

УДК617.741-004.1-02:617-001.29-092.9

ВЛИЯНИЕ УСКОРЕННЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ ВЫСОКИХ И РЕЛЯТИВИСТСКИХ ЭНЕРГИЙ НА ХРУСТАЛИК ГЛАЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Б.С.Федоренко, А.Н.Абросимова, О.А.Смирнова

Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем, Москва

Представлен обзор результатов проведенных исследований и литературных материалов по проблеме радиационного катарактогенеза после воздействия излучений различного качества. Лабораторных животных облучали на ускорителях Объединенного института ядерных исследований (Дубна) протонами различных энергий, ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и углерода с энергией 300 МэВ/нуклон в широком диапазоне доз. Показана равная относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонов с энергией 50 и 645 МэВ и стандартного излучения, а также более высокая ОБЭ ускоренных заряженных частиц высоких и релятивистских энергий. Выявлена зависимость коэффициентов ОБЭ излучений как от ЛПЭ, так и от уровня использованных доз. Проанализировано действие низких доз радиации, а также влияние мощности дозы и фракционирования дозы ионизирующих излучений на катарактогенез. Обсуждается возможность использования данных по пострadiационному катарактогенезу у экспериментальных животных при оценке риска развития помутнений хрусталика у космонавтов при длительных космических полетах.

A review of the experimental results and literature data on the radiation cataractogenesis after exposure to different kinds of radiation is presented. On the accelerators of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna), the laboratory animals were exposed to protons of different energies, to helium ions with the energy of 4 GeV and to 300 MeV/nucleon carbon ions. It is shown that the 50 and 645 MeV protons and the standard rays have equal relative biological effectiveness (RBE) while charged accelerated particles of high and relativistic energies exhibit greater RBE. The dependence of the RBE coefficients for radiations of different kinds on both the LET and the dose levels is revealed. The action of the low dose ionizing radiation and the effects of the dose rate and of the dose fractionation on the cataractogenesis in laboratory animals are analyzed. The possibility of employing the data on the postradiation cataractogenesis in laboratory animals for estimation of the lens clouding risk in cosmonauts during long space missions is discussed.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, основным источником радиационной опасности в космосе являются галактические космические лучи (ГКЛ), излучения солнечных вспышек и радиационных поясов Земли. Некоторое увеличение дозы ионизирующих излучений может происходить за счет ядерных энергетических установок на борту космических аппаратов. В составе ГКЛ присутствуют почти все ядра элементов периодической системы, но преобладают протоны высоких энергий (~85%) и альфа-частицы (~13%) [1,2]. Большая проникающая способность ГКЛ обуславливает фактически равномерное распределение поглощенной дозы в теле космонавта и создает большие проблемы в плане физической защиты. При прохождении ГКЛ через защиту корабля и попадании на тело человека возникают вторичные излучения с большими линейными потерями энергии (ЛПЭ), вклад которых в суммарную дозу может достигать 50+100%. С учетом вторичных излучений мощность дозы ГКЛ в межпланетном пространстве достигает 200+250 мбэр в сутки [3]. Суммарная доза от всех источников излучений может достигать 100 бэр и более за один год полета, а реакция со стороны кроветворной системы человека (костный мозг) возможна уже при достижении дозы 50 бэр. Чрезвычайно высокой радиочувствительностью отличается также хрусталик глаза млекопитающих. Согласно расчетам, проведенным на основании наблюдений частоты офтальмологических нарушений у переживших атомную бомбардировку в Японии, порог действия излучений с низкой ЛПЭ находится на уровне 0,6+1,5 Гр [4]. В условиях длительных воздействий редкоизирующих излучений доза излучения, которая может привести к развитию помутнений хрусталика с нарушением зрения, должна составлять более 8 Гр [5]. Однако ситуация существенно изменяется при действии заряженных частиц с высокой ЛПЭ. За трехлетний период полета на Марс в корабле с защитой из алюминия толщиной 4 г/см² поглощенная хрусталиком глаза суммарная доза таких компонентов ГКЛ, как ядра углерода и железа, составит 0,1 Гр [6]. Коэффициенты ОБЭ ионов углерода и железа при низких дозах достигают 50 [4]. Таким образом, в связи с более высокой биологической эффективностью тяжелых ядер ГКЛ риск возникновения помутнений хрусталика у космонавтов значительно возрастает. Это дает основание полагать, что предлагаемые методы физической защиты не смогут с достаточной эффективностью защитить космонавтов от действия космической радиации при длительных межпланетных полетах.

Настоящее сообщение посвящено анализу результатов собственных исследований и литературных материалов, касающихся оценки радиационной опасности для хрусталика при действии тяжелых заряженных частиц с различными ЛПЭ. Последние можно рассматривать как аналоги отдельных

составляющих космического излучения. Основной целью проведенных исследований являлось установление величины коэффициентов ОБЭ ускоренных заряженных частиц с различными физическими характеристиками. Получение таких сведений необходимо для оценки зависимости развивающихся эффектов от качества излучения, при обеспечении радиационной безопасности длительных космических полетов. С другой стороны, вопросы нормирования радиационных воздействий для человека в значительной степени основываются на изучении отдаленной лучевой патологии, куда относятся и постлучевые помутнения хрусталика. При действии ионизирующих излучений, естественно, могут повреждаться и другие ткани глаза. Однако они значительно более радиорезистентны, по сравнению с хрусталиком, и их описание не входит в нашу задачу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение катарактогенной активности ускоренных заряженных частиц и стандартного излучения проведено на 3090 мышах линии $F_1(BCA \times C_{57}BL_6)$ обоего пола массой 14—16 г. Животных подвергали общему или локальному (на голову) однократному облучению протонами с энергией 50, 645 МэВ и 9 ГэВ, ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон и углерода с энергией 300 МэВ/нуклон (табл.1). Дозы однократного облучения в различных экспериментах варьировали от 0,25 до 6,0 Гр. Облучение мышей ионами углерода осуществляли в дозах 0,03±0,5 Гр. Кроме того, животных облучали фракционированно протонами с энергией 50 МэВ в суммарной дозе 6,0 Гр и протонами с энергией 645 МэВ в суммарных дозах 2, 4 и 6 Гр. Число фракций было равно двум, а интервал времени между ними составлял 7 суток. Дозы первого и второго радиационных воздействий совпадали. Облучение протонами с энергией 50 МэВ, рентгеновскими лучами и ионами углерода было локальным (на голову).

Использование мышей линии F_1 в данных экспериментах имеет целый ряд важных преимуществ. Во-первых, они отличаются достаточно высокой радиочувствительностью. Во-вторых, практически у всех здоровых мышей данной линии хрусталики абсолютно прозрачны. В-третьих, относительно небольшая продолжительность жизни этих животных (около 2 лет) дает возможность относительно быстро получить необходимую информацию о динамике происходящих изменений в хрусталике.

Протонами с энергией 50 и 645 МэВ животных облучали на синхротроне Лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований (до его реконструкции). Циклотрон является источником протонов с энергией 680 МэВ, с плотностью потока протонов около

Таблица 1. Условия облучения животных

Вид и энергия излучения	Уровни доз, Гр	Мощность дозы, сГр/с	ЛПЭ, кэВ/мкм	Кол-во мышей	Способ облучения
Протоны, 50 МэВ	1,0—6,0	0,4	1,25	350	Локальное однократное или фракционированное
Протоны, 645 МэВ	1,0—6,0 1,0+1,0 2,0+2,0 3,0+3,0	6,3	0,25	600	Общее однократное или фракционированное
Протоны, 645 МэВ	4,0	0,3 3,0 30,0	0,25	100	Общее однократное
Протоны, 9 ГэВ	0,25—5,0	2,0	0,23	200	—
Ионы гелия, 4 ГэВ/нуклон	0,5—4,0	1,5	0,82	200	—
Ионы углерода, 300 МэВ/нуклон	0,03—1,0	0,004	12,0	200	Локальное однократное
Гамма-лучи ^{60}Co	0,5—6,0	6,0	0,25	560	Общее однократное
Гамма-лучи ^{137}Cs	0,1—1,0	0,06	0,25	100	—
Рентгеновские лучи, 180 кВ	1,0—6,0 3,0+3,0	1,0	0,25	350	Общее однократное или фракционированное
Необлученные животные	—	—	—	240	—

10^7 част. $\cdot\text{см}^2\cdot\text{с}^{-1}$. Площадь сечения пучка протонов, выходящего из окна ускорителя, составляла 1—2 см^2 . Для получения дозного поля протонов с энергией 645 МэВ использован свинцовый фильтр толщиной 1 см. В результате многократного рассеяния в фильтре пучок протонов расширялся, что обеспечивало равномерность дозного поля $\pm 5\%$ по коллиматору диаметром 10 см. Моноэнергетичность пучка протонов такой энергии не нарушалась на выходе из коллиматора [7,8].

Для создания дозного поля протонов с энергией 50 МэВ в качестве замедлителя протонов использован полиэтиленовый фильтр толщиной около 170 г $\cdot\text{см}^2$. С целью улучшения моноэнергетичности пучка протонов и снижения вклада вторичных излучений выходящий из фильтра пучок пропускали через магнитное поле, отклоняющее в нужном направлении лишь заряженные частицы с заданной энергией. Заторможенный и очищенный от вторичного излучения пучок протонов направляли в один из коллиматоров, на выходе из которого размещали лабораторных животных. Энергию выведенного пучка оценивали по кривой ослабления в органическом стекле [7].

Максимальная интенсивность пучка протонов с энергией 50 МэВ, определяемая с помощью активационных детекторов, составляла $1,5 \cdot 10^6$ част. $\cdot \text{см}^2/\text{с}$, что соответствует мощности дозы 0,003 Гр/с. Перепад дозы в пределах поля облучения диаметром 10 см составлял $\pm 7\%$. Специально разработанная установка, включенная в цепь управления синхроциклотроном, контролировала величину заданных доз протонов и автоматически отключала ускоритель.

Для облучения биологических объектов ускоренными заряженными частицами (протонами, ионами гелия и углерода) на синхрофазотроне Лаборатории высоких энергий ОИЯИ также были специально созданы физические условия [9,10]. С помощью дублетов квадрупольных линз площадью до 30 см^2 сформировано поле облучения, неравномерность которого по дозе составляет $\pm 10\%$. Определение равномерности дозного поля в месте облучения биологических объектов проводилось с помощью дистанционного устройства с цилиндрическими ионизационными камерами. При этом вклад сопутствующего излучения в дозу по флюенсу не превышал 0,5%, а по дозе — 5,0%. Он контролировался с помощью полупроводникового детектора. Дозиметрию проводили, используя конденсаторные ионизационные камеры со сферическим чувствительным объемом $0,1 \text{ см}^3$. Эффективность собирания ионов в этой камере — не менее 95% при максимальных мощностях доз. Утечка заряда не превышает 5% в сутки. Энергия ускоренных протонов составляла 9 ГэВ ($dE/dx = 0,23 \text{ кэВ/мкм}$), а ионов гелия — 4 ГэВ/нуклон ($dE/dx = 0,82 \text{ кэВ/мкм}$). Максимальная интенсивность ядер релятивистской энергии — 10 частиц за цикл. Циклы длительностью 450 мс следовали через каждые 8 с. Выведенный из камеры ускорителя пучок частиц имел геометрические размеры $10 \times 20 \text{ мм}$. Более широкий пучок получали путем формирования исходного пучка с помощью дублетов квадрупольных линз. Расширенный пучок имел размеры $55 \times 55 \text{ мм}$. Местонахождение и профиль пучка регистрировались с помощью пропорциональных многонитевых камер. Равномерность поля облучения определялась с помощью координатного устройства и щелевых ионизационных камер. Для мониторингирования процесса облучения использована проходная плоскопараллельная двухсекционная ионизационная камера с диаметром рабочего объема 190 мм, равным диаметру ионопровода.

