



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ.
УСКОРЕННЫЕ ЗАРЯЖЕННЫЕ ЧАСТИЦЫ
И НЕЙТРОНЫ В РАДИОБИОЛОГИИ

К 20-летию Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ,
памяти Е. А. Красавина



Международная конференция
Дубна, 20–24 октября 2025 г.



ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ.
УСКОРЕННЫЕ ЗАРЯЖЕННЫЕ
ЧАСТИЦЫ И НЕЙТРОНЫ
В РАДИОБИОЛОГИИ**

**К 20-летию создания
Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ,
памяти Е. А. Красавина**

Международная конференция

Дубна, 20–24 октября 2025 г.

Материалы конференции

Дубна 2025

Организаторы конференции:

Научный совет по радиобиологии при ОФ РАН
Радиобиологическое общество РАН
Лаборатория радиационной биологии ОИЯИ

Оргкомитет конференции

Сопредседатели:

Ушаков И.Б., академик РАН, ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России,
президент Радиобиологического общества РАН

Бугай А.Н., д.ф.-м.н., директор Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ
Ответственные секретари:

Найдич В.И., к.х.н., Научный совет по радиобиологии при ОФ РАН

Кошлань И.В., к.б.н., ЛРБ ОИЯИ

Члены оргкомитета:

Аклеев А.В., д.б.н., Уральский НПЦ радиационной медицины ФМБА
России

Абдуллаев С.А., д.б.н., ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Борейко А.В., д.б.н., ЛРБ ОИЯИ

Васильев С.А., д.б.н., НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

Гребенюк А.Н., д.м.н., ИТЭБ РАН

Замулаева И.А., д.б.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба Минздрава РФ

Островский М.А., академик РАН, ИБХФ РАН

Осипов А.Н., д.б.н., ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Рождественский Л.М., д.б.н., ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Розанов А.Ю., академик РАН, ЛРБ ОИЯИ

Тахауов Р.М., д.м.н., Северский БНЦ ФМБА России

Филимонова М.В., д.б.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба Минздрава РФ

Штемберг А.С., д.б.н., ИМБП РАН

A43 **Актуальные проблемы радиационной биологии. Ускоренные заряженные частицы и нейтроны в радиобиологии: К 20-летию создания Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ, памяти Е. А. Красавина: Междунар. конф. (Дубна, 20–24 окт. 2025 г.): Матер. конф. — Дубна: ОИЯИ, 2025. — 204 с.**

ISBN 978-5-9530-0653-8

В сборнике представлены материалы международной конференции «Актуальные проблемы радиационной биологии. Ускоренные заряженные частицы и нейтроны в радиобиологии», приуроченной к 20-летию создания Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ. На конференции обсуждаются молекулярные и цитогенетические эффекты действия заряженных частиц и нейтронов, радиобиологические аспекты лучевой терапии, вопросы радиационной физиологии. Обращено внимание на проблемы космической радиобиологии, в частности радиационной безопасности космических полетов, и астробиологии. Рассматривается роль заряженных частиц как инструмента в решении фундаментальных и прикладных проблем радиационной биологии и медицины.

Тезисы докладов публикуются в авторской редакции.

© Объединенный институт
ядерных исследований, 2025

ISBN 978-5-9530-0653-8



Памяти Е. А. Красавина (20.04.1942–17.07.2025)

17 июля 2025 г. ушел из жизни выдающийся радиобиолог, председатель Научного совета РАН по радиобиологии, научный руководитель и создатель Лаборатории радиационной биологии Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ), член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор Евгений Александрович КРАСАВИН.

Начало яркой и плодотворной научной деятельности Е.А. Красавина было положено в 1968 г. с аспирантуры при Институте медико-биологических проблем МЗ СССР и защиты в 1971 г. кандидатской диссертации по специальности «Радиобиология». В 1980 г. он был приглашен на работу в ОИЯИ для организации исследований в Институте по радиобиологии тяжелых заряженных частиц. В 1985 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук, а в 1989 г. ему было присвоено звание профессора.

В 1986 г. Е.А. Красавин возглавил Сектор биологических исследований Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, а в 1988 г. по его инициативе был создан Отдел биофизики. В 1995 г. он возглавил Отделение радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

В 2005 г. по инициативе Е.А. Красавина и при поддержке Дирекции ОИЯИ на базе Отделения радиационных и радиобиологических исследований была создана новая, седьмая лаборатория Объединённого института — Лаборатория радиационной биологии.

Благодаря научным достижениям и организаторскому таланту Е.А. Красавина было сформировано и развито новое фундаментальное направление в радиобиологии — радиобиология тяжелых заряженных частиц, имеющее большое теоретическое и практическое значение для лучевой терапии и космической радиобиологии.

Исследования, выполненные под его научным руководством на базовых установках Института, позволили решить одну из центральных задач радиобиологии — проблему относительной биологической эффективности излучений разного качества, которая, как было показано, определяется не только физическими характеристиками излучения, но и биологическим фактором — способностью клетки репарировать повреждения ДНК. На основе развитых представлений были детально изучены механизмы радиационно-индуцированного мутагенеза у клеток прокариот и низших эукариот при действии тяжелых заряженных частиц.

В течение многих лет Евгений Александрович целенаправленно рассматривал различные фундаментальные аспекты космической радиобиологии. Им была выдвинута и экспериментально обоснована новая концепция радиационного риска при пилотируемых полётах в дальний космос, где первостепенным является учет возможного развития когнитивных нарушений при воздействии тяжелых ядер галактического космического излучения, влияющих на операторскую деятельность экипажей непосредственно в ходе полёта.

Е.А. Красавиным было организовано новое направление в ОИЯИ — астробиология и сформирована программа исследований синтеза пребиотических соединений при действии на формамид космических видов излучений (протонов и многозарядных ионов) в присутствии катализаторов, полученных из метеоритов различных классов.

Значительный объем исследований Евгением Александровичем был выполнен по модифицирующему влиянию факторов различной природы — кислорода, химических радиопротекторов, радиосенсибилизаторов. По предложению Е.А. Красавина был разработан и запатентован принципиально новый подход для повышения биологической эффективности ионизирующих излучений с низкой линейной передачей энергии путем преобразования нелетальных повреждений ДНК в летальные в присутствии

радиомодификаторов — ингибиторов синтеза ДНК. Метод позволяет приблизить биологическую эффективность протонного облучения к эффективности облучения ионами углерода. Эффективность нового подхода была подтверждена в экспериментах на различных опухолевых клеточных культурах и на животных с привитой меланомой.

Признанные в стране и за рубежом научные заслуги Е.А. Красавина были высоко оценены в 2011 г. его избранием членом-корреспондентом РАН по Отделению физиологии и фундаментальной медицины по специальности «Медицинская радиобиология». В течение многих лет Е.А. Красавин возглавлял Научный совет РАН по радиобиологии, являлся членом секции №1 «Роскосмоса» и членом редколлегий ряда престижных научных журналов. Им опубликовано около 340 научных работ и 7 монографий, под его руководством защищено 3 докторских и 14 кандидатских диссертаций, результаты выполненных исследований многократно отмечены премиями ОИЯИ.

Много сил Е.А. Красавин уделял подготовке молодых кадров в области радиобиологии и радиационной защиты. В 1998 г. Е.А. Красавиным в Государственном университете «Дубна» была организована кафедра биофизики, которой он успешно руководил с момента создания. В 2025 году ему было присвоено звание «Заслуженный профессор университета».

Деятельность Е.А. Красавина неоднократно отмечалась государственными и ведомственными наградами России и ряда других стран. В 1996 и 2019 гг. он был удостоен государственных наград – медалей ордена «За заслуги перед Отечеством» II и I степени. В 1997 г. награжден медалью «В память 850-летия Москвы». В 2001 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки и техники Московской области». В 2006 г. награжден нагрудным знаком «Почётный работник науки и техники Российской Федерации», медалью Республики Польша «50 лет участия Польши в ОИЯИ». В 2010 г. ему вручен знак «Ветеран атомной энергетики и промышленности». В 2011 г. награждён медалью Федерации космонавтики России «Юрий Алексеевич Гагарин», Почетной грамотой Министерства образования и науки Российской Федерации. В 2013 г. награждён высшей наградой Академии наук Монголии – золотой медалью «Хубилай хаан», а в 2016 г. указом Президента Монголии – орденом «Алтан гадас» (Полярная звезда). В 2018 г. избран почетным доктором Монгольского государственного университета. В 2016 г. Е.А. Красавину объявлена Благодарность, а в 2020 г. вручена Почетная грамота Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В 2021 г. Е.А. Красавину присвоено звание «Почетный сотрудник ОИЯИ». В 2022 г. награждён Почетной грамотой Российской академии наук, а в 2024 г. – юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук».

Международная конференция «Актуальные проблемы радиационной биологии. Ускоренные заряженные частицы и нейтроны в радиобиологии», приуроченная к 20-летию создания Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ, посвящается памяти выдающегося радиобиолога Евгения Александровича Красавина.

РАБОТЫ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА КРАСАВИНА – ОСНОВА БУДУЩЕГО РАЗВИТИЯ РАДИОБИОЛОГИИ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ

Выдающийся радиобиолог, наш современник Евгений Александрович Красавин успел всем нам оставить богатое научное наследие в виде только что изданного двухтомника избранных своих трудов. В него вошли основные теоретические и экспериментальные работы по радиационной биологии ускоренных тяжёлых ионов. Тяжёлые заряженные частицы в течение многих лет привлекали пристальное внимание радиобиологов как эффективный инструмент при решении многих фундаментальных вопросов радиационной биологии. На необходимость и плодотворность применения ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками при изучении механизмов генетического действия радиации указывали Н.В. Тимофеев-Ресовский, Д.Е. Ли, Л.Г. Циммер. Возможность использования многозарядных ионов высоких энергий в радиобиологических исследованиях появилась у специалистов в 1960-х гг., когда в международном центре – Объединённом институте ядерных исследований (ОИЯИ) в г. Дубне был запущен в эксплуатацию и успешно работал ускоритель тяжёлых ионов У-300. Следует заметить, что и в нашей стране, и в европейских странах до этого времени подобных ускорителей не существовало. Линейный ускоритель с близкими физическими характеристиками пучков тяжёлых ионов работал лишь в США в Калифорнийском университете в г. Беркли. Таким образом, у радиобиологов нашей страны в Дубне на базе ОИЯИ появилась прекрасная возможность впервые провести уникальные эксперименты с использованием пучков тяжёлых ионов. Эти биологические исследования были активно поддержаны руководителями Лаборатории ядерных реакций, где был создан ускоритель, – академиками Г.Н. Флёровым и Ю.Ц. Оганесяном. Е.А. Красавиным совместно со специалистами-физиками Института медико-биологических проблем МЗ СССР были решены сложные организационные задачи и получены пучки заряженных частиц для радиобиологических экспериментов.

Работы Е.А. Красавина касаются широкой области фундаментальной радиобиологии. Многие теоретические и экспериментальные исследования выполнены на клетках прокариот – бактериях с детально изученными механизмами организации генетического аппарата. Возможность использования в радиобиологических экспериментах 1970-80 гг. изогенных репарационно-дефицитных штаммов позволило решать фундаментальные проблемы радиобиологии и, прежде всего, одну из центральных проблем нашей науки – проблему относительной биологической эффективности (ОБЭ) ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками. С использованием пучков тяжёлых ионов в широком диапазоне линейных передач энергии (ЛПЭ) эта проблема была успешно решена автором.

На основе исследований летального действия излучений разного качества Е.А. Красавиным впервые были детально исследованы механизмы формирования генных и структурных мутаций в клетках прокариот, изучена их зависимость от качества излучения. Принципиальным выводом, сделанным на основе проведенных

исследований, явилось различие в качестве индуцируемых повреждений ДНК клеток при действии гамма-квантов и тяжёлых ионов. Было четко установлено, что при действии тяжёлых ионов в ДНК клеток формируются сложные повреждения кластерного типа. С учетом этого впервые был сделан вывод о том, что биологическая эффективность ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками для клеток с различным генотипом, оцениваемая по летальному действию, индукции генных и структурных мутаций, детерминирована двумя факторами различной природы: физическим, определяющим особенности передачи энергии излучений и влияющим на характер индуцируемых повреждений ДНК, и биологическим фактором – эффективностью работы индуцибельных и конститутивных систем репарации клеток. Роль биологического фактора является зависимой от ЛПЭ излучений.

Евгением Александровичем был выполнен значительный объём исследований по модифицирующему влиянию факторов различной природы – кислорода, химических радиопротекторов, радиосенсибилизаторов, ингибиторов синтеза ДНК. Особое внимание привлекают эксперименты, выполненные с арабинозидцитозинем на клетках млекопитающих при действии гамма-квантов и тяжёлых ионов. Было установлено, что в условиях влияния ингибитора длительно нерепарируемые одонитевые разрывы ДНК трансформируются в двунитевые разрывы, в результате чего увеличивается радиочувствительность клеток. Это позволило автору предложить этот радиомодификатор в качестве агента, повышающего чувствительность опухолевых клеток к облучению. Характер индуцируемых повреждений ДНК при действии излучений широкого диапазона ЛПЭ детально изучен с использованием современных молекулярно-биологических методов, и прежде всего иммуноцит- и гистохимического.

В течение многих лет Е.А.Красавин целенаправленно рассматривал различные фундаментальные аспекты космической радиобиологии. Прежде всего это касалось расшифровки механизмов природы ОБЭ, что и было решено им в экспериментах с тяжёлыми ионами на клеточном уровне. На основе этих исследований Евгением Александровичем было выдвинуто важное положение о том, что критической мишенью действия тяжёлых ядер галактических космических лучей (ГКЛ) при пилотируемых полетах в дальнем космосе могут являться структуры центральной нервной системы, повреждение которых способно привести к модификации высших интегративных функций мозга и обусловить нарушения операторской деятельности космонавтов. Такое оригинальное рассмотрение проблем космической радиобиологии межпланетных полетов требует пристального внимания и развития в будущем. Россия, начиная с работ И.Р. Тарханова, – родина нейрорадиобиологии, а затем и космической радиобиологии. Поэтому есть все научные основания удерживать лидерство в этой актуальнейшей области радиобиологии.

Заключительный раздел 2-го тома сборника избранных трудов Е.А.Красавина посвящён вопросам формирования пребиотических систем из формамида – простейшего органического соединения, широко распространённого в космическом пространстве. При воздействии на формамид в присутствии вещества метеоритов как катализатора ионизирующими излучениями, входящими в состав ГКЛ, обнаружен широкий спектр пребиотических соединений.

Огромная и разносторонняя научная деятельность Евгения Александровича Красавина в значительной степени отражена в опубликованных в 2025 г. избранных работах, представленных в изданном двухтомнике, однако многие его труды, представленные в монографиях и журнальных статьях, не успели войти в это издание. Давайте сделаем все от нас зависящее, чтобы продолжить его фундаментальные работы в области земной и космической радиобиологии, а в будущем подготовить к изданию и следующий третий том избранных научных трудов видного ученого и его научной школы. Это будет лучшей памятью замечательному Ученому и Человеку, а также послужит дальнейшему развитию нашей любимой науки – радиобиологии.

Letum non omnia finit!..

Академик РАН И.Б. Ушаков

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Радиобиология тяжелых ионов — новая радиобиология.

Е.А. Красавин

Тяжелые заряженные частицы много лет привлекают внимание специалистов-радиобиологов как эффективный инструмент при решении фундаментальных и прикладных вопросов биологического действия ионизирующих излучений. Одним из мировых лидеров в области радиобиологии плотноионизирующих излучений является международный научный центр — Объединенный институт ядерных исследований, в котором сосредоточены ядерно-физические установки, генерирующие ионизирующие излучения с разными физическими характеристиками. Создателем, руководителем и идейным вдохновителем нового направления — радиобиологии тяжелых заряженных частиц — стал Евгений Александрович Красавин. По его инициативе была создана новая, седьмая лаборатория Объединённого института — Лаборатория радиационной биологии.

Радиобиологами ОИЯИ под руководством Е.А. Красавина в течение многих лет проводились широкомасштабные исследования на ускорителях тяжёлых ионов. Е.А. Красавиным была решена одна из центральных проблем радиобиологии – проблема относительной биологической эффективности ионизирующих излучений с различной линейной передачей энергии (ЛПЭ). Было установлено, что биологическая эффективность излучений с различной ЛПЭ определяется как физическим фактором – характером передачи энергии излучений генетическим структурам, так и биологическим – эффективностью работы систем репарации клеток. Показано, что роль биологического фактора является зависимой от ЛПЭ излучений. В ходе исследований на пучках тяжёлых ионов установлено, что при действии заряженных частиц и излучений с низкой ЛПЭ формируются качественно разные повреждения ДНК. В отличие от редкоионизирующих излучений, когда возникают сравнительно легко репарируемые повреждения – модифицированные основания, одонитевые и двунитевые разрывы ДНК, при действии тяжёлых ионов индуцируются повреждения кластерного типа, играющие важную роль в формировании различного рода мутаций и обуславливающие гибель клеток. Такие повреждения являются труднорепарируемыми и в значительной мере определяют биологическую эффективность излучений. На основе развитых представлений в дальнейшем были детально изучены механизмы радиационно-индуцированного мутагенеза при действии тяжелых заряженных частиц.

Изучение биологической эффективности плотноионизирующих излучений чрезвычайно важно для медицины в связи расширяющимся применением адронных пучков и радиофармпрепаратов на основе альфа-эмиттеров в терапии онкологических заболеваний. Как известно, стратегия лучевой терапии базируется на создании условий, при которых должны быть реализованы следующие основные принципы. Первый основывается на создании конформного характера облучения мишени (опухоли) – передачи максимально необходимого количества энергии используемого излучения тканям опухоли с минимальным повреждением прилегающих здоровых тканей. По сравнению с излучениями электромагнитной природы при облучении пучком протонов глубокозалегающих опухолей в пике Брэгга достигается максимальный уровень облучения опухоли при меньшем уровне облучения нормальных прилегающих к опухоли тканей, а также критических органов. Ещё

большие различия в уровне поглощённых доз на разных участках кривой Брэгга присущи ускоренным ионам углерода. Второй принцип, связанный с первым, основывается на необходимости максимального повреждения клеток опухолевых тканей при облучении. Это достигается физическими особенностями передачи энергии заряженных частиц веществу. Резкое возрастание величины ЛПЭ с уменьшением энергии заряженных частиц в области пика Брэгга обуславливает увеличение выхода радиационных повреждений в облучаемых клетках, вызывающих их гибель. Большая биологическая эффективность ускоренных ионов углерода по сравнению с протонами обусловлена высокими значениями ЛПЭ тяжёлых ионов. С учетом этого в ряде стран созданы специализированные центры ионной терапии. Однако следует заметить, что стоимость таких ускорителей крайне высока по сравнению с протонными машинами, вследствие чего центры углеродной терапии до последнего времени единичны и стоимость курсов лечения пациентов также исключительно высокая.

С большими проблемами сталкивается применение в терапии рака пучков быстрых нейтронов, высокая биологическая эффективность которых обусловлена преимущественно вкладом короткопробежных ионов отдачи как продуктов ядерных реакций, поскольку использование таких пучков не обладает преимуществом конформности и до настоящего времени они были доступны только на исследовательских реакторах. Более перспективным в этом смысле является использование продуктов ядерных реакций распада с испусканием альфа-частиц при условии обеспечения адресной доставки радионуклида в опухолевые клетки на основе современных технологий синтеза радиофармпрепаратов. Коллективом под руководством Е.А. Красавина совместно с радиохимиками ОИЯИ и Института биофизики ФМБА России было изучено биологическое действие альфа-эмиттера ^{211}At и разработан инновационный метод его применения в мишенной терапии меланомы.

Биологическая эффективность пучков ионизирующих излучений определяется факторами различной природы: физическим фактором, связанным с характером энергосвыделения в чувствительных мишенях клеток (ЛПЭ частицы, мощность дозы и т.д.) и биологическим фактором, влияющим на выход повреждений, обуславливающих клеточную гибель (репарационный статус клетки, оксигенация, фаза клеточного цикла, микроокружение опухоли и т.д.). В ряде случаев действие излучений может быть модифицировано как с помощью физических, так и с помощью биологических факторов. Ярким примером первого способа является возрастающий интерес к нейтрон-захватной терапии рака, основанной на ядерной реакции на определенном элементе в составе терапевтического препарата с испусканием альфа-частиц и ядер отдачи с высокой биологической эффективностью. Использование биологического фактора может быть более перспективным с точки зрения как увеличения радиочувствительности опухолевых клеток, так и поиска эффективных радиозащитных препаратов. Е.А. Красиным был выполнен большой цикл работ по исследованию модифицирующего влияния кислородного эффекта, химических радиопротекторов и радиосенсибилизаторов при действии ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками. Е.А. Красиным был предложен принципиально новый подход повышения биологической эффективности ионизирующих излучений с низкой линейной передачей энергии с использованием радиомодификаторов, под влиянием которых более «легкие» для репарации одностранные разрывы ДНК могут трансформироваться в летальные повреждения – двустранные разрывы ДНК. Результаты данных исследований являются перспективными для совершенствования лучевой и радионуклидной терапии опухолей.

Исследования механизмов, определяющих биологическую эффективность действия тяжелых заряженных частиц высоких энергий оказались плодотворными при решении принципиальных вопросов космической радиобиологии. Спектр галактических космических лучей состоит из высокоэнергетических протонов и ионов с высоким зарядом и энергией. Именно тяжелые частицы, несмотря на низкие флюенсы, вносят большой вклад в радиационный риск для космонавтов из-за их высокой биологической эффективности. Нормирование радиационной нагрузки на космонавтов в условиях межпланетных полетов долгое время основывалось на оценках риска возникновения отдаленных стохастических последствий облучения, в первую очередь, с вероятностью канцерогенеза. Е.А. Красавиным была выдвинута и экспериментально обоснована новая концепция радиационного риска, в которой эргономический риск нарушения операторской деятельности на протяжении всей миссии связывается с радиационно-индуцированными нарушениями работы центральной нервной системы.

Действие тяжелых заряженных частиц привлекает внимание исследователей и в другом аспекте — их влиянии на возможность существования и поддержания жизни во внеземных условиях. В этом ключе нельзя не обратить внимание на созданное Е.А. Красавиным направление астробиологии в ОИЯИ, связанное с пионерскими исследованиями абиогенного синтеза пребиотических соединений при действии на формамид тяжелых заряженных частиц в присутствии вещества метеоритов как катализаторов.

Ядерно-физические установки ОИЯИ представляют уникальные возможности для радиобиологии плотноионизирующих излучений. Впереди новые горизонты — ученым-радиобиологам предстоит поиск решений фундаментальных проблем, таких как установление интегративных взаимосвязей радиационно-индуцированных эффектов на разных уровнях биологической организации: молекулярном, клеточном, тканевом и организменном при действии излучений с разными характеристиками, а также выявление механизмов действия радиации на высшие интегративные функции центральной нервной системы и развитие нейродегенеративных заболеваний. Особое внимание будет уделено и практическим приложениям — разработке новых методов повышения эффективности лучевой и радионуклидной терапии злокачественных новообразований, оценкам радиационных рисков для различных сценариев пилотируемых космических полетов и при работе персонала в смешанных радиационных полях. Наша задача — продолжить и преумножить разностороннее научное наследие замечательного человека, выдающегося ученого и наставника Евгения Александровича Красавина, никогда не останавливаясь на достигнутом.

Директор Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ

А.Н. Бугай

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

ОСОБЕННОСТИ САМОЗАЩИТЫ МИКРОМИЦЕТОВ, НАСЕЛЯЮЩИХ ПОЧВЫ, ЗАГРЯЗНЕННЫЕ РАДИОНУКЛИДАМИ

И.А. Алиев

Институт микробиологии Министерства науки и образования Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан
e-mail: ilham-aliyev-59@mail.ru

Резюме: Представленная работа посвящена исследованию особенности самозащиты микромицетов, населяющих почвы, загрязненные радионуклидами. Определено, что представители микромицетов после воздействия радионуклидов на пигментации, характеризуются темно-черной или темно-коричневой окраской. Выяснено, что в условиях стресса образование пигмента меланина считается с одной стороны признаком самозащитной функцией, а с другой стороны увеличивает потенциально патогенную способность почвенных грибов.

Ключевые слова: загрязненная почва, радионуклиды, микромицеты, пигмент меланина, самозащитная функция, потенциально патогенная способность.

FEATURES OF SELF-DEFENSE OF MICROMYCETES INHABITING SOILS CONTAMINATED WITH RADIONUCLIDES

I.A. Aliyev

Institute of Microbiology of the Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan
e-mail: ilham-aliyev-59@mail.ru

Summary: The presented work is devoted to the study of the features of self-defense of micromycetes inhabiting soils contaminated with radionuclides. It was determined that representatives of micromycetes after the impact of radionuclides on pigmentation are characterized by a dark black or dark brown color. It was found that under stress conditions, the formation of melanin pigment is considered, on the one hand, a sign of self-defense function, and on the other hand, it increases the potentially pathogenic ability of soil fungi.

Keywords: contaminated soil, radionuclides, micromycetes, melanin pigment, self-defense function, potentially pathogenic ability.

Антропогенное загрязнение биосферы в глобальном масштабе является одной из наиболее актуальных проблем современности с точки зрения охраны окружающей среды.

В последнее время в окружающей среде наблюдается дисбаланс радиоэкологической безопасности. Так, усиление антропогенного воздействия привело к изменению радиоэкологической ситуации, закономерному увеличению естественного радиационного фона, постоянному увеличению количества естественных и искусственных радионуклидов в окружающей среде, увеличение количества сильно загрязненных радионуклидами локальных территорий и т.д. В результате загрязнение биогеоценозов, в том числе почвенной среды, радиоактивными веществами оказывает фундаментальное влияние на популяцию живых организмов, а также на формирование грибной биоты [1; 2; 4].

Следует отметить, что после того, как количество радионуклидов в почве достигает определенного уровня, создается источник ионизирующего излучения.

Известно, что действие ионизирующего излучения может быть постоянным или хроническим, что проявляется как мутагенный или эволюционный фактор [7]. Учитывая, что Азербайджанская Республика является нефтегазовой страной и в течение многих лет при ее добыче, транспортировке, производстве и переработке образуются различные отходы, в том числе радионуклиды, появились загрязненные местные территории.

Целью представленной работы было изучение культурно-морфологических и эколого-физиологических особенностей микрокомплекса, формирующегося на локальных участках почвы, загрязненных радионуклидами.

В качестве участка исследований были взяты локальные участки почвы, загрязненные радиоактивными промышленными отходами Бинагадинского района Апшеронского полуострова, где добываются нефть и газ. Видовой состав радионуклидов в пробах почвы, ионизирующее действие, особенности миграции в грибную клетку изучались на основе масс-спектрофотометрических и других модифицированных методов, и подходов [3; 6]. При этом с использованием известных в микологии методов были изучены эколого-биологическая характеристика и защитные функции темноцветных грибов в составе микрокомплекса, обитающего в загрязненных радионуклидами почвах [5].

Эксперименты проводились в 4-6 повторностях для точности и статистического расчета полученных результатов.

В ходе исследований выяснилось, что наличие радионуклидных соединений в почве Апшеронского полуострова в достаточном количестве связано с длительной эксплуатацией участков добычи и переработки нефти и газа на этих территориях. При проведении сравнительных исследований пробы, взятых из разных слоев почвы, в том числе на глубине 0-20 см и 20-50 см и стало ясно, что для грибов характерно большее видовое разнообразие преимущественно в верхнем слое. В то же время радиометрический анализ участков почвы, загрязненных нефтепродуктами, также показывает, что радионуклиды более плотно распределены в верхнем слое почвы. Если учесть, что эти загрязненные почвы серо-бурого типа и песчаного состава, то в таких слабоструктурированных почвах распространение радионуклидов как загрязняющего агента будет происходить быстрее как по горизонтали, так и по вертикали. Именно поэтому на таких территориях образуются локальные загрязненные зоны с мощностью 50-1500 мкР/ч дозой экспозиции. В состав зарегистрированных радионуклидов в основном входили изотопы ^{238}U , ^{232}Th , ^{226}Ra , ^{40}K .

В то же время микромицеты, обитающие в загрязненной почве, при встрече с указанными радионуклидами проявляют адекватную реакцию и окрашиваются в темный, особенно в темно-черный или темно-коричневый цвет. Даже если в почве зафиксирован радионуклид с изотопом ^{137}Cs и его количество достаточно, то произойдет его миграция в грибковую клетку. Поэтому в результате воздействия антропогенных факторов, в том числе веществ с сильной радиоактивностью, особенно радионуклидов, внутри микрокомплекса, обитающего в почвенной среде, регистрируются резкие культурально-морфологические изменения.

Так, ряд грибов, именно условно-патогенные представители микромицетов, в том числе виды родов *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Stachybotris*, *Stemphyllium*, *Sporotrichum* и другие после воздействия радионуклидов на пигментации они характеризуются темно-черной или темно-коричневой окраской. Иными

словами, за счет воздействия радионуклидов в загрязненных радиоактивными веществами почвах немедленно активируется протекторная функция микромицетов и происходит синтез темноокрашенных пигмент меланин реализуется как функция

самозащиты. По нашему мнению, пигмент меланин у микромицетов если их потемнение при образовании считается признаком самозащиты, то их появление у грибов-оппортунистов означает сохранение их потенциально-патогенных способностей и при удобном случае будет наблюдаться та или иная микотическая патология.

Таким образом, если образование пигмента меланина повышает выживаемость почвенных грибов в условиях стресса, то, с другой стороны, оно увеличивает и экспозицию условно-патогенных представителей, что считается потенциальным источником инфекции.

1. Алексахин Р.М.,Архипов Н.Р.,Бархударов Р.М.Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере:Миграция и биологическое действие на популяции и биогеоценозы.Москва,1990, изд-во «Наука» ,368с.
2. Алиев И.А. Микоразнообразие и свойства патогенных нефтьюзагрязненных почв.//Почвоведения и агрохимия.Баку,2015,том 22,№1-2, с.:223-226.
3. Булгаков А.А.,Коноплев А.В.,Авилова Р.Оценка накопления ^{137}Cs в лесных грибах по свойствам почвы.//Радиационная биология.Радиоэкология, Москва, 2000, том 40, №4,с.:462-464.
4. Федоров В.Н., Елиавшвич Н.В. Аккумуляция радионуклидов в плодовых телах макромицетов.// Радиационная биология. Радиоэкология. Москва, 2000, том 40,№6, с.:702-709.
5. Кашкин П.Н.,Хохряков М.К., Кашкин А.П. Определитель патогенных, токсигенных и вредных для человека грибов. Москва, 1979, изд-во « Медицина», 270с.
6. Эйзенбад М. Радиоактивность внешней среды. Москва, изд-во «Атомиздат», 1967, 332с.
7. Cooke R.C., Whipps Y. M. Ecophysiology of fungi London:Blackwell Science Publishing, 1993 ,373p.

ХРОМОСОМНАЯ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

С.Г. Андреев^{1,2}, Ю.А. Эйдельман^{1,2}, И.В. Сальников¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия
e-mail: andreev_sg@mail.ru

Резюме. Обсуждаются механизмы индукции хромосомных aberrаций при действии заряженных частиц. На основе разработанной модели проанализированы экспериментальные данные по временным и ЛПЭ-зависимостям частот G0-PCC хромосомных фрагментов, ЛПЭ-зависимости клеточной гибели. Гипотеза образования aberrаций за счет нерепарации и мисрепарации повреждений объясняет изменение ОБЭ-ЛПЭ зависимости частоты фрагментов со временем, возрастание с ростом ЛПЭ доли не детектируемых внутрихромосомных перестроек и др.

Ключевые слова: хроматин, ДНК разрывы, репарация, внутрихромосомные aberrации, G0-PCC фрагменты, треки заряженных частиц, ОБЭ-ЛПЭ зависимость, гибель клеток.

PREDICTING CHROMOSOMAL RADIOSENSITIVITY

S.G. Andreev^{1,2}, Y.A. Eidelman^{1,2}, I.V. Salnikov¹

¹Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia
e-mail: andreev_sg@mail.ru

Summary. The mechanisms of chromosomal aberration formation by charged particles are discussed. Based on the modeling approach, the data on time- and LET-dependency of G0-PCC chromosome fragment frequency *etc.* are analyzed. The hypothesis of aberration formation due to both non-repaired and misrepaired lesions explains the change of the shape of RBE-LET relationship for chromosome fragments with time, the formation of high frequent short fragments undetectable by PCC experiments, *etc.*

Keywords: chromatin, chromosomal fragments, DNA breaks, repair, G0-PCC, charged particle tracks, RBE-LET relationship, cell killing

В докладе обсуждаются механизмы индукции хромосомных aberrаций с позиции теоретической модели структуры и радиационных повреждений хромосом заряженными частицами с различной линейной передачей энергии, ЛПЭ. Биофизический анализ проводился для (*) внутрихромосомных перестроек различных типов (**) оценки вклада репарации, правильной и ошибочной, в частоты наблюдаемых повреждений хромосом на различных временах после облучения (***) поиска количественных взаимосвязей между ЛПЭ-зависимостью частот aberrаций и эффективностью репродуктивной гибели клеток.

Методы. Генерация 3D-структур всех хромосом клеток человека GM12878, определение параметров структур проводилось методом, описанным ранее [1]. Были получены ансамбли конформаций хромосом (по 4000 конформаций для каждой хромосомы), воспроизводящие частоты внутрихромосомных контактов, полученные методом Hi-C [2] на основе гетерополимерной модели хромосом [1]. Хромосомы состоят из глобулярных субъединиц хроматина с содержанием ДНК в 100 т.п.н. Размеры

субъединиц соответствуют разрешению Hi-C карт контактов. Для хромосом 20 и 22 разработаны модели структуры с более высоким разрешением, из 10 т.п.н. субъединиц.

Для расчетов радиационных повреждений хромосом учитывалась тонкая структура субъединиц в виде компактных нанодоменов, состоящих из цепи нуклеосом и соединенных линкерной ДНК. Моделирование радиационных повреждений хромосом осуществлялось методом Монте-Карло. Треки ионов генерировались с помощью программного пакета Geant4-DNA с опцией G4EmDNAPhysics option6 для протонов, альфа-частиц, ионов углерода, азота. Для расчетов частот одиночных (ОР) и двойных разрывов (ДР) ДНК использовался метод, описанный в [3].

Моделирование радиочувствительности хромосом учитывало правильную и ошибочную репарацию (мисрепарацию) ДР ДНК. Правильная репарация ДР идет с разными скоростями, в зависимости от типа ДР, простого или сложного. Мисрепарация учитывается как парные взаимодействия поврежденных структурных субъединиц, зависящие от их относительного расположения на хромосоме. В результате происходят обменные перестройки: полные внутрихромосомные обмены, с образованием ацентрических или центрических колец и фрагментов, инверсий, или неполные обмены, кольцо и два фрагмента и др. Кольца в G0 ядре могут детектироваться методом преждевременной конденсации хромосом (РСС) как хромосомные фрагменты, инверсии не детектируются.

Результаты. Модель радиационно-индуцированных хромосомных повреждений продемонстрировала возможность количественного анализа данных по (*) кинетике репарации ДР (метод фрагментного анализа с помощью гель-электрофореза в импульсном поле, PFGE), (**) кинетике элиминации G0-РСС фрагментов, образованных излучением с различной ЛПЭ [4]. Модель описывает дозовую зависимость частоты гамма-индуцированных внутрихромосомных aberrаций в лимфоцитах человека, полученных методом mBAND [5], и предсказывает ЛПЭ-зависимость отношения ацентрических фрагментов к центрическим кольцам (G-ratio).

Теоретические ОБЭ-ЛПЭ зависимости для G0-РСС фрагментов показали, что ОБЭ возрастает со временем. Так, для альфа-частиц с ~ 4 через 1.5 ч после облучения до ~ 12 через 24 ч, что согласуется с экспериментальным наблюдением [4]. Рост ОБЭ со временем объясняется возрастом вклада обменных перестроек или мисрепарации в наблюдаемые G0-РСС фрагменты.

Модель хромосомных повреждений позволила определить вклады различных механизмов в наблюдаемые РСС фрагменты в разных диапазонах ЛПЭ излучения. На ранних временах для всех ЛПЭ преобладают фрагменты от нерепарированных повреждений, в то время как на поздних временах основной вклад вносят обменные взаимодействия повреждений. Модель предсказывает ненаблюдаемые внутрихромосомные aberrации с размерами меньше порога детекции (от 0 до 2-4 млн п.н.). Их особенности: частота зависит от размеров, ЛПЭ и времени после облучения; ЛПЭ-зависимость отличается от таковой для больших фрагментов (более 4 млн п.н.); они характеризуются большими значениями ОБЭ, порядка 15-30.

Проведено сравнение зависимости от ЛПЭ эффекта, частоты остаточных РСС фрагментов на единицу дозы, с зависимостью от ЛПЭ эффекта, пересчитанного на микродозиметрическую величину, единичное событие абсорбции энергии. Расчеты на примере хромосомы 10 показали различие в ЛПЭ зависимостях, наличие и отсутствие максимума по ЛПЭ. Представление эффекта на единицу дозы может приводить к артефактной зависимости от ЛПЭ. Хотя расчет эффекта на единичное событие сделан для одной хромосомы и необходимо его подтверждение для других хромосом, он показывает, что объяснение максимума по ЛПЭ эффекта на единицу дозы не связано с эффектом «оверкиллинга».

Исследован вариант механизма взаимодействия поврежденных локусов с образованием обменных внутрихромосомных перестроек за счет динамики мегабазных доменов или топологически ассоциированных доменов (ТАДов) в область фазового расслоения в хромосоме. Динамика и вероятность сближения поврежденных локусов зависят от полимерной структуры хромосомы. Конкретные вклады в частоты взаимодействия и образования РСС фрагментов варьируются в зависимости от сценариев.

Экстраполируя расчеты внутрихромосомных аберраций на диапазон ЛПЭ из экспериментов по выживаемости, была получена ОБЭ-ЛПЭ зависимость в диапазоне ЛПЭ 5.6 – 280 кэВ/мкм и типов частиц, как в [6]. Теоретическая ОБЭ-ЛПЭ зависимость частоты остаточных (24 ч) G0-РСС фрагментов (больше порога детекции, 2-4 млн п.н.) коррелировала с ЛПЭ-зависимостью ОБЭ при малых дозах, ОБЭ_{макс} для репродуктивной гибели [6], коэффициент Пирсона R=0.95. Сходное поведение кривых ОБЭ-ЛПЭ для выживаемости и хромосомных фрагментов наблюдалось и для клеток, мутантных по репарации. В модельном расчете для «мутантов», в которых была значительно снижена скорость мисрепарации, ОБЭ для остаточных фрагментов снижалась в 2 – 4 раза по сравнению с «нормой». Это предсказание согласуется с изменением формы ОБЭ-ЛПЭ зависимости эффективности образования РСС фрагментов, наблюдаемой в клетках, мутантных по генам Ku70+Rad54 [7], при облучении тяжелыми ионами. Сравнение расчетов и данных по РСС фрагментам и гибели клеток млекопитающих от ЛПЭ поддерживает идею механизма летального действия тяжелых ионов через образование в G0 ядре внутрихромосомных аберраций в виде линейных и кольцевых, ацентрических и центрических фрагментов хромосом.

Ограничения. При расчетах использовался ряд упрощений. Не учитывались дицентрики как летальные события, не анализировались данные по репарации ДР, полученные иммунофлуоресцентными методами, скорость репарации ДР предполагалась не зависящей от положения ДР в ТАДе, в А либо в В компартменте хромосом.

1. Eidelman Y., Salnikov I., Slanina S., Andreev S. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, v.22, №22, p.12186
2. Rao S.S.P., Huntley M.H., Durand N.C. et al. *Cell* 2014, v.159, №7, p.1665-1680
3. Eidelman Y.A., Salnikov I.V., Andreev S.G. *Biophysics* 2024, v.69, №2, p.201-208
4. Pantelias A., Zafiropoulos D., Cherubini R. et al. *Cancers* 2020, v.12, №9, p.2336
5. Ryan T.L., Pantelias A.G., Terzoudi G.I. et al. *PLoS One* 2019, v.14, №5, p.e0216081
6. Barendsen G.W. *Int. J. Radiat. Biol.* 1990, v.57, №4, p.885-896
7. Aoki-Nakano M. and Furusawa Y. *J. Radiat. Res.* 2013, v.54, №6, p.1029-1035

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК С УЧЕТОМ ЛПЭ И ИНГИБИТОРОВ РЕПАРАЦИИ

Е.И. Андрианова¹, О.Г. Садыкова^{1,2}, А.Ю. Пархоменко², П.Н. Лобачевский^{1,2}

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московской области «Университет «Дубна», Дубна, Россия

²Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

e-mail: sadykova@jinr.ru, aei.21@uni-dubna.ru

Резюме. Разработана математическая модель, описывающая кинетику репарации повреждений ДНК с учетом линейной передачи энергии (ЛПЭ) и влияния ингибиторов репарации ДНК. Модель применена для анализа повреждений ДНК, регистрируемых по методу ДНК комет в лимфоцитах, облученных γ -квантами и ускоренными ионами ^{11}B и ^{15}N с различными ЛПЭ в условиях влияния 1- β -D-арабинофуранозилцитозина. Интерпретация экспериментальных данных предполагает наличие двух типов двунитевых разрывов ДНК – энзиматических и прямых.

Ключевые слова: математическое моделирование, двунитевые разрывы ДНК, ингибиторы репарации, линейная передача энергии

MODELING THE DYNAMICS OF RADIATION-INDUCED DNA DAMAGE TAKING INTO ACCOUNT LET AND REPAIR INHIBITORS

E.I. Andrianova¹, O.G. Sadykova^{1,2}, A.Yu. Parkhomenko², P.N. Lobachevsky^{1,2}

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Moscow Region "Dubna University", Dubna, Russia

²Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

e-mail: sadykova@jinr.ru, aei.21@uni-dubna.ru

Summary. A mathematical model has been developed that describes the kinetics of DNA damage repair, taking into account linear energy transfer (LET) and the influence of DNA repair inhibitors. The model was applied to analyze DNA damage detected by the comet assay in lymphocytes irradiated with γ -rays and accelerated ions ^{11}B and ^{15}N with different LET under the influence of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine. Interpretation of the experimental data suggests the presence of two types of double-strand DNA breaks: enzymatic and direct.

Keywords: mathematical modeling, double-strand DNA breaks, repair inhibitors, linear energy transfer

Введение. Экспериментально обнаружено, что ингибиторы синтеза ДНК, в частности соединение 1- β -D-арабинофуранозилцитозин (АраЦ), влияет на репарацию повреждений ДНК, индуцированных облучением γ -квантами и заряженными частицами с различной ЛПЭ [1-5]. Этот эффект регистрируется, в частности, методом ДНК комет [1]. Однако это влияние АраЦ отсутствует или выражено в меньшей степени для случая облучения частицами с высокой ЛПЭ. Авторы [1] связывают это наблюдение со способностью АраЦ ингибировать репаративный синтез ДНК прежде всего в процессе репарации одностранных разрывов (ОР) ДНК. Это может приводить к длительной фиксации ОР, образующихся как в результате радиационно-индуцированного разрыва нити ДНК, так и в ходе эксцизионной репарации повреждений оснований. Такие ОР являются потенциальными сайтами образования энзиматических двунитевых разрывов (ЭДР). В рамках этой концепции уменьшение влияния АраЦ обусловлено

относительным уменьшением выхода ОР и, следовательно, вклада ЭДР в общий выход двунитевых разрывов (ДР) ДНК при увеличении ЛПЭ.

Целью настоящей работы является построение математической модели для интерпретации экспериментальных данных по влиянию ингибиторов репарации ДНК на выход ДР, измеряемый с помощью метода ДНК комет, при действии ионизирующих излучений разного качества [1].

Математическая модель. В данной работе построена математическая модель, которая рассматривает кинетику двух типов ДР ДНК – ЭДР и прямых ДР (ПДР). Предполагается, что ОР успешно репарируются с вероятностью r , а с вероятностью $(1-r)$ образуют ЭДР со скоростью p_1 , причем вероятность r зависит от присутствия АраЦ. Оба эти параметра, p_1 и r , полагаются не зависящими от ЛПЭ. ДР обоих типов репарируются со скоростью p_2 , которая не зависит от ЛПЭ, однако учитывается, что среди обоих типов ДР присутствуют нерепарабельные повреждения. Доля нерепарабельных ПДР, в рамках модели, описывается параметром s , который зависит от ЛПЭ, а для ЭДР предполагается вероятность успешной репарации α , которая от ЛПЭ не зависит. Решение системы дифференциальных уравнений, построенных на основе этих предположений, приводит к следующим выражениям для кинетики ДР:

$$R_2^r(t) = \frac{p_1(1-r)\alpha R_{10}}{p_2 - p_1} (e^{-p_1 t} - e^{-p_2 t}); \quad (1)$$

$$R_2^n(t) = p_1(1-r)(1-\alpha)R_{10}(1 - e^{-p_1 t}); \quad (2)$$

$$R_3(t) = sR_{30} + (1-s)R_{30}e^{-p_2 t}, \quad (3)$$

где $R_2^r(t)$ – кинетика репарируемых ЭДР, $R_2^n(t)$ – кинетика нерепарабельных ЭДР, $R_3(t)$ – кинетика ПДР, R_{10} и R_{30} – исходное количество ОР и ПДР соответственно, которые по предположению зависят от ЛПЭ. Кинетика общего количества ДР, которые будут регистрироваться экспериментально, представляет собой сумму ЭДР и ПДР и описывается следующим выражением:

$$R(t) = R_2^r(t) + R_2^n(t) + R_3(t). \quad (4)$$

Результаты. Выражение 4 было использовано для анализа экспериментальных данных, полученных в работе [1]. В этой работе изучали образование и репарацию ДР ДНК с помощью метода ДНК комет в лимфоцитах крови человека. Количественным параметром, отражающим наличие в клетке ДР ДНК, является так называемый момент хвоста кометы, образующийся в процессе электрофореза. В этой работе [1] использовали следующие типы излучений: γ -кванты, ускоренные ионы ^{11}B с ЛПЭ 44, 89 и 127 кэВ/мкм, и ускоренные ионы ^{15}N с ЛПЭ 70 и 160 кэВ/мкм. Клетки облучали дозами от 10 до 30 Гр в обычных условиях и в присутствии ингибитора репарации АраЦ и фиксировали через интервалы времени от 2 до 6 ч после облучения для анализа. На основе полученных дозовых зависимостей определяли выход повреждений (момент хвоста кометы) на единицу дозы. Кинетика этого выхода служила исходными данными для регрессионного анализа с использованием выражения (4). Для анализа использовали программный пакет SigmaPlot [6].

Результаты анализа указывают на то, что оптимальный набор значений параметров соответствует ситуации, когда все ОР успешно репарируются в отсутствие АраЦ ($r = 1$), а в его присутствии полностью переходят в ЭДР ($r = 0$). Такой результат

интуитивно предсказуем, поскольку анализируемые экспериментальные данные не содержат информации об индукции ОР ДНК. Скорость образования ЭДР ($p_1 = 9,3 \cdot 10^{-3} \text{ ч}^{-1}$) оказывается ниже, чем скорость репарации ДР ($p_2 = 0,75 \text{ ч}^{-1}$). Такое соотношение этих параметров следует из наблюдаемого в эксперименте увеличения выхода повреждений даже через 6 ч после облучения редконионизирующим излучением в присутствии АраЦ. Вероятность успешной репарации ЭДР составляет $\alpha = 0,93$. Доля нерепарабельных ПДР находится в пределах $s = 0,13 - 0,23$ и слабо зависит от ЛПЭ. Наблюдаемое в эксперименте различие кинетики репарации между обычными условиями и присутствием АраЦ, которое уменьшается с ростом ЛПЭ, обусловлено, в рамках модели, уменьшением вклада ЭДР вследствие снижения соотношения выходов ОР и ПДР R_{10}/R_{30} с увеличением ЛПЭ.

Закключение. Таким образом, предложенная модель позволяет провести количественную интерпретацию экспериментальных данных по кинетике репарации повреждений ДНК после воздействия излучений с разной ЛПЭ в рамках концепции, предполагающей наличие двух типов ДР ДНК – ЭДР и ПДР, образование ЭДР из ОР ДНК и усиление этого процесса в присутствии ингибитора репарации АраЦ.

- [1] В.Н. Чаусов, А.В. Борейко, Т.С. Буланова, М.Г. Заднепрянец, Е.В. Ильина, Л.Иежкова, Е.А Красавин, Р.А Кожина, Е.Ф Кузьмина, Е.А Куликова, Е.В Смирнова, С.И Тиунчик. Формирование прямых и энзиматических двунитевых разрывов ДНК в условиях влияния ингибиторов репарации при действии излучений разного качества. Письма в ЭЧАЯ, 2018. Т.15, №6(218). С.573-588.
- [2] Борейко А.В., Чаусов В.Н., Красавин Е.А., Равначка И., Стукова С.И. Влияние ингибиторов синтеза ДНК на индукцию и репарацию двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах человека при действии излучений с разной ЛПЭ // Письма в ЭЧАЯ. 2011. Т.8, №4(167). С.670–678.
- [3] Krasavin E.A., Boreyko A.V., Zadnepryanetc M.G., Ilyina E.V., Kozhina R.A., Kuzmina E.A., Kulikova E.A., Smirnova E.V., Timoshenko G.N., Tiounchik S.I., Chausov V.N.. Effect of DNA Synthesis Inhibitors on the Biological Efficiency of a Proton Beam in a Modified Bragg Peak//Physics of Particles and Nuclei Letters. 2019. V. 16, No. 2, P. 153–158.
- [4] Fram R. J., Kufe D. W. Inhibition of DNA Excision Repair and the Repair of X-Ray-Induced DNA Damage by Cytosine Arabinoside and Hydroxyurea // Pharmacol. Ther. 1985. V. 31, No.3. P.165Д176.
- [5] Третьякова М.С., Белоусов М.В., Плотников Е.В. Радиопротекция и радиосенсибилизация современный взгляд на радиомодуляторы в фармакологии. Журнал Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6 (часть 2).
- [6] Hilbe, Joseph. Review of SigmaPlot 9.0 // The American Statistician. — 2005.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСТРЫХ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ У МЫШЕЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ФРАКЦИОНИРОВАННОМ РЕЖИМЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ

В.А. Аникина, А.Е. Шемяков, Е.А. Замятина, Н.Р. Попова

Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук,
Пушино, Россия

e-mail: anikina@iteb.pushchino.ru

Резюме. Показано выраженное влияние фракционирования протонного облучения (суммарно 30 Гр) на развитие острого радиационно-индуцированного повреждения кожи (РИПК). Схема 5 Гр $\times$ 6, по сравнению с однократным облучением 30 Гр и схемой 10 Гр $\times$ 3, значительно снижала максимальную степень тяжести РИПК, увеличивала латентный период до 26 суток и уменьшала частоту проявления до 20 %.

Ключевые слова: кожная токсичность, радиационный дерматит, протонная терапия, модели in vivo, мыши SHK

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACUTE SKIN REACTIONS IN MICE WITH SINGLE AND FRACTIONATED PROTON IRRADIATION

V.A. Anikina, A.E. Shemyakov, E.A. Zamyatina, N.R. Popova

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy
of Sciences, Pushchino, Russia

e-mail: anikina@iteb.pushchino.ru

Summary. The pronounced effect of proton irradiation fractionation (30 Gy in total) on the development of acute radiation-induced skin damage (RIPC) is demonstrated. Compared with a single 30 Gy irradiation and the 10 Gy $\times$ 3 scheme, the 5 Gy $\times$ 6 scheme significantly reduced the maximum severity of RIPC, increased the latency period to 26 days, and reduced the frequency of manifestation to 20%.

Keywords: skin toxicity, radiation dermatitis, proton therapy, in vivo models, SHK mice

Радиационно-индуцированное повреждение кожи (РИПК, радиационный дерматит) — одно из наиболее распространенных и клинически значимых осложнений лучевой терапии (ЛТ), встречающееся у 85–95 % пациентов. Тяжелые формы РИПК (III–IV степень по классификации RTOG) развиваются у 20–30 % пациентов при стандартных режимах облучения и практически у всех при суммарной дозе >50 Гр. Данное осложнение сопровождается выраженным болевым синдромом, снижением качества жизни на 40–60 %, а в 15–20 % случаев приводит к прерыванию или модификации курса ЛТ, что ухудшает прогноз заболевания. Особую актуальность эта проблема приобретает в контексте развития протонной терапии, где, несмотря на преимущества дозового распределения, кожные реакции остаются значимым ограничивающим фактором.

Ключевым условием разработки эффективных методов профилактики и лечения РИПК является создание стандартизированных и воспроизводимых животных моделей, адекватно отражающих клинические параметры (кумулятивная доза, фракционирование, индивидуальная радиочувствительность). Ранее нами была разработана модель РИПК, индуцированного протонным излучением, и проведена сравнительная оценка радиочувствительности мышей разных линий. Было показано, что однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к развитию РИПК 2–3 степени с характерными стадийными, временными и гистологическими изменениями.

Целью данной работы стало сравнение развития РИПК у мышей при однократном (30 Гр) и фракционированном облучении (5 Гр × 6 фракций и 10 Гр × 3 фракции) для моделирования условий фракционирования при проведении ЛТ, оценки кумулятивных эффектов и роли репаративных процессов между сеансами.

В исследовании использовали 8-9 недельных самцов нелинейных аутбредных мышей SHK (n=40), полученных из вивария ИТЭБ РАН. В экспериментах следовали этическим нормам по работе с лабораторными животными по протоколу, утвержденному Комиссией по биоэтике и биологической безопасности ИТЭБ РАН (№ 23/2025 от 3 марта 2025 г.). Облучение экспериментальных животных проводили с дорсальной стороны тела сканирующим пучком протонов в расширенном пике Брэгга в комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН в дозе 30 Гр с энергией протонов 90 МэВ, ЛПЭ ~ 5–10 кэВ/мкм и площадью облучения 8 × 8 мм. Было использовано 3 схемы облучения: однократно 30 Гр (30 Гр); 10 Гр × 3 фракции (10 Гр × 3) и 5 Гр × 6 фракций (5 Гр × 6). При фракционированном режиме облучения животные получали 2 фракции в течении дня с интервалом в 6 ч, после чего сеанс облучения повторяли через 7 дней до достижения суммарной дозы 30 Гр. Во время сеанса облучения животных подвергали наркотизации в ретроорбитальный синус глаза с использованием комбинации препаратов «Телазол 100» и «Ксила». После облучения осмотр животных проводили ежедневно до 42 суток с целью фиксации динамики и проявления РИПК. Для оценки степени повреждения кожи использовали международную классификацию RTOG. Заживление РИПК за счет регистрации скорости уменьшения язвенной поверхности во времени оценивали с помощью планиметрического метода. Фотофиксацию и оценку массы тела животных проводили еженедельно. Кроме того, в период острой фазы РИПК в каждой группе животных были взяты образцы кожи для гистологического исследования и анализа экспрессии генов, ответственных за развитие РИПК.

Было установлено выраженное влияние режима фракционирования на развитие острого РИПК у мышей: увеличение числа фракций при той же суммарной дозе (30 Гр) значительно снижало максимальную степень тяжести РИПК (до 1 степени при 5 Гр×6 против 4 степени при однократном 30 Гр) и увеличивало латентный период (с 12 суток до 26 суток при 5 Гр×6). Удлинение латентного периода и снижение степени тяжести РИПК при увеличении числа фракций объясняется принципом репарации сублетальных повреждений между сеансами облучения. Меньшая доза на фракцию (5 Гр) позволяет клеткам базального слоя кожи эффективнее восстанавливать ДНК благодаря активации путей репарации (включая RAD51-зависимую гомологичную рекомбинацию), снижая кумулятивный цитотоксический эффект по сравнению с однократной высокой дозой (30 Гр) или крупными фракциями (10 Гр), которые превышают репаративный порог и вызывают массивную гибель клеток. Это согласуется с данными о защитной роли фракционирования в предотвращении острых кожных реакций в клинической ЛТ.

Кроме того, режим 5 Гр×6 продемонстрировал наименьшую радиационную токсичность для кожи, характеризующуюся минимальной частотой возникновения РИПК (20 % животных) и самой низкой степенью тяжести, подтверждая концепцию дозозависимости радиационных повреждений. Гистологический анализ подтвердил характерные для РИПК патологические изменения во всех группах (утолщение эпидермиса, истончение дермы, потеря волосных фолликулов, гиперплазия), соответствующие наблюдаемой степени тяжести. Выявлено достоверное повышение экспрессии генов (RAD51, OGG1, CDKN1A, CDKN2A), связанных с репарацией ДНК и клеточным циклом, что указывает на активацию ключевых молекулярных путей ответа на радиационное повреждение кожи в острую фазу.

Полученные данные подтверждают, что фракционирование дозы протонного облучения (особенно режим 5 Гр×6) существенно ослабляет острое кожное повреждение, моделируя защитную роль репаративных процессов между сеансами, актуальную для клинической лучевой терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-63-00082.

МИКРОМИЦЕТЫ В ТЕОРИИ ПАНСПЕРМИИ

А.Н. Афанасьева

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия
e-mail: nastya.afanaseva.84@bk.ru

Резюме. Рассматривается вопрос, могли ли микромицеты попасть на Землю из космоса в ледяных кометах? Проведена оценка, насколько широки их адаптационные возможности, и входят ли они в состав реликтовых биоценозов. Затронута тема обитаемости грибами заполярных областей, горной местности. Обсуждается способность микромицет противостоять высокому уровню радиации. Так же описано значение микромицет в средообразовании.

Ключевые слова: панспермия, микромицеты, Антарктида, радиация, меланины, литобионты.

MICROMYCETES IN THE THEORY OF PANSPERMIA

A.N. Afanasyeva

Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia
e-mail: nastya.afanaseva.84@bk.ru

Summary. The study examines the possibility that micromycetes may have been delivered to Earth by icy comets from space. An assessment is made of how broad their adaptive capabilities are and whether they are part of relict biocenoses. The habitability of polar and mountainous regions by fungi is addressed. The resistance of micromycetes to high levels of radiation is discussed. The significance of micromycetes in environment formation is considered.

Keywords: panspermia, micromycetes, Antarctica, radiation, melanins, lithobionts.

Теория панспермии предполагает, что первая жизнь появилась в космосе. Возможно в ледяных кометах. Микроорганизмы обитали в микропорах льда в тонкой пленке незамерзшей воды, так же в порах конгломератной части кометы. Со льдом на Землю попали уже сформировавшиеся сообщества микроорганизмов, в которых были как продуценты, так и редуценты, роль которых выполняли микромицеты с актиномицетами. Чтобы выжить в ледяных кометах, нужно уметь противостоять низким температурам и повышенной дозе УФ и радиации. Микромицеты отлично адаптированы к данным условиям. Они успешно обитают за полярным кругом, как в зоне северных тундр, так и на крайнем юге в континентальной части Антарктиды. Из почв Земли Франца-Иосифа было выделено 40 видов микроскопических грибов, принадлежащих к 21 роду. В самой холодной точке на Земле, в глубине континентальной части Антарктиды были обнаружены только дрожжеподобные грибы. У всех этих дрожжей есть примечательная особенность: они содержат в себе большое количество черных пигментов меланинов, которые защищают их от ультрафиолета. За данную особенность их называют черными дрожжами. Многие микромицеты криофилы являются также и галофилами (растут в среде с повышенной соленостью), они входят в состав обитателей морского льда, микромицет *Geomyces pannorum* являются также обитателям криопегов.[1]. В результате исследований образцов циано-бактериальных матов, взятых из прибрежных районов восточной части Антарктиды, удалось выявить 46 видов микромицетов, а также неспорулирующие светло и темноокрашенные формы грибов [4].

Среди грибов не мало видов, способных существовать в местах с повышенным уровнем радиации. Достаточно много микромицетов было обнаружено при исследовании радио заражённых зон около Чернобыльской АЭС. Особенностью всех микромицетов зоны радиационного заражения являлась способность вырабатывать темный пигмент меланин. Было подтверждено, что при загрязнении почвы радионуклидами повышается содержание меланинсодержащих грибов в почвенной микробиоте. Меланины поглощают свет с преобразованием энергии фотона в тепловую энергию. Мутации по генам синтеза меланина снижают устойчивость к окислительному стрессу, возникающему при облучении. У темноокрашенных грибов, выделенных из зоны ЧАЭС, облучение приводило к повышению уровня меланиновых пигментов [2].

В условиях полярных пустынь, где нет высших растений и постоянного почвенного покрова, примитивные биоценозы формируются на открытых горных породах. И в данных условиях становится особенно велика средообразующая роль микромицетов. Главными продуцентами полярных пустынь являются различные бактерии, в том числе цианеи, а также ряд зеленых водорослей. При этом, опять же, одними из главных редуцентов данных сообществ можно назвать микромицеты, среди которых много различного рода дрожжевидных грибов. Микромицеты встречаются во всех без исключения горных породах, например, в результате проведенных исследований на карбонатных породах (мраморе и известняке) в различных экологических условиях выявлено 163 вида микромицетов, относящихся к 72 родам [3]. Их деятельность приводит к дезинтеграции поверхностного слоя горной породы, в результате чего происходит выкрашивание поверхности, отслаивание и осыпание, как следствие, образуются полости и углубления. Благодаря микромицетам происходит сульфатизация горных пород, в результате которой образуется обогащенная гипсом патина. Весьма богатый видовой состав микромицетов был обнаружен при изучении микробиома различного рода пещер, в том числе высокогорных. В условиях эндогенных потоков углерода и деятельности хемолитоавтотрофных микроорганизмов наблюдается значительная продукция органического вещества. В итоге активно развиваются микромицеты и отмечается зависимость между наличием хемолитоавтотрофных или хемогетеротрофных бактерий и многими разновидностями грибов. По результатам анализов грунтов пещеры Киндерлинская, было выявлено 109 видов микроскопических грибов из 40 родов и 16 стерильных форм. Что говорит о самодостаточности грибов, а не об их зависимости от растений [6]. За полярным кругом во время полярного дня под действием солнечного излучения горные породы могут сильно раскаляться, поэтому даже криофильные микромицеты должны обладать некоторой термотолерантностью. Нескольких видов термофильных микромицетов было выделено из отвалов угольных предприятий. В рамках исследования были определены виды *Aspergillus fumigatus* и *Thermomyces lanuginosus*. Особенностью этих видов является способность выдерживать температуры до + 60 °C и разлагать гемицеллюлозу. *Aspergillus fumigatus* является активным деструктором целого ряда материалов. Этот гриб обладает высокой устойчивостью не только к перепадам температуры, но и к другим условиям – перепадам влажности и изменениям pH среды. Споры *Aspergillus fumigatus* могут выживать в водной фазе при колебаниях температуры от – 32 до + 60 °C. [7]. Примечателен этот гриб еще и тем, что является как обитателем компостных куч, так и обитателем заполярья. Это наглядно показывает, насколько широка экологическая пластика и адаптационные

возможности одного вида. Из вышесказанного можно сделать заключение, что данная группа эукариот не уступает по своей выносливости целому ряду бактерий, и микромицеты вполне могли выдержать дальние космические перелеты. Они могли жить в замкнутых биоценозах ледяных комет.

Список литературы:

1. Кирцидели И.Ю. Почвообитающие микроскопические грибы в экосистемах Арктики и Антарктиды: дис. ... док. биол. наук: 03.02.12 / Автор Ирина Юрьевна. – С-Пб. 2019. – 459 с.
2. Белозерская Т.А., Гесслер Н.Н. Механизмы адаптации грибов Чернобольской зоны к действию стрессоров // Микология сегодня / глав. ред. Дьяков Ю.Т., зам.ред. Сергеев А.Ю. Том 3. М.: Национальная академия микологии. 2016.С 12-33.
3. Власов Д.Ю. Микроскопические грибы в экстремальных местообитаниях: биологическое разнообразие и сущность взаимодействий // Биосфера. Т.3. № 4. 2011. С.479-490.
4. Панин А.Л., Богумильчик Е.А., Шаров А.Н., Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Толстиков А.В., Тешебаев Ш.Б., Ценева Г.Я., Краева Л.А., Сбойчаков В.Б., Болехан В.Н. Цианобактериальные маты как объекты мониторинга антарктических экосистем // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3. Вып. 2. 2013. С. 3-11
5. Понизовская В.Б. Микромицеты штукатурки и белого камня в интерьерах памятников культуры: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.12 / Автор Валерия Борисовна. – М. 2020. – 170 с.
6. Мазина С.Е., Концевова А.А., Маннапова Р.Т. Микромицеты пород и отложений пещеры Киндерлинская и почв в районе расположения пещеры // Известия ТСХА. вып. 3. 2018. С. 49.

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОЕ БИНАРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ НЕЙТРОНАМИ И ПРОТОНАМИ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ

Т.А. Белякова^{1,2}, О.М. Розанова¹, Е.Н. Смирнова¹, Н.С. Стрельникова³, А.В. Смирнов³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение “Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

³Филиал “Физико-технический центр” Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П. Н. Лебедева РАН, Протвино, Россия
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Резюме. Изучали влияние последовательности действия протонов в суммарной дозе 80 Гр и нейтронов в дозе 5 Гр при облучении солидной формы асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) на ранние и отдаленные лучевые реакции у мышей. Облучение опухолей нейтронами, как до, так и после облучения протонами, эффективно подавляло рост АКЭ в течение месяца после облучения, но ухудшало такие показатели эффективности терапии, как лучевые реакции кожи, время ремиссии, частоту и скорость роста вторичных опухолей, а также продолжительность жизни мышей.

Ключевые слова: нейтроны, протоны, карцинома Эрлиха, лучевые реакции кожи, рецидивы, продолжительность жизни, мыши

HYPOFRACTIONATED BINARY IRRADIATION WITH NEUTRONS AND PROTONS TO EHRlich CARCINOMA IN MICE: ASSESSMENT OF EFFICACY AND SIDE EFFECTS DEPENDING ON THE SEQUENCE OF RADIATION

Т.А. Belyakova^{1,2}, О.М. Rozanova¹, Е.Н. Smirnova¹, Н.С. Strelnikova³, А.В. Smirnov³

¹Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia

²Institute for High Energy Physics named by A.A. Logunov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia

³Branch “Physical-Technical Center” of P.N. Lebedev Physical Institute of RAS, Protvino, Russia

e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Summary. The effect of the sequence of action of protons in a total dose of 80 Gy and neutrons in a dose of 5 Gy during irradiation of a solid form of Ehrlich ascites carcinoma (EAC) on early radiation response and delayed radiation injury in mice was studied. Neutron irradiation of tumors, both before and after proton irradiation, effectively suppressed the growth of EAC for a month after irradiation, but worsened such indicators of therapy effectiveness as skin radiation reactions, remission time, the frequency and growth rate of tumor relapses, and the lifespan of mice.

Keywords: neutron, proton, Ehrlich ascites carcinoma, skin reaction, tumor relapses, average lifespan, mice

В последние годы появились новые способы лечения рака с использованием высокоэнергетических протонов и ускоренных ионов углерода, направленные на повышение эффективности облучения опухолей и снижение побочных эффектов в здоровых тканях [1,2]. Для более эффективного использования возможностей адронной терапии и расширения областей её применения продолжается разработка новых схем

облучения, в том числе, с применением таких подходов, как режим гипофракционирования и комбинация разных видов излучения.

Целью работы явилось исследование влияния последовательности действия протонного излучения в суммарной дозе 80 Гр и нейтронного в дозе 5 Гр при облучении солидной формы АКЭ на опухолевый ответ, лучевые реакции кожи, продолжительность ремиссий, частоту рецидивирования и продолжительность жизни мышей-опухоленосителей.

Эксперименты проводили на мышах-самцах линии SHK в возрасте 8–9 недель массой 24–28 г ($n=120$), которых содержали в условиях вивария ИТЭБ РАН (Пушино). Эксперименты были одобрены Комиссией по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (протокол № 6 от 18.03.2024). В качестве модели опухолевого роста использовалась асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ). Первое локальное облучение опухолей у мышей пучком протонов в пике Брэгга или нейтронами проводили на 5-й день после инокуляции АКЭ. В качестве источника протонного излучения (ПИ) использовался синхротрон «Прометеус» (ЦКП ФТЦ ФИАН, Протвино). Источником нейтронов служил портативный нейтронный генератор непрерывного действия НГ-14 (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск). Опухоль у мышей в первой группе «протоны» облучали двумя фракциями ПИ в дозе 40 Гр с интервалом 24 ч, в группе «нейтроны + протоны» мышей с АКЭ за 3 ч до первой фракции ПИ облучали нейтронами в дозе 5 Гр, третью группу облучали нейтронами в дозе 5 Гр через 3 ч после второй фракции ПИ («протоны + нейтроны»). Четвертая группа включала необлученных мышей с опухолями, подвергавшихся транспортировке к источникам излучений, анестезии и имитации условий облучения. За мышами наблюдали ежедневно на протяжении всей их жизни. Для оценки опухолевого ответа определяли частоту индукции опухолей, динамику роста АКЭ, продолжительность ремиссии у излеченных животных, частоту рецидивов опухолей и СПЖ мышей с рецидивами и без них. Для оценки острых кожных реакций после облучения опухоли, локализованной на бедре мыши, использовали шкалу оценки радиационной токсичности RTOG/EORTC [3].

В группах как при сочетанном, так и только при протонном облучении у всех мышей наблюдалась регрессия первичного опухолевого узла через неделю после облучения и отсутствие вторичного роста опухоли в течение месяца. В связи с тем, что опухолевый узел примыкал к кожным покровам, то при облучении кожа получала значительную дозу. В группах протонного и бинарного облучения время латентного периода появления кожных повреждений было одинаковым (10–12 сут). В группе «нейтроны + протоны» кожные реакции на 13-е сут наблюдались у 100% мышей, в группе «протоны» – у 70,8%, а в группе «протоны + нейтроны» только у 43% мышей. Период проявления выраженных лучевых поражений кожи составлял 5–7 сут для всех групп, однако тяжесть кожных реакций была различна: в группе «нейтроны + протоны» самая тяжелая 4-я степень поражений, характеризующаяся появлением язв и некрозов, наблюдалась у 87,5 %, в группе «протоны» – у 46%, а в «протоны + нейтроны» только у 14% мышей. В группе «протоны + нейтроны», в которой наблюдали самую низкую частоту общего количества кожных реакций, у 29% мышей лучевые поражения были легкими и не развивались более 1 степени.

Через 35–46 сут после последнего облучения во всех группах наблюдалось возобновления роста опухолей. Средняя продолжительность безрецидивного периода в группе «протоны» составила 85 сут, а в группах с разной последовательностью излучений срок ремиссии составлял 43 и 60 сут. СПЖ мышей без рецидивов в группах с комбинированным воздействием была достоверно меньше (118 и 124 сут) по сравнению с группой мышей, облученных только протонами (278 сут). СПЖ мышей с рецидивами

в группе «протоны» составляла 115 сут; в группах «нейтроны + протоны» и «протоны + нейтроны» – 65 и 80 сут соответственно. На 60-й день после облучения число животных с ремиссией в группе «протоны» было значительно больше ($p \leq 0,05$) по сравнению с таковым в группе «протоны + нейтроны»; максимальная гибель у мышей наблюдалась в группе «протоны + нейтроны», а количество рецидивов во всех группах было одинаковым. На 90-й день после облучения гибель мышей в группе «протоны + нейтроны» значительно увеличилась по сравнению с другими группами. Количество животных с рецидивами АКЭ в группе «протоны» увеличилось вдвое, а в группе «протоны + нейтроны» – в 1,5 раза. У мышей при бинарном облучении все случаи возобновления роста опухоли наблюдались в течение 5–12 недель после облучения в отличие от мышей, облученных только ПИ, у которых возобновление роста опухоли наблюдалось только через 19–35 недель. На протяжении 21 месяца наблюдения доля мышей с возобновившимся ростом АКЭ той же локализации в группе «протоны» составила 36%, а в группах «нейтроны + протоны» и «протоны + нейтроны» и 50% и 43% соответственно. Максимальная продолжительность жизни излеченных мышей, у которых опухоль не развивалась на протяжении всей жизни, в группе «нейтроны + протоны» составила 7 месяцев, в группе «протоны + нейтроны» – 11 месяцев, в группе «протоны» – 21 месяцев.

Таким образом, бинарное облучение АКЭ у мышей нейтронами и ПИ значительно ухудшает величину нескольких показателей эффективности терапии: время ремиссии, частоту и скорость роста вторичных опухолей, продолжительность жизни мышей. По нескольким параметрам, характеризующим лучевые повреждения кожи, показано влияние последовательности облучения разными излучениями, поскольку предоблучение нейтронами АКЭ значительно усиливало тяжесть кожных реакций. Полученные результаты показывают, что регистрация краткосрочных и отдаленных последствий бинарной терапии позволяет более полно оценить эффективность схем облучения, выявить разнонаправленный характер проявления реакций, системно подойти к преимуществам и недостаткам метода при выборе плана облучения опухоли в зависимости от ее локализации, размера, формы, близости к критическим органам, а также учесть вклад лучевых повреждений кожи при выборе стратегии лечения.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИТЭБ РАН № 075-00223-25-03.

1. Diffenderfer E. S. et al. Design, implementation, and in vivo validation of a novel proton FLASH radiation therapy system //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2020. – Т. 106. – №. 2. – С. 440-448.
2. Tran S. et al. Early results and volumetric analysis after spot-scanning proton therapy with concomitant hyperthermia in large inoperable sacral chordomas //The British journal of radiology. – 2020. – Т. 93. – №. 1107. – С. 20180883.
3. Cox J. et al. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Т. 31. – С. 1341-1346.

МОДЕЛЬ ДОЗИМЕТРА НЕЙТРОНОВ ВЫСОКОЙ ЭНЕРГИИ ОТ 10^{-4} ДО $5 \cdot 10^3$ МэВ

Л.Г. Бескровная^{1,2}, Л.Н. Латышева³, Н.М. Соболевский³, Г.Н. Тимошенко^{1,2},
Тоан Чан Нгок^{1,4}

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Государственный университет “Дубна”, Дубна, Россия

³Институт ядерных исследований РАН, Москва, Россия

⁴Институт физики, Вьетнамская академия наук и технологий, Ханой, Вьетнам
e-mail: besk@jinr.ru

Резюме. Представлена расчетная модель дозиметра для измерения амбиентного эквивалента дозы высокоэнергетических нейтронов с энергиями от 10^{-4} МэВ до 5 ГэВ на основе цилиндрического полиэтиленового замедлителя со свинцовыми и кадмиевыми вставками и ^3He -детектора медленных нейтронов. Для расчета модели дозиметра и ее функции энергетической чувствительности использовалось численное моделирование методом Монте-Карло на основе кодов GEANT4 и SHIELD. Модель дозиметра была протестирована с использованием различных спектров нейтронов высокоэнергетических ускорителей, показав приемлемую точность (в пределах 30%) определения амбиентного эквивалента дозы нейтронов. Дозиметр на основе такой модели может быть использован для оценки радиационной обстановки в полях высокоэнергетических нейтронов, в частности, в полях излучений коллайдера NICA ОИЯИ и в радиобиологических экспериментах.

Ключевые слова: модель дозиметра, ускорители, поля высокоэнергетических нейтронов, амбиентный эквивалент дозы нейтронов, радиационная обстановка, радиобиологические эксперименты.

A MODEL OF A 10^{-4} TO $5 \cdot 10^3$ MeV HIGH-ENERGY NEUTRON DOSIMETER

L.G. Beskrovnyaya^{1,2}, L.N. Latysheva³, N.M. Sobolevsky³, G.N. Timoshenko^{1,2},
Toan Tran Ngoc^{1,4}

¹Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²Dubna State University, Dubna, Russia

³Institute for Nuclear Research, Russian Academy of Sciences, Moscow

⁴Institute of Physics, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam
e-mail: besk@jinr.ru

Summary. A computational model is presented of a dosimeter for measuring the ambient dose equivalent of high-energy neutrons with energies from 10^{-4} MeV to 5 GeV based on a cylindrical polyethylene moderator with lead and cadmium inserts and a ^3He detector of slow neutrons. To calculate the dosimeter model and its energy sensitivity function, numerical Monte Carlo simulation was used based on the GEANT4 and SHIELD codes. The model dosimeter was tested using various neutron spectra of high-energy accelerators, showing acceptable accuracy (within 30%) of determining the ambient neutron dose equivalent. A dosimeter based on such a model can be used to assess the radiation environment in high-energy neutron fields, in particular, in the radiation fields of JINR's NICA collider and in radiobiological experiments.

Keywords: dosimeter model, accelerators, high-energy neutron fields, ambient neutron dose equivalent, radiation environment, radiobiological experiments.

В настоящее время в мире идет интенсивное использование ускорителей протонов и тяжелых ионов (тяжелых частиц) высокой энергии в фундаментальной науке,

в прикладных задачах и в медицине, создающие радиационно-опасные поля излучения. Такие поля имеют сложный компонентный состав ионизирующего излучения. Обеспечение радиационной безопасности в полях ускорителей частиц высоких энергий (например, коллайдер NICA ОИЯИ) является важной и актуальной задачей.

При взаимодействии ускоренных частиц с технологическим оборудованием, с материалами мишеней, используемых в экспериментах, с защитными конструкциями и т. п. генерируются мощные потоки вторичных частиц высокой энергии, в том числе нейтронов; вклад таких нейтронов в суммарную дозу облучения может быть значительным, в том числе и за защитами ускорителей [1].

подавляющее большинство отечественных и зарубежных дозиметров нейтронов предназначены для использования в атомной энергетике или в полях изотопных источников нейтронов, где энергия нейтронов не превышает 20 МэВ, что определяет их конструкцию, принцип действия и рабочий энергетический диапазон. Такие типовые дозиметры нейтронов обычно включают в себя водородсодержащий замедлитель, внутри которого находится детектор медленных нейтронов. В качестве детекторов медленных нейтронов чаще всего используют пропорциональные счетчики на основе ^3He или борсодержащих счетчиков (с аморфным бором или газом BF_3). Функции энергетической зависимости чувствительности таких дозиметров резко уменьшаются при энергии нейтронов выше 20 МэВ, что делает их непригодными для измерения дозы в полях нейтронов, где присутствуют нейтроны с энергией более 20 МэВ. Измерение дозы традиционными дозиметрами в полях нейтронов высокой энергии приводит к занижению дозы. Поэтому возникла необходимость в дозиметре, который бы измерял дозу нейтронов с энергией более 20 МэВ. Одним из возможных путей создания дозиметра нейтронов высокой энергии является использование гетерогенного замедлителя, состоящего из полиэтилена и слоя тяжелого металла (конвертора), который служит для диссипации энергии нейтронов в ядерных реакциях с ним, а также для термализации нейтронов за счет упругого рассеяния на водороде полиэтилена.

В работе представлена расчетная модель дозиметра для измерения амбиентного эквивалента дозы высокоэнергетических нейтронов с энергией от 10^{-4} МэВ до 5 ГэВ на основе цилиндрического полиэтиленового замедлителя со свинцовой и кадмиевой вставкой и ^3He -детектора медленных нейтронов, полученная расчетным путем с использованием численного моделирования методом Монте-Карло с использованием программ GEANT4 и SHIELD [2, 3]. В расчетах использовалось достаточное количество историй, чтобы статистическая погрешность была ниже 1%. Общий вес дозиметра составляет около 13 кг. Рассчитанная энергетическая функция чувствительности дозиметра по форме хорошо согласуется с энергетической зависимостью удельного амбиентного эквивалента дозы, рекомендованной МКРЗ [4] при сравнении их при энергии нейтронов 2 МэВ, что является необходимым условием моделирования дозиметра. Форма энергетической зависимости функции чувствительности идеального дозиметра совпадает с формой энергетической зависимости удельного амбиентного эквивалента дозы. Сравнение расчетных характеристик модельного дозиметра с характеристиками зарубежных аналогов дозиметров [5, 6], выявило преимущество нашей модели дозиметра. Тестирование с использованием спектров нейтронов высоких энергий, полученных на ускорителях заряженных частиц [7], показало, что определение амбиентного эквивалента дозы с использованием расчетной дозиметрической чувствительности дозиметра хорошо (в пределах 30%) согласуется с амбиентным эквивалентом дозы тестовых спектров нейтронов, полученных с использованием удельного амбиентного эквивалента дозы. Дозиметрическая функция чувствительности дозиметра рассчитывалась путем умножения чувствительности дозиметра на коэффициент перехода от значения функции дозиметрической чувствительности

дозиметра к амбиентному эквиваленту дозы при энергии нейтронов 2 МэВ. Прибор на основе полученной модели может быть использован для оперативного и стационарного радиационного контроля в нейтронных полях ускорителей высоких энергий, в том числе при проведении радиобиологических экспериментов и при радиационном контроле на комплексе NICA ОИЯИ.

1. Г.И. Крупный, В.Н. Пелешко, Я.Н. Расцветалов и др. Высокоэнергетическое опорное поле нейтронного излучения. АЭ **107**, 159-165, 2009.
2. Agostinelli S. et al. Geant4 - A Simulation Toolkit. Nucl. Instrum. Meth. A 506 (2003) 250-303.
3. Dementyev A.V., Sobolevsky N.M.. SHIELD - Universal Monte Carlo Hadron Transport Code: Scope and Applications// Radiation Measurements, 1999. V. 30. P. 553.
4. ICRP Publication 74, Annals of the ICRP 26, 3-4 (1997).
5. Compendium of Neutron Spectra and Detector Response for Radiation Protection Purpose, Technical report Series. IAEA, Vienna. 2001. No. 403. P. 154-163.
6. Olsher R.H., Hsu H.H., Berverding A., Kleck J.H., Casson W.H., Vasilik D.G. and Devine R.T. WENDI: an improved neutron REM meter// Health Phys. 2000. Vol. 79, pp. 170–181.
7. Birattari C., Esposito A., Pellicioni M., Rancati T. and Silari M. The extended range neutron REM counter 'Linus' - overview and latest developments// Rad. Prot. Dos. 1998. Vol. 76, pp. 133–148.

БОР-НИТРИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ

А. В. Богданова^{1,2}, Т. А. Кулагова¹, П. Н. Лобачевский³, А. Н. Бугай³

¹Научно-исследовательское учреждение «Институт ядерных проблем» Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²«Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

³Объединенный институт ядерных исследований, Лаборатория радиационной биологии, Дубна, Россия

e-mail: bahdanavanastasya@gmail.com

Резюме. В работе представлен синтез и характеристика бор-нитридных наночастиц (БННЧ) – нового бор-содержащего препарата для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ). Важными преимуществами синтезированных БННЧ являются высокое содержание атомов бора, биосовместимость и специфическая цитоплазматическая локализация в опухолевых клетках, что критически важно для обеспечения эффективности и селективности БНЗТ.

Ключевые слова: бор-нитридные наночастицы, бор-нейтронозахватная терапия, гидротермический синтез, флуоресценция, биовизуализация.

BORON NITRIDE NANOPARTICLES FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, BIOCOMPATIBILITY

A. V. Bahdanava^{1,2}, T. A. Kulahava¹, P. N. Lobachevsky³, A. N. Bugay³

¹Institute for Nuclear Problems of Belarusian State University, Minsk, Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus

³Joint Institute for Nuclear Research, Laboratory of Radiation Biology, Dubna, Russia

e-mail: bahdanavanastasya@gmail.com

Summary. The synthesis and characterization of boron nitride nanoparticles (BNNPs) developed as a novel boron delivery agent for boron neutron capture therapy (BNCT) is represented. The synthesized BNNPs demonstrate some benefits, including high content of boron atoms, biocompatibility and specific cytoplasmic localization in cancer cells, the factors essential for achieving high therapeutic efficacy and selectivity in BNCT.

Keywords: boron nitride nanoparticles, boron neutron capture therapy, hydrothermal synthesis, fluorescence, bioimaging.

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — это неинвазивный метод лечения злокачественных опухолей, основанный на накоплении в них изотопов бора-10 (^{10}B) и последующем облучении эпителивыми нейтронами (0.5 эВ – 0.5 МэВ). Локальное повреждение опухолевых клеток обеспечивается за счет альфа-частиц и ядер лития, образующихся в результате ядерной реакции, которые обладают высокой линейной передачей энергии, концентрируя поражающий эффект в пределах клетки. Эффективность БНЗТ напрямую зависит от двух групп факторов: точной доставки и концентрации ^{10}B в опухоли и параметров нейтронного облучения. В условиях активного использования технологии ускорителей для генерации нейтронов в различных странах, основной вызов в области БНЗТ на данный момент сместился в сторону создания более совершенных борсодержащих препаратов и регламентов их использования. Целью данной работы является создание, физико-химическая характеристика и оценка

биосовместимости бор-нитридных наночастиц (БННЧ) перспективных в качестве агента для БНЗТ.

Гидротермическим методом с использованием мочевины и борной кислоты были синтезированы БННЧ. Установлено, что варьирование параметров синтеза (температуры, времени синтеза, системы растворителей) позволяет управлять степенью функционализации и дефектности БННЧ, модифицируя их флуоресцентные свойства. Лучшими структурными и спектрально-люминесцентными свойствами обладали образцы БННЧ, полученные двумя последовательными синтезами с использованием следующих параметров: растворителя – $C_2H_5OH/H_2O/NH_3(ж)$, времени – 6 ч, температуры синтеза – 200°C. Исследование структурных свойств БННЧ показало, что в ходе синтеза формируются полидисперсные (10-50 нм) однослойные БННЧ с дефектами и внедрениями атомов кислорода и углерода в BN-структуру наночастиц и функционализированные амидными, карбоксильными и гидроксильными группами по краям. Полученные таким образом БННЧ обладают широкой полосой возбуждения в диапазоне 320-380 нм с максимумом флуоресценции при длине волны 430 нм. Спектральные свойства хорошо соответствуют стандартным фильтрам DAPI, используемым в флуоресцентной микроскопии, с типичной полосой возбуждения ~365 нм (± 20 нм) и полосой излучения ~412-450 нм, что делает возможным применение таких БННЧ для биовизуализации клеток.

Влияние БННЧ на жизнеспособность клеток исследовали на двух клеточных моделях: линиях C6 и Vero. БННЧ не являются цитотоксичными (выживаемость клеток >80%) в отношении данных клеточных линий в исследуемом диапазоне концентраций 1–1000 мкг/мл при воздействии в течение 24 ч. Флуоресцентная микроскопия монослоев клеток Vero и C6, инкубированных с БННЧ, подтвердила накопление наночастиц и биовизуализацию в канале DAPI. Локализация БННЧ в данном типе клеток наблюдалась исключительно в цитоплазматических структурах, о чем свидетельствует отсутствие флуоресцентного сигнала в ядрах, что необходимо учитывать при расчете параметров для эффективной БНЗТ.

Таким образом, в рамках настоящей работы были разработаны люминесцентные и биосовместимые БННЧ, флуоресценция которых настроена в оптимальный для биовизуализации синий диапазон, соответствующий каналу DAPI. Способность БННЧ накапливаться в цитоплазме клеток и детектироваться методом флуоресцентной микроскопии открывает прямые перспективы их применения в качестве тераностического агента для БНЗТ.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕПАРАЦИИ ПРЯМЫХ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В G1 И РАННЕЙ S ФАЗАХ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

М.А. Васильева¹, А.Н. Бугай^{1,2}, М. Батмунх¹, Э.Б. Душанов^{1,2}, А.Ю. Пархоменко¹

¹Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Университет «Дубна», Дубна, Россия
e-mail: mal2008@jinr.ru

Резюме. Разработана математическая модель, описывающая механизмы репарации двунитевых разрывов ДНК (негомологичное соединение концов и микрогомологичное соединение концов) в клетках млекопитающих, находящихся в начальных фазах клеточного цикла. Найдены приближенные аналитические решения для кинетики числа повреждений. Проведено количественное сравнение различных путей репарации. Результаты моделирования корректно описывают кинетику основных регуляторных механизмов, контролирующих репарационные процессы в G1 и ранней S фазах клеточного цикла.

Ключевые слова: математическое моделирование, кластерные двунитевые разрывы ДНК, ЛПЭ.

MATHEMATICAL MODEL OF DNA DOUBLE STRAND BREAKS REPAIR IN MAMMALIAN CELLS IN G1 AND EARLY S PHASES OF THE CELL CYCLE

M.A. Vasileva¹, A.N. Bugay^{1,2}, M. Batmunkh¹, E.B. Dushanov^{1,2}, A.Yu. Parkhomenko¹

¹Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dubna University",
Dubna, Russia

e-mail: mal2008@jinr.ru

Summary. A mathematical model that describes the mechanisms of DNA double-strand DNA break (DSB) repair (non-homologous end joining and microhomology-mediated end joining) in mammalian cells in the cell cycle initial phases has been developed. Approximate analytical solutions for the kinetics of the damages number has been found. A comparison of different repair pathways was carried out. The modeling results correctly describe the main regulatory mechanisms kinetics that control repair processes in the G1 and early S phases of the cell cycle.

Keywords: mathematical modeling, cluster double-strand DNA breaks, LET

Воздействие ионизирующего излучения (ИИ) на живые клетки приводит к образованию целого спектра повреждений ДНК. Наиболее тяжелыми считаются двунитевые разрывы (ДР) ДНК, так как они вносят наибольший вклад в гибель клеток, а также приводят к формированию различного рода структурных мутаций и хромосомных aberrаций. Особая роль при изучении действия заряженных частиц с высокой ЛПЭ на живые клетки отводится кластерным двунитевым разрывам ДНК, выход которых с ростом ЛПЭ возрастает по сравнению с простыми ДР. Кластерный ДР представляют собой комбинацию из двунитевого разрыва ДНК и индивидуальных повреждений: одонитевые разрывы (ОР), ДР, поврежденные основания (ПО) ДНК. Близость различных типов повреждений в узко ограниченной области затрудняет восстановление ДНК вследствие конкуренции и сложного взаимодействия между ферментами разных путей репарации.

Основными механизмами репарации ДР ДНК в клетках млекопитающих и человека, находящихся в G1 и ранней S фазах клеточного цикла, являются неомологичное соединение концов (НГСК) и микромологичное соединение концов (МСК), которые различаются по скорости восстановления повреждений. Выбор определяющего пути репарации зависит от сложности ДР. НГСК - наиболее быстрый путь репарации ДР ДНК на протяжении всего клеточного цикла. На его долю приходится большая часть всех простых ДР и кластерных ДР ДНК. Ключевым белком НГСК является гетеродимер Ku70/Ku80 (Ku), способный связываться с участками ДНК, содержащими ДР. В зависимости от сложности повреждения и необходимости обработки концов ДР перед лигированием в репарацию вовлекаются другие белки НГСК: ДНК-ПКкс, Artemis, ATM. В связи с этим выделяют быструю (простой ДР и ДР+ПО (X_{bDSB})) и медленную (ДР+ОР (X_{c1DSB})) фазы НГСК. Соотношение между ними зависит от ЛПЭ и заряда иона. Восстановление целостности ДНК осуществляется XLF/XRCC4/ЛигазаIV комплексом. Микромологичное соединение концов – альтернативный путь репарации ДР, направленный на репарацию ДР ДНК, не восстановленных с помощью НГСК. Репарация по пути МСК начинается с резекции концов MRN-комплексом, связанного с белком CtIP. В работу МСК вовлечены белки PARP, Fen1, полимеразы β , комплекс XRCC1/ЛигазаIII.

В работе представлена математическая модель, которая описывает последовательное образование комплексов ДНК-белок в процессе восстановления ДР ДНК. При построении модели мы учитывали наличие повреждений ДНК следующих типов: простой ДР и ДР+ПО (X_{bDSB}), ДР+ОР (X_{c1DSB}), ДР+ДР (X_{c2DSB}), число которых задают первичные повреждения (ПП) ДНК, как функции от ЛПЭ, и определяют начальные условия системы дифференциальных уравнений (СДУ). Более сложные кластерные ДР считаются не реparable. Считаем, что образование первичных ДР ДНК имеет линейную зависимость от дозы ИИ. Выход ПП ДНК получен путём расчетов методом Монте Карло, который проводился для клеток гиппокампа крысы [1]. Модель описывает динамическое изменение внутриклеточных концентраций репаративных белков и метастабильных комплексов ДНК-белок:

$$\begin{aligned}
\dot{X}_{DSB}(t) &= -v_{Ku}[X_{DSB}][X_{Ku}^2], \\
\dot{X}_{Ku}(t) &= -2v_{Ku}[X_{DSB}][X_{Ku}^2] + 2v_b A_{XXL}[X_{PK1pp}] + 2v_{MRN}[X_{PK3^{PP}}]A_{MRN}, \\
\dot{X}_{PK5}(t) &= -2v_{PK5}([X_{b1DSB}] + [X_{c11DSB}] + [X_{c21DSB}])[X_{PK5}^2] + 2v_b A_{XXL}[X_{PK1pp}] + \\
&+ 2v_{MRN}[X_{PK3^{PP}}]A_{MRN}, \\
\dot{X}_{b1DSB}(t) &= v_{Ku}[X_{bDSB}][X_{Ku}^2] - v_{PK5}[X_{b1DSB}][X_{PK5}^2], \\
\dot{X}_{PK1}(t) &= v_{PK5}[X_{b1DSB}][X_{PK5}^2] - v_{PK1sp}[X_{PK1}]A_{XXL}, \\
\dot{X}_{PK1^P}(t) &= v_{PK1sp}[X_{PK1}]A_{XXL} - 2v_{PK1spp}[X_{PK1^P}]A_{XXL}, \\
\dot{X}_{PK1^{PP}}(t) &= 2v_{PK1spp}[X_{PK1^P}]A_{XXL} + 2v_{App}[X_{PK2^{PP}}][X_{APP}] - v_b A_{XXL}[X_{PK1pp}], \\
\dot{X}_{c11DSB}(t) &= v_{Ku}[X_{c1DSB}][X_{Ku}^2] - v_{PK5}[X_{c11DSB}][X_{PK5}^2], \\
\dot{X}_{PK2}(t) &= v_{PK5}[X_{c11DSB}][X_{PK5}^2] - v_{PK2sp}[X_{PK2}][X_{APP}], \\
\dot{X}_{PK2^P}(t) &= v_{PK2sp}[X_{PK2}][X_{APP}] - 2v_{PK2spp}[X_{PK2^P}][X_{APP}], \\
\dot{X}_{PK2^{PP}}(t) &= 2v_{PK2spp}[X_{PK2^P}][X_{APP}] - 2v_{App}[X_{PK2^{PP}}][X_{APP}], \\
\dot{X}_A(t) &= -v_A[X_A]A_{ATM}, \\
\dot{X}_{AP}(t) &= v_A[X_A]A_{ATM} - 2v_{Ap}[X_{AP}]([X_{PK1^{PP}}] + [X_{PK2^{PP}}]), \\
\dot{X}_{APP}(t) &= 2v_{Ap}[X_{AP}]([X_{PK1^{PP}}] + [X_{PK2^{PP}}]), \\
\dot{X}_{c21DSB}(t) &= v_{Ku}[X_{c2DSB}][X_{Ku}^2] - v_{PK5}[X_{c21DSB}][X_{PK5}^2], \\
\dot{X}_{PK3}(t) &= v_{PK5}[X_{c21DSB}][X_{PK5}^2] - v_{PK3sp}[X_{PK3}]A_{MRN},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{X}_{PK3^P}(t) &= v_{PK3sp}[X_{PK3}]A_{MRN} - v_{PK3sp}[X_{PK3^P}]A_{MRN}, \\
\dot{X}_{PK3^{PP}}(t) &= v_{PK3sp}[X_{PK3^P}]A_{MRN} - v_{MRN}[X_{PK3^{PP}}]A_{MRN}, \\
\dot{X}_{c211DSB}(t) &= v_{MRN}[X_{PK3^{PP}}]A_{MRN} - v_{PARP}[X_{c211DSB}]A_{PARP}, \\
\dot{X}_{c212DSB}(t) &= v_{PARP}[X_{c211DSB}]A_{PARP} - v_{Fen}[X_{c212DSB}]A_{Fen}, \\
\dot{X}_{c213DSB}(t) &= v_{Fen}[X_{c212DSB}]A_{Fen} - v_{Polb}[X_{c213DSB}]A_{Polb}, \\
\dot{X}_{c214DSB}(t) &= v_{Polb}[X_{c213DSB}]A_{Polb} - v_{Lig3}[X_{c214DSB}]A_{Lig3}, \\
\dot{X}_{c215DSB}(t) &= v_{Lig3}[X_{c214DSB}]A_{Lig3} - v_{Lig}[X_{c215DSB}]A_{Lig3}, \\
\dot{X}_{repDSB}(t) &= v_b A_{XXL}[X_{PK1pp}] + v_{Lig}[X_{c215DSB}]A_{Lig3}.
\end{aligned}$$

где $[X_i (i = 1, \dots, n)]$ – внутриклеточная концентрация белка i , v_i – скорость связывания белка i , $X_{DSB}(t) = X_{bDSB}(t) + X_{c1DSB}(t) + X_{c2DSB}(t)$.

В результате решения СДУ получены кривые, описывающие динамику восстановления двунитевых повреждений ДНК разной сложности. Предложенный модельный расчет позволяет сравнить теоретические данные по кинетике репарации ДР ДНК с результатами, полученными экспериментальными методами, такими, как метод ДНК-комет [2], метод ДНК-фокусов [3] и метод преждевременной конденсации хроматина (РСС-метод) [4]. В них параметрами для оценки индукции и репарации повреждений выступают момент хвоста кометы mt , γ H2AX-фокусы и РСС-разрывы, уровни которых коррелируют с количеством ДР ДНК в клетке. При вычислении выхода гамма-фокусов суммируются все активные формы ДНК протеинкиназы, которая отвечает за процесс фосфорилирования H2AX.

В качестве источников ионизирующего излучения использовали гамма-кванты, ускоренные ионы ^{11}B , ^{15}N , ^8O , ^{14}Si , ^{56}Fe , ^{12}C , ^{18}Ar при разных значениях ЛПЭ и доз в клетках лимфоцитов и фибробластов человека и китайского хомяка. Для выхода ПП ДНК проводилась соответствующая нормировка. Сравнительный анализ теоретических данных с результатами экспериментальных работ [2–4] показывает согласованность в кинетике репарации ДР ДНК. Кинетика количества радиационно-индуцированных фосфорилированных гистонов совпадает с экспериментальными значениями [3] с точностью до множителя k (отношение максимумов модель/эксперимент). Для γ , ^8O , ^{14}Si , ^{56}Fe с энергией $E = 1 \text{ ГэВ/нуклон}$, соответственно, получаем: $k = \{1.23, 1.73, 2.69, 4.14\}$. Модель предсказывает, что при малых ЛПЭ и зарядах ионов доминирует быстрая фаза НГСК, при больших ЛПЭ и зарядах ионов – МГСК. Например, количественная оценка путей репарации для ^{12}C ($E = 200 \text{ МэВ}$) даёт долю НГСК – 79,5% и МГСК – 20,5%; для ^{56}Fe ($E = 300 \text{ МэВ}$) НГСК – 35%, МГСК – 65%, соответственно.

Список литературы:

1. Батмунх М. и др. Актуальные вопросы биологической физики и химии, 2019, т. 4, № 2, с. 214–219
2. Чаусов В.Н. и др. Формирование прямых и энзиматических двунитевых разрывов ДНК в условиях влияния ингибиторов репарации при действии излучений разного качества. // Письма в ЭЧАЯ. т. 15, №6 (218). 2018, с. 573 – 588.
3. Asaithamby A. et al. Repair of HZE-particle-induced DNA double-strand breaks in normal human fibroblasts // Radiat. Res. Vol. 169 (4), 2008, pp. 437 – 446.
4. Ritter S. and Nasonova E.A. Induction and repair of heavy ion induced chromosomal damage // GSI Report. 1999, pp. 134–135.

ОЦЕНКА ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЧИЩЕННОГО СКИПИДАРА И ЕГО СМЕСИ С ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ

*Т.Р. Гайнутдинов^{1, 2}, С.А. Рыжкин², С.В. Бойчук², Я.М. Курбангалеев¹,
Э.М. Плотникова¹*

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань, Россия

E-mail: vnivi@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

e-mail: rmapo@rmapo.ru

Резюме. В опытах на белых крысах установлено, что очищенный скипидар при подкожном применении и 70 % скипидарно-масляный раствор при внутримышечном введении повышают радиорезистентность организма у летально облученных особей (ЛД_{100/30}) обеспечивая 66,7 % выживаемость при абсолютной гибели животных в группе контроля облучения.

Ключевые слова: белые крысы, гамма облучение, острая лучевая болезнь, очищенный скипидар, подсолнечное масло, лечение, выживаемость.

EVALUATION OF ANTI-RADIATION EFFICIENCY OF PURIFIED TURPENTINE AND ITS MIXTURE WITH SUNFLOWER OIL IN AN EXPERIMENT ON WHITE RATS

T.R. Gaynutdinov^{1, 2}, S.A. Ryzhkin², S.V. Boychuk², Y.M. Kurbangaleev¹, E.M. Plotnikova¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Center for toxicological, radiation, and biological safety" Kazan, Russia

E-mail: vnivi@mail.ru

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

e-mail: rmapo@rmapo.ru

Summary. In experiments on white rats, it was established that purified turpentine, when administered subcutaneously, and a 70% turpentine-oil solution, when administered intramuscularly, increased the body's radioresistance in lethally irradiated individuals (LD_{100/30}), ensuring 66.7% survival with absolute death of animals in the irradiation control group.

Keywords: white rats, gamma irradiation, acute radiation sickness, purified turpentine, sunflower oil, treatment, survival.

Атомная энергия на сегодняшний день находит широкое применение в различных отраслях жизнедеятельности человека [1, 2]. Аварии на облучательных установках могут стать причиной возникновения лучевых поражений. Таким образом, изучение лекарственных средств против лучевых поражений является актуальной проблемой. Радиобиологами разрабатываются и апробируются препараты на основе веществ животного, растительного, химического, микробного происхождения, обладающие разными механизмами биологического действия [3, 4].

Целью работы явилось изучение противорадиационной эффективности очищенного скипидара и его смеси с подсолнечным маслом в эксперименте на белых крысах.

В качестве лечебных средств использовали очищенный скипидар (ОС) – соединение углеводородного типа $((C_5H_8)_n$, ГОСТ 1571-82), 50 и 70 % скипидарно-масляный раствор. Для приготовления скипидарно-масляного раствора применяли высокоочищенное высокоолеиновое подсолнечное масло «Solpro» (ТУ 9141-006-70316851-2012) производства АО «Аткарский МЭЗ» (Россия).

Опыты проводили на белых крысах, обоего пола массой 180-200 г, облученных γ -установке «Пума» в дозе 9,3 Гр, с мощностью экспозиционной дозы $2,31 \times 10^{-5}$ А/кг, по следующей схеме. Животным 1-й группы через 3 сут после облучения однократно подкожно вводили очищенный скипидар (ОС) в дозе 51,6 мг/особь в объеме 0,1 см³; 2-й группы в аналогичных условиях – ОС:ПМ в соотношении компонентов 7:3 (70 % скипидарно-масляный раствор) внутримышечно в дозе 18,06 мг/особь в объеме 0,1 см³; 3-й – ОС:ПМ в соотношении 1:1 (50 % скипидарно-масляный раствор) внутримышечно в дозе 12,9 мг/особь в объеме 0,1 см³; 4-й – противолучевая сыворотка (ПРЛС) подкожно в дозе 10 мг/особь в объеме 0,2 см³; 5-я – служила контролем облучения; 6-я – биологическим контролем.

Наблюдение за животными находящимися в эксперименте вели ежедневно в течение 30 сут, изучали общее состояние, выживаемость, уровень малонового диальдегида, рассчитывали среднюю продолжительность жизни павших животных. Для оценки антиоксидантной активности изучаемых лечебных средств кровь у животных отбирали на 3, 5, 7, 14 сут после облучения. В плазме определяли концентрацию стрессиндуцированных продуктов пероксидации липидов (ПОЛ). Содержание ПОЛ выражали в эквивалентном количестве малонового диальдегида (МДА), используя коэффициент молярной экстинкции, равный $1,56 \times 10^5$ (моль/л) см⁻¹. Спектр поглощения окрашенного продукта с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) записывали на двулучевом спектрофотометре «СФ-6».

Результаты исследований противорадиационной эффективности изучаемых лечебных средств показало, что применение лечебных средств приводит к облегчению течения ОЛБ, переводя крайне тяжелую степень болезни в среднюю, и значительно увеличивая СПЖ павших белых крыс по сравнению с пятой (контрольной) группой где острая лучевая болезнь протекала крайне тяжело в костномозговой форме с абсолютной летальностью животных и средней продолжительностью жизни (СПЖ) 8,2 суток.

Установлено, что использование очищенного скипидара (1-я группа) и очищенного скипидара в сочетании с подсолнечным маслом (70 % скипидарно-масляный раствор) (2-я группа) оказывало облегчающее действие на течение острой лучевой болезни, переводя крайне тяжелую степень костномозговой формы болезни, в тяжелую степень, значительно повышая СПЖ до 11,5-13,5 сут при выживаемости животных 66,7 %.

При применении средств растительного происхождения – очищенного скипидара в сочетании с подсолнечным маслом (50 % скипидарно-масляный раствор) (3 группа) заболевание протекало в тяжелой степени в костномозговой форме, выживаемость животных составляло 50 % при СПЖ 11,7 суток.

В качестве контрольного препарата в опыте, использовали противолучевую сыворотку (ПРЛС), которая обладала радиотерапевтическим эффектом, переводя крайне тяжелую степень течения болезни в тяжелую, тем самым, предотвращая 50 %-ную гибель летально облученных животных при СПЖ 13 суток.

Общее состояние крыс группы биологического контроля в течение всего срока исследований (30 сут) было удовлетворительным. Они адекватно реагировали на

внешние раздражители, активно передвигались по клетке, хорошо поедали корм. Кожный покров был гладким и блестящим. Случаев гибели не наблюдалось.

Результаты проведенных исследований по изучению стресс-протекторного антиоксидантного действия композиции на основе очищенного скипидара и подсолнечного масла показали, что острая лучевая болезнь у белых крыс сопровождается резким усилением интенсивности перекисидации липидов – уже через трое суток концентрации МДА в крови облученных крыс (5 группа) возрастала в 1,21 раза ($p < 0,001$), постепенно увеличиваясь достигала максимального значения к 14 суткам и составила $10,14 \pm 0,58$ нмоль/мл против $4,64 \pm 0,08$ нмоль/мл в контроле.

Применение лечебных средств модифицировало течение патологического процесса (1, 2, 3 и 4 группы) и через 5 сут после применения лечебных средств летально облученным животным приводило к длительному снижению интенсивности перекисидации липидов (ПОЛ) по сравнению с только облученными, но не лечеными животными, что и обусловило повышение выживаемости летально облученных животных.

Таким образом, использование очищенного скипидара путем подкожного введения, а также в смеси с высокоочищенным рафинированным подсолнечным маслом (70 % скипидарно-масляный раствор) при внутримышечном введении оказывает на организм противорадиационный эффект, основанный на ингибировании образования токсических продуктов перекисидации липидов (ПОЛ – радиотоксинов), мишенью атаки которых являются иммунокомпетентные клетки, тем самым предотвращает опустошающий апоптоз лимфоцитов и гибель организма. Ингибирование образования ПОЛ под воздействием смеси терпенов (скипидара и подсолнечного масла) у летально облученных животных усиливает сопротивляемость организма к разрушительному действию ионизирующего излучения, тем самым, увеличивая выживаемость летально облученных животных в 66,7 % случаев.

1. Алексахин Р.М., Поваляев А.П., Соколов В.А. и др. Радиационные аварии и агропромышленное производство // Сельскохозяйственная радиоэкология / Под ред. Р.М. Алексашина. Москва: Экология, 1991. С. 316–365.
2. Курбангалеев Я.М., Гайнутдинов Т.Р., Идрисов А.М., Рахматуллина Г.И., Юнусов И.Р. Оценка биологической безопасности облученных кормов и пищевых продуктов // Ветеринарный врач. 2022. № 2. С. 21–28. DOI: 10.33632/1998-698X.2022_21_28.
3. Гайнутдинов Т.Р. Оценка противорадиационной эффективности препаратов, полученных на основе веществ микробного происхождения // Ветеринарный врач. 2024. № 1. С. 52-57. DOI: 10.33632/1998-698X_2024_1_52/
4. Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. DOI: 10.1134/S0869803119020085.

СИМУЛЯТОР КОСМИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УСКОРИТЕЛЯХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ

И.С. Гордеев, А.Н. Бугай

Лаборатория радиационной биологии Объединенного института ядерных
исследований, Дубна, Россия
e-mail: gordeev@jinr.ru

Резюме. Разработаны концепция и компьютерная модель нового симулятора поля галактических космических лучей (ГКЛ) на основе ускорителей тяжелых ионов. С использованием Монте-Карло моделирования показано, что предлагаемая конструкция симулятора позволяет воспроизводить сложный состав радиационного поля, аналогичный внутреннему полю смешанного излучения в космическом аппарате. Предполагается реализация схемы установки на прикладном канале SIMBO комплекса NICA, на выводе пучка из ускорителя Нуклотрон.

Ключевые слова: моделирование, космическая радиация, тяжелые ионы, симулятор ГКЛ

COSMIC RADIATION SIMULATOR BASED ON HEAVY ION ACCELERATORS

I.S. Gordeev, A.N. Bugay

Laboratory of Radiation Biology of the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia
e-mail: gordeev@jinr.ru

Summary. The concept and computer model of a new galactic cosmic ray (GCR) field simulator based on heavy ion accelerators have been developed. Monte Carlo simulations have shown that the proposed simulator design can reproduce the complex composition of a radiation field similar to the internal mixed radiation environment of a spacecraft. The implementation of this simulator scheme is planned at the SIMBO applied channel of the NICA complex, using the beamline from the Nuclotron accelerator.

Keywords: modeling, space radiation, heavy ions, GCR simulator

Полноценное моделирование сложных внутренних радиационных полей в космических аппаратах — актуальная задача для космической радиобиологии [1]. Галактические космические лучи (ГКЛ), состоящие из тяжёлых заряженных частиц с широким спектром ядер и энергий, представляют особую опасность при длительных межпланетных полетах. Проведение экспериментов возможно лишь в ограниченном числе ускорительных комплексов: RHIC (BNL, США), SIS (GSI, Германия), а также NICA (ОИЯИ, Россия), где будут доступны ионы вплоть до золота с энергией до 4.5 ГэВ/нуклон.

В докладе предлагается новая концепция симулятора внутреннего смешанного радиационного поля, так называемый симулятор ГКЛ [2] — это устройство на основе набора преобразователей (конвертеров), каждый из которых содержит мишени различных материалов и толщин. Для описания процессов, происходящих при облучении установки, была создана аналитическая модель [3] в виде системы линейных алгебраических уравнений, где матрица потоков частиц и референсные значения рассчитывались с использованием Монте-Карло программ FLUKA и RHITS.

На основании моделирования удалось определить параметры площадей и времени облучения мишеней, при которых формируемое за симулятором поле частиц будет наилучшим образом аппроксимировать внутренние поля для различных сценариев межпланетного полета.

Результаты моделирования показывают, что предлагаемая схема конструкции симулятора позволяет воспроизводить зарядовый и спектральный состав, характерный для радиационной среды внутри аппарата при разных условиях солнечной активности [4]. Предполагается, что симулятор возможно реализовать в рамках комплекса NICA на прикладной станции исследований медико-биологических объектов (СИМБО).

1. Grigor'ev, A. I. The problem of the radiation barrier during piloted interplanetary flights [Text] / A. I. Grigor'ev, E. A. Krasavin, M. A. Ostrovsky // Herald of the Russian Academy of Sciences. — 2017. — Vol. 87, no. 1. — P. 63—66. — URL: <https://doi.org/10.1134/S1019331617010014>.
2. Gordeev, I. S. A new type of ground-based simulator of radiation field inside a spacecraft in deep space [Text] / I. S. Gordeev, G. N. Timoshenko // Life Sciences in Space Research. — 2021. — Vol. 30. — P. 66—71. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214552421000389>.
3. Gordeev, I. S. Computer modeling of a new type galactic cosmic rays simulator [Text] / I. S. Gordeev, A. N. Bugay // Computer Physics Communications. — 2024. — Vol. 305. — P. 109346. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010465524002698>.
4. Timoshenko, G. N. Simulation of radiation field inside interplanetary spacecraft [Text] / G. N. Timoshenko, I. S. Gordeev // Journal of Astrophysics and Astronomy. — 2020. — Vol. 41, no. 1. — P. 5. — URL: <https://doi.org/10.1007/s12036-020-9620-3>.

СРАВНЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И СИГНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАСТЕНИЙ ПШЕНИЦЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ УСКОРЕННЫХ ЭЛЕКТРОНОВ

М.А. Гринберг, А.В. Иванова, Ю.А. Немцова, П.А. Пирогова, В.А. Воденеев

Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия
e-mail: mag1355@yandex.ru

Резюме. В эксперименте на проростках пшеницы (*Triticum aestivum* L.), выращенных из семян, облучённых ускоренными электронами в дозах 25 – 400 Гр, показано, что морфометрические показатели, активность физиологических процессов и параметры электрических сигналов имеют разную радиочувствительность. Электрические сигналы демонстрировали наибольшую чувствительность, увеличивая свою амплитуду и снижая порог генерации при наименьших из исследованных доз.

Ключевые слова: малые дозы, растения, электрические сигналы, фотосинтез, транспирация

COMPARISON OF RADIOSENSITIVITY OF MORPHOMETRIC, PHYSIOLOGICAL AND SIGNAL PARAMETERS IN WHEAT PLANTS UNDER ACCELERATED ELECTRONS

M.A. Grinberg, A.V. Ivanova, Yu.A. Nemtsova, P.A. Pirogova, V.A. Vodeneev

Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia
e-mail: mag1355@yandex.ru

Summary. In an experiment on wheat plants (*Triticum aestivum* L.) grown from seeds irradiated with accelerated electrons at doses of 25–400 Gy, it was shown that morphometric parameters, activity of physiological processes, and parameters of electrical signals have different radiosensitivity. Electrical signals demonstrated the greatest sensitivity, increasing their amplitude and decreasing the generation threshold at the lowest of the studied doses.

Keywords: low doses, plants, electrical signals, photosynthesis, transpiration

Для решения ряда значимых для радиобиологии сценариев, таких как космическая биология, радиоэкология загрязнённых территорий и сельскохозяйственная радиобиология, требуется понимание, как меняются различные показатели растений при разных дозах облучения. Общепринято, что малые дозы ионизирующего излучения (ИИ) оказывают стимулирующий, а большие дозы – ингибирующий эффект. Однако диапазоны малых и больших доз могут различаться для отдельных показателей. В последние годы появились основания считать, что сигнальные системы обладают более высокой радиочувствительностью по сравнению с морфометрическими показателями и показателями, характеризующими активность физиологических процессов. С одной стороны, на высокую чувствительность сигнальных систем к ИИ косвенно указывает способность компонентов сигнально-регуляторных систем непосредственно участвовать в восприятии АФК, образующихся в ходе радиолитиза воды. С другой стороны, одним из следствий облучения даже в относительно низких дозах является изменённая способность растений реагировать на дополнительные факторы среды, что отчасти может являться следствием изменения статуса стрессовой сигнализации. В наших предыдущих работах мы демонстрировали, что хроническое облучение в низких дозах может влиять на параметры стрессовых электрических сигналов и вызываемых ими функциональных ответов у растений. Электрические сигналы являются важным типом сигналов, возникающих в ответ на ряд быстроразвивающихся стимулов среды, таких как

изменение температуры и влажности, механические повреждения и атака листогрызущих насекомых. Вызываемые такими сигналами перестройки физиологических и биохимических процессов, а также уровня экспрессии генов способствует повышению устойчивости растений к стрессовым факторам.

Целью являлась проверка гипотезы о более высокой радиочувствительности сигнальных процессов по сравнению с другими параметрами растений. В ходе работ был выполнен сравнительный анализ морфометрических и физиологических показателей и параметров электрических сигналов у растений при действии классического модельного воздействия ИИ – острого облучения ускоренными электронами в различных дозах.

Эксперименты были выполнены на растениях пшеницы (*Triticum aestivum* L.). Облучение сухих семян проводили на линейном ускорителе Novalis Tx (Varian, США) в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород. Облучение производилось в дозах 25, 50, 75, 100, 200, 400 Гр, мощность дозы составляла 10 Гр/мин, энергия электронов 3 МэВ. Расчет дозы выполнялся методом Монте Карло. Параметры функционирования растений определялись на 15-дневных проростках.

В качестве морфометрических показателей рассматривались длина, сухая и сырая масса побегов и корней, а также площадь листьев. Активность физиологических процессов оценивалась по параметрам фотосинтеза и транспирации. Показатели световой стадии фотосинтеза регистрировались методом РАМ-флуориметрии. Содержание основных пигментов определялось по отражательным индексам с использованием метода гиперспектрального имиджинга. Относительная транспирация вычислялась с использованием тепловизионного метода. Параметры стрессовых электрических сигналов регистрировались при помощи макроэлектродной техники.

В работе показано, что морфометрические показатели, активность физиологических процессов и параметры вызванных дополнительным стимулом стрессовых сигналов имеют разную радиочувствительность. Показано дозозависимое снижение морфометрических показателей листьев и корней с 75 Гр. Активность фотосинтеза статистически значимо снижалась с 50 Гр. Параметры стрессовых сигналов изменялись при наименьших из исследованных доз: в диапазоне 25 – 50 Гр обнаружено возрастание амплитуды сигналов и снижение порога их генерации. Таким образом, экспериментально подтверждена более высокая чувствительность электрических сигналов растений к ИИ по сравнению с традиционно измеряемыми морфометрическими и физиологическими показателями. Полученные результаты хорошо соотносятся с полученными авторами ранее данными о высокой радиочувствительности сигнальных систем у растений при действии низкоинтенсивного хронического облучения, приближенного к природным сценариям.

Исследование выполнено в рамках научной программы Национального центра физики и математики, направление № 10 «Экспериментальная лабораторная астрофизика и геофизика».

ДРЕВНИЕ БИОМОЛЕКУЛЫ И МИКРОФОССИЛИИ НА ЗЕМЛЕ, В УГЛИСТЫХ ХОНДРИТАХ И АСТЕРОИДАХ

Р.Б. Гувер¹, А.Ю. Розанов²

¹Космический и ракетный центр США, Хантсвилль, Алабама, США

²Президиум Российской академии наук, Москва, Россия

e-mail: RichardBHoover@Icloud.com

Резюме. Исследования углистых хондритов и астероидов показали наличие в них распознаваемых микрофоссилий и 20 хиральных протеиногенных аминокислот. Гомохиральность биомолекул является известным биомаркером. Изотопы углерода в метеоритах имеют внеземное происхождение и аналогичны с оними в земной биоте. Также, избыток левого энантиомера в этих аминокислотах значительно превышает наблюдаемый при абиогенных механизмах их образования. Отсутствующие в метеоритах аминокислоты также не обнаруживаются в зубах динозавров, что указывает на то, что биомолекулы и микрофоссилии в метеоритах имеют большой возраст и являются неоспоримым доказательством существования внеземной жизни.

Ключевые слова: микрофоссилии, СЭМ, биомолекулы, гомохиральность, аминокислоты, изотопы углерода, Мурчисон, Бенну, Рюгу, внеземная жизнь.

ANCIENT BIOMOLECULES AND MICROFOSSILS ON EARTH, CARBONACEOUS METEORITES AND ASTEROIDS

R.B. Hoover¹, A.Yu. Rozanov²

¹U.S. Space and Rocket Center, Huntsville, AL, USA

²Presidium of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

e-mail: RichardBHoover@Icloud.com

Summary. Recognizable microfossils and a subset of the 20 chiral proteinogenic amino acids are found carbonaceous meteorites and asteroids. Homochirality of biomolecules is a signature of life. The meteorite amino acids have non-terrestrial carbon isotopes analogous to terrestrial biology and with an *L*- enantiomer excess much greater than produced by abiotic mechanisms. The missing meteorite amino acids are also absent from dinosaur teeth and reveal the meteorite biomolecules and microfossils are ancient and providing undeniable evidence for the existence of extraterrestrial life.

Keywords: Microfossils, SEM, Biomolecules, Homochirality, Amino Acids, Carbon Isotopes, Orgueil, Murchison, Bennu, Ryugu, Extraterrestrial Life

Недавние находки индигенных микрофоссилий в углистых хондритах и астероидах, а также структурная и функциональная сложность белков, ферментов и метаболических путей опровергают парадигму того, что земная жизнь зародилась на Земле. В 1848 г. Л. Пастер открыл молекулярную асимметрию хиральных биомолекул и показал, что гомохиральность является неотъемлемым свойством живых организмов. Все аминокислоты в белках и ферментах представлены левозакрученным *L*-энантиомером ($\%L = L/(L+D) \times 100 = 100\%$), в то время как рибоза и дезоксирибоза спиральных молекул РНК и ДНК представлены правозакрученным *D*-энантиомером ($\%L = 0\%$). Гомохиральность биологических макромолекул необходима для точного скручивания, сворачивания и образования связей, обеспечивающих топологию необходимую для функционирования этих молекул. В противоположность этому, механизмы абиотического синтеза дают на выходе или чистый рацемат ($D/L=1$; $\%L = 50\%$), или близкую к нему смесь энантиомеров. Всего насчитывается 20 гомохиральных

протеиногенных аминокислот, образующих белки и ферменты во всех живых организмах. За геологически значимые временные периоды наименее стабильные аминокислоты переходят в рацемат, и/или разлагаются за счет термического воздействия, гидролиза и разрыва связей. Как следствие, обнаружение стабильных аминокислот с превалярованием левого энантиомера, в совокупности с отсутствием нестабильных протеиногенных аминокислот, служит весомым аргументом в пользу того, что они являются свидетельством древней жизни, а не являются продуктами абиогенного синтеза и/или результатом засорения современными микроорганизмами. В 1864 г. на юге Франции упал углистый хондрит Оргей (СН), исследования его материала сразу показали наличие в нем углеводов схожих с торфом и углем. Впрочем, высказанные предположения о внеземной жизни были отмечены после того, как Пастеру не удалось культивировать бактериальные культуры на его материале. Надь (1961) сообщил об обнаружении органики и вероятных микрофоссилий (так называемые “организованные элементы”), однако его находки были раскритикованы как минеральные зерна и загрязнение пылью амброзии [1]. Палик (1962) [2] обнаружила в Оргее нитчатые структуры, идентифицированные как “сине-зеленые водоросли” (рис. 1.a.), схожие с земными цианобактериями *Calothrix* sp. (рис. 1.b.), обнаруженными в углистом хондрите Мурчисон (СМ2) Гувером и акад. Розановым [3]. Академик Б.В. Тимофеев в метеорите Мигей обнаружил формы схожие с неописанными земными докембрийскими водорослями и акритархами [4]. FESEM-снимок (рис. 1.c.) формы диаметром 15 мкм [5], обнаруженной в Оргее, показывает ее сходство с вымершим акритархом *Leiospheridia* sp. В Оргее также обнаруживаются длинноцепочечные полиизопреноидные углеводороды пристан ($C_{19}H_{40}$), фитан ($C_{20}H_{42}$) и магниевые и ванадиловые порфирины [1], являющиеся продуктами диагенетического распада древнего хлорофилла. Молекулы хлорофилла синтезируются в живых организмах через сложную серию ферментативных реакций порфиринового пути синтеза и никогда не обнаруживались в углистых хондритах, что указывает на их незасоренность современными цианобактериями или диатомовыми.

Падение метеорита Мурчисон (СМ2) в 1969 г. позволило получить образцы чистого материала для последующих исследований с применением современных методов и оборудования. Квенвольден и др. [6] обнаружили в Мурчисоне пять наиболее стабильных протеиногенных аминокислот (Gly, Ala, Val, Pro и Glu), некоторые из них – с избытком левого энантиомера и изотопами углерода, указывающими на их внеземное происхождение [7]. Академик Э.М. Галимов [8] обнаружил (рис. 1.g.), что фракционирование изотопов углерода в протеиногенных аминокислотах в Мурчисоне схоже с оным в земных водорослях ($d^{13}C = -4$ to -24), но отличается характерными для внеземного происхождения изотопными сигнатурами ($d^{13}C = +50$ to $+20$). Независимые исследования с применением более совершенного оборудования придали убедительности сообщениям об обнаружении нерацематных аминокислот внеземного происхождения со значительным превалярованием L-энантиомера в углистых хондритах [9] и чистых образцах материала, извлеченного из углистых астероидов Бенну [10] и Югу [11] (рис 1.h), некоторые из аминокислот близки к рацемату (50 %_L), но в некоторых из них наблюдается превалярование L-энантиомера (%_L = $L/(L+D) \times 100$) в количествах значительно больших, чем если бы они были образованы в процессе абиогенного синтеза. Ни одна из них не является гомихиральной (100 %_L), и многие жизненно-важные протеиногенные аминокислоты, присутствующие во всех живых или недавно умерших организмах, или отсутствуют или представлены следовыми количествами, позволяя исключить современное засорение. Список аминокислот, не обнаруженных в метеоритах Оргей, Ивуна и Мурчисон и углистых астероидах (101955) Бенну и (162173) Югу также не обнаруживается в зубах тираннозавров и гадрозавров

мелового периода [12]. Тем не менее, все 20 протеиногенных аминокислот присутствуют в белках и ферментах диатомей и цианобактерий [13]. Углистые метеориты и астероиды также содержат индигенные пуриновые и пиримидиновые основания [14, 15], рибозу и арабинозу [16], дипептиды и дикетопиперазины, являющиеся циклическими димерами аминокислот [17]. Отсутствие ДНК, РНК, АТФ, белков и пр. служат еще одним доказательством в пользу незасоренности исследованного материала земной органикой.

Исследования различных углистых метеоритов, проводимые при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в США и России с 1997 г., позволили обнаружить в них множество включенных в метеоритную матрицу микрофоссилий. Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия (ЭДС) показывает, что характерное содержание азота в микрофоссилиях не превышает 0,5% (предел чувствительности ЭДС) и соотношения N/C и O/C схожи не с современной биотой, но с древними окаменелыми микроорганизмами [18-20]. Микрофоссилии в метеоритах Оргей и Мурчисон характеризуются относительно высокой частотой обнаружения, их размеры и особенности морфологии позволяют соотнести их с земными морфотипами актиномицет, прازیнофитов, раковинных амёб, трихомных цианобактерий (рис. 1.b); сморщенных сфероморфов вымерших акритархов (cf. *Leiospheridia* sp.) (рис. 1.c.), плотно свернутых микрофоссилий спиральной формы [20] (рис. 1.d.) схожих с вымершим родом *Obruchevella delicata*, обнаруженным в нижнекембрийских фосфоритах формации Хесен (Монголия) [20]. Диатомея (рис. 1.e.), обнаруженная в Оргее (ОИЯИ, 2018), имеет типичные для пресноводных *Pinnularia segariana* Fогed размеры и морфологические особенности. Изображение показывает, что диатомовая успела пройти митотическое клеточное деление, но родительская и дочерняя клетки не успели разделиться до момента гибели [22]. ЭДС-анализ в центре верхней части фрустулы показывает: C<0,5%; O 50,3%; S 19%; Ca 14%; Mg 7%; Fe 5%; Si 2%; N<0,5%; P<0,5%, что указывает на то, что фоссилизированные диатомовые покрыты сульфатами кальция и магния – основными минералами-эвапоритами метеорита Оргей. Изображения практически полностью включенного в минеральную матрицу фрагмента с закупоренными порами, характерными для рода *Mayamaea* (рис. 1.f), а также других диатомей и фрагментов были впоследствии получены в NASA/MSFC. Др. Т. Сальге из Лондонского музея естественной истории опубликовал в общественном достоянии 2D СЭМ-ЭДС карту распределения элементов (P – зеленый; Mg – синий; Ca – красный; Fe – желтый) для исследованного фрагмента Бенну, где четко различима область богатая фосфором (рис. 1.i.). Эта нитчатая форма длиной ~80мкм имеет четыре переплетенных фосфоросодержащих трихома с клетками C (2,9x2,7 мкм) и тороидальную калиптратную апикальную клетку A. Форма интерпретирована как морфотип земной цианобактерии *Microcoleus chthonoplastes* или *Schizothrix* sp., подобные тем, что были найдены в метеоритах Оргей и Мурчисон и фосфоросодержащих цианобактериальных отложениях озера Хубсугул (Монголия).

Эти микрофоссилии являются убедительным доводом в пользу существования древних внеземных форм жизни в водных карманах ледяных комет, являющихся родительскими телами углистых хондритов типов CI и CM и вышеупомянутых астероидов. Также обнаружение в составе углистых метеоритов и астероидов пристана, фитана, порфиринов, азотистых оснований тех же наиболее стабильных из 20 протеиногенных аминокислот (некоторые со значительным превалированием L-энантиомера), что и обнаруживаются в зубах динозавров, показывают, что эти биомолекулы имеют геологически значимый возраст, а данные по изотопии углерода и азота указывают на их внеземное происхождение. Эти индигенные древние биомолекулы могут быть объяснены хорошо сохранившимися фоссилиями – как

вымерших, так и существующих поныне цианобактерий и диатомей, обнаруживаемых в углистых метеоритах и астероидах.

Благодарности: мы благодарим Г. Джерман (NASA/MSFC) и М.И. Капралова и А.К. Рюмина (ОИЯИ) за предоставленную поддержку в использовании СЭМ.

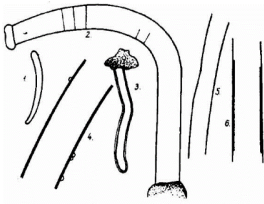
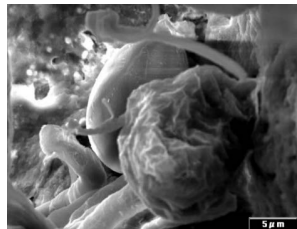
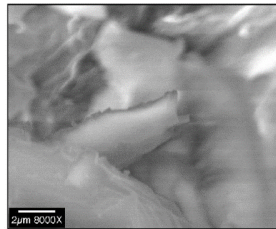


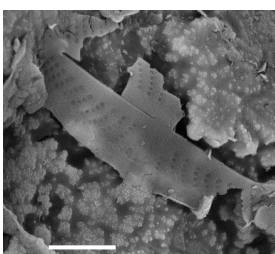
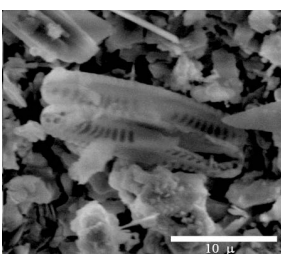
Fig. 1



a.

b.

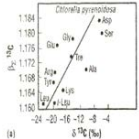
c.



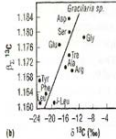
d.

e.

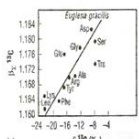
f.



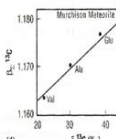
(a)



(b)

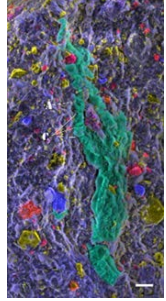


(c)



(d)

AMINO ACID	CARBOXYLIC ACIDS				AMINO ACIDS				NUCLEOTIDES			
	Aspartic	Glutamic	Asparagine	Glutamine	Alanine	Valine	Leucine	Isoleucine	Proline	Threonine	Serine	Hydroxy
Glycine (Gly)	107	617	2,019	10.1	7.61	26	1.181.39	14 (0.21)	16 (0.23)	9.31	8.2	
Alanine (Ala)	65.09	82.157	956.1.269	1.60	54.4%							
Aspartic Acid (Asp)	59.7%	66.7%	87.7%		58.4%							
Glutamic Acid (Glu)	24.54	143.176	100.142	Trace	0.23 (0.31)	14 (0.05)	150 (0.1)	5.2	10.7			
Glutamine (Gln)	15.01	372.300	537.001	0.01	(n.d.)	14 (0.04)	200 (0.7)	5.63	13.7			
Serine (Ser)	n.d.	n.d.	1.288.171	Trace	0.076 (0.26)	15	15	5.71	5.5			
Valine (Val)	n.d.	n.d.	87.2.7%	77.7%								
Proline (Pro)	n.d.	n.d.	13	0.11	n.d.	n.d.	n.d.	4.46	4.1			
Threonine (Thr)	n.d.	n.d.	0.28	Trace	<0.1	n.d.	0.8	1.4	5.6			
Isoleucine (Ile)	n.d.	n.d.	0.11	0.036	<0.2	2	0.8	10.57	9.3			
Hydroxy (Hy)	n.d.	n.d.	0.10	Trace	<0.1	1	0.6	0.0	5.2			
MISSING												
Glutamic (Glu)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	<0.1	n.d.	0.4	2.31	1.6			
Aspartic (Asp)	n.d.	n.d.	Trace	Trace	n.d.	n.d.	0.4	5.77	n.d.			
Glutamine (Gln)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	n.d.	4.36	n.d.			
Asparagine (Asn)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	n.d.	3.78	2.3			
Cysteine (Cys)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	0.6	1.16	n.d.			
Threonine (Thr)	n.d.	n.d.	Trace	Trace	n.d.	n.d.	<0.1	0.2	2.86	n.d.		
Methionine (Met)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	<0.1	0.2	2.86	n.d.		
Phenylalanine (Phe)	n.d.	n.d.	Trace	Trace	n.d.	n.d.	<0.1	0.5	1.87	4.9		
Tryptophan (Trp)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	n.d.	1.5	4.8			
Lysine (Lys)	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	n.d.	n.d.	n.d.	4.33	5.0			



g.

h.

i.

Фото предоставлены: (рис. 1. b., c., d. & f.) NASA/MSFC – Джерман & Гувер; (e.) ОИЯИ – Капралов, Рюмин, Розанов & Гувер; (g.) Любезно предоставлено Э.М. Галимовым; (h.) данные собраны Р.Б. Гувером; (i.) нитчатые цианобактерии в астероиде Бенну – Лондонский музей естественной истории – Т. Сальге (шкала = 5 мкм)

Литература

1. Nagy, B. (1975). Carbonaceous Meteorites. Elsevier. p. 1-736.
2. Palik, P. (1962). Further life-forms in the Orgueil meteorite. Nature. Vol. 194. p. 1065.
3. Hoover, R. B. and Rozanov, A. Yu. (2002). Astrobiology: Traces of Life in the Cosmos. Proc. SPIE, Vol. 4765, p. 12.
4. Timofeyev, B. W. (1963). Lebensspuren in Meteoriten: Resultate einer microphytologischen analyse. Grana. Palynol. Vol. 4, p. 92-99.
5. Rozanov, A. Yu. and Hoover, R. B. (2013) Acritarchs in carbonaceous meteorites and terrestrial rocks. Proc. SPIE. Vol. 8865. p. 1-11.
6. Kvenvolden, K. et al. (1970). Evidence for Extraterrestrial Amino-acids and Hydrocarbons in the Murchison Meteorite. Nature Vol. 228, p. 923-926.
7. Engel, M. H. and Macko, S.A. (1997). Isotopic evidence for extraterrestrial non-racemic amino acids in the Murchison meteorite. Nature, Vol. 389, p. 265-268.
8. Galimov, E. (1985). *The Biological Fractionation of Isotopes*. New York. Academic Press, p. 1-261.
9. Ehrenfreund, P. et al. (2001). Extraterrestrial amino acids in Orgueil and Ivuna: Tracing the parent body of CI type carbonaceous chondrites. Proc. Nat. Acad. Sci.. 98, p. 2138-2141.
10. Glavin, D. P. et al. (2025). Abundant ammonia and nitrogen-rich soluble organic matter in samples from asteroid (101955) Bennu. Nature Astronomy, Vol. 9, p. 195-210.
11. Furosho, A. et al. (2024). Enantioselective three-dimensional high-performance liquid chromatographic determination of amino acids in the Hayabusa2 returned samples from the asteroid Ryugu. Jour. Chromatogr. Open. doi: 10.1016/j.jcoa.2024.100134
12. Ostrom, P.H. et al. (1990) Geochemical characterization of high molecular weight material isolated from Late Cretaceous Fossils. Adv. Org. Geochem. 16, p. 1139-1144..
13. Kolmakova, A. and Kolmakov, V. (2019) Amino Acid Composition of Green Microalgae, Diatoms, Cyanobacteria and Zooplankton. Ecol. Phys. Biochem. Hydrobionts, Vol 4, 83-92.
14. Callahan, M.P., et al. (2011) Carbonaceous meteorites contain a wide range of extraterrestrial nucleobases. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 108, p13995-13998.
15. Oba, Y., et. al., (2022). Identifying the wide diversity of extraterrestrial purine and pyrimidine nucleobases in carbonaceous meteorites. Nature Comm. Vol. 13. p. 2008.
16. Furukawa, Y., et al, (2019) Extraterrestrial ribose and other sugars in primitive meteorites. PNAS, p.1-6.
17. Shimoyama, A, Ogasawara, R.,(2002). Dipeptides and Diketopiperazines in the Yamato-791198 and Murchison Carbonaceous Chondrites. Orig. Life and Evol. Biosphere, Vol. 32, 165-179.
18. Hoover, R. B. (2008). Comets, Carbonaceous Meteorites, and the Origin of the Biosphere. in *Biosphere Origin and Evolution*, Springer US, New York, p. 55-68.
19. Hoover, R. B. (2006) Fossils of Prokaryotic microorganisms in the Orgueil meteorite. Proc. SPIE, Vol. **6309**, 630902, 1-16. doi.org: 10/1117/12.690441
20. Розанов А.Ю., Хувер Р.Б., Красавин Е.А., Самылина О.С., Рюмин А.К., Капралов М.И., Сапрыкин Е.А., Афанасьева А.Н. Метеорит Орфей. Атлас микрофоссилий. М.: ОИЯИ. 2020. 130 с. ISBN: 978-5-903825-42-4
21. Zhegallo, E. A., Rozanov, A. Yu., Ushatinskaya, G. T., Hoover, R. B., et al., (2000). ATLAS of Microorganisms from Ancient Phosphorites of Khubsugul (Mongolia). NASA/TP – 2999-209901, p. 1-171.
22. Hoover R.B., Rozanov, A.Yu., et al, (2018). Diatoms in the Orgueil Meteorite. Paleo. Jour.. Vol. 52, p. 1647–1650.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТАРГЕТНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛЬФА- И БЕТА-ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ

А.А. Деулina, А.С. Лунёв, А.Е. Захаркина, К.А. Петросова, М.Г. Рахимов

Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

e-mail: deulina_2001@mail.ru, mr.alekslunev@gmail.com, alexradbio@gmail.com, christfmbc@gmail.com, marat.rakhimov89@gmail.com

Резюме. В эксперименте на бестимусных мышах радио- и морфометрическими методами изучено распределение и противоопухолевое действие ^{227}Th - и ^{177}Lu -меченных PSMA-лигандов. Установлено преимущественное накопление в опухолевой ткани (до 39,2%/г от введенной активности) и почках. ^{227}Th -DOTAGA-PSMA показал максимальное торможение роста опухоли (76,7%) на 16 сутки эксперимента.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, рак предстательной железы, торий-227, лютеций-177, биораспределение радиофармпрепаратов, доклиническое исследование

TARGETED ALPHA VERSUS BETA RADIONUCLIDE THERAPY FOR PROSTATE CANCER: A PRECLINICAL COMPARATIVE STUDY

A.A. Deulina, A.S. Lunev, A.E. Zakharkina, K.A. Petrosova, M.G. Rakhimov

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

e-mail: deulina_2001@mail.ru, mr.alekslunev@gmail.com, alexradbio@gmail.com, christfmbc@gmail.com, marat.rakhimov89@gmail.com

Summary. Antitumor efficacy and biodistribution of ^{227}Th - and ^{177}Lu -labeled PSMA ligands were studied using radio- and morphometric methods. Significant uptake was detected in tumor xenograft (up to 39.2%/g) and kidneys. ^{227}Th -DOTAGA-PSMA demonstrated maximum tumor growth inhibition (76.7%) in 16 day after injection.

Keywords: radionuclide therapy, prostate cancer, thorium-227, lutetium-177, radiopharmaceutical biodistribution, preclinical studying

Актуальность. Рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре мужской онкозаболеваемости [1]. Несмотря на успехи радионуклидной терапии (РНТ), сохраняется потребность в оптимизации радионуклидных агентов [2]. Альфа-излучатели (^{227}Th) обладают теоретическими преимуществами перед бета-излучателями (^{177}Lu) благодаря высокой линейной передаче энергии, но требуют сравнительных доклинических исследований [3].

Целью работы являлась сравнительная оценка эффективности ^{227}Th - и ^{177}Lu -меченых PSMA-лигандов в терапии рака предстательной железы.

Экспериментальная работа выполнена на 30 бестимусных мышах линии Nu (самцы, возраст 6-8 недель, масса $20,1 \pm 1,8$ г). Модель опухоли создавали путем подкожной инокуляции $5 \cdot 10^6$ клеток трансгенной линии СТ26-PSMA в объеме 0,1 мл. На 10 сутки после трансплантации, при достижении объема опухоли $50\text{--}200$ мм³, животные были рандомизированы на 4 группы:

1. Контроль (физиологический раствор)
2. ^{177}Lu -DOTAGA-PSMA (600 МБк/мл)
3. ^{177}Lu -DOTAGA-PSMA (1200 МБк/мл)
4. ^{227}Th -DOTAGA-PSMA (800 кБк/мл)

Препараты вводили однократно внутривенно (хвостовая вена) в объеме 100 мкл. Для оценки биораспределения проводили отбор проб органов и тканей через 2 и 24 часа после введения РФЛП. Радиометрический анализ выполняли на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, USA). Объем опухоли измеряли электронным штангенциркулем ежедневно в течение 16 суток. Статистическую обработку данных проводили в Microsoft Excel 2013 с расчетом доли накопления препарата (%ID/g), эффективного периода полувыведения (T_{eff}), коэффициента Т/С% и торможения роста опухоли (ТРО).

Результаты.

1. Биораспределение:

- Для ^{227}Th максимальное накопление зарегистрировано в:
 - Опухоли: $29,18 \pm 10,36\% \text{ ID/g}$ (2 ч) $\rightarrow$ $19,87 \pm 4,3\%$ (24 ч)
 - Почках: $36,6 \pm 4,99\% \rightarrow 23,78 \pm 10,56\%$
 - Мочевом пузыре: $13,34 \pm 21,16\% \rightarrow 0,1 \pm 0,1\%$
- Для ^{177}Lu :
 - Опухоль: $24,39 \pm 5,49\% \rightarrow 39,17 \pm 10,0\%$
 - Почки: $3,3 \pm 0,23\% \rightarrow 0,6 \pm 0,21\%$
 - Мочевой пузырь: $1,65 \pm 2,29\% \rightarrow 0,17 \pm 0,14\%$

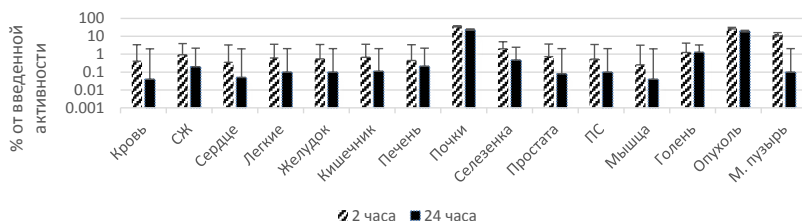


Рисунок 1. Гистограмма 1. Биораспределение ^{227}Th -DOTAGA-PSMA в органах и тканях бестимусных мышей на грамм взятой пробы в % от введенной активности. СЖ – слюнные железы, ПС – половая система.

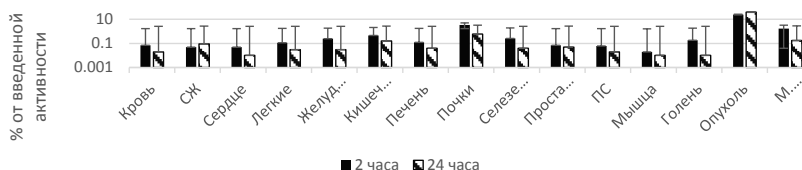


Рисунок 2. Гистограмма 2. Биораспределение ^{177}Lu -DOTAGA-PSMA в органах и тканях бестимусных мышей на грамм взятой пробы в % от введенной активности. СЖ – слюнные железы, ПС – половая система.

2. Фармакокинетика:

- T_{eff} в опухоли: $39,68 \pm 9,5$ ч (^{227}Th) vs $32,19 \pm 15,08$ ч (^{177}Lu)
- T_{eff} в почках: $35,36 \pm 13,08$ ч (^{227}Th) vs $8,95 \pm 2,75$ ч (^{177}Lu)

3. Терапевтическая эффективность:

- ^{227}Th :
 - $\text{T/C}\% = 23,3 \pm 3,8\%$
 - $\text{TPO} = 76,7 \pm 3,8\%$
 - Частичный ответ (mPR, partial response) у 33% животных
- ^{177}Lu (600-1200 МБк/мл):
 - $\text{T/C}\% = 84,0 \pm 2,3\%$
 - $\text{TPO} = 16,0 \pm 2,3\%$
 - Полный ответ (mCR, complete response) у 17% животных

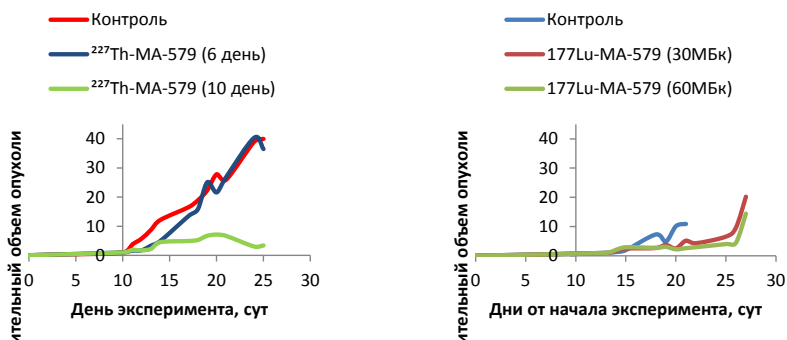


Рисунок 3. Темпы роста опухолей у бестимусных мышей, получавших препарат ^{227}Th -DOTAGA-PSMA (1) и ^{177}Lu -DOTAGA-PSMA (2)

Выводы:

1. ^{227}Th -DOTAGA-PSMA демонстрирует статистически значимое преимущество в подавлении роста PSMA-позитивных опухолей по сравнению с ^{177}Lu -аналогом ($p < 0,05$), что коррелирует с более высокой линейной передачей энергии альфа-частиц.
 2. Оба препарата характеризуются приемлемым профилем безопасности с преобладающим почечным путем элиминации.
 3. Полученные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения ^{227}Th -содержащих препаратов для таргетной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.
1. Важенин А.В., Новикова С.В., Тюков Ю.А. Онкоэпидемиологическая ситуация в Российской Федерации и в мире на основе анализа показателей ведущих злокачественных новообразований населения / А.В. Важенин, С.В. Новикова, Ю.А. Тюков // Менеджер здравоохранения. – 2025. – №3. – С. 135-144.
 2. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечноклеточного рака / И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов // Онкоурология. – 2016. – №4. – С. 43-51.
 3. Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы / А.А. Костин, А.Г. Мурадян, А.О. Толкачев, С.В. Попов // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – №4. – С. 79-88.

ВЫЖИВАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОТКРЫТОМ КОСМОСЕ.

ЭКСПЕРИМЕНТ «ТЕСТ»

Е.А. Дешева¹, С.В. Фиалкина¹, Е.В. Шубралова², В.А. Щербакова³

¹Государственные научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва ГИЦ РФ-ИМБП РАН, г. Москва

²Центральный научно-исследовательский институт машиностроения, г. Королёв, Московской обл.

³Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина ФИЦ ПНЦБИ РАН, г. Пущино, Московская обл.

e-mail: deshevaya@imbp.ru

Резюме. В работе представлены новые сведения об окружающем пространстве, полученные при проведении анализа состава мелкодисперсного осадка на поверхности модулей в рамках космического эксперимента «Тест» на Международной космической станции (МКС). Установлено, что на внешней поверхности станции могут сохраняться ДНК бактерий, архей и грибов. При экспонировании микроорганизмов в течение 2 и 3,5 лет поверхности ваты, размещенной на внешней поверхности МКС, выживали археи, споровые бактерии и грибы. При исследовании «полетных» штаммов выявлены их особенности после экспонирования в условиях действия агрессивных факторов космоса.

Ключевые слова: выживание микроорганизмов, открытый космос, выявленные специфические особенности «полетных» штаммов.

SURVIVAL OF MICROORGANISMS IN OPEN SPACE. THE "TEST" EXPERIMENT

E.A. Deshevaya¹, S.V. Fialkina¹, E.V. Shubralova², V.A. Shcherbakova³

¹State Research Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Mechanical Engineering, Korolev, Moscow Region, Russia

³G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Microbiology Physiology of RAS, Pushchino, Moscow Region

e-mail: deshevaya@imbp.ru

Summary. The report presents new information about near-object space obtained by analyzing the composition of fine-grained precipitation on the surface of modules during the Test space experiment on the International Space Station (ISS). It was found that the DNA of bacteria, archaea, and fungi can be preserved on the outer surface of the station. When microorganisms were exposed for 2 and 3.5 years on the surface of cotton wool placed on the outer surface of the ISS, archaea, spore-forming bacteria, and fungi survived. The study of "flight" strains revealed their characteristics after exposure to the harsh conditions of space.

Keywords: survival of microorganisms, outer space, specific features of "flight" strains.

Согласно теории панспермии живые структуры (жизнь) может переносится метеоритами, а главное - может сохраняться в космосе. Эта научная дисциплина, содержащая теоретические и экспериментальные исследования 1) по абиогенезу (превращение химических соединений в белковые), и 2) по панспермии (выявление связи происхождения жизни на Земле с космосом). Вследствие отсутствия экспериментальных доказательств в пользу абиогенеза, доминировавшего в биохимии, интерес исследователей актуализировался к гипотезе панспермии.

В программе исследований космического эксперимента «Тест» имеется ряд направлений, в том числе состава мелкодисперсных частиц, для которых внешняя сторона Международной космической станции (МКС) является временной и, возможно, транзитной поверхностью, а также в её естественном состоянии является эффективной ловушкой, и временным хранителем бактерии и спор грибов, сохраняющих жизнеспособность в агрессивной среде околообъектового пространства. В космическом эксперименте (КЭ) «Тест», проводимом с 2010 года, была реализована возможность регулярной доставки проб космической пыли. Разработанное устройство доступно для эксплуатации космонавтом в открытом космосе, обеспечивает стерильность и гермоизоляцию отобранных проб мелкодисперсного осадка с поверхности МКС вплоть до передачи их в лабораторию на Земле.

Одной из целей анализа отобранных проб в КЭ «Тест» было определить наличие в агрессивной среде околообъектового пространства микроорганизмов или биологических структур. Биологическая часть КЭ «Тест» состоит из двух этапов:

- на первом этапе были отобраны пробы с внешней стороны МКС, а после их доставки в лабораторию в них был определен состав ДНК биологических структур и наличие жизнеспособных микроорганизмов. За период 2010–2025 гг. космонавтами вовремя внекорабельной деятельности (ВКД) отобрали более 40 проб мелкодисперсного осадка с поверхности МКС для исследования химического состава дисперсионных частиц и наличия на поверхности гермокорпуса жизнеспособной микрофлоры. В результате установлено, что в «космической пыли», накопленной на поверхности различных модулей МКС, содержались ДНК бактерий, в том числе архей, и грибов. В отбираемой в герметичный стерильный пробоотборник космической пыли в 75% случаев выявлено ДНК микроорганизмов и в 50% — жизнеспособные единицы спорных бактерий и грибов.

- на втором этапе были проведены два эксперимента по экспонированию микроорганизмов на внешней стороне МКС, в которых решались задачи по определению длительности сохранения жизнеспособности разных микроорганизмов, которые были определены в результате первого этапа исследований. Главным условием при выполнении этого этапа было исследовать возможность длительности выживания микроорганизмов разных таксономических групп в условиях воздействия всех факторов открытого космоса и агрессивного влияния околообъектовой среды. Были проведены опыты по сохранению культур архей, спорных бактерий и грибов при действии быстрого вакуума и УФ-излучения, соответствующего одному году. При анализе полученных данных были выбраны виды микроорганизмов и в 2017 году в зонах с различной освещённостью, и ориентацией относительно вектора скорости на внешней поверхности модулей «Пирс» и «Поиск» были размещены устройства «Тест-экспонат», контаминированные бактериями *Bacillus velezensis* (из группы *Bacillus subtilis*), *Methanosarcina mazei* и грибами *Aureobasidium pullulan* для экспонирования в течение одного года и двух лет.

На первом этапе космического эксперимента «Тест-экспонат» была доказана возможность сохранения архей, спорообразующих бактерий и грибов при экспонировании на внешней стороне МКС в течение 2-х лет на поверхности хлопчатобумажной ваты. В результате анализа данных этого этапа КЭ «Тест»:

- доказана возможность сохранения спорообразующих бактерий вида *Bacillus velezensis*, грибов *Aureobasidium pullulan* и метанообразующей архей вида *Methanosarcina mazei* S-6⁺ при экспонировании на внешней стороне МКС в течение двух лет на поверхности хлопковой ваты без использования каких-либо других барьеров, защищающих микроорганизмы от действия физических факторов космического пространства;

- показана возможность, на примере, архей (неспорообразующих культур), перехода микроорганизмов в открытом космосе в состояние специфического покоя, характеризующуюся формированием цистоподобных клеток с наличие многослойной утолщенной клеточной оболочкой, не встречающейся у этого вида на Земле;

- выявлена специфическая особенность популяционной variability у 30% субкультур грибов *Aureobasidium pullulans* увеличивать устойчивость к радиационному воздействию после двухлетнего экспонирования на внешней стороне МКС в условиях открытого космоса. Эти данные получены впервые. В проведенных лабораторных исследованиях показано, что ответная реакция на действие разных концентраций перекиси водорода и 1% хлора у контрольного штамма *A. pullulans* ВКМ F-1116 более выражена, чем у исследуемых «полетных» штаммов аналогичной видовой принадлежности. Достоверность $P \leq 0,05$.

Возможно, экспонировавшейся на внешней стороне МКС в течение 2-х лет микроорганизмы, при нахождении на внешней поверхности ваты с большой вероятностью погибали от действия УФ излучения, а клетки, попавшие на внутреннюю часть ваты, были защищены от воздействия этого фактора. Кроме этого, вата могла снижать перепады температур, создавая пониженную или более ровную температуру для последующих за первым слоем волокон ваты. Следовательно, микроорганизмы могли сохраняться на поверхностях ваты, защищенные от УФ излучения, при более ровной и, возможно, низкой температуре и вакууме, переходя в специфическое состояние космической дегидратации/ частичной лиофилизации.

Показано, что снижение количественного уровня жизнеспособных бактерий и грибов при 2-хлетнем нахождении на внешней стороне МКС зависела от «старения» носителя, на котором они экспонировались, и от длительности воздействия физических факторов околоземного пространства в основном УФ - излучения.

Во втором эксперименте «Тест-экспонат», продолжительностью 3,5 года, исследовалось выживание рекомбинантного штамма *Bacillus subtilis* ВКМ В-2056, сконструированного путем трансформации методом электропорации компетентных клеток *Bacillus subtilis* плазмидой p2056, содержащей маркер устойчивости к хлорамфениколу и ассоциации анаэробных штамма архей и неспорообразующей бактерии *Sphaerochaeta associata* GLS2^T. Эксперимент закончен в мае 2025года и получены следующие предварительные результаты:

- рекомбинантный штамм споровой бактерии *Bacillus subtilis* содержал плазмиду с маркером устойчивости к хлорамфениколу. В «полетном» штамме данная плазида не сохранилась;

- исследование выживания в условиях космоса анаэробных бактерий *Sphaerochaeta associata* GLS2^T с метаногеном *Methanosarcina mazei* JL01 показало, что ассоциация двух микроорганизмов обеспечивает выживание обеих бактерии, не образующей покоящиеся формы в сложных для нее условиях.

Полученные данные указывают на то, что в ионосфере могут сохраняться живые организмы.

Таким образом, опровергается парадигма безжизненности космического пространства. В условиях действия физических факторов космического пространства продолжительное время в этих условиях могут выживать спорообразующие и неспорообразующие виды бактерий, архей и грибы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И НЕЙТРОНОВ НА СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ

И.А. Замулаева^{1,2}, О.Н. Матчук^{1,2}, В.О. Сабуров¹, В.А. Пикалов³, С.Н. Корякин¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

³Институт физики высоких энергий имени А.А. Логонова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Протвино, Россия
e-mail: zamulaeva@mail.ru

Резюме. Целью работы являлось изучение эффектов одиночного и сочетанного действия нейтронов, ионов углерода и протонов на размер пула опухолевых стволовых клеток (ОСК), которые представляют наиболее резистентную к повреждающим воздействиям фракцию опухолевых клеток. Выявлены условия синергического взаимодействия указанных излучений при облучении клеток рака молочной железы линий MCF-7 и MDA-MB-231. Установленные закономерности представляют интерес для дальнейшего развития лучевой терапии с точки зрения элиминации ОСК.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, рак молочной железы, протоны, нейтроны, ионы углерода, лучевая терапия

EFFICIENCY OF COMBINED EXPOSURE TO CHARGED PARTICLES AND NEUTRONS ON BREAST CANCER STEM CELLS OF DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES

I.A. Zamulaeva^{1,2}, O.N. Matchuk^{1,2}, V.O. Saburov¹, V.A. Pikalov³, S.N. Koryakin¹

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center—Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

³Institute of High Energy Physics Named by A.A. Logunov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia
e-mail: zamulaeva@mail.ru

Summary. The aim of the work was to study the effects of single and combined exposure to neutrons, carbon ions and protons on the size of cancer stem cell (CSC) pool, which represents the most resistant fraction of tumor cells to damaging agents. The conditions of synergistic interaction of these radiation factors were clarified for breast cancer cells of the MCF-7 and MDA-MB-231 lines. The established patterns are of interest for the further development of radiation therapy in terms of eliminating CSCs.

Keywords: cancer stem cells, breast cancer, protons, neutrons, carbon ions, radiation therapy

Несмотря на постоянное совершенствование и внедрение новых методов лучевой терапии, проблема радиорезистентности злокачественных новообразований сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет. В последние годы к числу важнейших причин низкой эффективности лечения части онкологических больных относят наличие опухолевых стволовых клеток (ОСК), которые обладают высокой резистентностью к редкоизирующему излучению, способны сохраняться после окончания лучевой терапии в традиционных режимах и приводить к рецидивированию опухолевого процесса. Каждый из типов ионизирующих излучений, который используется в лучевой

терапии, имеет свои достоинства и недостатки. Например, протонная терапия обеспечивает облучение опухолевой ткани без превышения толерантных доз для нормальных тканей, даже если мишень вплотную прилегает к критическим структурам организма. Однако относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонного излучения невелика, составляя 1.1 по данным Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям, что не позволяет преодолеть радиорезистентность части опухолей.

Плотниоизирующие излучения (ионы углерода, быстрые нейтроны) характеризуются более высокой ОБЭ и значительно более эффективны в борьбе с радиорезистентными опухолями, но их использование имеет ряд ограничений. Например, нейтронная терапия связана с высоким риском возникновения поздних лучевых осложнений в нормальных тканях, окружающих опухоль, по сравнению с таковым при фотонной и тем более протонной терапии. С радиобиологической точки зрения важно, что облучение нейтронами и ионами углерода позволяет преодолеть гипоксическую радиорезистентность опухолевых клеток и сглаживает различия в радиочувствительности различных фаз клеточного цикла. Кроме того, имеются немногочисленные, но обнадеживающие экспериментальные данные о повышении радиочувствительности ОСК при использовании пучков нейтронов и ионов углерода по сравнению с фотонным излучением в условиях *in vitro*.

Можно предположить, что сочетанное облучение пучками протонов и нейтронов или ионов углерода позволит существенно повысить эффективность радиотерапии при соблюдении всех требований гарантии качества. Но в настоящее время радиобиологические эффекты последовательного облучения опухолевых клеток пучками нейтронов и протонов или пучками ионов углерода и протонов практически не изучены. Особенно важно выяснить закономерности ответа ОСК на такое сочетанное радиационное воздействие и найти оптимальные схемы облучения для максимального сокращения пула ОСК, учитывая способность этих клеток оказывать существенное влияние на течение опухолевого процесса, метастазирование и результаты лечения онкологических заболеваний. Поэтому целью данной работы являлось выяснение закономерностей ответа ОСК молочной железы на воздействие заряженных частиц (ионов углерода, протонов) и нейтронов, а также их сочетанного применения с разным вкладом излучений в суммарную дозу и разными интервалами между сеансами облучения в условиях *in vitro*.

В данной работе изучен радиационный ответ двух клеточных линий РМЖ: MCF-7 люминального А подтипа (ER+PrR+ HER2neu-) и MDA-MB-231, представляющей т.н. тройной негативный подтип (ER-PrR- HER2neu-). Выбор указанных клеточных линий обусловлен тем, что люминальный подтип является наиболее часто встречающимся среди случаев РМЖ, а тройной негативный – наиболее агрессивным.

Клетки указанных линий в логарифмической фазе роста подвергали воздействию нейтронного излучения (средняя энергия 14,75 МэВ) на установке НГ-24МТ (Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова Госкорпорации «Росатом», Москва). Облучение клеток протонами проводили на комплексе протонной терапии «Прометеус» (АО «Протом», Россия) в расширенном пике Брэгга (67-105 МэВ). Облучение ионами углерода $^{12}\text{C}^{6+}$ с начальной энергией 400 МэВ/нуклон, проводили в пике Брэгга, модифицированном посредством гребенчатого фильтра, на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» в г. Протвино на базе Института физики высоких энергий имени А.А. Логунова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Указанные излучения использовали поодиночке или в сочетании друг с другом в последовательностях «Нейтроны - протоны», «Протоны - нейтроны», «Ионы углерода -

протоны», «Протоны - ионы углерода» при одинаковом и разном вкладе ионизирующих излучений в эквивалентную дозу (ЭКД) с интервалом 0,5-8,0 ч между сеансами облучения. Расчет вклада каждого излучения в суммарную ЭКД производился с учетом ОБЭ протонов (1,0), нейтронов (2,9) и ионов углерода (2,0). Суммарная ЭКД составляла 4Гр при всех вариантах сочетанного воздействия. Вклад протонов варьировал от 50 до 80%. Идентификацию и количественную оценку ОСК выполняли с помощью проточной цитометрии по иммунофенотипу CD44⁺CD24^{-low}. Эффекты оценивали через 48 ч после радиационного воздействия по критериям уменьшения общего количества клеток и абсолютного количества ОСК. Определяли характер взаимодействия использованных радиационных факторов в зависимости от значений коэффициента синергизма.

Для обеих клеточных линий получены согласующиеся данные о снижении количества ОСК по сравнению с контролем после одиночного облучения пучками протонов, нейтронов и ионов углерода в ЭКД 2Гр в отличие от эффектов гамма-излучения, которое используется в традиционных режимах лучевой терапии и приводит к повышению количества ОСК, как ранее показано нами и другими авторами. Этот факт представляет интерес для дальнейшего развития лучевой терапии с точки зрения перспектив использования корпускулярных излучений для элиминации ОСК в дополнение к известным преимуществам таких излучений. Выяснен ряд закономерностей изменения пула ОСК после сочетанных воздействий протонов и ионов углерода или нейтронов. В частности,:

1. При любой последовательности сочетанного применения протонов-нейтронов и протонов-ионов углерода увеличение вклада протонного излучения в суммарную дозу (с 50% до 80%) приводит к снижению эффективности воздействия в плане элиминации ОСК обеих линий;
2. В обеих клеточных линиях показано синергическое снижение абсолютного количества ОСК при сочетанном действии протонов и нейтронов, но только если вклад излучений в суммарную ЭКД был одинаков, а время между сеансами облучения не превышало 4ч. Наиболее благоприятные схемы облучения в плане максимальной элиминации ОСК включали последовательное действие нейтронного, затем протонного излучений, но не наоборот. При этом количество ОСК линии MCF-7 в среднем уменьшалось в 8,9 раз по сравнению с контролем, ОСК линии MDA-MB-231 – в 2,2 раза.
3. Результаты сочетанного действия протонов и ионов углерода в промежутком 4-6 часов между сеансами облучения подтверждают основные выводы о влиянии протонов и нейтронов на пул ОСК. Так, эффекты действия протонов и ионов углерода на ОСК линии MDA-MB-231 носили субаддитивный характер, на ОСК линии MCF-7 – субаддитивный, аддитивный или даже стимулирующий характер в зависимости от режимов облучения. Синергических эффектов достичь не удалось, по-видимому, из-за достаточно большого промежутка времени между сеансами облучения (более 4 ч), в течение которого большая часть повреждений ДНК, индуцированных при первом сеансе облучения, репарируется и не взаимодействует с повреждениями, возникающими при втором сеансе облучения.

Таким образом, установленные закономерности сочетанного действия корпускулярных излучений на ОСК, расширяют теоретические представления о взаимодействии ионизирующих излучений с опухолевыми клетками и помогают создать новые подходы для их практического применения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Соглашений №075-15-2021-1347 и №075-15-2025-462.

НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБЛУЧЕННЫХ 14,1-МЭВ НЕЙТРОНАМИ EX VIVO

Ю.А. Зрилова¹, А.К. Чигасова^{1,2,3}, М.А. Игнатов^{1,2}, Н.Ю. Воробьева^{1,2}, А.А. Осипов², В.О. Сабуров⁴, Е.И. Казаков⁴, С.Н. Корякин⁴, Ю.А. Федотов^{1,2}, А.Ю. Бушманов¹, А.Н. Осипов^{1,2}

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

²Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

⁴Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
e-mail: zrilik98@mail.ru

Резюме. В эксперименте на лимфоцитах, которые были выделены из периферической крови человека, обнаружено, что их способность к репарации ДНК от радиационно-индуцированных повреждений после воздействия нейтронов с энергией 14,1 МэВ была примерно в 4-5 раз ниже чем после гамма-излучения кобальта-60. Полученные данные свидетельствуют о том, что при облучении нейтронами значительная часть повреждений ДНК является труднорепазируемыми, что обуславливает более высокую биологическую эффективность нейтронного излучения, по сравнению с гамма-излучением.

Ключевые слова: лимфоциты, быстрые нейтроны, повреждения ДНК, репарация ДНК, метод ДНК-комет

LOW EFFICIENCY OF DNA REPAIR IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IRRADIATED WITH 14.1 MeV NEUTRONS EX VIVO

Yu.A. Zrilova¹, A.K. Chigasova^{1,2,3}, M.A. Ignatov^{1,2}, N.Yu. Vorobyova^{1,2}, A.A. Osipov², V.O. Saburov⁴, E.I. Kazakov⁴, S.N. Koryakin⁴, Yu.A. Fedotov^{1,2}, A.Yu. Bushmanov¹, A.N. Osipov^{1,2}

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research, Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
e-mail: zrilik98@mail.ru

Summary. In an experiment on human lymphocytes isolated from peripheral blood, it was found that their ability to DNA damage repair after exposure to neutrons with an energy of 14.1 MeV was about 4-5 times lower than after cobalt-60 gamma radiation exposure. The data obtained indicate that when irradiated with neutrons, a significant part of the DNA damage is difficult to repair, which leads to a higher biological efficiency of neutron radiation compared to gamma radiation.

Keywords: lymphocytes, fast neutrons, DNA damage, DNA repair, DNA comet assay.

Высокоэнергетические (быстрые) нейтроны обладают высокой проникающей способностью, при этом сами нейтроны не вызывают ионизацию, но взаимодействуя с клетками и межклеточной средой, индуцируют каскады вторичных частиц (протонов,

альфа-частиц и т.д.), вызывающих сложные повреждения клеточных структур, включая ДНК [1].

В настоящее время существуют генераторы, способные генерировать моноэнергетический поток нейтронов, с мощностью 14,1 МэВ [2].

Цель работы: оценка эффективности репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облученных 14,1 МэВ нейтронами *ex vivo*.

В исследовании использовалась кровь физически-здоровых мужчин. У всех доноров было получено согласие на проведение данного исследования. Выделение лимфоцитов крови человека проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографин.

Облучение лимфоцитов проводили на нейтронном генераторе НГ-24, с энергией 14,1 МэВ, а также на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ», в дозах 0.1-2.0 Гр.

Для оценки эффективности репарации ДНК, использовали метод «ДНК-комет» в щелочных условиях. Визуализацию ДНК-комет проводили на люминесцентном микроскопе («Nikon», Япония).

Показано, что оба типа излучения вызывают значимое дозозависимое увеличение момента хвоста ДНК-комет облученных клеток. После инкубации облученных клеток в питательной среде в течение 15 мин происходит заметное уменьшение момента хвоста ДНК-комет по сравнению с показателями сразу после облучения. Расчеты, выполненные с учетом разницы между значениями в облученных и контрольных клетках, показали, что через 15 мин репарации в гамма-облученных клетках остается $\sim 5,9 \pm 3,0$ %, а в клетках облученных нейтронами $\sim 30,4 \pm 13,5$ % от изначально индуцированных повреждений ДНК, влияющих на значения момента хвоста ДНК-комет

Основываясь на данных метода ДНК-комет в щелочных условиях можно заключить, что эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека после воздействия нейтронов 14,1 МэВ существенно ниже, чем после воздействия гамма-излучения кобальта-60.

1. Baiocco G., Barbieri S., Babini G., Morini J., Alloni D., Friedland W., et al. The Origin of Neutron Biological Effectiveness as a Function of Energy. Scientific Reports. 2016; 6; 1. doi: 10.1038/srep34033.

2. Mikerov V., Barmakov Y.N., Bogolubov E., Ryzhkov V. Portable Neutron Generators of Vniia and Their Applications. Proceedings of International Workshop on Fast Neutron Detectors and Applications – PoS(FNDA2006) 2007. DOI:10.22323/1.025.0023

ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ НА ПОСЕВНЫЕ КАЧЕСТВА, ПРОДУКТИВНОСТЬ И ФИТОСАНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ПШЕНИЦЫ

Я.В. Зубрицкая^{1,2}, У.А. Близнюк^{1,2}, Н.С. Чуликова³, А.А. Малуга³, А.П. Черняев^{1,2},
П.Ю. Борщеговская^{1,2}, Д.С. Юров², А.Д. Никитченко¹, И.А. Родин^{4,5}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В. Скобельцына, Москва, Россия

³Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Краснообск, Новосибирский район, Россия

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

⁵МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия
e-mail: zubritckaia.iv18@physics.msu.ru

Резюме. Тенденции к экологизации в сфере сельского хозяйства приводят к рассмотрению радиационной обработки, как метода защиты и стимуляции роста растений. Двухлетние полевые исследования показали, что предпосевная обработка семян пшеницы низкоэнергетическими ускоренными электронами и рентгеновским излучением позволила увеличить урожайность культуры вплоть до 48%. Обработка в дозах 20 и 25 во второй год исследования привела к отсутствию септориоза колоса у растений.

Ключевые слова: Радиационная обработка, сельское хозяйство, пшеница, рентгеновское излучение, ускоренные электроны.

EFFECT OF RADIATION TREATMENT ON SOWING QUALITY, PRODUCTIVITY AND PHYTOSANITARY CONDITION OF WHEAT

Ya.V. Zubritskaya^{1,2}, U.A. Bliznyuk^{1,2}, N.S. Chulikova³, A.A. Malyuga³,
A.P. Chernyaev^{1,2}, P.Yu. Borshchegovskaya^{1,2}, D.S. Yurov², A.D. Nikitchenko¹, I.A. Rodin^{4,5}

¹Lomonosov Moscow State University, Physics Department, Moscow, Russia

²Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Russia

⁴Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Moscow, Russia

⁵MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia
e-mail: zubritckaia.iv18@physics.msu.ru

Summary. Tendencies towards ecologization in the agriculture sector lead to the idea of radiation treatment as a method of plant protection and growth stimulation. Two-year field studies showed that pre-sowing treatment of wheat seeds with low-energy accelerated electrons and X-rays increased crop yield up to 48%. Irradiation at doses of 20 and 25 in the second year of the study resulted in the freedom from septorios of plants ear.

Keywords: Radiation treatment, agriculture, wheat, X-rays, accelerated electrons.

В число важных проблем агрономического сектора входят борьба с неблагоприятными последствиями изменения климата, потерей плодородия почв и разнообразия видов, распространением вредителей сельскохозяйственных культур. Применение физических методов, таких как радиационная обработка, позволяет снизить

химическую нагрузку на растения и почву, при этом давая возможность как стимулировать рост семенного материала, так и уменьшить шанс его заражения фитопатогенными организмами, находящимися на его поверхности.

Целью данной работы было изучения влияния предпосевной радиационной обработки на рост, продуктивность и фитосанитарное состояние пшеницы.

В представленном исследовании семена пшеницы сорта «Новосибирская 29» прошли облучение двумя типами ионизирующего излучения: низкоэнергетическими ускоренными электронами с максимальной энергией 1 МэВ на ускорителе электронов непрерывного действия УЭЛР-1-25-Т-001 (НИИЯФ МГУ, Россия) со средней мощностью пучка 25 кВт и рентгеновским излучением с максимальной энергией фотонов 80 кэВ на аппарате РАП-100 (ФМЦ им. Бурназяна, Москва) с рентгеновской трубкой 1BPV23-100 и анодом из молибдена. Дозы обработки составили 5, 10, 15, 20, 25 и 30 Гр.

Высадка и мониторинг роста и фитосанитарного состояния растений проводились в почвенно-климатических условиях, типичных для лесостепной зоны Западной Сибири. Почвенный покров опытного поля был представлен типичным для зоны выщелоченным (рН = 6.7–6.8) среднесуглинистым черноземом.

Двухлетний полевой эксперимент показал, что радиационная обработка мало влияла на высоту растений в фазу цветения в первый год исследования и негативно сказалась на данном показателе во второй. Облучение рентгеновским излучением в дозах 5-15 Гр в оба года исследования позволяла увеличить количество стеблей у растений. Был отмечен рост биомассы вплоть до 335% от контрольных значений в первый год исследования при предпосевной обработке семян обоими типами излучения.

В первый год исследования прирост урожая при радиационной обработке составил 37-48% при облучении в дозах 5-15 Гр для рентгеновского излучения и 22-38% при облучении в дозах 5-15 и 30 Гр для ускоренных электронов. На второй год увеличение продуктивности составило от 9 до 33 % при обработке рентгеновским излучением в дозах 5-15 и 25 Гр. Для ускоренных электронов только дозы 10 и 30 Гр способствовали увеличению показателя на 25 и 17 %, соответственно.

Фитопатогенный анализ показал заражение растений корневой гнилью и септориозом. Радиационной обработке не удалось предотвратить распространение корневой гнили среди растений, однако на второй год исследования было отмечено снижение поражения колосьев пшеницы септориозом вплоть до полного его искоренения при облучении семян в дозах 20 и 25 Гр.

Полученные результаты говорят об эффективности предпосевной радиационной обработки как способа повышения продуктивности пшеницы. При этом следует учитывать, что рост и заболеваемость растений зависят от множества факторов, включая погодные условия и состояние почвы. Тем не менее, создание синтеза физических и химических методов потенциально является способом повышения качества и количества продукции агрономического сектора при меньшей нагрузке на окружающую среду.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №22-63-00075.

КИНЕТИКА ПРЕВРАЩЕНИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БИООБЪЕКТАХ ПРИ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКЕ

*В.С. Ипатова¹, У.А. Близняк^{1,2}, Е.К. Козлова^{2,3}, А.П. Черняев^{1,2},
П.Ю. Борщеговская^{1,2}, А.Д. Никитченко², М.И. Торопыгина³, А.Ю. Опруненко⁴,
А.В. Браун⁴, Т.А. Болотник⁴, И.А. Ананьева⁴, И.А. Родин^{4,5}*

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В. Скобельцына, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

⁵МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
e-mail: ipatova.vs15@physics.msu.ru

Резюме. Исследовано влияние низкоэнергетического ионизирующего излучения на модельные растворы молекулярных соединений, входящих в состав биологических объектов. Показано, что различные органические соединения имеют различный радиационно-химический выход, который зависит от типа излучения, дозы и мощности дозы, а также концентрации соединений. Выявлены нелинейные изменения содержания органических соединений от дозы облучения, которые могут быть описаны многоударной радиобиологической моделью.

Ключевые слова: радиационная обработка, радиационно-индуцированные превращения, низко- и высокомолекулярные соединения, ГХ-МС, ВЭЖХ-МС/МС, спектрофотометрия

KINETICS OF TRANSFORMATIONS OF MOLECULAR COMPOUNDS IN BIOOBJECTS DURING RADIATION TREATMENT

*V.S. Ipatova¹, U.A. Bliznyuk^{1,2}, E.K. Kozlova^{2,3}, A.P. Chernyaev^{1,2},
P.Yu. Borshchovskaya^{1,2}, A.D. Nikitchenko², M.I. Toropygina³, A.Yu. Oprunenko⁴,
A.V. Braun⁴, T.A. Bolotnik⁴, I.A. Ananyeva⁴, I.A. Rodin^{4,5}*

¹Lomonosov Moscow State University, D.V. Skobeltsyn Research Institute of Nuclear Physics, Moscow, Russia

²Moscow State Lomonosov University, Faculty of Physics, Moscow, Russia

³First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia

⁵MIREA - Russian Technological University, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow, Russia
e-mail: ipatova.vs15@physics.msu.ru

Summary. The effect of low-energy ionizing radiation on model solutions of molecular compounds found in biological systems has been studied. It has been shown that different organic compounds exhibit varying radiation-chemical yields, depending on the type of radiation, dose, dose rate, and compound concentration. Nonlinear changes in the content of organic compounds as a function of radiation dose have been observed, which can be described by a multi-hit radiobiological model.

Keywords: radiation treatment, radiation-induced transformations, low and high molecular weight compounds, GC-MS, HPLC-MS/MS, spectrophotometry.

Радиационная обработка в пищевой и сельскохозяйственной промышленности позволяет решать широкий спектр задач от подавления патогенной микрофлоры до увеличения сроков хранения [1]. Воздействие ионизирующего излучения на биологические мишени – жиры, белки, углеводы, мембраны клеток и пр. в различных биообъектах может приводить к значительным изменениям в клеточных функциях и способствовать биологическому повреждению [2,3]. Помимо этого, при окислении молекул образуются различные высокомолекулярные и низкомолекулярные соединения, которые могут инициировать дальнейшее распространение окислительного повреждения в объеме обрабатываемого биообъекта [4,5].

Целью работы явилось исследование радиационно-индуцированных превращений молекул в модельных растворах органических биомакромолекул под действием низкоэнергетических ускоренных электронов и тормозного рентгеновского излучения. Полученные данные позволяют глубже понять молекулярные механизмы радиационного воздействия для определения оптимальных доз облучения различных типов продукции.

В качестве модельных раствором были выбраны: летучие органические соединения (гексанол-1); белковые молекулы (бычий сывороточный альбумин – БСА и фермент каталазы); Омега-3 жирные кислоты (в растворах рыбьего жира) и полисахариды (картофельный крахмал).

Образцы облучали на ускорителе электронов (УЭЛР-1-25-Т-001, 1 МэВ) и рентгеновской установке (РАП-100-10, молибденовый анод, 80 кэВ) в диапазоне доз 250–10000 Гр. Дозиметрия проводилась с использованием ферросульфатного раствора Фрикке и радиохромных пленок СО ПД(Э)-1/10, а распределение доз и ЛПЭ моделировалось с использованием инструментария в Geant4.

Для анализа структурных изменений проводился комплексный подход с использованием современного высокоточного оборудования. Метод высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) позволил оценить структурные повреждения нативной структуры БСА и стабильность основных ненасыщенных жирных кислот Омега-3. Спектрофотометрический метод анализа позволил исследовать изменение активности фермента каталазы после его облучения на длине волны 240 нм. Определение содержания крахмала проводилось с использованием раствора йода в йодистом калии на фотоэлектроколориметре в диапазоне длин волн 540–640 нм. Профиль летучих органических соединений в облученных модельных растворах оценивался на газовом хроматографе в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) высокого разрешения.

Установлено, что радиочувствительность и радиационно-химический выход различных низко- и высокомолекулярных соединений зависит от характеристик самого соединения, включая его начальную концентрацию: чем ниже концентрация, тем выше радиобиологический эффект; от физических характеристик излучения: повреждение биомакромолекул в случае облучения электронным излучением оказалось значительнее, что может быть связано с различиями ЛПЭ и распределения поглощенной дозы в модельных растворах от ускоренных электронов и рентгеновского излучения.

Дозозависимое изменение каталитической активности фермента каталазы позволило предложить экспресс-метод оценки поглощенной дозы в каталазосодержащих биологических объектах, например, пищевых продуктах. Подход по изучению

модельных растворов каталазы с использованием метода кислородных пузырей может быть использован в качестве нового биодозиметра в диапазоне доз от 0.1 до 1 кГр.

Повреждение биомакромолекул приводит к образованию специфических летучих соединений, которые могут служить маркерами радиационного воздействия.

Полученные в исследовании результаты имеют важное значение для оценки радиационного воздействия на биологические системы, которые могут найти применение в мониторинге радиационной безопасности и контроле качества продуктов питания. Полученные зависимости концентраций молекул от дозы облучения позволяют разработать критерии для оптимизации обработки пищевой продукции и создания системы планирования радиационной обработки продуктов питания.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №22-63-00075.

1. Черняев А.П., Розанов В.В., Козлова Е.К. и др. Радиационные технологии обработки биообъектов // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика, астрономия. 2025, Т. 80 (3). С. 2530201.
2. Kozlova E., Bliznyuk U., Chernyaev A. et al. Optimization Function for Determining Optimal Dose Range for Beef and Seed Potato Irradiation // Foods. 2024. 13, № 23. P. 3729.
3. Indiarto R., Irawan A.N., Subroto E. Meat Irradiation: A Comprehensive Review of Its Impact on Food Quality and Safety // Foods. 2023, Vol. 12(9), p. 1845
4. Bleicher J., Ebner E.E., Bak K.H. Formation and Analysis of Volatile and Odor Compounds in Meat—A Review // Molecules. 2022, Vol. 27(19), p. 6703
5. Bliznyuk U., Borshchegovskaya P., Chernyaev A. et al. Hemoglobin derivatives in beef irradiated with accelerated electrons // Molecules. 2023. Vol. 28(15), p. 5773.

**АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ
ОБЕЗЬЯН *MACACA MULATTA* ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ, ОБЛУЧЕНИЯ
 γ -КВАНТАМИ ^{137}Cs И ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ ЖИВОТНЫХ
ИОНАМИ ^{12}C**

Н.А. Кошлань¹, М.Д. Исакова¹, Ю.В. Мельникова¹, А.Г. Беляева², А.А. Перевезенцев²,
А.С. Штемберг², И.В. Кошлань^{1,3}

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия;

²Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических
проблем РАН, Москва, Россия

³Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

e-mail: nkoshlan@jinr.ru

Резюме. Обезьяны служат наиболее релевантной моделью для прогнозирования реакции человеческого организма на экстремальные условия космоса. Их генетические, физиологические и когнитивные системы аналогичны человеческим, что позволяет экстраполировать полученные экспериментальные данные на астронавтов.

Целью данного исследования являлась оценка хромосомных нарушений, возникающих в лимфоцитах крови обезьян *Macaca mulatta*, после комбинированного воздействия моделируемого гравитационного и радиационного факторов межпланетных полетов. Актуальность данной работы обуславливается подготовкой к осуществлению межпланетных пилотируемых космических экспедиций.

Ключевые слова: обезьяны, хромосомные аберрации, ионизирующее излучение, тяжелые ионы, дицентрики

**ANALYSIS OF CHROMOSOMAL DAMAGE IN BLOOD LYMPHOCYTES OF
MACACA MULATTA MONKEYS AFTER COMBINED EXPOSURE TO
ANTIORTHOSTATIC HYPOKINESIA, ^{137}Cs γ -RADIATION, AND LOCAL HEAD
IRRADIATION WITH ^{12}C IONS**

N.A. Koshlan¹, M.D. Isakova¹, Yu.V. Melnikova¹, A.G. Belyaeva², A.A. Perevezentsev²,
A.S. Stenberg², I.V. Koshlan^{1,3}

¹Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Dubna State University, Dubna, Russia

e-mail: nkoshlan@jinr.ru

Abstract. Monkeys serve as the most relevant model for predicting the human body's response to the extreme conditions of space. Their genetic, physiological, and cognitive systems are similar to those of humans, allowing experimental data to be extrapolated to astronauts.

The aim of this study is to evaluate chromosomal abnormalities occurring in the blood lymphocytes of *Macaca mulatta* monkeys after combined exposure to simulated gravitational and radiation factors of interplanetary space flights. The relevance of this study is determined by preparations for crewed interplanetary space missions.

Keywords: monkeys, chromosomal aberrations, ionizing radiation, heavy ions, dicentrics

Длительное пребывание в космосе сопряжено с комбинированным воздействием радиации и невесомости, которое оказывают кумулятивное и потенциально синергетическое влияние на геномную стабильность клеток организма [1, 2]. Исследования, выполненные на клеточных линиях [3], на лимфоцитах периферической крови человека [5] и на лабораторных животных [3, 4] демонстрируют, что сочетанное воздействие этих факторов приводит к нарушениям иммунной системы, повреждениям ДНК и клеточным мутациям.

В свете подготовки к пилотируемым межпланетным миссиям, изучение молекулярных и клеточных последствий воздействия космической радиации и невесомости, к примеру, хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови, приобретает первостепенное значение. Приматы, в частности обезьяны вида *Macaca mulatta*, представляют собой высокорелевантную биологическую модель вследствие схожести с человеком радиочувствительности [6], что позволяет экстраполировать полученные результаты на космонавтов.

Целью настоящего исследования являлась долгосрочная оценка динамики частоты хромосомных нарушений в лимфоцитах крови обезьян (*Macaca mulatta*) после комбинированного воздействия моделированной невесомости и радиации в течение 468 суток. Полученные данные позволяют предположить, что аналогичные последствия могут наблюдаться и в организме космонавтов.

Материалы и методы. Объектом исследования стали самцы обезьян *Macaca mulatta*. Животных облучали γ -квантами ^{137}Cs (ИМБП, Москва) в дозе 1 Гр в течение 12 часов в условиях гипокинезии (головой к источнику). Через сутки после первого воздействия голову обезьян облучали ионами ^{12}C в дозе 1 Гр (ИФВЭ, Протвино).

Для проведения цитогенетического анализа осуществляли забор венозной крови у контрольных и облученных животных через 2, 26, 46, 102 и 466 суток после последнего воздействия. Препараты лимфоцитов готовили по стандартной методике. На всех исследуемых сроках после облучения у обезьян был проведен стандартный цитогенетический анализ. Для каждого полученного образца просчитывали от 500 до 1000 клеток.

Результаты. В ходе цитогенетического анализа хромосомных нарушений в лимфоцитах крови обезьян *Macaca mulatta* контрольной группы выявлен низкий уровень хромосомных aberrаций. Количество клеток с хромосомными нарушениями не превышало 1,6 %. Основную долю хромосомных нарушений составляли aberrации хроматидного типа. Количество клеток с дицентриками и центрическими кольцами, встреченных при анализе контрольных образцов, не превышала 0,1-0,2 на 100 клеток, что согласуется с литературными данными, полученными для человека и обезьян. В работе [7] при анализе 600 метафазных пластинок 8 макак-резусов спонтанный уровень хромосомных aberrаций составил $1,33 \pm 0,35$ на 100 клеток, а в лимфоцитах крови человека согласно международным рекомендациям МАГАТЭ [8] уровень спонтанных дицентриков составляет примерно 1 на 1000 клеток.

Проведенный цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови обезьян, подвергшихся комплексному воздействию гипокинезии и облучению γ -квантами и ускоренными ионами ^{12}C в дозе 1 Гр, позволил выяснить, что уровень aberrантных клеток на вторые сутки после облучения вырос в пять раз по сравнению с контролем и составил 8,57% (рис. 1). Спустя 466 суток после облучения головы обезьян количество клеток с хромосомными нарушениями снизилось в 5 раз до 2,6%, но все еще не достигло контрольных значений и превышало его в почти 1,5 раза.

В ходе исследования было установлено, что через двое суток после облучения головы обезьян *Macaca mulatta* ионами ^{12}C в дозе 1 Гр преобладали хромосомные

абберрации (более 75%), преимущественно обменного типа, такие как дицентрики и центрические кольца.

Результаты анализа дицентриков и центрических колец показали, что на первом исследуемом сроке после облучения ^{12}C их суммарный уровень вырос в 17 раз по сравнению с контрольным уровнем, и они составляли порядка 40 % от общего числа всех возникающих хромосомных нарушений. К 466 суткам исследования их количество все еще превышало в ~ 7 раз показатели необлученного контроля, снизившись в ~ 5 раз по сравнению с первым сроком исследования после комплексного облучения.

На протяжении всего срока исследования наблюдалось постепенное снижение как общего количества клеток с абберациями, так и снижение маркеров радиационного воздействия: дицентриков и центрических колец. Наблюдаемое снижение доли абберантных клеток и дицентриков происходит за счет элиминации поврежденных лимфоцитов из кровотока.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что максимальный выход хромосомных нарушений наблюдался через двое суток после комплексного воздействия гипокинезии, облучения γ -квантами и ускоренными ионами ^{12}C головы обезьян *Macaca mulatta*. Спустя 466 суток после облучения, хоть и наблюдается снижение количества клеток с хромосомными абберациями, но их уровень все еще превышал контрольные значения.

Изучение хромосомных нарушений, наблюдаемых в лимфоцитах крови обезьян *Macaca mulatta* после воздействия моделируемой микрогравитации и ионизирующего излучения, способствуют более глубокому пониманию эффективности комплексного воздействия невесомости и тяжелых заряженных частиц, характерных для условий пилотируемых межпланетных полётов. Эти данные важны для оценки долгосрочных рисков генетических повреждений у космонавтов и разработки эффективных стратегий радиационной защиты.

Таким образом, данное исследование подчёркивает важность мониторинга и оценки последствий радиационного воздействия не только в ранние, но и в отдалённой сроки после облучения.

Список литературы

1. Moreno-Villanueva M., Wong M., Lu T. et al. // NPJ Microgravity. 2017. № 14.
2. Xu Y., Pei W., Hu W. // Front Cell Dev Biol. 2022. № 10:861006.
3. Yamanouchi, S., Rhone, J., Mao, et al. // Life. 2020. № 10(9):187.
4. Hale L.P., Rajam G., Carlone G.M. et al. // PLoS ONE. 2019. 14(2):e0210663.
5. Mognato M., Celotti L. // Mutat. Res. 2005. V. 578. № 1-2. P. 417-429.
6. Кошлань И.В., Кошлань Н.А., Исакова М.Д. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2024. Т. 64. № 2. С. 145-156.
7. Косиченко Л.П., Варкая В.С., Торупа Р.А. // Бюл. экслерим. биол. и мед. 1987. Т. 4. № 7. С. 85-87.
8. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. EPR-biodosimetry 2011 / E. Ainsbury et al. ; IAEA. — Vienna, 2011. 247 p.

АСТРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ЛРБ ОИЯИ

М.И. Капралов

Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

e-mail: mast34@mail.ru

Резюме. Рассмотрены исследования сектора астробиологии Лаборатории радиационной биологии. Представлены эксперименты по абиогенному синтезу пребиотического соединений, результаты по бактериально-палеонтологическому изучению окаменелых микроорганизмов (микрофоссилий) в метеоритах и в древних земных породах. *Ключевые слова:* астробиология, абиогенный синтез, БИОН-M2, метеориты, микрофоссилии

ASTROBIOLOGICAL RESEARCH AT THE LRB, JINR

M.I. Kapralov

Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

e-mail: mast34@mail.ru

Summary. The research of the Astrobiology Sector of the Laboratory of Radiation Biology is reviewed. Experiments on the abiogenic synthesis of prebiotic compounds and results of the bacterial paleontological studies of fossilized microorganisms (microfossils) in meteorites and ancient Earth rocks are presented.

Keywords: astrobiology, abiogenic synthesis, BION-M2, meteorites, microfossils.

В секторе астробиологии осуществляется поиск микрофоссилий внеземного происхождения в метеоритах. Проводятся элементный анализ и интерпретация обнаруженных находок, и их сопоставление с земной биотой. Обнаруживаются как прокариотические, так и эукариотические формы. Часть обнаруженных форм отличается от известных земных малой размерностью. Ведутся бактериально-палеонтологические исследования древних земных пород, в том числе высокометаморфизованных. Это помогает уточнить данные по стратиграфии ранних геологических периодов Земли, позволяет сравнить древние земные микроорганизмы с теми, что обнаруживаются в метеоритах, и установить их таксономическую принадлежность. Изучается вопрос различения контаминации (засорения современной органикой) и тех микрофоссилий, которые прилетели в метеорите. Пополняется метеоритная коллекция сектора, в настоящее время она насчитывает 38 наименований метеоритов, из которых подготовлено и проанализировано свыше 100 образцов.

Исследования по абиогенному синтезу пребиотических соединений, в широком смысле, относятся к вопросу возникновения жизни во Вселенной. Ранее было установлено, что при облучении формамида (CH_3NO) ионизирующим излучением (p^+ , B^{11} , C^{12}) образуются новые, более сложные, молекулы. Разнообразие, сложность и выход продуктов реакции увеличивались при использовании измельченного метеоритного вещества во взвеси с формамидом, которое и выступало в роли катализатора синтеза. Так были получены нуклеиновые основания, аминокислоты, сахара и др. молекулы, входящие в состав и используемые земными организмами. Осуществлен одностадийный синтез рибо- и дезоксирибонуклеозидов из сахаров, синтез аденозиновых нуклеотидов из аденозина и NaH_2PO_2 . Существует предположение, что метеориты не являются уникальным катализатором, и другие материалы, например, древние земные породы, могут выступать в этой роли. Для подтверждения этой идеи были облучены (протонами 150 МэВ) взвеси из формамида и магматических горных пород: вулканических –

андезита и коматиита, плутонических - диорита и габбро. На текущий момент независимые анализы в Архангельске и Москве не показали различия выходов продуктов реакции между облученными взвесями и контролем (необлученными). Результаты показали значительное отличие в качественном составе продуктов реакции относительно предыдущих экспериментов. Более того, не обнаружено различий между контролем (необлученным) и облученными образцами. Возможно, такой результат обусловлен некоторыми различиями в методиках пробоподготовки и анализа, или же дело в породах, выбранных в качестве катализаторов синтеза. Планируются повторные серии экспериментов для проверки полученных результатов. Также проведен эксперимент по экспонированию взвеси из формамида с вышеупомянутыми земными породами, двумя метеоритами (Sikhote-Alin и Gold Basin) и одного образца с чистым (без катализаторов) формамидом при полете на космическом аппарате БИОН-М2. В данном исследовании будет проверена возможность формирования молекул в космических условиях, где образцы будут подвергнуты радиационному и температурному воздействию. Экспонирование проводилось в течение месяца (20.08.2025-19.09.2025).

СОЧЕТАННЫЕ РЕЖИМЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ И НЕЙТРОНАМИ ПРИ САРКОМЕ М-1 У КРЫС: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И РАДИОТОКСИЧНОСТИ

Я.В. Кизилова, А.Н. Соловьев, С.Н. Корякин, В.О. Сабуров

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Обнинск, Россия

e-mail: cobaltcorsair@yandex.ru

Резюме: Несмотря на значительные достижения в области лучевой терапии, лечение радиорезистентных опухолей остается сложной задачей. Сочетанное протонно-нейтронное облучение является перспективным подходом за счёт дополнения действия протонного излучения нейтронным излучением с более высокой относительной биологической эффективностью. В данном исследовании оценивалась терапевтическая эффективность и радиотоксичность различных схем сочетанного облучения на модели саркомы М-1 у крыс.

Ключевые слова: саркома М-1, протоны, нейтроны, сочетанное облучение, относительная биологическая эффективность, радиотоксичность

MIXED PROTON-NEUTRON IRRADIATION REGIMENS FOR SARCOMA M-1 IN RATS: A COMPARATIVE STUDY ON TUMOR SUPPRESSION AND RADIATION TOXICITY

Ya.V. Kizilova, A.N. Solovlev, S.N. Koryakin, V.O. Saburov

The A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – the branch of the FSBI “National
Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Obninsk, Russia

e-mail: cobaltcorsair@yandex.ru

Abstract: Despite significant advances in radiation therapy, treating radioresistant tumors remains a major challenge. Combined proton-neutron irradiation holds promise by extending proton beam delivery by the higher relative biological effectiveness of neutron radiation. This study evaluates the therapeutic efficacy and skin toxicity of various combined irradiation regimens in rats with M-1 sarcoma tumors.

Keywords: M-1 sarcoma, protons, neutrons, combined irradiation, relative biological effectiveness, radiotoxicity

Широкое использование современных методов подведения терапевтических доз должно быть обосновано в рамках предклинических радиобиологических испытаний [1-3]. В этой связи отдельный интерес представляют собой методы проведения верификации действия ионизирующего излучения *in vivo*, как основополагающего метода комплексной оценки терапевтической эффективности и безопасности подводимого воздействия. Таким образом, исследования, выполняемые на перевиваемых опухолевых моделях, являются актуальным и важным направлением, служащим эффективным обоснованием дальнейшего трансфера клинической технологии.

Исследования проведены на беспородных самцах крыс (160±20 г) с подкожно имплантированной опухолью Саркома М-1. Опухолевый штамм получен из биобанка МНИОИ им. П.А. Герцена. Животные были случайным образом распределены в группы по последовательности локального облучения. Протонное облучение (однократная доза

25,2 Гр) проводили на комплексе протонной терапии «Прометеус» в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, нейтронное облучение (суммарная доза 7,2 Гр) – на генераторе нейтронов НГ-14 (разработка ВНИИА им. Н.Л. Духова, Москва). Животные облучались в различных последовательностях на 12 день после имплантации с использованием 1, 2 или 4 фракций нейтронов с интервалами между облучением от 1 до 2,5 ч. Оценивали индекс торможения роста опухоли (ТРО), время удвоения опухоли и степень выраженности кожных реакций ежедневно на протяжении 26 суток после облучения.

Максимальная терапевтическая эффективность и устойчивое подавление роста опухоли были достигнуты в схеме $p \rightarrow n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$. Режим $p \rightarrow n \rightarrow p$ продемонстрировал несколько меньшую эффективность с более ранним возобновлением роста опухоли, но при минимальном проявлении кожных реакций. Последовательность $p \rightarrow n \rightarrow p$ показала умеренную эффективность с более ранним удвоением опухоли, аналогичную по степени проявления кожных реакций другим схемам, где нейтронное воздействие шло первым в последовательности. Последовательность $p \rightarrow r$ имела слабое подавление роста опухоли на более отдалённом сроке наблюдения при сходном уровне проявления кожных реакций. Схема $p \rightarrow n$ характеризовалась быстрым первоначальным ответом опухоли, сопровождавшимся менее выраженными кожными реакциями, однако приводила к более раннему удвоению её объёма. Таким образом, режим $p \rightarrow n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$ обеспечивал наиболее выраженную эффективность, а $p \rightarrow n \rightarrow p$ – оптимальный баланс эффективности и безопасности.

Проведённые исследования и достигнутые результаты открывают дорогу к внедрению технологий сочетанного облучения в клиническую практику, а показанные подходы к обеспечению эффективности терапевтического действия с учётом требований по безопасности, могут лечь в основу принципиально новых схем протонно-нейтронного облучения, которые могут быть реализованы на новом отечественном комплексе для дистанционной нейтронной терапии [4].

1. Бекетов Е.Е., Исаева Е.В., Наседкина Н.В., Соловьев А.Н., Голованова О.Ю., Ульяненко Л.Н., Малахов Е.П., Кисель А.А., Ульяненко С.Е., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Равномерность биологической дозы в распределенном пике Брэгга терапевтической установки со сканирующим пучком протонов. // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 532-536
2. Корякина Е.В., Потетня В.И., Трошина М.В., Соловьев А.Н., Сабуров В.О., Лычагин А.А., Корякин С.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д., Пострадиационное восстановление клеток фибросаркомы В14-150 после сочетанного воздействия излучением с низкой и высокой линейной передачей энергии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 5. С. 611-614
3. Матчук О.Н., Якимова А.О., Сабуров В.О., Корякин С.Н., Иванов С.А., Замулаева И.А., Влияние сочетанного действия нейтронного и протонного излучений на пул стволовых клеток рака молочной железы и экспрессию генов стволовости *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 6. С. 641-644
4. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Корякин С.Н., Соловьев А.Н., Сабуров В.О., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лобджанидзе Т.К., Марков Н.В., Железнов И.М., Юрков Д.И., Герасимчук О.А., Пресняков А.Ю., Зверев В.И., Смирнов В.П., Дистанционная нейтронная терапия: первый отечественный медицинский комплекс // Вестник Российской академии наук. 2024. Т. 94. № 1. С. 80-86

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КИТАЙСКОГО ХОМЯЧКА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*Е.В. Корякина, А.А. Пичкунова, М.В. Трошина, В.И. Потетня, С.Н. Корякин,
В.О. Сабуров, Е.В. Литун, А.А. Лычагин*

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
e-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru

Резюме. Исследовано влияние фракционирования дозы нейтронов с энергией 14.5 МэВ на выживаемость и кинетику восстановления от индуцированных повреждений нормальных и опухолевых клеток китайского хомячка. Дозы нейтронов 0.5, 2, 4 и 6 Гр подвели за 1, 2, 3, 4 равные фракции с интервалами 1 ч. Установлено увеличение доли выживших клеток в 1,5 раза через 1 ч после однократного облучения и в 1,2 раза после фракционированного (4 фракции). Показано, что фракционирование дозы нейтронов может снижать эффективность воздействия при увеличении интервалов между фракциями более 1 ч.

Ключевые слова: выживаемость клеток, фракционированное облучение, нейтроны с энергией 14,5 МэВ, восстановление клеток от повреждений

VIABILITY OF CHINESE HAMSTER NORMAL AND TUMOR CELLS AFTER SINGLE AND FRACTIONATED NEUTRON IRRADIATION

*E.V. Koryakina, A.A. Pichkunova, M.V. Troshina, V.I. Potetnya, S.N. Koryakin,
V.O. Saburov, E.V. Litun, A.A. Lychagin*

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary
Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Obninsk, Russia
e-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru

Summary. The fractionation effect of 14.5 MeV neutrons dose on the survival and kinetics of damage recovery induced in the Chinese hamster normal and tumor cells were studied. Neutron doses of 0.5, 2, 4, and 6 Gy were delivered splitting in 1, 2, 3, and 4 equal fractions with 1 hour intervals. The cell survival increased by 1.5 times in 1 hour after a single irradiation and 1.2 times after 4 fractions exposure. It was shown that the neutron dose fractionation could reduce the effectiveness of exposure with the intervals increase between fractions more than 1 hour.

Keywords: cells survival, fractionated irradiation, 14.5 MeV neutrons, recovery of cell damage

Исследование эффектов фракционированного облучения нейтронами представляет интерес как для целей оптимизации сочетанной лучевой терапии, так и для фундаментальной радиобиологии. Это обусловлено влиянием на эффективность воздействия, с одной стороны, пострadiaционного восстановления клеток от повреждений в перерывах между облучениями, с другой стороны, величиной дозы нейтронов за фракцию, которая может находиться в диапазоне проявления эффектов гиперчувствительности и индуцированной радиорезистентности (ГЧ/ИР).

Цель работы состояла в исследовании кинетики пострadiaционного восстановления клеток от повреждений после однократного облучения нейтронами с энергией 14,5 МэВ и эффективности фракционированного воздействия на нормальные и опухолевые клетки китайского хомячка при облучении в разных суммарных дозах.

Эксперименты проводили на клетках китайского хомячка двух линий: V-79 (нормальные) и B14-150 (опухолевые), достигших стационарной фазы роста культуры. Эффективность нейтронного воздействия и пострадиационное восстановление оценивали по выживаемости клеток (метод макроколоний). Облучение быстрыми нейтронами со средней энергией 14,5 МэВ проводили на портативном нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП ВНИИА им. Н. Л. Духова ГК «Росатом»), расположенном в МРНЦ им. А. Ф. Цыба (г. Обнинск).

Клетки V-79 и B14-150 облучали в виде монослоев во флаконах из полистирола с соблюдением условий равновесия вторичных заряженных частиц. Суммарные дозы нейтронов составляли 0,5, 2, 4 и 6 Гр. При облучении их подводили за 1, 2, 3 и 4 фракции (с равномерным делением суммарной дозы). Интервалы между фракциями составляли 1 ч, между облучениями флаконы с клетками находились при комнатной температуре. Закономерности пострадиационного восстановления клеток от повреждений после однократного воздействия исследовали при дозе нейтронов 6 Гр. В этих экспериментах флаконы с клетками во время облучения находились при температуре тающего льда для ингибирования процессов репарации из-за длительного облучения. После облучения клетки выдерживали в течение 0-25 ч при 37°C, затем высевали и инкубировали в течение ~8-9 суток до формирования макроколоний.

Закономерности пострадиационного восстановления клеток от повреждений для обеих клеточных культур аналогичны. Через 1 ч после однократного облучения уровень выживаемости для обеих культур возрастал в 1,5 раза, период полувосстановления повреждений составил ~1-1,5 ч, завершались процессы восстановления к 4-5 ч после облучения, доля выживших клеток увеличивалась в 2,5 раза для клеток V-79 и в 2,2 раза для клеток B14-150. Наблюдаемое увеличение выживаемости клеток в первые часы после облучения объясняется успешной репарацией большей части повреждений – повреждений, индуцированных вторичными протонами. Действительно, при облучении нейтронами с энергией 14-15 МэВ в условиях равновесия вторичных частиц вклад в их дозу вторичных протонов (ЛПЭ ~16-18 кэВ/мкм) составляет 72,9 %, ядер отдачи C, N, O и α -частиц (ЛПЭ ~200-1000 кэВ/мкм) – 12,4 % и 10,9 % соответственно [1].

При фракционированном облучении нейтронами закономерности выживаемости нормальных и опухолевых клеток также были аналогичны. При делении доз нейтронов на фракции с увеличением количества фракций наблюдалось снижение эффекта – доля выживших клеток увеличивалась в ~1,2 раза. При этом регрессионные кривые для всех суммарных доз были параллельны, т.е. эффективность фракционирования не зависела от дозы нейтронов. Следует отметить, что если при суммарных дозах нейтронов 2, 4 и 6 Гр для 4 фракций уровень выживаемости был выше, чем при однократном облучении, то при суммарной дозе 0,5 Гр уровни выживаемости при однократном облучении и 4 фракциях были одинаковы. Это может быть обусловлено тем, что в данном случае доза за фракцию, ~0,12 Гр, является конечной точкой диапазона ГЧ для нейтронов с энергией 14,5 МэВ [2, 3], что привело к некоторому увеличению эффективности воздействия.

Проведенный регрессионный анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий между однократным и фракционированным облучением в одних и тех же суммарных дозах. Сопоставимое, хотя менее выраженное увеличение доли выживших клеток после 4 фракций облучения (1,2 раза против 1,5 раз через 1 ч после однократного воздействия) свидетельствует не об отсутствии восстановления при фракционировании, а о взаимодействии повреждений, индуцированных новой фракцией дозы нейтронов, с оставшимися от предыдущей фракции, в результате чего образуются дополнительные летальные повреждения.

Таким образом, при фракционировании дозы нейтронов с увеличением интервалов между фракциями (1 ч и более) следует ожидать снижения эффективности

воздействия за счет процессов пострadiационного восстановления, установленного как для нормальных, так и опухолевых клеток китайского хомячка.

1. Caswell, R. S. Kerma factors for neutron energies below 30 MeV [Text] / R.S. Caswell, J. J. Coyne, M. Z. Randolph // Radiat. Res. – 1980. V. 83. – P. 217-254.
2. Корякина, Е. В., Потетня, В. И. Цитогенетические эффекты низких доз нейтронов в клетках млекопитающих [Текст] / Е. В. Корякина, В. И. Потетня // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 41. – С. 72-78.
3. Koryakina, E. Hypersensitivity and Induced Radioresistance in Chinese Hamster Cells Exposed to Radiations with Different LET Values [Text] / E. Koryakina, V. Potetnya, M. Troshina, R. Baykuzina, S. Koryakin, A. Lychagin, A. Solovev, V. Saburov, V. Pikalov, P. Shegay, S. Ivanov, A. Kaprin // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23. – P. 6765. <https://doi.org/10.3390/ijms23126765>

ПОДАВЛЕНИЕ АУТОФАГИИ КАК ПОДХОД ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК К ОБЛУЧЕНИЮ ИОНАМИ УГЛЕРОДА-12

М. Лал^{1,2}, П.Н. Лобачевский¹

¹Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Межуниверситетский ускорительный центр, Отдел радиационной биологии, Нью-Дели, Индия
e-mail: lal@jinr.ru

Резюме. Исследовано влияние ингибитора аутофагии хлорохина на радиочувствительность клеток линии INT407 после облучения ускоренными ионами C-12. Обнаружены рост показателей аутофагии после облучения и синергическое снижение жизнеспособности клеток после сочетанного воздействия облучения и хлорохина. Результат согласуется с гипотезой о защитной роли аутофагии, которая способствует выживанию клетки путем утилизации ее поврежденных структур и подавление которой приводит к снижению жизнеспособности.

Ключевые слова: аутофагия, ионы углерода-12, радиочувствительность клеток, хлорохин

AUTOPHAGY INHIBITION AS AN APPROACH TO INCREASE CELL SENSITIVITY TO CARBON-12 ION IRRADIATION

M. Lal^{1,2}, P.N. Lobachevsky¹

¹Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²Inter University Accelerator Centre, Radiation Biology Department, New Delhi, India
e-mail: lal@jinr.ru

Summary. The effect of autophagy inhibitor chloroquine on the radiosensitivity of INT407 cells after irradiation with accelerated C-12 ions was investigated. An increase in autophagy markers after irradiation and a synergistic decrease in cell viability after combined exposure to irradiation and chloroquine were observed. The result supports the hypothesis of the protective role of autophagy, which promotes cell survival by recycling its damaged components and whose inhibition leads to a decrease in viability.

Keywords: autophagy, accelerated carbon-12 ions, cell radiosensitivity, chloroquine

Введение. Аутофагия представляет собой биологический клеточный процесс, в котором один и тот же механизм играет двойственную роль. С одной стороны, этот механизм может приводить к программируемой клеточной гибели как в нормальных условиях, так и при воздействии повреждающих агентов. С другой стороны, аутофагия обеспечивает утилизацию поврежденных или ненужных клеточных органелл и дальнейшее использование продуктов их деградации, способствуя таким образом повышению жизнеспособности клеток [1]. Наиболее общим механизмом аутофагии считается процесс образования аутофагосом – клеточных органелл, которые инкапсулируют поврежденный клеточный материал внутри мембраны. Аутофагосомы сливаются затем с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых происходит деградация этого материала [2]. Среди различных форм гибели клеток в результате воздействия ионизирующего излучения роль аутофагии является наименее изученной. Установлено, что ингибитором аутофагии является хлорохин, известный как лекарственное средство от малярии. Предполагается, что его ингибирующий эффект обусловлен подавлением деградации лизосом. В этой связи, в контексте роли аутофагии

в радиационно-индуцированной гибели клеток, исследование комбинированного эффекта хлорохина и ионизирующего излучения представляет несомненный интерес.

В последнее время в лучевой терапии злокачественных опухолей наблюдается повышение интереса к использованию пучков ускоренных заряженных частиц, в основном протонов и ионов ^{12}C . Эта тенденция обусловлена преимуществами ускоренных ионов по сравнению с традиционным редкоионизирующим рентгеновским или гамма излучением. Эти преимущества заключаются в возможности обеспечить заданное пространственное распределение поглощенной дозы и повышенной относительной биологической эффективностью этих излучений. Проводятся также исследования по сочетанному действию ионизирующих излучений и других цитотоксических агентов. В этом контексте привлекательной выглядит идея использовать хлорохин как радиомодифицирующий агент в сочетании с облучением ускоренными ионами ^{12}C . Такое исследование представляет интерес как с точки зрения изучения роли аутофагии, так и в плане поиска потенциальных радиосенсибилизаторов в области лучевой терапии. В связи с этим целью данного исследования было изучение закономерностей комбинированного воздействия хлорохина и облучения ускоренными ионами углерода на жизнеспособность клеток в культуре.

Материалы и методы. В работе использовали культуру человеческих клеток линии INT407, оригинально полученную из эпителия кишечника. Облучение ускоренными ионами ^{12}C проводили на установке ASPIRE в Межуниверситетском ускорительном центре (Нью Дели, Индия). Установка предназначена для радиобиологических экспериментов и обеспечивает автоматическое позиционирование биологических образцов в стерильных условиях и мониторинг поглощенной дозы. Диаметр пучка составлял 40 мм, энергия ионов – 62 МэВ в плоскости расположения клеток, линейная передача энергии – 290 кэВ/мкм.

Клетки облучали в чашках Петри диаметром 35 мм, которые извлекались из контейнера с питательной средой в воздушную среду только на время облучения. Для изучения комбинированного действия хлорохин добавляли в среду в концентрации 20 μM за 30 минут до облучения. После облучения чашки с клетками инкубировали в ростовых условиях в течение 72 ч и затем определяли жизнеспособность клеток путем измерения клеточной массы по методу SRB (измерение белковой массы клеток) [3] или МТТ (измерение метаболической активности клеток) [4]. Уровень аутофагии измеряли с помощью маркера Lysotracker HCK123 [5]. Для оценки повреждений ДНК использовали метод ДНК комет [6]. Эффективность комбинированного воздействия двух факторов (хлорохина и облучения) оценивали путем вычисления коэффициента синергизма по формуле $K = \frac{\log(S_{A+B})}{\log(S_A S_B)}$, где S_{A+B} , S_A , S_B – жизнеспособность клеток после комбинированного воздействия факторами А и В и после воздействия каждым из факторов соответственно [7].

Результаты. Результаты исследования показывают, что облучение ионами ^{12}C в диапазоне доз от 0.5 до 4 Гр индуцирует процессы аутофагии в клетках, уровень которой увеличивается с увеличением дозы облучения. Инкубирование клеток в присутствии 20 μM хлорохина приводит к снижению их жизнеспособности: до 91% (метод SRB) или 78% (метод МТТ). Облучение клеток ионами ^{12}C (доза 1 Гр) в присутствии 20 μM хлорохина приводит к снижению их жизнеспособности по сравнению с облучением без такового с 63% до 43% (метод SRB) или с 49% до 23% (метод МТТ). Рассчитанный по этим данным коэффициент синергизма составляет 1.3 (метод SRB) и 1.5 (метод МТТ). Уровень аутофагии после облучения дозой 1 Гр увеличивается в 1.8 раза, а при воздействии хлорохина возрастает незначительно – в 1.2 раза по сравнению с контролем. При комбинированном воздействии происходит увеличение этого уровня только

в 1.4 раза, что свидетельствует о подавлении хлорохином радиационно-индуцированной аутофагии. Комбинированное воздействие приводит также к увеличению уровня повреждений ДНК по сравнению с облучением без хлорохина.

Обсуждение. Приведенные выше результаты указывают на то, что снижение жизнеспособности клеток после комбинированного воздействия нельзя свести к аддитивному эффекту, и имеет место взаимодействие двух факторов. Можно предположить, что это взаимодействие сводится к подавлению радиационно-индуцированной аутофагии, что также наблюдается в эксперименте. В этом контексте разумно предположить, что роль наблюдаемой радиационно-индуцированной аутофагии сводится не к повышению клеточной гибели после облучения, а к увеличению их жизнеспособности. Следует, однако, иметь в виду, что результаты исследования получены с помощью упрощенного метода определения жизнеспособности клеток, поэтому требуется их подтверждение на основе классического метода клоногенной выживаемости.

Наблюдаемая в наших экспериментах модификация радиобиологического эффекта, индуцированного излучением с высокой ЛПЭ, в известной мере выглядит парадоксальной, поскольку эффекты излучений с высокой ЛПЭ, как правило, модифицируются очень слабо. В этой связи подтверждение такой модификации при действии редкоионизирующего излучения является приоритетом дальнейших исследований.

Заключение. Полученные в работе результаты согласуются с гипотезой о защитной роли аутофагии в облученных клетках и указывают на возможность использования ингибиторов аутофагии в качестве радиосенсибилизирующих агентов.

Литература

- 1 Debnath, J., Gammoh, N., Ryan, K.M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2023. - 24(8). – С. 560-575.
- 2 Liu, S., Yao, S., Yang, H., Liu, S., Wang, Y. Autophagy: Regulator of cell death // Cell Death Dis. – 2023. – 14(10). – С. 648.
- 3 Orellana, E.A., Kasinski, A.L. Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation // Bio Protoc. – 2016. – 6(21).
- 4 Van Meerloo, J., Kaspers, G.J., Cloos, J. Cell sensitivity assays: the MTT assay // Methods Mol Biol. – 2011. – 731. – С. 237-245.
- 5 Huang, K., Jiang, X., Du, J., Zeng, H. Protocol for detecting lysosome quantity and membrane permeability in acute myeloid leukemia cell lines // STAR Protoc. – 2024. – 5(3).
- 6 Olive, P., Banáth, J. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells // Nat Protoc. – 2006. – 1. – С. 23–29.
- 7 Petin, V.G., Kim, J.K. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors / New York. – Nova Science Publishers. – 2016. - 337 c.

РАДИОБИОЛОГИЯ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ ОЖЕ-ЭЛЕКТРОНОВ

П.Н. Лобачевский

Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований,
Дубна, Россия
e-mail: lobachevsky@jinr.ru

Резюме. Распад Оже-излучателей сопровождается испусканием нескольких низкоэнергетических электронов, инициированным вакансией на внутренней атомной оболочке. Низкий пробег Оже-электронов приводит к высокому локальному поглощению энергии. Это энергопоглощение, в случае ассоциации распада с молекулой ДНК вызывает образование многочисленных разрывов цепи ДНК и сопутствующую этому радиотоксичность ОЖЕ-излучателей для клеток. Изучение механизмов образования таких повреждений ДНК и составляет предмет настоящего исследования.

Ключевые слова: Оже-электроны, повреждения ДНК.

RADIOBIOLOGY OF AUGER ELECTRON EMITTERS

P.N. Lobachevsky

Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia
e-mail: lobachevsky@jinr.ru

Summary. The decay of Auger emitters is accompanied by the emission of several low-energy electrons, initiated by a vacancy in the inner atomic shell. The low range of Auger electrons leads to high local energy deposition. This energy deposition, when associated with DNA molecule, causes the formation of numerous DNA strand breaks and the associated radiotoxicity of Auger emitters for cells. The study of the mechanisms underlying the formation of such DNA damage is the focus of this research.

Keywords: Auger electrons, DNA damage.

Оже-излучателями, или Оже-эмиттерами, принято называть радионуклиды, процесс распада которых включает так называемый Оже-эффект. Этот эффект инициируется вакансией на внутренней электронной оболочке атома и заключается в релаксации возбужденного таким образом атома путем каскада последовательных переходов электронов с внешних оболочек. Энергия релаксации высвобождается в виде излучения фотонов и электронов, поэтому Оже-эффект сопровождается излучением множественных низкоэнергетических электронов, которые и называются Оже-электронами. Оже-излучатели занимают особое место в контексте исследования и интерпретации их радиобиологических эффектов, а также их потенциального применения в качестве радиотерапевтического агента при лечении злокачественных опухолей. Характер энергопоглощения в непосредственной близости от распада Оже-излучателя, которое характеризуется высокой локальной концентрацией поглощенной энергии, приводит к тому, что такие базовые концепции, лежащие в основе радиационной биологии как поглощенная доза, линейная передача энергии (ЛПЭ) и относительная биологическая эффективность (ОБЭ) являются, по крайней мере, недостаточными и в значительной степени неадекватными категориями для описания радиобиологических эффектов Оже-излучателей и понимания физических и биомолекулярных механизмов этих эффектов. Более того, высокая локальная концентрация поглощенной энергии вызывает критические повреждения биологических структур, в основном ДНК, только в непосредственной близости от точки распада, таким образом создавая возможность целенаправленного повреждения тех биомолекул или

клеток, которые представляют интерес как мишени, например клетки злокачественных опухолей и их ДНК, и сохраняя неповрежденными другие клетки.

Наиболее изученным в радиобиологии Оже-излучателем является изотоп йода-125 (^{125}I). Его распад сопровождается излучением 20-25 низкоэнергетичных электронов с общей энергией до 22 кэВ [1,2]. Высокая радиобиологическая эффективность распада этого радионуклида, ассоциированного с ДНК, была обнаружена как при исследованиях с микроорганизмами, так и с клетками млекопитающих. В экспериментах с бактериофагами T1 и T4 было показано, что одно событие распада радионуклида, инкорпорированного в ДНК в составе йодо-деоксиуридина [^{125}I]-dU, приводит к образованию двунитевого разрыва (ДР) ДНК с вероятностью, близкой к 1, и гибели бактериофага [3,4]. В экспериментах с клетками китайского хомячка V79 было обнаружено, что распад ^{125}I , инкорпорированного в ДНК клеток в составе [^{125}I]-dU, приблизительно в 80 раз более эффективен, чем распад в цитоплазме клетки [5]. В терминах поглощенной дозы в ядре ОБЭ составляет около 6.

Интерпретация высокой биологической эффективности распада Оже-эмиттеров является предметом большого количества исследований. Следует отметить, что авторы этих исследований часто ссылаются на высокую ЛПЭ Оже-электронов, как основную причину высокой эффективности индукции ДР ДНК и, как следствие, высокой ОБЭ [6]. При этом ссылаются на величину ЛПЭ Оже-электронов в диапазоне 4 – 26 кэВ/мкм [7]. В той связи важно отметить, что величины ЛПЭ в диапазоне 17 – 26 кэВ/мкм присущи электронам с очень низкими энергиями от нескольких десятков до сотен эВ (60 – 400 эВ), пробег которых составляет от 4 до 20 нм. Такой электрон способен произвести в ядре клетки несколько ионизаций, и его биологический эффект будет несопоставимо мал с таковым от пересечения ядра клетки ионизирующей частицей с ЛПЭ 20 кэВ/мкм, энергопоглощение от которой будет на три порядка выше и составит 100 кэВ (предполагая диаметр ядра 5 мкм). Данный расчет указывает на неприемлемость концепции ЛПЭ для понимания механизмов биологического действия Оже-электронов и интерпретации их высокой биологической активности как следствия их высокой ЛПЭ. Полноценное понимание механизмов биологического действия Оже-электронов требует изучения их эффекта на молекулярном уровне.

Радиобиологические свойства распада ^{125}I на молекулярном уровне изучали с помощью молекулярной модели, основанной на использовании синтетического олигодеоксинуклеотида (олигоДНК) [8]. Модель включала два взаимно комплементарных олигодеоксинуклеотида, образующих двунитевую молекулу ДНК длиной 41 пару оснований. Радионуклид ^{125}I был инкорпорирован в центральном положении (21) одной из нитей (основная нить) в составе йодо-деоксцитидина [^{125}I]-dC. Кроме того, были разработаны четыре экспериментальных протокола, которые позволяли получить четыре возможных варианта меченая этой ДНК с помощью радионуклида ^{32}P для регистрации фрагментов ДНК, образующихся вследствие индуцированных распадом ^{125}I разрывов нитей. Это мечение основной нити с 5'-конца или с 3'-конца, и мечение комплементарной нити с 5'-конца или с 3'-конца. Эти варианты позволяли регистрировать с помощью электрофореза в полиакриламидном геле одонитивные фрагменты ДНК, образующиеся по обе стороны от сайта размещения Оже-распада в обеих, содержащей [^{125}I]-dC и комплементарной, нитях ДНК [8]. Измерение активности ^{32}P в полосах полиакриламидного геля позволяло количественно определить частоты образующихся фрагментов разной длины, а по этим частотам рассчитать вероятности разрыва основной и комплементарной нитей ДНК в разных положениях относительно места распада ^{125}I . Накопление событий распада проводили в фосфатном буфере или в буфере с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО), который является перехватчиком радиационно-индуцированных гидроксильных радикалов,

поэтому в его присутствии повреждения ДНК индуцируются преимущественно по механизму прямого действия излучения.

Анализ полученных таким образом частот образования разрывов нитей ДНК в разных положениях относительно места распада ^{125}I позволил сделать ряд важных выводов. Распад инкорпорированного в ДНК ^{125}I приводит к образованию множественных одностранных разрывов (ОР) как в основной нити (содержащей [^{125}I]-dC), так и в комплементарной: в среднем 3.6 и 1.5 разрыва на событие распада соответственно. Большинство ОР локализованы в пределах 4-5 пар оснований от места распада, и их частоты мало зависят от присутствия перехватчика радикалов ДМСО, то есть не прямой механизм действия излучения не вносит существенного вклада в образование этих разрывов. Таким образом можно заключить, что следствием распада ДНК-инкорпорированного ^{125}I является образование комплексного ДР ДНК. Такие разрывы, если они происходят в ДНК клеток, являются критическими повреждениями для жизнеспособности клеток. Более детальный анализ распределения частот ОР в зависимости от положения и геометрического расстояния до атома ^{125}I позволяет также предположить, что основным механизмом повреждения ДНК является нерадиационный механизм, связанный с последствиями нейтрализации положительного заряда (в среднем +15), который образуется на дочернем атоме ^{125}Te вследствие распада ^{125}I [9]. Энергия, ассоциированная с этим зарядом, оценивается в 926 эВ, что значительно превышает энергопоглощение в ДНК от Оже-электронов [10]. Вклад нерадиационного компонента в общее количество ОР ДНК составляет до 50%, радиационного прямого эффекта 35% и радиационного непрямого эффекта 15%. При этом радиационный эффект обусловлен не ЛПЭ электронов, а высоким локальным энергопоглощением, связанным со множественностью электронов, испускаемых из одной точки.

Литература

1. Howell RW. Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides: report No. 2 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6 // *Med Phys.* - 1992. - 19(6). - 1371–83.
2. Lee BQ, Nikjoo H, Ekman J, Jönsson P, Stuchbery AE, Kibédi T. A stochastic cascade model for Auger-electron emitting radionuclides // *Int J Radiat Biol.* - 2016. - 92(11). - 641–53.
3. Schmidt A, Hotz G. The occurrence of double-strand breaks in coliphage T1-DNA by iodine-125 decay // *Int J Rad Biol.* - 1973. - 24(3). - 307-313.
4. Krisch RE, Ley RD. Induction of lethality and DNA breakage by the decay of iodine-125 in bacteriophage T4 // *Int J Rad Biol.* - 1974. - 25(1). - 21-30.
5. Kassis AI, Fayad F, Kinsey BM, Sastry KSR, Taube RA, Adelstein SJ. Radiotoxicity of ^{125}I in mammalian cells // *Radiat Res.* - 1987. - 111. - 305-318.
6. Fourie H, Nair S, Miles X, Rossouw D, Beukes P, Newman RT, et al. Estimating the Relative Biological Effectiveness of Auger Electron 123 Emitter I in Human Lymphocytes // *Front Phys.* - 2020. - 8. - 567732.
7. Cole A. Absorption of 20-eV to 50,000-eV electron beams in air and plastic // *Radiat Res.* - 1969. - 38. - 7–33.
8. Lobachevsky PN, Martin RF. Iodine-125 decay in a synthetic oligodeoxynucleotide. I. Fragment size distribution and evaluation of breakage probability // *Radiat Res.* - 2000. - 153(3). - 263–70.
9. Lobachevsky PN, Martin RF. Iodine-125 decay in a synthetic oligodeoxynucleotide. II. The role of auger electron irradiation compared to charge neutralization in DNA breakage // *Radiat Res.* - 2000. - 153(3). - 271–8.
10. Charlton DE, Pomplun E, Booz J. Some consequences of the Auger effect: fluorescence yield, charge potential, and energy imparted // *Radiat Res.* - 1987. - 111(3). - 553–64.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕШНОГО ЭФФЕКТА
1-β-D-АРАБИНОФУРАНОЗИЛЦИТОЗИНА И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ
С [¹³¹I]I-МЕЧЕННЫМ МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ
КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЛИНИИ B16F10**

А.С. Лунёв¹, К.А. Петросова¹, А.Е. Захаркина¹, А.Б. Брускин¹, А.В. Борейко²,
Е.А. Красавин², А.Н. Бугай²

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

²ОИЯИ, Дубна, Россия

e-mail: mr.alekslunev@gmail.com

Резюме. В ходе исследования был изучен синергетический эффект метиленового синего, меченного йодом-131, и ингибитора репарации ДНК 1-β-D-арабинофуранозилцитозина (АраЦ) в клетках меланомы линии B16F10. [¹³¹I]I-меченный метиленовый синий показал быструю интернализацию (до 70% в течение 3 часов) и длительное удерживание. Комбинированное лечение продемонстрировало повышенную эффективность облучения, достигнув ингибирования роста опухолевых клеток на 99,7% при концентрации 300 кБк/мл и относительной биологической эффективности 5,13 по сравнению с монотерапией (без АраЦ). Эти результаты подтверждают потенциал сочетания таргетной радионуклидной терапии с ингибиторами репарации ДНК для улучшения лечения меланомы.

Ключевые слова: арабинофуранозилцитозин, метиленовый синий, йод-131, радионуклидная терапия, меланома

**STUDYING OF SYNERGIC ACTION OF 1- β-D-ARABINOFURANOSYLCYTOSINE
AND RADIONUCLIDE THERAPY WITH [¹³¹I]I-LABELED METHYLENE BLUE
ON SURVIVING OF B16F10 MELANOMA CELLS**

A.S. Lunev¹, K.A. Petrosova¹, A.E. Zakharkina¹, A.B. Bruskin¹, A.V. Boreyko²,
E.A. Krasavin², A.N. Bugay²

¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

e-mail: mr.alekslunev@gmail.com

Summary. The study investigated the synergistic effect of [¹³¹I]I-labeled methylene blue and DNA repair inhibitor AraC in B16F10 melanoma cells. [¹³¹I]I-methylene blue showed rapid cellular uptake (70% internalization within 3 hours) and prolonged retention. Combined treatment demonstrated enhanced radiation efficacy, achieving 99.7% tumor growth inhibition at 300 kBq/mL with relative biological effectiveness of 5.13 compared to monotherapy. These results confirm the potential of combining targeted radionuclide therapy with DNA repair inhibitors for improved melanoma treatment.

Keywords: arabinofuranosylcytosine, methylene blue, iodine-131, radionuclide therapy, melanoma

Для преодоления радиорезистентности меланомы – высокоагрессивной и трудно поддающейся лечению опухоли – предложена новая стратегия. Она сочетает

радиофармпрепараты, нацеленные на опухоль (к примеру, [^{131}I]I-меченный метиленовый синий), с ингибитором синтеза ДНК АраЦ, который усиливает лучевое поражение, превращая одноцепочечные разрывы ДНК в смертельные для клетки двухцепочечные разрывы. Данное исследование впервые изучает эту комбинированную терапию против меланомы.

Анализ полученных данных в *in vitro* эксперименты выявил быструю и эффективную кинетику нацеливания [^{131}I]I-метиленового синего: за 1 час около 60% препарата связывалось с клетками, а за 3 часа – около 70%. Его поглощение многократно превосходит свободный натрия йодид-131, демонстрирующий удержание менее 0,5%. При этом активность усвоенного препарата сохраняется в клетках долго, с периодом полувыведения около 3,5 суток, что было установлено по кривым зависимости активности от времени.

Симуляция поведения ионизирующего излучения в программе Geant4 показала, что минимальное перекрестное воздействие облучения от среды к клеткам (0,5% от общей дозы). Преобладающий вклад в поглощенную дозу вносит накопленная активность йода-131 внутри клеток (12,1%, $p < 0,001$). Комбинированная терапия привела к значительным результатам: 300 кБк [^{131}I]I-метиленового синего + АраЦ снизили выживаемость до $0,3 \pm 0,1\%$ по сравнению с $28,3 \pm 0,7\%$ при монотерапии. Увеличение эффективности в 5,13 раза по показателю ОБЭ (95% CI: 4,8-5,4) коррелирует с механизмом действия АраЦ.

Сочетанное применение [^{131}I]I-метиленового синего и АраЦ показало значительное снижение способности к образованию колоний клеток меланомы линии B16F10 по сравнению с контрольными группами и группами, получавшими [^{131}I]NaI. Этот результат подтверждает, что АраЦ, как ингибитор синтеза ДНК, действует синергично с радиационным воздействием. Данный синергетический эффект позволяет достичь выраженного терапевтического результата при использовании меньших активностей радионуклида, что перспективно для развития радионуклидной терапии.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ЧАСТИЦ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ

А.М. Маренный

ФГУП Научно-технический центр радиационно-химической безопасности
и гигиены ФМБА России, Москва, Россия
e-mail: amarennyy@yandex.ru

Резюме. Рассмотрены подходы, методы и средства измерений, предназначенные для идентификации и определения характеристик плотноионизирующих частиц, воздействующих на человека на земле и в космосе, а также при экспериментальных исследованиях закономерностей и механизмов радиобиологического действия плотноионизирующих частиц на биологические объекты. Представлены: методология определения заряда, энергии, ЛПЭ и доз МЗИ различных энергий, выявления пораженных биологических объектов и т.д.

Ключевые слова: Плотноионизирующие частицы, биологические объекты, радиационные воздействия, моделирование воздействия, методы и средства измерений

METHODOLOGY FOR STUDYING THE RADIATION EFFECTS OF DENSE IONIZING PARTICLES ON BIOLOGICAL OBJECTS ON EARTH AND IN SPACE

A.M. Marenniy

Scientific and Technical Center for Radiation and Chemical Safety and Hygiene, FMBA of
Russia, Moscow, Russia
e-mail: amarennyy@yandex.ru

Resume. Approaches, methods and measuring instruments designed to identify and determine the characteristics of high ionizing particles affecting humans on earth and in space, as well as experimental studies of the patterns and mechanisms of the radiobiological action of high ionizing particles on biological objects, are considered. Presented are: a methodology for determining charge, energy, LPE and doses of MSI of various energies, detection of affected biological objects, etc

Keywords: High ionizing particles, biological objects, radiation effects, impact modeling, measurement methods and tools

Одним из главных событий второй половины 20 века является начало освоения космического пространства. При этом важнейшим аспектом явилось обеспечение безопасности полетов для экипажей. Одним из основных аспектов безопасности явилась радиационная безопасность. Вместе с тем, степень изученности как потоков и спектров ГКЛ, так и параметров их воздействия на биологические объекты к середине 60-х годов были явно недостаточны для проведения корректных оценочных расчетов.

Необходимы были углубленные экспериментальные радиобиологические и радиационно-физические и исследования в указанных направлениях. Однако соответствующие методы исследования и аппаратура к тому времени практически отсутствовали. Необходимо было создать комплекс ядерно-физических методов и аппаратуры, обеспечивающих как возможность проведения исследований воздействия тяжелых ионов на биологические и другие микрообъекты при облучении их на различных установках на Земле и космических кораблях, так и изучение потоков и спектров тяжелых ионов космических лучей в околоземном пространстве.

В докладе представлены подходы и результаты основных разработок для достижения обозначенной цели [1, 2]:

- принцип моделирования воздействия тяжелых ядер космических лучей на биологические объекты при облучении их наземных установках,
- метод формирования пучков ускорителей тяжелых ионов, использующий управление режимом ускорителя, эффекты перезарядки и рассеяния ионов на тонкой мишени с последующим сепарированием их по зарядам в магнитном поле;
- автоматизированная установка для проведения радиобиологических экспериментов на пучках тяжелых ионов (ЛЯР ОИЯИ, У-200 и У-300);
- метод расчета радиального распределения поглощенной энергии в треке тяжелого иона с учетом переходного эффекта на границе двух сред (вакуум-облучаемый объект);
- метод и результаты расчета пространственного распределения поглощенной дозы и спектров линейных потерь энергии в объекте при внешнем облучении ускоренными ионами и альфа-частицами изотопного источника;
- модифицированные методы идентификации тяжелых ядер многослойных сборках полимерных диэлектрических трековых детекторов, включая отечественные нитрат целлюлозы и лавсан;
- метод планирования, проведения, обработки результатов космических радиобиологических экспериментов типа «Биоблок» с пространственной локализацией и идентификацией частиц, воздействующих на исследуемые объекты, а также с возможностью фиксации интервала времени взаимодействия.
- устройства, позволяющие на основе разработанных методов проводить как изучение потоков и спектров космических лучей, так и их воздействие на микрообъекты в условиях космического полета.

Во второй части доклада представлены методические и аппаратные разработки с использованием диэлектрических трековых детекторов для регистрации радона и иных природных альфа-излучающих радионуклидов в условиях обитания людей на земле [3]:

1. Маренный А.М. Диэлектрические трековые детекторы в радиационно-физическом и радиобиологическом эксперименте// Энергоатомиздат, М., 1987, 180 с.
2. Невзгодина Л.В., Григорьев Ю.Г., Маренный А.М. Действие тяжелых ионов на биологические объекты// Энергоатомиздат, М., 1990, 216с.
3. Маренный А.М. О возможности сокращения в России заболеваемости раком легкого, инициированного радоном : размышления и предложения / Москва : Директ-Медиа, 2025. – 276 с.

О СИСТЕМНОМ ПОДХОДЕ К СНИЖЕНИЮ РИСКА ИНИЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАДОН-ИНДУЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В РОССИИ

А.М. Маренный

ФГУП научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены
ФМБА России, Москва, Россия
e-mail: amarennyy@yandex.ru

Резюме. Рассмотрен механизм инициации заболевания раком легкого (РЛ) от радона во вдыхаемом воздухе. Смертность в России от радон-индуцированного РЛ по оценке составляет около 10 тысяч человек в год. Показано, что исключение присутствия радона в среде обитания человека может привести к снижению заболеваемости РЛ в России не менее 20 %. Представлена долгосрочная стратегия снижения заболеваемости радон-индуцированным РЛ: цели, задачи, пути реализации, основные положения концепции реализации стратегии.

Ключевые слова. радон-индуцированный рак легкого, инициация заболевания, стратегия снижения заболеваемости.

ON A SYSTEMATIC APPROACH TO REDUCING THE RISK OF INITIATION OF RADON-INDUCED LUNG CANCER IN RUSSIA

A.M. Marenniy

FSUE Scientific and Technical Center for Radiation and Chemical Safety and Hygiene,
FMBA of Russia, Moscow, Russia
e-mail: amarennyy@yandex.ru

Resume. The mechanism of initiation of lung cancer (LC) from radon in inhaled air is considered. Mortality in Russia from radon-induced LC is estimated to be about 10,000 people per year. It has been shown that eliminating the presence of radon in the human environment can lead to a reduction in the incidence of LC in Russia of at least 20%. A long-term strategy for reducing the incidence of radon-induced LC is presented: goals, objectives, ways of implementation, the main provisions of the strategy implementation concept.

Keywords. radon-induced lung cancer, disease initiation, mortality rate reduction strategy.

В последнее время появляется все больше аргументов в пользу того, что рак легкого, как ни одно другое из распространенных онкологических заболеваний, имеет четко выраженную доказательную причинно-следственную связь с воздействием табачного дыма (поведенческий фактор) и радона в воздухе помещений (фактор окружающей среды) – смертность по этим причинам составляет 80 и 20 %, соответственно.

Согласно общей статистике в России с начала 2000 г. от рака легкого умирают в среднем около 50 тысяч человек в год, что составляет примерно 15–20 % от всех умерших от злокачественных новообразований. По обоснованной в докладе оценке, смертность в России от рака легкого, вызванная воздействием радона, а абсолютном выражении составляет около 10 тысяч человек в год. Показано, что исключение присутствия радона в среде обитания человека может привести к снижению заболеваемости РЛ в России не менее 20 %.

Основная цель доклада — привлечь внимание к одному из важнейших, по мнению ВОЗ [1] факторов инициации и развития рака легкого — радону.

Представлена долгосрочная стратегия снижения заболеваемости радон-индуцированным РЛ: цели, задачи, пути реализации, основные положения концепции

реализации стратегии. Направления основных мероприятий в рамках стратегии (более подробно представлено в[2]):

пересмотр некоторых правовых норм, касающихся объектов недвижимости и страхования здоровья;

совершенствование новых мер защиты от радона в зданиях;

создание правовых и экономических условий для формирования малых предприятий по проведению радонозащитных мероприятий, выпуску средств радоновых обследований и реабилитации зданий и т. п.;

разработка и информационное наполнение объединенного банка данных о «радоновой ситуации» в помещениях зданий различного назначения и обитающих в них людях; информация, накапливаемая в банке данных, служит основой для формирования групп повышенного риска для медицинских обследований на предмет выявления заболевания раком легкого на ранних стадиях, что обеспечит получение персонализированной медико-дозиметрической информации о потенциальной и реальной заболеваемости раком легкого по всей территории Российской Федерации;

подготовка специалистов, необходимых для проведения всего цикла радонозащитных и реабилитационных мероприятий;

повышение осведомленности населения и медицинских работников об облучении радоном в помещениях и возможных последствиях для жизни и здоровья граждан.

Обязательным условием действенности системы, предпосылки и обоснование которой приводится в последующих главах, является её комплексность, взаимосвязанность и долговременность проведения ее мероприятий. Исключение каких-либо мероприятий по приведенным направлениям приведет к тому, что система не обеспечит ожидаемых результатов.

Еще одна важная особенность предлагаемого системного подхода к формированию Программы является возможность в рамках одного перечня мероприятий решать онкологическую и радоновую проблему. После 5–6 лет функционирования Программы, ее мероприятия, связанные с радоновыми обследованиями зданий для обоснованного формирования критических групп по заболеваемости раком легких, имеют очевидную перспективу перехода на самоокупаемость. Благодаря этому еще в большей степени снижаются расходы на скрининговые обследования граждан с целью раннего выявления РЛ.

1. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. — Geneva: WHO Press, 2009. — 110 p. — ISBN 978-92-4-154767-3.
2. Маренный, А. М. О возможности сокращения в России заболеваемости раком легкого, инициированного радоном. Размышления и предложения/ — Москва : Директ-Медиа, 2025. — 276.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

*Н.С. Мышкова*¹, *А.С. Бабенко*², *Л.Н. Алексейко*¹, *А.В. Литвинчук*¹, *А.Н. Коваль*¹,
*С.М. Сергеенко*¹, *Ю.И. Вегеро*¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

e-mail: jasjan@mail.ru

Резюме. В эксперименте на крысах полярографическим методом изучено состояние системы окислительного фосфорилирования (ОФ) ткани тонкого кишечника при воздействии однократного гамма-облучения в дозе 0,5 и 1 Гр. Показано снижение скорости тканевого дыхания на 3-сутки после облучения, разобщение ОФ и изменение активности I и II комплексов дыхательной цепи.

Рассмотрена перспектива использования растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными, радиопротекторными и противовоспалительными свойствами для минимизации повреждающих эффектов облучения.

Ключевые слова: гамма-облучение, тонкий кишечник, митохондрия, окислительное фосфорилирование, растительные экстракты, энтеральная недостаточность.

THE PROSPECT OF USING PLANT EXTRACTS TO PROTECT SMALL INTESTINE TISSUE FROM EXPOSURE TO SINGLE GAMMA RADIATION

*N.S. Myshkovets*¹, *A.S. Babenka*², *L.N. Alekseiko*¹, *A.V. Litvinchuk*¹, *A.N. Koval*¹,
*S.M. Sergeenko*¹, *Yu.I. Vegero*¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

e-mail: jasjan@mail.ru

Summary. In an experiment on rats, the state of the oxidative phosphorylation (OP) system of small intestine tissue was studied by polarographic method when exposed to a single gamma radiation dose of 0.5 and 1 Gy. A decrease in the rate of tissue respiration on the 3rd day after irradiation, dissociation of OP, and a change in the activity of I and II complexes of the respiratory chain are shown.

The prospect of using plant extracts with antioxidant, radioprotective, and anti-inflammatory properties to minimize the damaging effects of radiation is considered.

Keywords: gamma radiation, small intestine, mitochondria, oxidative phosphorylation, plant extracts, enteral insufficiency.

В настоящее время изучение энергетической функции кишечника и печени при лучевой терапии и поиск средств коррекции окислительного метаболизма данных тканей для снижения дозовой нагрузки и уменьшения негативного влияния облучения является важной областью исследований, связанной с онкологией и радиобиологией.

Радиационное воздействие даже при малых дозах, приводит к физиологическим и биохимическим структурным изменениям тканей брюшной полости. Патология развивается при местном рентгеновском облучении опухолей брюшной полости и таза, а также при облучении всего тела при медицинском обследовании или в аварийных случаях, связанных с радиационным поражением [1]. Радиационно-индуцированный механизм энтеральной дисфункции обусловлен морфоструктурными изменениями

стенки тонкой кишки, нарушениями ее местных защитных механизмов. В условиях гипоксии и ишемии кишечной слизи снижается энергетический потенциал, формируется дефицит АТФ энтероцитов и активируются процессы перекисного окисления, что сопровождается снижением барьерных свойств стенки кишечника, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов, и реализации системных токсических эффектов [2,3].

Ранее нами было изучено и доказано негативное влияние гамма-облучения от внешних и внутренних источников на мультимерную систему митохондриального окисления кишечной слизи. Однократное действие ионизирующей радиации низкой мощности поглощенной дозы может вызывать изменение концентрации эндогенных субстратов в митохондриальном компартменте клеток слизи тонкого кишечника в ранние соки после облучения [4,5]. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных показан разобщающий эффект в системе окислительного фосфорилирования клеток тонкого кишечника под действием радиации [6]. Проведена оценка эффективности применения экзогенных субстратов митохондриального окисления (субстратов цикла Кребса: янтарной и глутаминовой кислот) для коррекции радиационно-индуцируемых нарушений энергетического обмена слизи тонкого кишечника. Глутаминовая кислота имеет важное метаболическое значение для ткани тонкого кишечника: её вклад в энергетику более значителен по сравнению с янтарной кислотой. Это подтверждается данными по расчёту коэффициентов стимулирующего действия данных митохондриальных субстратов. Под действием облучения происходит интенсивная утилизация экзогенной янтарной кислоты в матриксе митохондрий, предположительно связанная с включением внутриклеточных механизмов «аварийной» регуляции основных энергообеспечивающих функций клеток кишечной слизи [7].

Полученные ранее экспериментальные данные позволяют предположить, что при действии на органы брюшной полости радиации нарушается энергетический обмен, что проявляется разобщением в системе ОФ, снижением продукции АТФ, усилением потребления кислорода тканями; дефицит АТФ вызывает угнетение биосинтеза активных внутриклеточных субстратов, влияющих на моторную функцию кишечника и метаболические параметры печени, развиваются осложнения, встречающиеся после лучевой терапии, в том числе синдром энтеральной недостаточности. Применение экзогенных естественных субстратов митохондриального окисления в сочетании с высокоактивными растительными экстрактами, обладающими выраженными радиопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, может уменьшить дозовую нагрузку на ткани брюшной полости.

Так, например, перспективным направлением является изучение влияния полифенолов и их производных на митохондриальную функцию: скорость дыхания и активность полиферментных систем митохондрий тканей брюшной полости до и / или после облучения. Разобщение дыхания и фосфорилирования под действием облучения приводит к потере ионов в митохондриях, при этом эффективность образования АТФ пятым комплексом дыхательной цепи существенно снижается из-за разницы в ионном составе между двумя сторонами внутренней митохондриальной мембраны, при этом перенос электронов к кислороду может продолжаться. Потеря потенциала на мембране напрямую зависит от количества радикальных молекул, образующихся в митохондриях после прохождения ионизирующих частиц через клетку [2]. Радиопротекторное действие комбинации естественных метаболитов с высокой антиоксидантной способностью заключается в погашении активных молекул до и / или после облучения, предотвращении изменения ионного состава по обоим сторонам митохондриальной мембраны и, тем самым, в поддержании сопряженности ОФ.

В целом, использование растительных экстрактов для защиты тканей тонкого кишечника и печени от гамма-облучения является перспективной областью для дальнейших исследований и включает подробное теоретическое изучение и подтверждение гипотезы в экспериментальных условиях.

1. Ahmed M, Ahmed R. Radiation in Gastroenterology // *Gastroenterology Res.* – 2022. – Vol. 15(6). – P. 285-296.
2. Kam WW, Banati RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria // *Free Radic Biol Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 607-619.
3. Kawamura K, Qi F, Kobayashi J. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production // *J Radiat Res.* – 2018. – Vol. 59. – P. 91–97.
4. Яськова, Н. С. Изменения энергетического обмена тонкого кишечника на десятки суток после гамма-облучения / Н. С. Яськова // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2007. – № 4 (14). – С. 141–145.
5. Мышковец, Н. С. Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения / Н. С. Мышковец // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 72-77.
6. Оценка возможности коррекции нарушений системы сопряжения окислительного фосфорилирования в ткани тонкого кишечника, подвергнутого облучению / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, А. В. Литвинчук, Л. Н. Алексейко // *Актуальные проблемы общей и клинической биохимии : Сборник материалов республиканской научно-практической конференции, Гродно, 24 мая 2024 года.* – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2024. – С. 217-220.
7. Мышковец, Н. С. Оценка эффективности применения субстратов тканевого дыхания для коррекции пострадикационных нарушений энергетического обмена тонкого кишечника / Н. С. Мышковец // *Актуальные проблемы медицины : Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященному 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета В 5 томах, Гомель, 12–13 ноября 2020 года. Том 3.* – Гомель: Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет", 2020. – С. 7-10.

АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ УСКОРЕННЫМИ ИОНАМИ АЗОТА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, МЕТОДОМ MULTICOLOR FISH

Е.А. Насонова¹, Е.А. Шипилова¹

¹Объединенный институт ядерных исследований, Лаборатория радиационной биологии, Дубна, Россия
e-mail: nasonova@jinr.ru

Резюме. Мы изучали хромосомные aberrации (ХА), индуцированные *in vitro* в лимфоцитах человека ускоренными ионами азота, используя высокочувствительный метод молекулярной цитогенетики mFISH. Анализ спектра ХА, индуцируемых ускоренными частицами, выявил большое количество комплексных ХА: 40-42% для доз 1,-1,5 Гр по сравнению с 2-20% для 1-4 Гр γ - Co^{60} . Ускоренные ионы азота индуцировали более сложные комплексные ХА, чем фотоны. ОБЭ ионов азота на уровне 1 ХА/клетку составило 7.4, на уровне 2 разрывов/клетку – 9.7.

Ключевые слова: хромосомные aberrации, ускоренные ионы, mFISH, комплексные хромосомные aberrации.

MULTICOLOR FISH ANALYSIS OF CHROMOSOME ABERRATIONS IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES INDUCED BY ACCELERATED NITROGEN IONS

Е.А. Nasonova¹, Е.А. Shipilova¹

¹Joint Institute for Nuclear Research, Laboratory of Radiation Biology, Russia
e-mail: nasonova@jinr.ru

Summary. We studied the chromosome aberrations (CA) induced by *in vitro* accelerated N ions exposure in blood lymphocytes using highly sensitive method of molecular cytogenetic multicolor FISH (mFISH). The analysis of CA spectra induced by N ions revealed the high proportion of complex CA: 40-42% for doses 1,-1,5 Gy vs. 2-20% for 1-4 Gy γ - Co^{60} photon exposure. Moreover, N ions induced complex CA of higher complexity than photons. The biological efficiency determined at the level of 1 CA/cell reaches 7.4, and 9.7 – at the level of 2 breaks/cell.

Keywords: chromosome aberrations, accelerated ions, mFISH, complex chromosome aberrations.

Ранее мы изучали биологическую эффективность ускоренных ионов бора и статистическое распределение хромосомных aberrаций (ХА), индуцированных ими в лимфоцитах крови человека, с использованием стандартного метафазного метода [1]. Целью данного исследования был анализ хромосомных aberrаций, индуцированных близкими по энергии и ЛПЭ ускоренными ионами азота, с использованием современного высокочувствительного цитогенетического метода мультиплексной флуоресцентной гибридизации *in situ* (mFISH), разработанного для исследования полного генома клетки.

Облучение ионами азота со средней энергией 45.2 МэВ/н и средней ЛПЭ 72 кЭв/мкм проводили на ускорителе У-400М ЛЯР ОИЯИ с использованием установок ГЕНОМ. Суспензию изолированных лимфоцитов в высокой концентрации в питательной среде облучали при комнатной температуре в специально изготовленных камерах диаметром 12 мм и глубиной 1.5 мм, закрытых поликарбонатной пленкой толщиной 10 мкм, через которую проходил поток частиц. После облучения суспензию клеток переносили во флаконы, содержащие 4,5 мл среды (RPMI, 20% эмбриональной сыворотки, 1.5% ФГА и 1% пенициллин-стрептомицин). Культивирование клеток и изготовление препаратов хромосом проводили по стандартному протоколу [2].

Суспензию клеток наносили на влажные предметные стекла, высушивали на воздухе и хранили при -20°C . Наблюдаемые частоты ХА, индуцированных ионами азота, сравнивали с ХА, индуцированными $\gamma\text{-Co}^{60}$ (РОКУС М, мощность дозы 0.8 Гр/мин). Все эксперименты проведены на крови одного донора (муж. 30 лет).

Окраска mFISH и цитогенетический анализ были выполнены с использованием набора зондов для окраски всего генома 24X Cyte mFISH (MetaSystems, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Изображения mFISH были получены с использованием Zeiss Z2 AxioImager. Хромосомы идентифицировали и анализировали с помощью программного обеспечения ISIS/mFISH (MetaSystems, Германия), которое генерирует «псевдоцвета» на основе уникальных комбинаций флуорохромов, что позволяет идентифицировать 22 пары аутосом, половые хромосомы X и Y и все перестройки между ними.

Мы использовали классическую систему подсчета для регистрации наблюдаемых aberrаций. Все обнаруживаемые aberrации были подразделены на простые разрывы, происходящие из одного двунитевого разрыва (DSB) (ацентрические фрагменты, не связанные с обменами, и укороченные хромосомы), и простые обмены, происходящие из двух DSB в двух хромосомах, которые включали транслокации, дицентрики, центрические, и ацентрические кольца (включая полные, неполные и односторонние формы). Aberrации, содержащие три или более разрывов в двух или более хромосомах, классифицировали как комплексные и описывали формулой C/A/B – каждая буква представляет количество вовлеченных хромосом, плеч и разрывов, соответственно. Общее число разрывов подсчитывали как сумму простых ацентриков, числа простых обменов, умноженного на два и сумму всех B из формулы C/A/B для комплексных ХА.

Проведенный анализ показал, что спектры ХА, индуцированных фотонами и ускоренными частицами, значительно различаются: в первом случае безусловно доминируют простые обмены, составляющие 71-83% всех ХА, тогда после действия ионов этот процент снижается до 43-44. