
85. Григорьев Ю. Г., Рыжов Н. И., Шиходыров В. В. и др. // Отдаленные последствия лучевых поражений. М.: Атомиздат, 1971. С. 183—189.
86. Clap N. K., Darden E. B., Jernigan M. C. // Radiat. Res. 1974. Vol. 57. P. 158—186.
87. Федоренко Б. С. // Радиобиология, 1986. Т. 26, № 3. С. 391—394.
88. Wood H., Yochmowitz M. G., Hardy K. A., Salmon G. L. // Adv. Space Res. 1986. Vol. 6, N 11. P. 275—283.
89. Wodd H., Yochmowitz M. G., Hardy K. A., Salmon G. L. // Ibid. P. 213.
90. Fry R. J. M., Powers-Risius P., Alpen E. L. e.a. // Adv. Space Res. 1983. Vol. 3, N 8. P. 241—248.
91. Fry R. J. M. // Adv. Space Res. 1986. Vol. 6, N 11. P. 261—268.