Система медленного вывода ускоренных ядер из камеры синхрофазотрона позволяет также получить пучки ионов углерода со сниженной энергией 300 МэВ/нуклон ($dE/dx = 12,6 \text{ кэВ/мкм}$), с интенсивностью потока до 10^7 частиц за цикл, продолжительность цикла составляла 9 с при длительности импульса до 50 мс. Формирование пучка для проведения радиобиологических исследований на лабораторных животных осуществлялось путем дефокусировки при использовании дублетов квадрупольных линз так-

же до размеров 55×55 мм с неравномерностью $\pm 10\%$ и вкладом сопутствующего излучения по интегральному флюенсу менее 1%, а по дозе — менее 5%. Поглощенная доза определялась и мониторировалась с точностью $\pm 10\%$. Характеристика дозных полей включала сведения о составе и энергетическом распределении вторичных заряженных частиц, необходимые для оценки их вклада в поглощенную дозу [11].

В качестве стандартного излучения использовали гамма- или рентгеновское излучение. Животных облучали на установке РХ-γ-30 с источником излучения ^{60}Co или на установке «Свет» с источником ^{137}Cs . В случае локального облучения животных использовали рентгеновские лучи 180 кВ (установка РУТ-250-15-1, сила тока 15 мА, фильтры 0,5 мм Cu и 1,0 мм Al).

Учитывали частоту и сроки появления помутнений хрусталика начальной стадии, а также динамику их созревания в зависимости от дозы излучений, ЛПЭ и длительности постлучевого периода. Частоту помутнений хрусталика определяли как процентное отношение числа глаз с помутнениями хрусталика к числу обследованных глаз в каждой группе экспериментальных животных. Полученные данные сравнивали с результатами аналогичных наблюдений, полученными после облучения животных стандартным излучением, а также в группе необлученных мышей. Осмотр хрусталиков проводили с помощью электроофтальмоскопа и линзы $\pm 15,0$ Д перед каждым облучением и далее через каждые четыре недели до конца жизни животных. Для расширения зрачка использовали 1% раствор гидробромистого гоматропина. Облучение и осмотр животных проводили без анестезии. Помутнения хрусталика диагностировали по стадиям, используя методику, предложенную для мелких лабораторных животных [12], согласно которой выделяют четыре стадии помутнений хрусталика. Первая стадия характеризуется появлением мелких точек под задней капсулой хрусталика, которые группируются и образуют небольшие скопления. На второй стадии количество точечных помутнений увеличивается, часть их сливается, образуя непрозрачный диск в центре хрусталика. При третьей стадии диск увеличивается в размерах и от него во все стороны расходятся лучи, помутнение приобретает хлопьевидную структуру. Четвертая стадия — это полное помутнение хрусталика. Использование данной методики позволило сопоставить результаты проведенных нами исследований с данными других авторов, полученными в экспериментах на мелких лабораторных животных.

При оценке значений коэффициентов ОБЭ излучений релятивистских энергий и тяжелых заряженных частиц нами был использован непараметрический метод, предложенный в [13]. Метод заключается в следующем. Пусть при воздействии на биологические объекты стандартного излучения в дозах $D_{A1}, D_{A2}, \dots, D_{AN}$ зарегистрированы уровни эффекта A_1, A_2, \dots, A_N , а при воздействии исследуемого излучения в дозах $D_{B1}, D_{B2}, \dots, D_{BM}$ —

уровни эффекта B_1, B_2, \dots, B_M . С помощью статистических тестов уровень эффекта B_1 , обусловленный дозой исследуемого излучения D_{B1} , сравнивается с уровнем эффекта A_1 , вызванного дозой D_{A1} стандартного излучения. Если разница между уровнями эффекта A_1 и B_1 статистически недостоверна, то коэффициент ОБЭ, равный отношению доз стандартного и исследуемого видов излучений $\text{ОБЭ}_1(D_{B1}) = D_{A1}/D_{B1}$, считается значимым. В противном случае величина коэффициента $\text{ОБЭ}_1(D_{B1})$ рассматривается как статистически недостоверная. Далее производится последовательное сравнение уровня эффекта B_1 с уровнем A_2, \dots, A_N . В результате получается интервал значимых коэффициентов ОБЭ ($\text{ОБЭ}_{\min}(D_{B1}) \div \text{ОБЭ}_{\max}(D_{B1})$), соответствующих дозе исследуемого излучения D_{B1} . Подобная процедура проводится для всех других уровней эффекта B_2, \dots, B_M , вызванных дозами D_{B2}, \dots, D_{BM} исследуемого излучения. Тем самым определяется дозовая зависимость коэффициентов ОБЭ. Что касается статистических тестов, то при сравнении уровней эффекта типа «все или ничего», используется критерий χ^2 или тест Fisher [13, 14]. В тех случаях, когда биологический эффект имеет несколько градаций, применяется непараметрический критерий Wilcoxon [13]. Результаты представляются либо в виде таблиц, в которых приводятся граничные значения интервала значимых коэффициентов ОБЭ ($\text{ОБЭ}_{\min} \div \text{ОБЭ}_{\max}$), либо в виде графиков. На графиках по оси абсцисс откладываются дозы исследуемого излучения, а по оси ординат — значения коэффициентов ОБЭ. Границы интервала значимых коэффициентов ОБЭ обозначают стрелками. Вертикальные линии соответствуют области статистически недостоверных значений ОБЭ.

В данной работе коэффициенты ОБЭ исследуемых излучений по сравнению со стандартным излучением оценивали по частоте пострадиационных помутнений хрусталика. При этом рассматривалось пять градаций степени помутнения хрусталика, включая нулевую, которая обозначала отсутствие помутнения. Поэтому при расчете статистически значимых коэффициентов ОБЭ использовался критерий Wilcoxon.

В ряде случаев коэффициенты ОБЭ рассчитывали традиционным методом — путем сопоставления равноэффективных доз стандартного и исследуемого излучений для каждого срока наблюдения. В частности, это имело место при обработке экспериментальных данных по облучению животных протонами с энергией 50 и 645 МэВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности формирования помутнений хрусталика после облучения животных протонами высоких энергий. Исследование катарактогенной активности нейтронов и рентгеновских лучей, а также изучение морфологических изменений хрусталика, развивающихся в более ранний период после облучения, не выявили каких-либо качественных различий воздействия этих излучений [15,16]. В равной мере это относится и к ускоренным заряженным частицам различных энергий [17,18]. Появлению видимых изменений хрусталика предшествует скрытый или латентный период, длительность которого зависит от уровня доз, интенсивности излучения и других условий облучения. В частности, первые точечные помутнения хрусталика у мышей возникали через 8 недель после общего облучения протонами с энергией 645 МэВ и гамма-лучами в дозах 4 и 6 Гр и через 10 недель — после локального облучения протонами с энергией 50 МэВ в тех же дозах. Облучение животных протонами в дозах 1 и 2 Гр приводит к развитию помутнений хрусталика начальной стадии через 10 и 15 недель после общего и локального воздействия соответственно. Следует отметить, что у определенной части необлученных животных развиваются старческие помутнения хрусталика, которые выявляются, как правило, спустя 19—20 недель от начала эксперимента. Развитие их протекает более медленно, чем у облученных животных, и они редко достигают полного созревания у этой линии мышей. В несколько замедленном темпе развивалось также помутнение хрусталика у мышей, облученных протонами с энергией 50 МэВ, что может быть обусловлено низкой мощностью дозы. Причем дозовая зависимость длительности латентного периода (интервала времени между облучением и появлением первых признаков помутнения) была близка к линейной:

$$\lambda = \lambda_0 - \alpha D, \quad (1)$$

где λ — длительность латентного периода, [сут]; D — доза, [Гр]; α — коэффициент регрессии. [сут·Гр⁻¹]; λ_0 — длительность латентного периода образования помутнений хрусталика у необлученных животных, считая от момента рождения, [сут]. Эксперименты по облучению мышей протонами с энергией 645 МэВ и гамма-лучами показали, что частота образования помутнений хрусталика возрастает с увеличением дозы. Статистический анализ полученных результатов не выявил достоверных различий в эффектах, вызываемых этими видами излучений. Полученные данные позволили также найти зависимость частоты помутнений хрусталика у мышей от дозы протонов и гамма-излучения в различные сроки наблюдения (рис. 1). Эта зависимость близка к линейной:

$$v = v_0 + 100\% \cdot \beta D, \quad (2)$$

где v — частота помутнений хрусталика у облученных животных, %; D — доза, [Гр]; v_0 — частота помутнений хрусталика у необлученных животных, %; β — коэффициент регрессии, [Гр⁻¹].

Как видно из рис.1 и как показали расчеты (табл.2), при увеличении срока наблюдения от 10 до 40 недель коэффициенты v_0 и β увеличиваются. В более отдаленные сроки (56 и 68 недель) коэффициент v_0 продолжает расти, а значения коэффициента β остаются практически неизменными. Данный результат указывает на то, что к 40 неделям после облучения потенциальные повреждения хрусталика уже проявились полностью. Дальнейшее нарастание их частоты происходит, по-видимому, только за счет увеличения частоты старческих помутнений хрусталика, которые возникали у части старых необлученных животных.

Для более полной характеристики действия протонов с энергией 645 МэВ на процесс формирования помутнений хрусталика у мышей нами

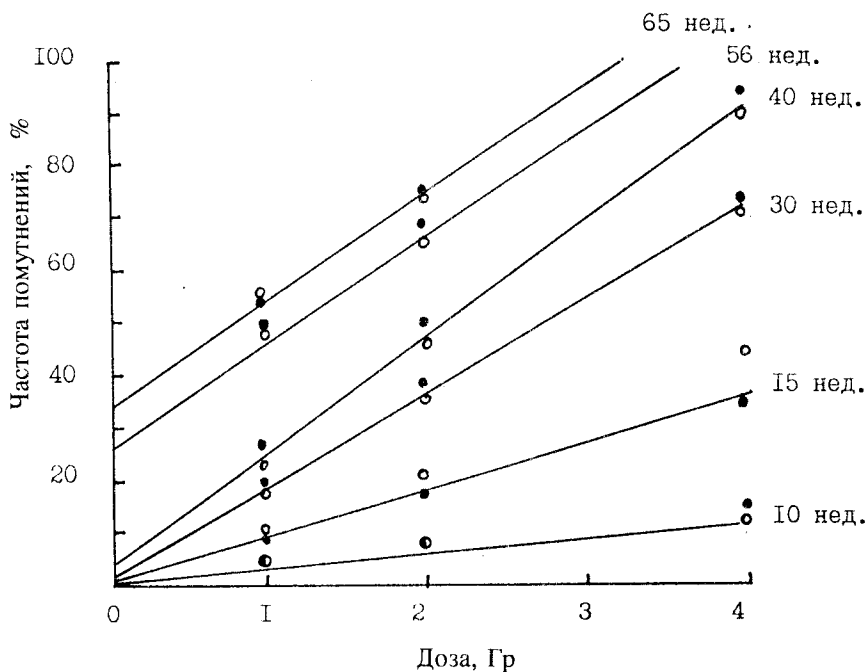


Рис.1. Зависимость частоты помутнений хрусталика у мышей от дозы протонов с энергией 645 МэВ (•) и гамма-излучения ^{60}Co (◦) в разные сроки после облучения

Таблица 2. Значения коэффициента β в уравнении (2), вычисленные для разных сроков исследования частоты помутнений хрусталика у мышей

Время наблюдения, нед.	Коэффициент β , Гр ⁻¹
10	0,03
15	0,09
30	0,17
40	0,22
56	0,21
68	0,22

прослежены сроки, необходимые для развития отдельных стадий помутнения хрусталика. Было установлено, что длительность периода, необходимого для формирования первой стадии помутнения хрусталика, находится в пределах 55+70 дней, второй стадии — 175+280 дней, третьей стадии — 370+450 дней и четвертой стадии — 460+570 дней. При этом сопоставление данных по развитию отдельных стадий помутнения хрусталика, индуцированных протонами с энергией 645 МэВ и гамма-лучами ⁶⁰Со, не выявило достоверных различий и, таким образом, подтвердило мнение о равной биологической эффективности двух видов излучения.

Изучение закономерностей развития помутнений хрусталика у мышей, облученных протонами с энергией 50 МэВ и рентгеновскими лучами 180 кВ при локальном воздействии на голову животных, выявило следующие закономерности. Сроки развития помутнений хрусталика при действии протонов 50 МэВ и рентгеновских лучей различны. После облучения протонами в дозе 6 Гр частота помутнений хрусталика до 30 недель была почти в два раза ниже, чем после рентгеновского облучения. В дальнейшем происходило выравнивание эффектов после воздействия протонов и рентгеновских лучей, и к 50-недельному сроку достоверных различий в эффективности этих излучений не обнаружено. Зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы, как и в рассмотренном выше случае, имела линейный характер.

Изучение динамики созревания катаракты у экспериментальных животных показало, что первая стадия помутнений хрусталика у мышей развивается не ранее, чем через 10 недель после облучения, и достигает максимальной частоты (21, 36 и 76%) к 30—40 неделям после облучения протонами в дозах 1, 2 и 4 Гр соответственно. В дальнейшем происходит уменьшение частоты помутнений хрусталика начальных стадий за счет перехода помутнений хрусталика к следующей стадии зрелости. Этот процесс также зависит от величины дозы излучения. После облучения мышей протонами в дозе 4 Гр частота помутнений второй стадии достигала максимального уров-

ня (83%) к 44 неделям, у животных, облученных в дозах 1 и 2 Гр, — к 68 неделям. В последующие сроки частота помутнений хрусталика снижалась при всех уровнях воздействующих доз в связи с дальнейшим созреванием катаракты, однако помутнения хрусталика третьей стадии обнаруживались лишь у мышей, облученных протонами и гамма-излучением в дозах не ниже 2 Гр. Они формировались к 65 неделям, а к 81 неделе после облучения частота их достигала 40%. Зрелые катаракты (3%) появлялись после 65 недель, и через 81 неделю частота их достигала 27%. К этому сроку большинство облученных животных погибло, и поэтому проследить динамику созревания помутнений хрусталика в более поздние сроки оказалось невозможным.

Динамика созревания помутнений хрусталика у животных, облученных протонами с энергией 50 МэВ и рентгеновскими лучами, имела некоторые особенности. Развитие отдельных стадий помутнений хрусталика в этом случае происходило в замедленном темпе. У животных формировались преимущественно помутнения хрусталика первой и второй стадии. Катаракты третьей стадии развивались лишь у 1—2% животных и не раньше, чем через 30-35 недель после облучения. После воздействия рентгеновского излучения развитие помутнений хрусталика происходило более интенсивно. Животные, облученные протонами 50 МэВ, обычно не доживали до появления зрелой катаракты, тогда как после рентгеновского облучения частота зрелых катаракт (четвертая стадия) достигала 30% к 80 неделям после воздействия. Эти различия обусловлены разной мощностью дозы протонов и рентгеновского излучения, что было подтверждено результатами специально поставленных экспериментов [19].

Большой интерес представляют экспериментальные исследования катарактогенной активности протонов на крупных лабораторных животных. Более чем 20-летние наблюдения за обезьянами, подвергнутыми облучению в двухлетнем возрасте протонами с энергиями от 32 до 2300 МэВ в широком диапазоне доз, свидетельствуют о прогрессирующем нарастании частоты помутнений хрусталика спустя 18—20 лет после воздействия [20,21]. Коэффициент ОБЭ протонов с энергией 55 МэВ в этом случае также был близок к единице. Таким образом, сопоставление равноэффективных по катарактогенной активности доз протонов и стандартного излучения свидетельствует о том, что коэффициенты ОБЭ протонов в диапазоне энергий от 50 до 645 МэВ равны единице. О равной биологической эффективности протонов с энергией 60 МэВ и стандартного излучения свидетельствуют также результаты экспериментов [22], в которых о катарактогенной активности излучений судили по величине отношения объемов измененной и неизмененной частей хрусталика экспериментальных животных. Вместе с тем следует учитывать, что не только снижение энергии протонов, но и межвидовые различия лабораторных животных, а также другие биологичес-

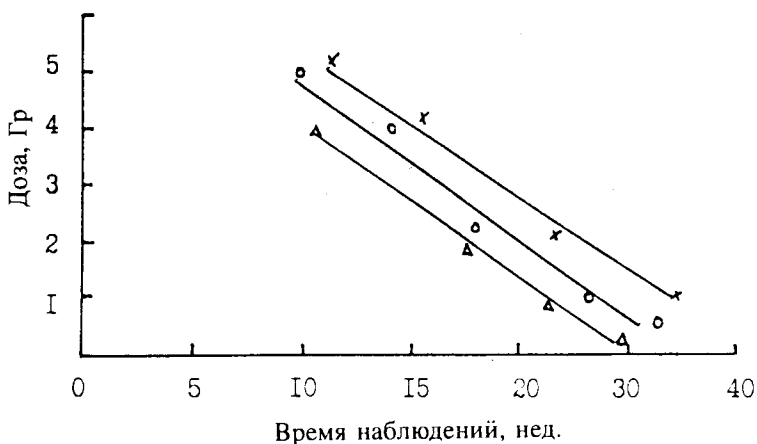


Рис.2. Зависимость длительности латентного периода образования 30%-ного уровня помутнений хрусталика от дозы ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон (Δ), протонов, 9 ГэВ (\circ) и гамма-лучей ^{60}Co (\times)

кие и физические факторы могут изменить это отношение. В частности, исследования состояния хрусталика у кроликов при фракционированном облучении рентгеновскими лучами и протонами показали, что коэффициент ОБЭ протонов с энергией 100 МэВ достигал примерно 2, а протонов с энергией 20 МэВ — 3 [23].

Помутнения хрусталика у мышей, облученных заряженными частицами релятивистских энергий. Несколько иные закономерности развития помутнений хрусталика отмечены у экспериментальных животных, облученных протонами с энергией 9 ГэВ и ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон, по сравнению с особенностями формирования катаракты, индуцированной протонами более низких энергий и стандартным излучением [17,24]. Различия носили в основном количественный характер и касались прежде всего сроков появления первых видимых помутнений хрусталика. После воздействия ионов гелия и протонов релятивистских энергий в дозах 4+5 Гр первые точечные помутнения хрусталика обнаруживались спустя 4 недели, а в дозах 0,5+2,0 Гр — через 8 недель после облучения. Соответственно после гамма-облучения аналогичные эффекты выявлялись через 8 и 10 недель. Иначе говоря, после облучения протонами и ионами гелия сроки развития помутнений хрусталика существенно сокращались в зависимости от величины дозы излучений (рис.2).

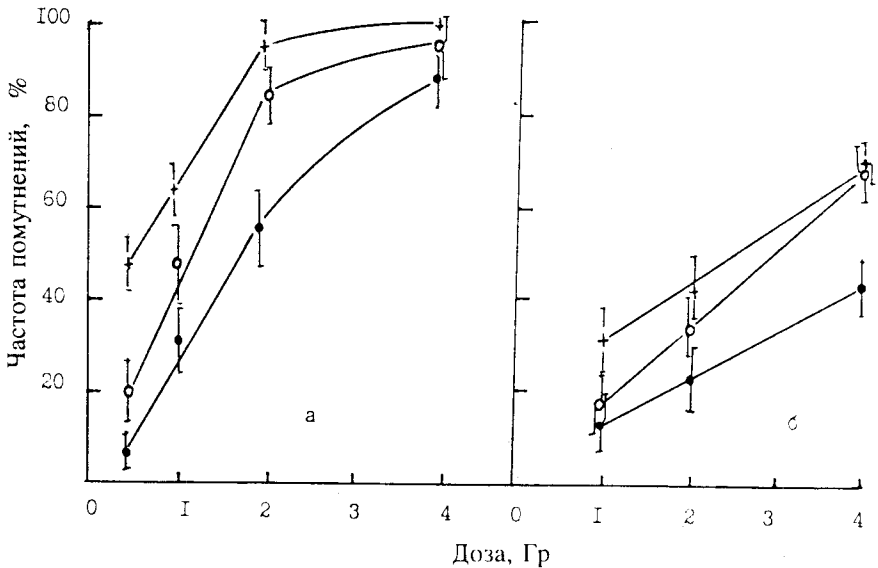


Рис.3. Зависимость частоты образования помутнений хрусталика от дозы ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон (а), и гамма-излучения (б) через 20 (•), 30 (○) и 40 (+) недель после облучения

Анализ полученных результатов показал, что при выбранных сроках наблюдения зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы имеет линейный характер в интервале доз 0,5÷2,0 Гр (рис.3). При увеличении дозы ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон от 2,0 до 4,0 Гр частота помутнений хрусталика растет нелинейно и достигает приблизительно одинакового уровня (95—100%) при всех трех выбранных сроках исследования.

Аналогичный характер имеет зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы протонов с энергией 9 ГэВ в наиболее отдаленный от момента облучения срок наблюдения (рис.4). В интервале доз 0,5÷1,0 Гр она линейна, а затем выходит на постоянный уровень (95%). При более ранних сроках исследования эта зависимость линейна на всем исследованном интервале доз 0,5÷5,0 Гр.

Что касается зависимости частоты помутнений хрусталика от гамма-излучения, то при выбранных сроках наблюдения она линейна во всем интервале исследованных доз (рис.3, 4).

Важно отметить, что результаты, представленные на рис. 3 и 4, указывают на более высокую интенсивность образования помутнений хрусталика

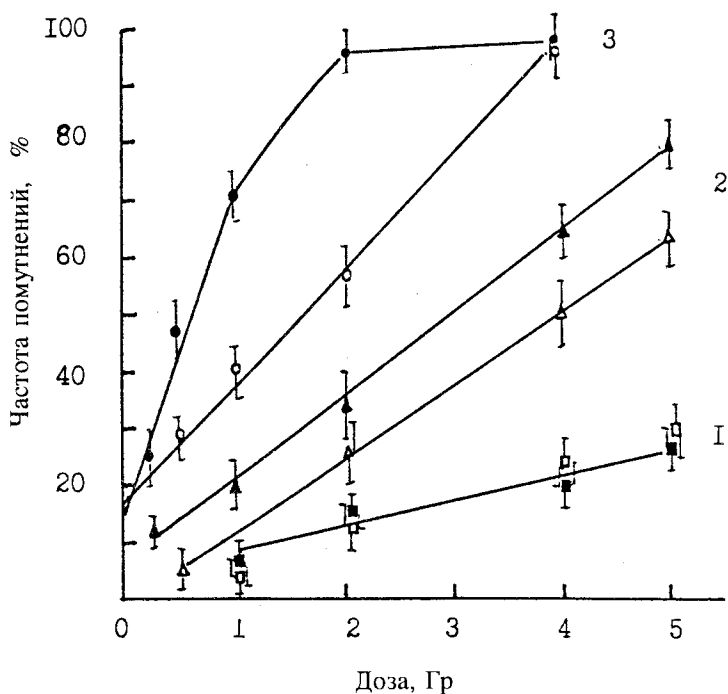


Рис.4. Зависимость частоты образования помутнений хрусталика у мышей от дозы протонов с энергией 9 ГэВ (●, ▲, ■) и гамма-излучения ^{60}Co (○, △, □) через 13 (1), 20 (2) и 40 (3) недель после облучения

у животных, облученных ионами гелия и протонами релятивистских энергий, чем у животных, подвергнутых гамма-облучению.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что частота помутнений хрусталика является линейной функцией времени, прошедшего после облучения ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон в дозах 1+4 Гр (рис.5):

$$v = v_0 + 100\% \cdot \delta t, \quad (3)$$

где v — частота помутнений хрусталика у облученных животных, %; t — время, прошедшее после облучения, недели; v_0 — частота помутнений хрусталика животных перед облучением, %; δ — коэффициент регрессии, нед. $^{-1}$. Значения коэффициента δ , рассчитанные для ионов гелия и протонов, а также отношения этих величин, рассчитанные для исследуемых и стандартных излучений, указывают на более высокую интенсивность обра-

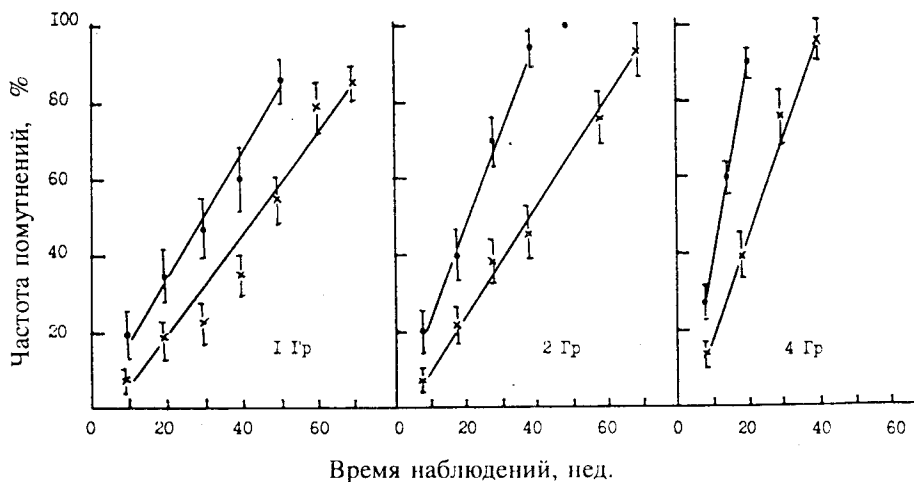


Рис.5. Зависимость частоты образования помутнений хрусталика у мышей от времени, прошедшего после облучения ионами гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон (\bullet), и гамма-лучами ^{60}Co (\times) в дозах 1, 2 и 4 Гр

Таблица 3. Значения коэффициента δ , рассчитанные для разных доз ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий и стандартного гамма-излучения

Доза, Гр	Значения коэффициента δ			Отношения	
	Гелий	Протоны	γ -лучи	$\frac{\delta\text{-гелий}}{\delta\text{-гамма}}$	$\frac{\delta\text{-прот.}}{\delta\text{-гамма}}$
0,5	—	1,47	1,20	—	1,22
1,0	1,83	2,30	1,46	1,25	1,74
2,0	3,25	3,75	1,55	2,09	2,37
4,0	5,20	7,0	2,12	2,45	1,48

зования помутнений хрусталика после воздействия ускоренных заряженных частиц (табл.3).

Результаты проведенных исследований позволили определить величину коэффициентов ОБЭ протонов и ионов гелия релятивистских энергий. На рис.6 представлена дозовая зависимость коэффициентов ОБЭ протонов (*a*) и ионов гелия (*b*) в различные сроки после воздействия излучений. Как можно видеть, характерно снижение значений коэффициентов ОБЭ при увеличении дозы. Для срока наблюдения 25 недель коэффициенты ОБЭ

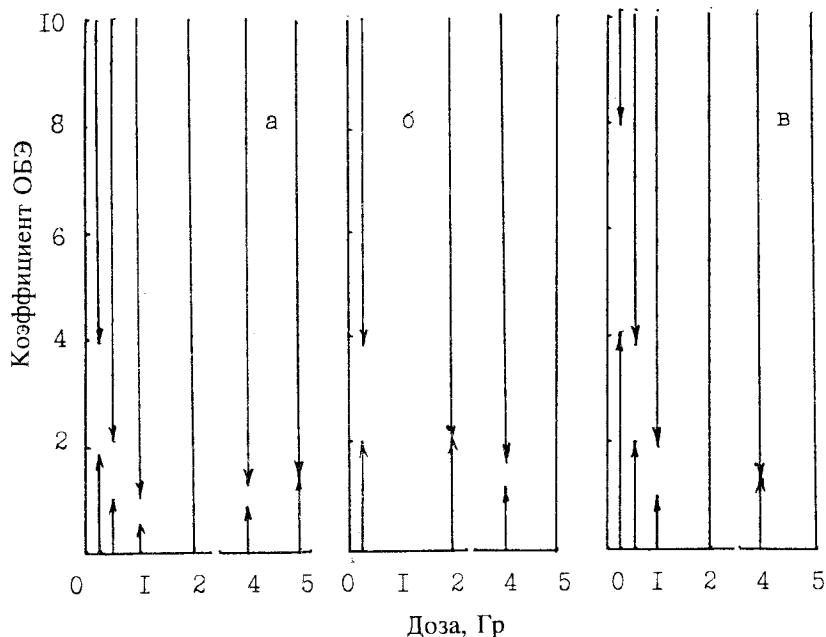


Рис.6. Зависимость величины коэффициентов ОБЭ протонов с энергией 9 ГэВ от дозы через 25 (а), 40 (б) и 67 (в) недель после облучения

протонов уменьшались от 2—4 при дозе 0,25 Гр до 1—2 при дозе 5,0 Гр, а спустя 67 недель после облучения коэффициенты ОБЭ уменьшались от 4—8 для дозы 0,25 Гр до 1,0 для дозы 4,0 Гр.

Близкие значения коэффициентов ОБЭ установлены для протонов с энергией 3 ГэВ [25].

Таким образом, исследования ОБЭ протонов и ионов гелия релятивистских энергий, а также высокоэнергетических ускоренных заряженных частиц с различными ЛПЭ установили более высокую катарактогенную эффективность этих излучений по отношению к протонам в диапазоне энергий 50+645 МэВ и стандартному излучению. Частота образования помутнений хрусталика является функцией дозы и времени, прошедшего после облучения.

Влияние низких доз ускоренных заряженных частиц на частоту помутнений хрусталика. Изучение биологических эффектов, обусловленных низкими дозами ионизирующих излучений, является одной из наиболее актуальных проблем космической радиобиологии. Анализ радиационной

обстановки на трассе Земля — Марс, проведенный американскими специалистами, свидетельствует о том, что риск развития помутнений хрусталика у космонавтов достаточно высок [6]. Доза на хрусталик в результате воздействия только ядер углерода и железа за трехлетний период полета к Марсу может достичь 0,1 Гр [6].

В экспериментах на животных, однократно облученных ионами углерода с энергией 300 МэВ/нуклон, первые мелкоточечные помутнения хрусталика в виде отдельных вакуолек обнаруживались уже через 6 недель после облучения в дозах 0,1±0,5 Гр [26]. Более низкие дозы ионов углерода (0,03 и 0,05 Гр) приводили к появлению первых признаков нарушения прозрачности хрусталика спустя 14 недель после лучевого воздействия, тогда как после гамма-облучения в дозах 4,0±6,0 Гр аналогичные изменения хрусталика были обнаружены лишь спустя 8-10 недель, а при дозах 0,5±2,0 Гр — через 15 недель после облучения. Помутнения хрусталика постоянно прогрессировали, и через 17,5 недель после облучения ионами углерода в дозах 0,03 и 0,05 Гр, а также через 30 недель после гамма-облучения в дозах 2,0±6,0 Гр, у некоторых животных была отмечена вторая стадия помутнения хрусталика. При дозах 0,5 и 1,0 Гр помутнения хрусталика второй стадии у мышей появились через 42 недели после облучения. К этому сроку у некоторых животных, облученных гамма-лучами в дозе 6,0 Гр, помутнения хрусталика достигали третьей стадии, тогда как у мышей, облученных ионами углерода, развитие помутнений хрусталика задерживалось на второй стадии до 70 недель после облучения. Как указывалось выше, задержка созревания лучевых помутнений хрусталика у экспериментальных животных в значительной степени может быть связана с величиной мощности дозы излучения. Подобная динамика развития помутнений хрусталика характерна также для облучения протонами с энергиями 50±645 МэВ в дозах 1,0±2,0 Гр.

Изучение динамики помутнений хрусталика начальной стадии у мышей, облученных ионами углерода, выявило интересный феномен: в более отдаленные сроки исследования их частота у некоторых групп животных могла оказаться несколько ниже, чем в предыдущие сроки. Эта особенность формирования помутнений хрусталика известна как для редкоионизирующих, так и для плотноионизирующих излучений и, по-видимому, обусловлена вариабельностью индивидуальной радиочувствительности хрусталика. Вместе с тем тенденция нарастания частоты помутнений хрусталика с увеличением длительности постлучевого периода сохранялась, и к 49 неделям после облучения в дозе 0,5 Гр частота помутнений хрусталика начальных стадий достигала 100% (табл.4).

Процесс формирования отдельных стадий помутнений хрусталика у мышей, облученных ионами углерода и гамма-лучами, протекал сходным образом, хотя дозы этих излучений различались на порядок. Зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы ионов углерода имела нелинейный ха-

Таблица 4. Частота помутнений хрусталика у мышей в разные сроки после облучения ионами углерода с энергией 300 МэВ/нуклон и гамма-излучением ^{60}Co

Сроки после облучения, недели	Ионы углерода		Гамма-лучи	
	Доза, Гр	Частота помутнений, %	Доза, Гр	Частота помутнений, %
6—10	0,03	—	1,0	6,8±3,3
	0,05	—	2,0	7,3±2,6
	0,10	4,0±4,0	4,0	13,0±5,8
	0,25	16,7±7,1	5,0	33,4±6,9
	0,50	15,6±6,5	6,0	50,0±8,0
	Контроль	—	—	—
20—23	0,03	13,6±7,3	0,5	6,5±3,4
	0,05	35,7±12,0	1,0	16,0±5,9
	0,10	32,3±12,0	2,0	27,1±4,2
	0,20	58,4±15,0	4,0	52,06±6,7
	0,25	64,2±12,8	5,0	65,0±7,0
	0,50	64,2±11,8	6,0	83,2±5,0
Контроль	—	—	—	
30	0,03	20,8±8,3	0,5	18,0±3,8
	0,05	19,3±7,0	1,0	28,1±5,2
	0,10	35,7±13,0	2,0	46,6±6,5
	0,20	37,5±15,0	4,0	93,0±3,8
	0,25	42,8±13,2	5,0	100,0
	0,50	50,0±18,0	6,0	100,0
Контроль	12,5±5,9	—	—	
40—43	0,03	15,8±8,4	0,5	22,2±4,2
	0,05	20,0±12,6	1,0	35,0±5,7
	0,10	50,0±12,0	2,0	60,1±3,1
	0,25	54,6±15,7	4,0	100,0
	0,50	77,0±11,6	5,0	100,0
	Контроль	15,6±3,1	6,0	100,0

ракти, тогда как в случае гамма-облучения дозовая зависимость была линейной (рис.7). Подобный характер зависимости доза — эффект, как указывалось выше, характерен и для заряженных частиц релятивистских энергий [18, 24].

Статистический анализ полученных результатов позволил установить, что дозу ионов углерода 0,05 Гр можно считать пороговой для образования помутнений хрусталика у мышей, поскольку частота помутнений хрусталика у этих животных достоверно превышала уровень старческих помут-

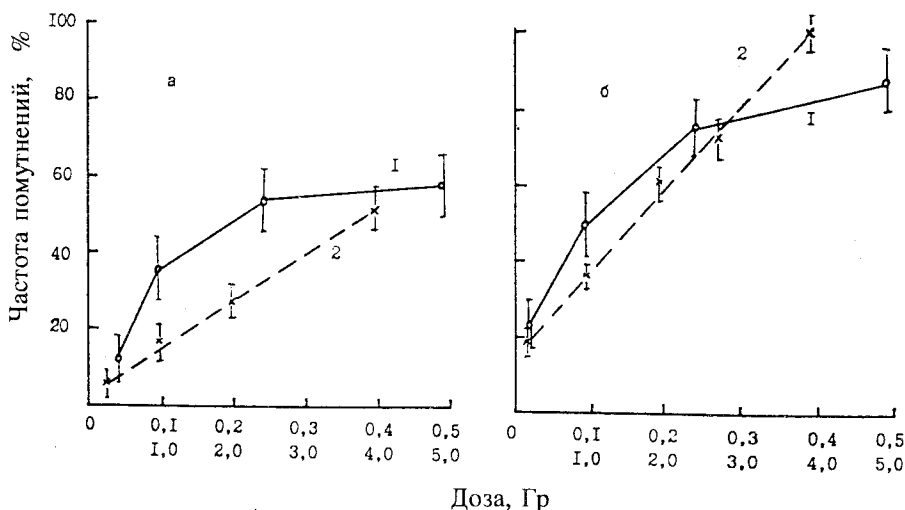


Рис.7. Зависимость частоты помутнений хрусталика от дозы ионов углерода с энергией 300 МэВ/нуклон (1), и гамма-излучения ^{60}Co (2) через 20 (а) и 40 (б) недель после облучения. По оси абсцисс — доза, [Гр], верхняя шкала для ионов углерода, нижняя — для гамма-лучей

нений хрусталика у необлученных (интактных) мышей. На этом уровне находится также пороговая доза для индукции катаракт ускоренными ионами железа с энергией 600 МэВ/нуклон [27], тогда как для гамма-излучения пороговая доза была близка к 2,0 Гр [26].

Расчеты коэффициентов ОБЭ ионов углерода, проведенные на основании экспериментальных результатов в трех повторностях, показали, что наиболее высокие значения коэффициентов ОБЭ получены в области доз от 0,03 до 0,25 Гр (табл.5). Так, при дозе 0,03 Гр значимые интервалы коэффициентов ОБЭ составляли $16,7 \pm 33,3$ через 30 недель и $16,7 \pm 66,7$ через 50 недель после облучения. При дозе 0,1 Гр коэффициент ОБЭ возрастал от 10,0 к 30 неделям до 20 к 50 неделям. После облучения животных ионами углерода в дозе 0,5 Гр диапазон изменения коэффициентов ОБЭ находился в пределах 1-4, то есть был таким же, как и для протонов с энергией 9 ГэВ. И только в ранние сроки исследования (20 недель) величина его варьировала от 8 до 12 [26].

Высокая катарактогенная эффективность характерна для низких доз ионов углерода с энергией 400 МэВ/нуклон [28]. В экспериментах на мышцах, облученных однократно и фракционированно ионами углерода в дозах

Таблица 5. Дозовая зависимость коэффициентов ОБЭ ионов углерода с энергией 300 МэВ/нуклон при различных сроках исследования. Приведены интервалы статистически значимых коэффициентов ОБЭ ($ОБЭ_{\min}$ – $ОБЭ_{\max}$)

Доза, сГр	Сроки наблюдения, недели			
	31	43	50	64
3,0	16,7—33,3	—	16,7—66,7	—
5,0	10,0—20,0	10,0—20,0	10,0	—
10,0	10,0	—	5,0—20,0	10,0—20,0
15,0	13,3	13,3—40,0	3,3—26,7	6,7—13,3
20,0	2,5—10,0	—	2,5—10,0	5,0—10,0
25,0	8,0	2,0—4,0	2,0—8,0	4,0—8,0
50,0	2,0—4,0	4,0	1,0—4,0	2,0—4,0

от 0,05 до 0,9 Гр, коэффициенты ОБЭ изменялись от 5 до 1—2 в зависимости от величины дозы.

Такие же закономерности развития помутнений хрусталика установлены у крыс, облученных локально (голова) ускоренными ионами аргона с энергией 570 МэВ/нуклон и рентгеновским излучением 185 кВ в различных дозах [29]. Самые ранние нарушения прозрачности хрусталика после облучения ионами аргона в дозе 1 Гр обнаруживались в центральной и задней подкапсулярной областях хрусталика, тогда как у животных, облученных в дозе 3,5 Гр — в центральной передней субкапсулярной зоне. Скорость их развития также проявляла отчетливую зависимость от дозы излучения. Коэффициенты ОБЭ ионов аргона увеличивались со снижением величины дозы и составляли 6—10 после облучения в дозе 10 Гр [30] и около 40 — при дозе 0,05 Гр [29].

Очень высокие значения коэффициентов ОБЭ найдены при обработке непараметрическим методом результатов экспериментов по катарактогенному действию низких доз (0,01—0,25 Гр) ионов аргона с энергией 570 МэВ/нуклон на хрусталик 28-дневных крысят линии Columbia-Sherman. Для срока наблюдения 62 недели после облучения коэффициенты ОБЭ ионов аргона находились между 50 и 100 при дозе 0,01 Гр, между 10 и 50 при дозе 0,05 Гр и между 4 и 8 при дозе 0,25 Гр [6]. Причем не исключено, что для более ранних сроков наблюдения коэффициенты ОБЭ могли быть еще более высокими.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о высокой опасности малых доз тяжелых заряженных частиц в плане возрастания риска развития помутнений хрусталика глаза в отдаленные сроки после лучевого воздействия.

Формирование помутнений хрусталика при различной мощности дозы ионизирующих излучений. Влияние мощности дозы ионизирующих

излучений на частоту и сроки возникновения помутнений хрусталика до настоящего времени остается мало исследованным. Между тем в проблеме нормирования радиационных воздействий этот вопрос имеет важное значение.

С целью выяснения возможности влияния мощности дозы излучений на частоту и сроки образования помутнений хрусталика мышей облучали протонами с энергией 645 МэВ в дозе 4 Гр при значениях мощности дозы: 0,18; 1,8 и 18,0 Гр/мин. На рис.8 представлена зависимость частоты образования помутнений хрусталика от времени, прошедшего после облучения животных протонами с тремя указанными мощностями доз. Расчеты показали, что у мышей первой группы (0,18 Гр/мин) помутнения хрусталика возникали со скоростью $(1,1 \pm 0,2)\%$ в неделю, у мышей второй группы (1,8 Гр/мин) — со скоростью $(1,6 \pm 0,2)\%$ в неделю и, наконец, у животных третьей группы, облученных протонами с мощностью дозы 18,0 Гр/мин, скорость возникновения помутнений хрусталика составляла $(1,9 \pm 0,2)\%$ в неделю.

Аналогичная закономерность получена при анализе результатов эксперимента, в котором мыши подвергались облучению протонами 645 МэВ в дозах 0,5; 1,0 и 2,0 Гр и с мощностями доз 0,7 и 7,0 сГр/мин (табл.6). Анализ дозовых зависимостей частоты помутнений хрусталика у мышей, облученных протонами 645 МэВ, показал следующее. Для всех сроков наблюдения изменение указанного показателя в расчете на единицу дозы тем значительнее, чем больше мощность дозы радиационного воздействия N . В частности, при сроках наблюдения 8, 25 и 40 недель увеличение частоты помутнений хрусталика при росте дозы на 1 сГр составляет 0,06; 0,22 и 0,34%, если $N = 0,7$ сГр/мин, и 0,15; 0,41 и 0,65%, если $N = 7,0$ сГр/мин.

Таким образом, дозовые и динамические характеристики развития помутнений хрусталика у животных, облученных протонами с энергией 645 МэВ, находятся в прямой зависимости от мощности дозы радиации.

Сопоставление биологических эффектов кратковременного и протяженного гамма-облучения морских свинок с различной мощностью дозы показало, что восстановление нарушений, развивающихся в организме животных, после длительного облучения наступает раньше, чем после кратковременного. Одной из причин различия в эффектах протяженного и кратковременного лучевого воздействия являются различия в продолжительности жизни клеток и длительности облучения. Предполагают, что различия в «устойчивости» к протяженному облучению различных клеток могут быть связаны с дозой, проходящей на ту или иную фазу клеточного цикла. С другой стороны, ослабление пролонгированных облучений может определяться ролью восстановительных процессов, происходящих непосредственно на протяжении лучевого воздействия. С увеличением продолжительности облучения должна возрастать доля лучевых повреждений, репарирующих в процессе облучения [31, 32].

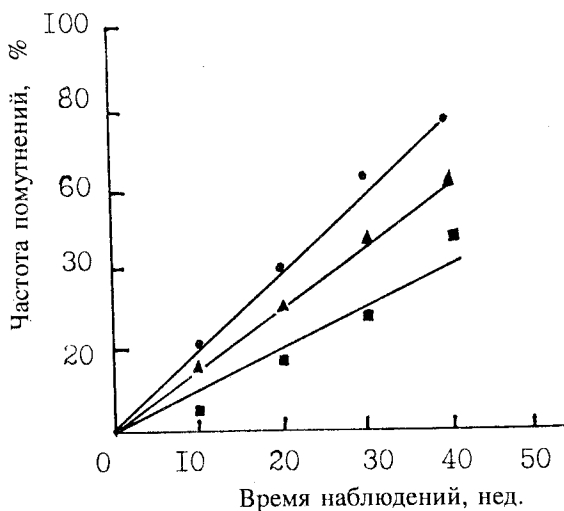


Рис.8. Зависимость частоты помутнений хрусталика у мышей от срока наблюдения после облучения протонами с энергией 645 МэВ в дозе 4 Гр с мощностью дозы 0,18 (■), 1,8 (▲) и 18,0 (•) Гр/мин

Таблица 6. Скорость возникновения (ν) помутнений хрусталика у мышей, облученных протонами 645 МэВ с различными дозами и мощностями доз

Мощность дозы, сГр/мин	Доза, Гр	ν , % в неделю
0,7	0,5	0,40
	1,0	0,55
	2,0	2,35
7,0	0,5	0,85
	1,0	1,55
	2,0	3,10

Чрезвычайно высокой радиопоражаемостью, также зависящей от мощности дозы излучений, отличаются структурные образования глаза в процессе эмбриогенеза. Как установлено в эксперименте на крысах, облученных на 11 день беременности, высокая частота различных аномалий глаз у потомства отмечалась, если доза рентгеновских лучей была выше 50 рад. При облучении в дозе 100 рад при мощностях доз 0,1; 2,0; 3,3; 5,0; 10,0; 25,0 и 47,0 рад/мин авторы выявили быстрое увеличение частоты повреждений глаз животных, подвергнутых облучению в перинатальном периоде с

мощностью дозы 3,3 и 10,0 рад/мин. Дальнейшее увеличение мощности дозы до 47,0 рад/мин не приводило к значительному увеличению эффекта [33].

Частота образования помутнений хрусталика после фракционированного облучения. Для изучения процессов пострadiационного восстановления в хрусталике глаза экспериментальных животных были предприняты эксперименты с облучением мышей протонами с энергией 50 и 645 МэВ. При этом использован метод сопоставления величины эффектов, наблюдаемых при одно- и двукратном облучениях в равных суммарных дозах. Изучено также влияние длительности интервала между двумя фракциями на динамику формирования помутнений хрусталика у мышей, облученных гамма-лучами ^{60}Co .

Как показали результаты исследований катарактогенной активности протонов с энергией 645 МэВ [19], через 35 недель после однократного облучения животных протонами в дозе 6 Гр частота помутнений хрусталика достигала 100%. Материалы, полученные при фракционированном воздействии гамма-излучения, позволили заключить, что на протяжении 30-недельного периода после облучения частота помутнений хрусталика при всех использованных интервалах (3, 7, 14 и 30 сут) между облучениями равными фракциями (2 раза по 3 Гр) была ниже, чем после однократного облучения. Иначе говоря, фракционирование дозы гамма-излучения увеличивает латентный период образования помутнений хрусталика. Однако к 40 неделям после воздействия гамма-излучения этот эффект постепенно сглаживается. Длительность интервала между отдельными фракциями облучения не оказывает существенного влияния на частоту помутнений хрусталика у экспериментальных животных. Интервал между облучениями, равный 7 сут, является вполне достаточным периодом для проявления процессов репарации постлучевых повреждений в эпителии хрусталика, если они имеют место. Эксперименты с облучением мышей протонами с энергией 645 МэВ двумя равными фракциями в суммарных дозах 2, 4 и 6 Гр, а также протонами с энергией 50 МэВ в суммарной дозе 6 Гр подтвердили вывод о том, что фракционирование дозы замедляет образование и формирование помутнений хрусталика до определенного срока. В частности, при фракционированном облучении протонами 645 МэВ частота помутнений хрусталика в течение 30—45 недель после воздействия излучения была в 1,5—2 раза ниже по сравнению с однократным облучением в тех же дозах (табл.7).

В более отдаленные сроки (50 недель и более) после облучения различия в эффектах фракционированного и однократного облучения были статистически недостоверны. Не обнаружено также различий в эффектах после фракционированного и однократного облучения в дозе 6 Гр. Однако развитие зрелой катаракты после фракционированного облучения протонами задерживалось на 14 недель. Подобный эффект наблюдался после

Таблица 7. Частота помутнений хрусталика у мышей в разные сроки после однократного и фракционированного облучения протонами 50 и 645 МэВ и рентгеновскими лучами с интервалом 7 суток между равными фракциями

Срок наблюдения, недели	Протоны, 645 МэВ		Протоны, 50 МэВ		Рентген. лучи	
	Доза, Гр	Частота помутнений, %	Доза, Гр	Частота помутнений, %	Доза, Гр	Частота помутнений, %
20	2,0	29,3±5,9				
	1,0+1,0	16,1±3,8*				
	4,0	57,5±5,1				
	2,0+2,0	37,8±5,6*				
	6,0	77,9±4,4	6,0	11,3±4,0	6,0	12,4±3,8
	3,0+3,0	91,4±4,7	3,0+3,0	10,0±3,1	3,0+3,0	7,7±2,8
30	2,0	43,3±6,5				
	1,0+1,0	27,5±4,7*				
	4,0	85,9±4,1				
	2,0+2,0	69,0±5,3*				
	6,0	94,6±2,6	6,0	68,4±7,5	6,0	100,0
	3,0+3,0	94,1±3,9	3,0+3,0	83,3±4,4	3,0+3,0	97,2±1,9
40	2,0	92,0±3,5				
	1,0+1,0	34,8±5,1*				
	4,0	100,0				
	2,0+2,0	96,1±2,3				
	6,0	100,0	6,0	100,0	6,0	100,0
	3,0+3,0	92,0±3,0	3,0+3,0	83,9±3,3	3,0+3,0	100,0
50	2,0	81,7±5,2				
	1,0+1,0	72,8±4,9				
	4,0	100,0				
	2,0+2,0	96,1±2,2				
	6,0	100,0	6,0	100,0	6,0	100,0
	3,0 + 3,0	89,5±7,0	3,0+3,0	96,0±2,3	3,0+3,0	100,0

*Различия в эффектах однократного и фракционированного облучения статистически достоверны.

фракционированного облучения рентгеновскими лучами, но задержка развития зрелой катаракты в этом случае была менее продолжительной (5 недель). Конечный эффект от фракционированного и однократного облучений был практически одинаковым ($P \geq 0,05$).

Фракционированное облучение мышей протонами 50 МэВ в суммарной дозе 6 Гр приводило к задержке развития помутнений хрусталика на начальных стадиях. У этих животных в течение 70 недель после лучевого воздействия отмечалась лишь 1—2 стадии развития помутнений хрусталика, тогда как у животных, подвергшихся острому однократному облучению в той же дозе, через 65 недель наблюдалось развитие 3 стадии катаракты в 7% случаев.

Таким образом, после фракционированного облучения мышей протонами с энергией 50 и 645 МэВ, а также рентгеновскими лучами, вероятно, происходят процессы пострадиационного восстановления, скорость и полнота которых зависит от дозы и мощности дозы. Энергия протонов в диапазоне 50+645 МэВ не оказывает существенного влияния на скорость и полноту репаративных процессов в хрусталике. Фракционирование дозы протонов приводит к замедлению процесса формирования и снижению частоты образования помутнений хрусталика у мышей в 1,5—2 раза по сравнению с однократным облучением в тех же дозах, как это происходит и при воздействии стандартного излучения. Однако в последующем, фактически в конце жизни животных, различия в частоте помутнений хрусталика выравниваются.

Эффект снижения частоты образования помутнений хрусталика наблюдался также при фракционированном облучении мышей рентгеновскими лучами [34] и кроликов рентгеновскими лучами или протонами с энергией 20 и 100 МэВ [35]. С повышением ЛПЭ излучений эффект снижения частоты помутнения хрусталика исчезает. Так, в экспериментах на мышцах линии CB_6F_1 , облученных ионами углерода с энергией 225 МэВ с высокой ЛПЭ в дозах 0,4; 0,8 и 1,2 Гр, показано, что фракционирование дозы не влияет на катарактогенный эффект [36]. В случае облучения крыс ионами аргона с энергией 570 МэВ фракционирование дозы не только не снижало катарактогенной активности тяжелых заряженных частиц, но вызывало зависимое от дозы сокращение латентного периода образования помутнений хрусталика [37]. Большой интерес представляют исследования катарактогенной активности ускоренных ионов железа. В экспериментах с облучением животных ионами железа с энергией 600 МэВ установлено, что фракционирование дозы в этом случае приводит к увеличению частоты помутнений хрусталика [38].

ЛПЭ и катарактогенное действие излучений. Известно, что большинство радиобиологических эффектов, обусловленных плотноионизирую-

щими излучениями, проявляют отчетливую зависимость от ЛПЭ. Однако на уровне отдаленной постлучевой патологии эта зависимость не всегда достаточно очевидна. В экспериментах с облучением лабораторных животных (мышей, кроликов, обезьян) ускоренными ионами неона, углерода, аргона и железа с различными энергиями установлена отчетливая зависимость катарактогенного действия заряженных частиц от их ЛПЭ (табл.8). Как можно видеть, величина коэффициентов ОБЭ является функцией ЛПЭ исследуемых излучений. Наиболее высокие значения коэффициентов ОБЭ получены для ионов аргона и железа. Причем максимальных значений коэффициенты ОБЭ обычно достигают при низком уровне доз [27]. Рассчитанные по критерию катарактогенной эффективности коэффициенты ОБЭ ионов аргона составляли 3—5, тогда как для ионов углерода и неона они незначительно превышали 1 [39]. Дозы ионов аргона 0,6+0,9 Гр по своей эффективности близки к дозе рентгеновского излучения 3,0 Гр, а доза ионов аргона 0,3 Гр сравнима с дозой 1,5 Гр рентгеновских лучей.

Как видно из табл.8, несмотря на низкие значения ЛПЭ, коэффициенты ОБЭ протонов с энергией 3 и 9 ГэВ, а также ионов гелия с энергией

Таблица 8. Зависимость величины коэффициентов ОБЭ от ЛПЭ тяжелых заряженных частиц

Вид и энергия излучения	ЛПЭ, кэВ/мкм	Уровни доз, Гр	Биологический объект	Коэффициент ОБЭ	Ссылка
<i>p</i> , 50 МэВ	1,25	1,0—6,0	мыши	1,0	[40]
<i>p</i> , 160 МэВ		15—100	обезьяны	0,94—1,19	[41]
<i>p</i> , 645 МэВ	0,25	1,0—6,0	мыши	1,0	[17]
<i>p</i> , 3 ГэВ		0,85—57,0	кролики	0,55—2,0	[25]
<i>p</i> , 9 ГэВ	0,23	0,25—5,0	мыши	1,3—2,4	[24]
⁴ He, 4 ГэВ/нукл.	0,88	0,5—4,0	мыши	1,2—2,6	[18]
²⁰ Ne, 365 МэВ/нукл.	35,0	0,05—5,0	кролики	2,0	[42]
⁴⁰ Ar, 530 МэВ/нукл.	90,0	—	—	3,5	
⁵⁶ Fe, 460 МэВ/нукл.	223,0	—	—	4,5—5,0	
²⁰ Ne, 365 МэВ/нукл.	35,0	1,4—12,8	кролики	2,07—2,22	[43]
⁴⁰ Ar, 530 МэВ/нукл.	90,0	0,7—8,1	—	3,28—3,61	
⁵⁶ Fe, 600 МэВ/нукл.		0,05—1,6	мыши	40,0	[27]
¹² C, 400 МэВ/нукл.	10	0,05—9,0	мыши	1,0	[39]
²⁰ Ne, 425 МэВ/нукл.	30	—	—	1,0	
⁴⁰ Ar, 570 МэВ/нукл.	100	—	—	3—5	
¹² C, 300 МэВ/нукл.	12,65	0,03—0,5	мыши	1—66,7	[26]

4 ГэВ/нуклон, достаточно велики. Одной из основных причин, определяющих более высокую эффективность данных излучений, являются 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 увеличивается [44]. Вклад вторичного излучения на пучке ионов гелия с энергией 4 ГэВ/нуклон в зависимости от толщины фантома изменяется от 6 до 13%. Он создается флюенсом вторичных заряженных частиц, составляющим от 0,4 до 10% от флюенса первичного излучения [11].

Важно отметить, что при более высоких значениях ЛПЭ заряженных частиц созревание помутнений хрусталика происходит более интенсивно [39]. Кроме того, повышение дозы и ЛПЭ излучений приводит к сокращению латентного периода развития помутнений хрусталика.

Влияние возраста на частоту постлучевых помутнений хрусталика.

Радиочувствительность хрусталика в значительной степени зависит от возраста экспериментальных животных и человека. Независимо от вида исследуемых излучений наиболее высокий уровень частоты помутнений хрусталика отмечается у самых молодых животных. В экспериментах на мышах, облученных рентгеновскими лучами в дозе 300 рад, наиболее чувствительными к облучению хрусталика были животные в возрасте 1—3 сут [45]. К пятисуточному возрасту мышата оказались максимально резистентными, затем высокая чувствительность возрастала до 5—7 недель, после чего она вновь снижалась. Причины волнообразной радиочувствительности хрусталика окончательно не установлены. Анализ динамики развития капсулы хрусталика не позволил объяснить механизмы различий в радиочувствительности хрусталика мышей различного возраста.

Крупные лабораторные животные молодого возраста также в большей степени подвержены развитию помутнений хрусталика [28]. Установлено, что количество ранних катаракт было более высоким у кроликов, облученных локально ионами неона в дозе 9 Гр (ЛПЭ = 425 МэВ/нуклон) в возрасте 8 недель, однако развитие поздних катаракт и потеря зрения происходили раньше у кроликов, облученных во второй половине жизни [46].

Морфологические исследования клеток эпителия хрусталика у кроликов, лягушек и мышей разного возраста после локального облучения глаз рентгеновскими лучами в дозах 20÷50 Гр показали, что наиболее чувствительными к развитию фрагментации ядер клеток экваториального эпителия хрусталика среди крыс были животные 4-недельного возраста. Для возникновения такого же числа повреждений у более старших животных требовались значительно большие дозы рентгеновских лучей [47]. Вместе с тем, несмотря на то, что у молодых животных повреждения хрусталика развивались раньше, прогрессирование помутнений в дальнейшем происходит в замедленном темпе [48, 46]. Глубокие деструктивные нарушения не только

хрусталика, но и других образований органа зрения развивались у потомства в случае облучения беременных собак-самок гамма-лучами ^{60}Co в дозах 125 и 435 рад в различные сроки после оплодотворения, а также у новорожденных щенков. Сообщается, что глаза собак наиболее радиочувствительны на 28-е и 55-е сутки внутриутробного развития и на вторые сутки после рождения [49].

Обращает на себя внимание высокая частота начальных помутнений хрусталика (24,5%) у детей 4-6-летнего возраста, которые проживают в сельской местности в регионах, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС [50]. Остается пока неизвестным, будут ли они прогрессировать дальше и приведут ли к снижению остроты зрения.

Таким образом, в развитии радиационных помутнений хрусталика возраст имеет первостепенное значение.

Радиационный катарактогенез у человека. Хрусталик глаза человека, как и других млекопитающих, является одним из наиболее радиочувствительных образований. Вместе с тем его радиочувствительность не выше, чем у экспериментальных животных. Минимальная катарактогенная доза редкоизионизирующих излучений для человека колеблется от 2,0 Гр по одним данным [34, 51] до 4,0 Гр — по другим [52—54]. Большой объем информации о лучевых катарактах у человека получен при исследовании людей, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки [55]. Согласно проведенным на основе этих наблюдений расчетам, порог действия излучений с низкой ЛПЭ находится на уровне $0,6 \pm 1,5$ Гр [4]. Дальнейшие обследования и анализ данных о зависимости между действием ионизирующих излучений и развитием катаракт у лиц, переживших атомную бомбардировку, показали, что вклад нейтронов в суммарную дозу облучения в Хиросиме был в 4,2 раза выше, чем в Нагасаки. С учетом переоценки индивидуальных доз облучения, проведенной в 1986 г., риск развития катаракт стал в 1,6 раза выше, чем при использовании доз, рассчитанных в 1965 г. [56]. В условиях профессионального воздействия ионизирующих излучений (сильно растянутое во времени воздействие в малых дозах) доза редкоизионизирующего излучения, которая может привести к развитию помутнения хрусталика с нарушением зрения, должна быть более 8 Гр [5]. В работе [57] сообщают о неизбежности образования радиационной катаракты при суммарной дозе, превышающей 40 Гр, полученной во время лечения опухолей глазного яблока рентгенотерапией и имплантацией радиоактивного радона и золота. Из 38 больных у 18 через 3—11 лет после лечения развилась радиационная катаракта.

Анализ результатов 30-летнего изучения состояния здоровья жертв атомного нападения в Японии свидетельствует о различиях в степени выра-

женности и частоте развития катаракты в зависимости от дозы облучения и возраста пострадавших. Среди лиц, облученных в Хиросиме в дозе ~5 Гр, лучевая катаракта диагностирована в 70—98% случаев. Со снижением дозы облучения частота помутнений хрусталика интенсивно уменьшается, а при дозах порядка 0,2—0,025 Гр катаракты не развивались. У жителей Хиросимы, облученных в раннем детстве в дозе свыше 4,5 Гр, лучевые катаракты встречаются в 55,6%.

В последнее время появились сведения о развитии лучевых помутнений хрусталика у лиц, подвергшихся радиоактивному облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, особенно у детей [50]. У взрослых также среди патологии органа зрения значительный удельный вес принадлежит катарактам [59]. Суммарные дозы гамма-лучей в обследуемых регионах по официальным данным не превышали 7 бэр. Имеются также другие сведения о различных аспектах развития лучевых катаракт у человека [60, 61]. Однако эти данные не могут быть использованы непосредственно для оценки опасности космической радиации. Они лишь дополняют сведения, полученные в экспериментах на животных, облученных тяжелыми ионами на ускорителях. В межпланетных полетах, как известно, космонавты могут подвергаться непродолжительному облучению в относительно высоких дозах излучениями высоких энергий при солнечных вспышках, а также воздействию тяжелых ядер галактического космического излучения с различными ЛПЭ в небольших дозах на протяжении длительного времени [62].

Исходя из результатов экспериментов, полученных на крупных лабораторных животных, в частности, на кроликах, облученных стандартным излучением, разумно предположить наличие линейной зависимости эффекта от дозы в диапазоне доз 0,5+10 Гр [35]. Такая же зависимость характерна для электромагнитного излучения при облучении мелких лабораторных животных. Некоторые различия касаются количественных аспектов катарактогенного эффекта. Однако ускоренные заряженные частицы вызывают существенно более тяжелые повреждения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях по сравнению с редкоионизирующим излучением [62—66]. Очевидно и соответствующее увеличение риска развития помутнений хрусталика в отдаленные сроки после воздействия тяжелых заряженных частиц. В этих условиях наиболее вероятным методом оценки риска развития радиационных катаракт у человека является получение необходимых сведений на модельных биологических системах и их экстраполяция на человека. При этом возникает неизбежный вопрос: насколько обоснована такая экстраполяция? Однако этот вопрос настолько важен, что он требует специального рассмотрения вне пределов данного обзора. Здесь целесообразно лишь еще раз подчеркнуть, что эксперимент на животных — это единственный путь получения объективной информации, необходимой для понимания механизмов действия и оценки радиационной опасности тяже-

лых заряженных частиц для человека. К тому же хрусталики крыс, кроликов, собак, обезьян и человека обладают сопоставимой чувствительностью к редкоионизирующим излучениям в отношении индукции помутнений хрусталика [43], тогда как хрусталик мышей более чувствителен к действию рентгеновского излучения по сравнению с хрусталиком человека [67]. Тем не менее на основании полученных результатов можно утверждать, что заряженные частицы с высокими ЛПЭ будут представлять существенно более высокий риск повреждения хрусталика для человека по отношению к стандартному излучению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Освоение космического пространства не только интенсифицировало развитие новых направлений в области радиобиологии ранее мало известных видов ионизирующих излучений, но и поставило задачу разработки научно-обоснованных подходов в оценке радиационной опасности космических излучений для экипажей космических кораблей и систем жизнеобеспечения. Кроме того, виды ионизирующих излучений, полученные с помощью ускорителей, находят все большее применение в медицине и других отраслях деятельности человека.

Наличие заряженных частиц в составе космических излучений может быть серьезным препятствием в осуществлении космических полетов за пределы магнитосферы Земли. Как установлено, тяжелые частицы, взаимодействуя с биологическими тканями, обладают некоторыми специфическими свойствами. Создавая высокую плотность ионизации в ограниченном объеме ткани, доза в котором может достигать нескольких десятков грэй, они приводят клетки к гибели. Наблюдение космонавтами так называемых солнечных вспышек [68, 69], экспериментальные и клинические исследования на испытуемых [70] показывают, что возможность воздействия тяжелых заряженных частиц космического излучения на структурные образования органа зрения человека в условиях космического полета вполне реальна. Как показали радиобиологические исследования, особенно высок риск развития помутнений хрусталика, относящихся к отдаленным последствиям воздействия радиации. Об отдаленной лучевой патологии хрусталика можно судить на основании наблюдений за пережившими атомную бомбардировку в Японии, за пострадавшими во время аварии на Чернобыльской АЭС, а также за контингентами лиц, подвергающихся воздействию ионизирующих излучений в профессиональных условиях. Хотя неопластические процессы более опасны в отношении риска для здоровья человека в отдаленные сроки после воздействия ионизирующих излучений, поздние дегенеративные процессы неопухолевого характера, включая и катаракту, также представляют важную проблему. Не представляя непосредственной угро-

зы для жизни человека, они, несомненно, приводят к снижению качества последующей жизни. Вместе с тем, несмотря на большую практическую значимость имеющихся экспериментально-клинических наблюдений, их результаты мало пригодны для оценки радиобиологической опасности космических излучений и разработки мероприятий для обеспечения радиационной безопасности при космических полетах. Основным источником информации о действии тяжелых ускоренных частиц на клетки и ткани организма млекопитающих являются исследования на ускорителях заряженных частиц. Проведенные исследования показали, что тяжелые заряженные частицы отличаются более высокой биологической эффективностью при действии на хрусталик глаза лабораторных животных по сравнению с редкоионизирующим излучением. Это проявляется в увеличении частоты развития помутнений хрусталика и сокращении длительности латентного периода их возникновения. Развивающиеся нарушения являются функцией дозы и времени, прошедшего после воздействия ускоренных заряженных частиц. При действии излучений с низкой ЛПЭ зависимость доза — эффект близка к линейной. При облучении мелких лабораторных животных тяжелыми заряженными частицами кривая доза — эффект выходит на «плато» в области доз около 2 Гр.

Длительность латентного периода образования помутнений хрусталика у человека и крупных лабораторных животных после воздействия относительно небольших доз ионизирующих излучений может исчисляться многими годами, тогда как в эксперименте на мелких лабораторных животных его продолжительность определяется неделями. В целом можно считать, что длительность латентного периода развития помутнений хрусталика обратно пропорциональна величине дозы излучения. Особенно эффективными являются низкие дозы плотноионизирующих излучений. Об этом свидетельствует значительное увеличение коэффициентов ОБЭ ускоренных заряженных частиц со снижением величины дозы. Механизмы, лежащие в основе этого явления, требуют тщательного выяснения. Важным фактором в развитии помутнений хрусталика у млекопитающих является возраст в период воздействия ионизирующих излучений: чем моложе животные, тем в большей степени и в более короткие сроки хрусталики их глаз подвержены повреждению.

Специально проведенные исследования свидетельствуют о том, что в возникновении нарушений прозрачности хрусталика после облучения редкоионизирующими излучениями важную роль играет мощность дозы и способ ее сообщения. Снижение мощности дозы ионизирующих излучений приводит к увеличению длительности латентного периода развития помутнений хрусталика, замедленному и неполному их созреванию. Характерной особенностью воздействия тяжелых заряженных частиц на хрусталик глаза высших животных является отсутствие эффекта фракционирования дозы.

Необходимо отметить, что помутнение хрусталика причиняет значительный ущерб здоровью человека, когда оно достигает стадии, снижающей остроту зрения. Известно, что вызванные облучением незначительные помутнения хрусталика, выявляемые лишь при квалифицированном исследовании, не приводят к нарушению зрения, не прогрессируют во времени и могут исчезать. Это возможно при действии как редко-, так и плотно-ионизирующих излучений.

Для космической биологии и медицины значительный интерес представляет хроническое воздействие заряженных частиц в низких дозах, однако до настоящего времени изучение этого вопроса остается проблематичным.

В развитии помутнений хрусталика, обусловленных воздействием излучений различного качества, не установлено каких-либо клинко-морфологических особенностей. Различия носят количественный характер.

Тяжелые заряженные частицы отличаются более высокой катарактогенной активностью по отношению к стандартному излучению. Значения коэффициентов ОБЭ зависят от величины дозы излучений ЛПЭ и времени, прошедшего после облучения.

Авторы считают своим приятным долгом выразить глубокую признательность дирекции Объединенного института ядерных исследований, Лаборатории высоких энергий и Лаборатории ядерных проблем за предоставленную возможность проведения физико-биологических исследований на ускорителях заряженных частиц, направленных на решение задач, связанных с обеспечением радиационной безопасности при длительных космических полетах, а также постоянное внимание и помощь, без которых не могли быть проведены в полном объеме исследования, основные результаты которых изложены в настоящем обзоре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винклер Дж.Р. — Радиационная опасность при космических полетах. М.: Мир, 1964, с.25.
2. Curtis C.B. — Space Radiat. Biol. and Related Topics (Eds. C.F.Tobias and P.W.Todd), New York, Acad.Press, ch.2, 1974.
3. Дудкин В.Е., Ковалев Е.Е., Нефёдов Н.А. и др. — Тез. докл. 5 Всесоюзн. научн. конф. по защите от иониз. излучений ядерно-техн. установок. Протвино, 1989. М., 1989, с.180.
4. Otake M., Schull W. — Radiat. Res., 1982, vol.92, No.3, p.574.
5. Радиочувствительность и пространственное распределение дозы. Публикация №14 МКРЗ. М.: Медицина, 1974.

6. **Brenner D.J., Medvedovsky C., Huang G. et al.** — *Radiat. Res.*, 1991, vol.128, p.73.
7. **Сычков М.А.** — Автореф. дисс. канд. техн. наук. М.: Институт медико-биологических проблем Минздрава СССР, 1974.
8. **Джелепов В.П., Абазов В.М., Комаров В.И. и др.** — Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей. Дубна, ОИЯИ, 1975, с.21.
9. **Зиновьев Л.П., Иссинский И.Б., Кириллов А.Д. и др.** — Препринт ОИЯИ, 18-82-65, Дубна, 1982.
10. **Портман А.И.** — Автореф. дисс. канд. техн. наук. М.: Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, 1984.
11. **Попов В.И., Портман А.И., Василев Г.** — Вопросы биологического действия и дозиметрии тяжелых заряженных частиц и адронов высоких энергий. Пушкино, АН СССР, 1984, с.56.
12. **Christenberry K.W., Furth J.** — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, vol.77, No.3, p.559.
13. **Kellerer A.M., Brenot I.** — *Radiat. Res.*, 1973, vol.56, No.1, p.28.
14. **Ван дер Варден Б.Л.** — Математическая статистика: Пер. с нем. М.: ИИЛ, 1960.
15. **Волкова К.В.** — Медиц. радиология. М.: АН СССР, 1960, с.203.
16. **Ковалев И.Ф.** — Действие ионизирующих излучений на животный организм. Киев: Госмедиздат УССР, 1960, с.33.
17. **Кабаченко А.Н.** — *Космич. биол. и медиц.*, 1974, №5, с.31.
18. **Кабаченко А.Н., Федоренко Б.С.** — *Космич. биол. и авиакосмич. медиц.*, 1985, №1, с.56.
19. **Кабаченко А.Н.** — Катарактогенная эффективность протонов различных энергий. Автореф. дисс. канд. биол. наук, М.: Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, 1974.
20. **Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B.** — *Radiat. Res.*, 1991, vol.126, No.2, p.147.
21. **Cox A.B., Lee A.C., Williams G.R., Lett J.T.** — *Adv. Space Res.*, 1992, vol.12, No.2-3, p.379.
22. **Darden E.B., Christenberry K.W., Beauchamp J.J. et al.** — *Radiat. Res.*, 1970, vol.43, p.598.
23. **Cleary S.F., Geeraets W.J., Williams R.C. et al.** — *Health Phys.*, 1973, vol.24, No.3, p.269.
24. **Кабаченко А.Н., Федоренко Б.С., Смирнова О.А.** — *Радиобиология*, 1986, т.26, вып.3, с.318.
25. **Legeay G., Haye C., Drouet J., Bazin J.P.** — *Int. Congr. on Protect. against Accelerator and Space Radiat.* CERN, Geneva, April 26-30, 1971. Geneva, 1971, vol.1, p.62.
26. **Кабаченко А.Н., Федоренко Б.С., Смирнова О.А. и др.** — *Радиобиология*, 1990, т.30, вып.5, с.695.
27. **Worgul B.V., Medvedovsky C., Powers-Risius P., Alpen E.L.** — *Radiat. Res. Proc.* 8th Int. Congr. Radiat. Res., Edinburg, 1987, vol.1, p.249.
28. **Cox A.B., Ainsworth E.J., Jose J.G. et al.** — *Adv. Space Res.*, 1983, vol.3, No.8, p.211.
29. **Merriam G.R., Worgul B.V., Medvedovsky C. et al.** — *Radiat. Res.*, 1984, vol.98, No.1, p.129.
30. **Worgul B.V., Low S., Merriam G.R.** — *Radiat. Res.*, 1982, vol.91, No.1, p.181.
31. **Акоев И.Г.** — Проблемы постлучевого восстановления. М.: Атомиздат, 1970.

32. **Кознова Л.Б., Остроумова Л.М.** — Радиобиология, 1973, т.13, №2, с.249.
33. **Strong J.R., Murphee R.L.** — Radiat. Res., 1972, vol.51, p.674.
34. **Merriam G.R., Focht E.F.** — Amer. J. Roentgenol., Radium Therapy, Nuclear Med., 1957, vol.77, p.759.
35. **Geeraets W.J.** — Med. Coll. Va Quart, 1972, vol.8, No.4, p.259.
36. **Ainsworth E.J., Jose J.G., Berkeley L.** — Radiat. Res., 1982, vol.91, No.2, p.371.
37. **Worgul B.V.** — Adv. Space Res., 1986, vol.6, No.11, p.285.
38. **Worgul B.V., Medvedovsky C., Brenner D.J. et al.** — World Space Congr: 43rd Congr. Int. Astronaut. Fed. (IAF) and 29th Plen. Meet. Comm. Space Res. (COSPAR). Washington, 28 Aug.—5 Sept., 1992: Book Abstr., Washington, 1992, p.559.
39. **Gribrak J.J., Ainsworth E.J.** — Radiat. Res., 1983, vol.94, No.3, p.513.
40. **Кабаченко А.Н., Федоренко Б.С.** — Космич. биол. и медиц., 1977, №4, с.59.
41. **Cornstable I.J., Goitein M., Kochler A.M., Schmidt R.A.** — Radiat. Res., 1976, vol.65, p.304.
42. **Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B., Wood D.H.** — Life Sci. and Space Res., Radiat. Biol. Proceed. Top. Meet. COSPAR, 1988, July 18—29. Adv. Space Res., 1989, vol.9, No.10, p.325.
43. **Keng P.C., Lee A.C., Cox A.B. et al.** — Int. J. Radiat. Biol., 1982, vol.41, No.2, p.127.
44. **Бобков В.Г., Демин В.П., Кеирим-Маркус И.Б. и др.** — Радиационная безопасность при космических полетах. М.: Атомиздат, 1964.
45. **Gajewski A.K., Majewska K., Stowikowska M.G. et al.** — Radiat. Res., 1977, vol.71, No.2, p.471.
46. **Lett T., Cox A.B., Bergtold D.S. et al.** — Adv. Space Res., 1984, vol.4, No.10, p.251.
47. **Worgul B.V., Low S., Merriam G.** — Radiat. Res., 1982, vol.91, No.1, p.181.
48. **Worgul B.V., Rothstein H., Medvedovsky C. et al.** — Ophthalm. Res. 1982, vol.14, No.2, p.73.
49. **Lee A., Phemister R.D.** — Radiat. Res., 1974, vol.59, No.1, p.252.
50. **Сухина Л.А., Смирнова А.Ф., Чубарь С.В., Али З.** — Офтальмол. журн., 1993, №3, с.133.
51. **Merriam G.R.** — Radiology, 1956, vol.22, No.66, p.240.
52. **Cogan D.G., Dreisler K.K.** — Arch. Ophthalm., 1953, vol.50, No.1, p.30.
53. **Вишневский Н.А., Абдуллаева В.М., Иванов Е.А. и др.** — Мед. радиология, 1960, т.5, №11, с.77.
54. **Киммельдорф Д., Хант Э.** — Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы. М.: Атомиздат, 1969, с.173.
55. **Masuda Y.** — Последствия взрыва атомной бомбы в Хиросиме. М.: ИИЛ, 1960, с.122.
56. **Otake M., Schull W.J.G.** — Radiat. Res., 1991, vol.32, Sup., p.283.
57. **Britten M.J.A., Halman K.E., Meredith W.J.** — Brit. J. Radiol., 1966, vol.39, No.464, p.612.
58. A Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. The Japan Radiat. Res. Soc. Chiba. Japan, September, 1975. **Гуськова А.К., Садчикова Э.Н.** — Мед. радиология, 1977, №8, с.69.
59. **Сердюченко В.И., Бушуева Н.Н., Козина Л.В. и др.** — Офтальмологич. журн., 1992, №3, с.164.

60. Вишнеvский Н.А. — Вестник офтальмол., 1962, №3, с.26.
61. Михайлина Т.Н., Виноградова М.Е. — Вестник офтальмол., 1992, т.108, №1, с.40.
62. Григорьев Ю.Г. — Космическая радиобиология. М.: Энергоиздат, 1982.
63. Корогодин В.И., Красавин Е.А. — Радиобиология, 1982, т.22, вып.6, с.727.
64. Красавин Е.А. — Проблемы ОБЭ и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1989.
65. Невзгодина Л.В., Григорьев Ю.Г., Маренный А.М. — Действие тяжелых ионов на биологические объекты. М.: Энергоатомиздат, 1990.
66. Федоренко Б.С. — ЭЧАЯ, 1991, т.22, вып.5, с.1199.
67. Merriam G.R., Biavati B.J., Bateman J.L. et al. — Radiat. Res., 1965, vol.25, p.123.
68. Budinger T.F., Tobias C.A., Huesman R.H. et al. — Life Sci. and Space Res., Oxford s.a., 1977, vol.15, p.141.
69. McNulty P.J., Pease V.P., Bond V.P. — Life Sci. and Space Res., Berlin, 1976, vol.14, p.205.
70. Budinger T.F., Bichsel H., Tobias C.A. — Science, 1971, vol.172, p.878.