

# ОТДЕЛЕНИЕ РАДИАЦИОННЫХ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 2003 г. в соответствии с темой первого приоритета Проблемно-тематического плана научно-исследовательских работ и международного сотрудничества ОИЯИ основная деятельность ОРПИ была связана с радиационными исследованиями и исследованиями в области радиобиологии и радиационной генетики. В рамках темы выполняется проект МИТРА по созданию новых высокоэффективных препаратов для мишенной радиотерапии меланомы человека.

Сформировано новое научное направление — биофизика фотобиологических процессов. В на-

стоящее время в структуре ОРПИ создается отдел фотобиологии и совместно с физиками ЛНФ и ЛВЭ разрабатываются программы исследований структуры фоторецепторных мембран зрительных клеток методом малоуглового рассеяния нейтронов и лазерной конфокальной микроскопии и исследования воздействия тяжелых заряженных частиц на родопсин и белки хрусталика глаза. Создан сектор по решению задач молекулярной динамики математическими методами. В 2003 г. работы по теме 1015 продлены до 2008 г.

## РАДИАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Радиационные исследования связаны со следующим: изучением характеристик полей излучения на ядерно-физических установках ОИЯИ и в окружающей среде при различных режимах работы установок; разработкой методов расчета защиты ускорителей в условиях сложной геометрии, прогнозирования радиационной обстановки как на ускорителях, так и в окружающей среде, оценками наведенной активности оборудования, воздуха, воды и т. д.; разработкой систем радиационной безопасности на проектируемых и реконструируемых ускорительных комплексах в ОИЯИ и странах-участницах; исследованием характеристик перспективных радиационных детекторов и дозиметров излучений.

Были продолжены работы по проектированию циклотронного комплекса в Словакии (Братислава) в части радиационной безопасности с учетом всех предложенных физических и медицинских технологий. Рассматривались следующие аспекты радиационной безопасности: критерии и системы меро-

приятий по обеспечению радиационной безопасности, источники излучения, биологическая защита, проблема скайншайна, организация радиационного мониторинга, обращение с радиоактивными отходами, возможные радиационные аварии и т. д. На рис. 1 показано, для примера, расчетное пространственное распределение эффективной дозы нейтронов на больших расстояниях вокруг здания ускорителя DC-72, формируемое за счет многократного рассеяния нейтронов утечки в воздухе и грунте.

Радиационная защита комплекса оптимизирована на основе принципа ALARA. С целью проверки достоверности расчета дозы за бетонными защитами феноменологическим методом выполнено сравнение с результатами расчета дозы с помощью современных программ транспорта излучения через защиту методами статистического моделирования [1].

В 2003 г. проведено несколько сеансов радиобиологических облучений на пучках нуклотрона ЛВЭ: на пучках протонов с энергией 1 ГэВ, ядер  $^{12}\text{C}$  и

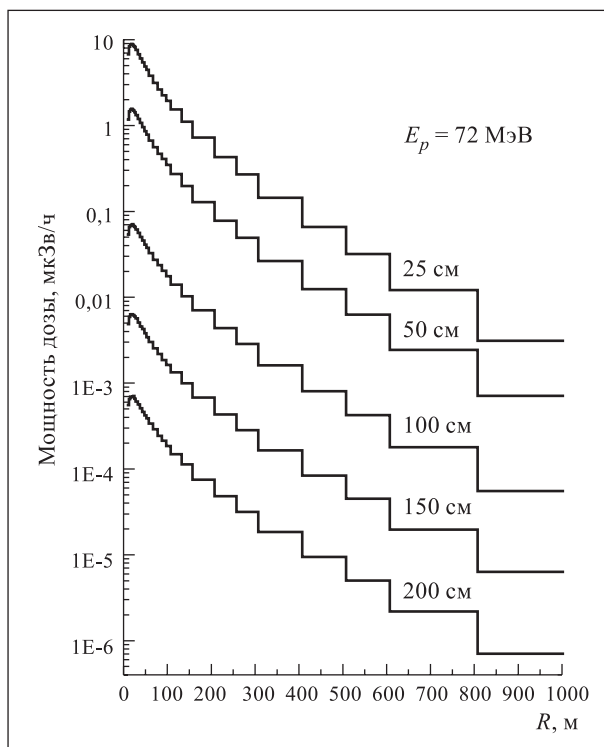


Рис. 1. Пространственные распределения мощностей эффективной дозы нейтронов скайншайна при различной толщине верхнего бетонного перекрытия здания ускорителя DC-72

$^{24}\text{Mg}$  с энергией 0,5 ГэВ/нуклон, а также выполнены предварительные методические работы на пуч-

## РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Радиобиологические исследования были ориентированы на исследование закономерностей и механизмов мутагенного действия ионизирующих излучений, различающихся по величине линейной передачи энергии (ЛПЭ) в широком диапазоне.

Проведены первые эксперименты на ускорителе тяжелых ионов — нуклотроне — по облучению лимфоцитов крови человека протонами с энергией 1 ГэВ и ионами  $^{12}\text{C}$  и  $^{24}\text{Mg}$  с энергиями  $\sim 470$  МэВ/нуклон [4]. ЛПЭ частиц составили 0,218;  $\sim 12$  и 42,7 кэВ/мкм. При воздействии всеми исследованными видами излучений наблюдается линейная зависимость частоты образования клеток с хромосомными абберациями от дозы облучения (рис. 2). Для общего числа хромосомных аббераций выявлена степенная зависимость эффекта от дозы облучения протонами. Она модифицируется в линейную при

как ядер  $^{40}\text{Ar}$  и  $^{56}\text{Fe}$  [2]. Ускорение ядер  $^{40}\text{Ar}$  и  $^{56}\text{Fe}$  позволяет расширить в радиобиологических экспериментах на пучках релятивистских ядер диапазон доступных ЛПЭ до  $\sim 200$  кэВ/мкм [3]. Для исследования воздействия тяжелых заряженных частиц на искусственный белок глаза человека была разработана методика измерения зависимости коэффициента пропускания лазерного света в образце от агрегации белка в широком диапазоне поглощенных доз.

Было продолжено изучение характеристик трековых детекторов на пучках ядер нуклотрона ЛВЭ. Исследована чувствительность детектора CR-39, а также зависимость диаметра треков от ЛПЭ для ядер  $^{12}\text{C}$ ,  $^{24}\text{Mg}$ ,  $^{40}\text{Ar}$  и  $^{56}\text{Fe}$  с энергиями 0,5 ГэВ/нуклон.

В рамках проекта SAD выполнены исследования наведенной активности грунта и радиационной обстановки в районе будущего размещения здания SAD при различных режимах работы фазотрона ЛЯП. Начаты предварительные расчеты биологической защиты подкритической сборки.

Совершенствовались методы спектрометрии нейтронов широкого энергетического диапазона в полях смешанного рассеянного излучения за защитами и в окружающей среде. Разработанный гетерогенный замедлитель многосферного спектрометра нейтронов улучшает восстановление спектров нейтронов в области высоких энергий. Начаты работы по расчету эффективности регистрации нейтронов с учетом детальной геометрии и обработка данных градуировки стильбенового спектрометра в составе российского прибора HEND, установленного на борту корабля «Mars Odyssey 2001».

воздействию ионов  $^{12}\text{C}$  и  $^{24}\text{Mg}$ . Однако наблюдается снижение эффектов при воздействии высоких доз таких излучений, которое проявляется в зависимости от ЛПЭ при меньших уровнях доз. Оно является следствием задержки митозов и особенно существенно для клеток с множественными абберациями хромосом. Полученные данные свидетельствуют о том, что протоны с энергией 1 ГэВ существенно не отличаются по эффективности от  $\gamma$ -излучения и коэффициенты их ОБЭ близки к 1. Тяжелые ионы характеризуются более высокой эффективностью. По разным цитогенетическим тестам значения коэффициентов ОБЭ ионов  $^{12}\text{C}$  составили 1,2–1,3, а ионов  $^{24}\text{Mg}$  — 1,4–1,7.

Анализ хромосомных нарушений в лимфоцитах человека после облучения протонами в малых дозах (от 0,05–0,7 Гр) показал, что наблюдается сложный

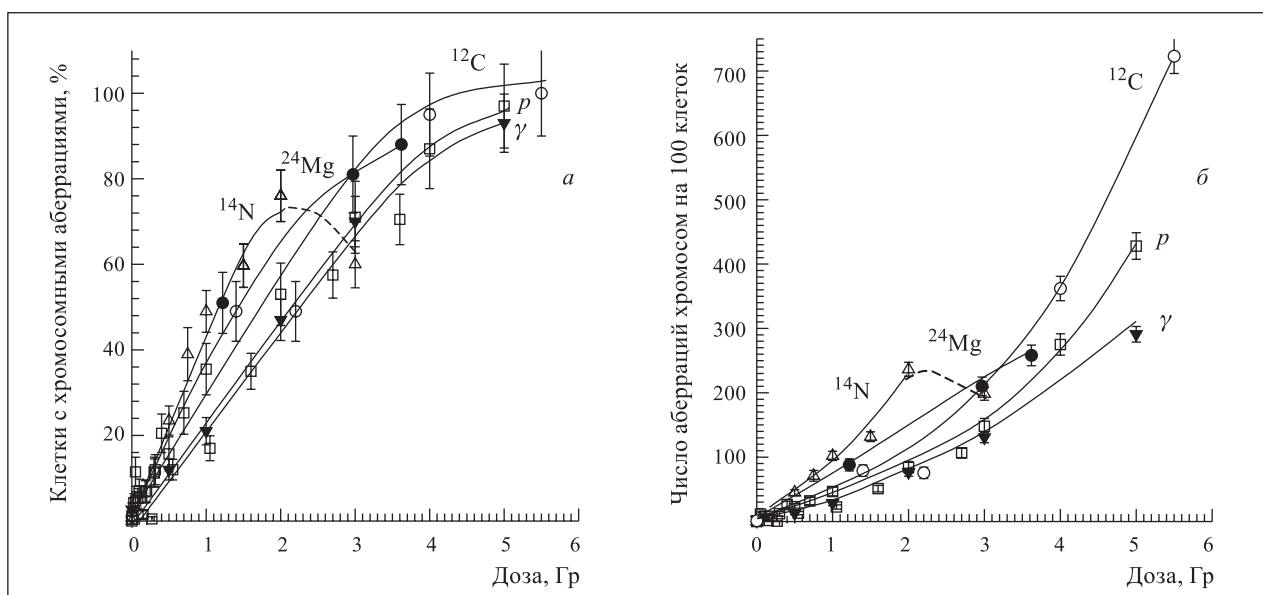


Рис. 2. Зависимость частоты образования клеток с хромосомными aberrациями (а) и общего числа aberrаций хромосом (б) от дозы облучения лимфоцитов крови человека  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  ( $\blacktriangledown$ ), протонами ( $\square$ ), ионами  $^{12}\text{C}$  ( $\circ$ ),  $^{14}\text{N}$  ( $\triangle$ ) и  $^{24}\text{Mg}$  ( $\bullet$ )

нелинейный характер зависимости частоты образования хромосомных aberrаций от дозы. Кривые дозовой зависимости эффектов отличаются от соответствующих кривых, получаемых при экстраполяции с высоких доз облучения. В диапазоне малых доз выявляется область «гиперчувствительности» лимфоцитов при сверхмалых дозах 0,05–0,1 Гр. Частоты образования клеток с хромосомными aberrациями и общее число aberrаций оказались в несколько раз (~4–5) большими по сравнению с уровнями эффектов, соответствующими экстраполяционной кривой. Наблюдаемые эффекты связаны с фрагментозом хромосом и возникновением главным образом хроматидных и парных хромосомных фрагментов. Среди них преобладают хроматидные фрагменты, доля которых составляла до 70–80% от общего числа фрагментов хромосом. При дозах в области ~0,2 Гр эффекты снижались и соответствовали значениям экстраполяционной кривой. При последующем увеличении доз они вновь повышались до уровня эффектов при дозе 1 Гр. Полученные данные указывают на неправомотность оценки действия малых доз редкоизирующих излучений по экстраполяционным значениям эффектов высоких доз облучения клеток человека.

Продолжены исследования индукции хромосомных повреждений малыми дозами  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  в лимфоцитах периферической крови человека с использованием различных цитогенетических методов [5–7]. Несмотря на количественные различия частоты хромосомных нарушений, выявляемых разными методами, все они отображают сложную нелинейную дозовую зависимость частоты хромосомных повреждений.

При дозах 0,01–0,05 Гр клетки проявляют максимальную радиочувствительность (диапазон гиперчувствительности ГЧ). Установлено, что пик ГЧ полностью формируется за счет хроматидных aberrаций. При дозах 0,5–1 Гр кривая доза–эффект становится линейной, причем наклон кривой уменьшается по сравнению с первоначальным в 5–10 раз по разным критериям, что отражает более высокую радиорезистентность клеток.

Показана высокая вариабельность у различных доноров так же, как и у одного и того же донора в разное время, в степени выраженности и положении пика ГЧ при малых дозах облучения. Таким образом, вследствие сложного нелинейного характера зависимости доза–эффект экстраполяция эффектов высоких доз на область низких доз неправомотна так же, как и дозиметрия при дозах ниже 0,5 Гр, которая усложняется высокой междонорской и внутридонорской вариабельностью.

Как показал анализ спектра aberrаций, индуцированных малыми дозами, механизмы, лежащие в основе ГЧ при малых дозах облучения отличаются от механизмов, лежащих в основе классической модели формирования хромосомных aberrаций.

В экспериментах на клетках дрожжей *Saccharomyces* отработывалась методика тестирования протяженных делеций ДНК на модельной плазмидной системе, несущей кластер дрожжевых генов (2 негативных селективных маркера, гены CAN1 и CYN2, и три позитивных селективных маркера, гены URA3, TRP1 и LEU2). В дальнейшем планируется использование этой системы для изучения эффективности индукции протяженных делеций ионизирующей радиацией с различными физическими характеристиками.

Совместно с Институтом молекулярной генетики РАН, Москва, продолжаются исследования генетического контроля останки клеточного цикла в ответ на повреждения ДНК (так называемый checkpoint-контроль) [8]. Изучали взаимодействие checkpoint-генов RAD17 и RAD53. Показан эпистатический характер их взаимодействия в отношении чувствительности к  $\gamma$ -излучению.

Совместно с Университетом г. Перуджа (Италия) начаты работы по изучению участия checkpoint-генов и ДНК полимераз  $\delta$  и  $\epsilon$  в спонтанном и индуцированном мутагенезе неделящихся клеток. Продолжается изучение генетических характеристик генов SRM. Показано влияние мутаций *srn* на индуцированный митохондриальный rho-мутагенез.

Продолжены эксперименты по исследованию применения  $\alpha$ - и  $\beta$ -излучателей, меченных метиленовым синим (МС), в мишенной терапии и диагностике пигментной меланомы. Значительные успехи достигнуты в исследовании поведения  $^{131}\text{I}$ -МС в организме мышей с перевиваемыми опухолями. Изо-

бражения, полученные на  $\gamma$ -камере, а также результаты прямого измерения активности, накопленной в органах экспериментальных животных, свидетельствуют об избирательном накоплении данного соединения в опухоли; системами выведения радиоактивности являются желудочно-кишечный тракт и мочевыводящие пути. Проведены эксперименты по терапевтическому действию  $^{131}\text{I}$ -МС на мышах с перевитой меланомой. Полученные данные позволяют считать это соединение приемлемым для мишенной терапии и диагностики пигментной меланомы, а также свидетельствуют о возможности проведения первых предклинических испытаний в ближайшем будущем. Производство созданного препарата для предклинических испытаний размещено в филиале НИФХИ им. А. Карпова (Обнинск). Ряд экспериментов по мечению МС  $\alpha$ -излучателем  $^{211}\text{At}$  показал недостаточно высокую стабильность получаемого соединения, что свидетельствует о необходимости проведения серии экспериментов в данном направлении.

## РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Контроль радиационной обстановки на радиационно опасных объектах ОИЯИ осуществлялся с помощью автоматизированных систем радиационного контроля и переносными радиометрическими и дозиметрическими приборами.

В 2003 г. на индивидуальном дозиметрическом контроле в ОИЯИ состояло 1662 человека, включая 52 прикомандированных специалиста. Средняя годовая доза облучения персонала в целом по ОИЯИ составила 1,5 мЗв. Наибольшее значение средней годовой дозы персонала наблюдается в ЛЯР и равно 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 от 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.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЕМИНАР. ПОДГОТОВКА КАДРОВ

С 28 сентября по 2 октября 2003 г. в Дубне проводился II международный семинар по эгидой КОСПАР (COSPAR Colloquium) «Радиационная безопасность пилотируемых полетов к Марсу». В его работе участвовали более 100 физиков и радиобиологов из России, ряда стран Европы и США. Основные

научные направления работы семинара:

- радиационная обстановка на трассе полета Земля–Марс–Земля и на поверхности Марса;
- радиобиологические эффекты облучения космонавтов (обоснование норм радиационной безопасности космических полетов);

— физические и методические аспекты радиационной защиты экипажа марсианской экспедиции.

После окончания работы семинара на заседаниях рабочей группы КОСПАР была сформулирована программа дальнейшей работы в данном направлении.

На кафедре «Биофизика» университета «Дубна» по специальности «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» со специализацией «Радиационная биофизика» обучается в настоящее время 46 студентов. В 2003 г. на кафедре открыта новая специализация «Биофизика фотобиологических процессов».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алейников В. Е., Бескровная Л. Г., Крылов А. Р.* Препринт ОИЯИ Р16-2002-254. Дубна, 2002.
2. *Тимошенко Г. Н., Бамблевский В. П.* Препринт ОИЯИ Р16-2003-62. Дубна, 2003.
3. *Timoshenko G. N., Bamblevski V. P.* // Second Intern. COSPAR Colloquium «Radiation Safety for Manned Mission to Mars», Dubna, 2003. P. 57.
4. *Govorun R. D. et al.* // Ibid. P. 77.
5. *Шмакова Н. Л. и др.* Препринт ОИЯИ Р19-2003-20. Дубна, 2003.
6. *Shmakova N. L. et al.* // Second Intern. COSPAR Colloquium «Radiation Safety for Manned Mission to Mars», Dunba, 2003. P. 76.
7. *Molokanov A. G. et al.* // Particle Therapy Cooperative Group XXXVIII Meeting, Chester, UK, May 2003. P. 28.
8. *Koltovaya N. A. et al.* // Yeast. 2003. V. 20. P. 955–971.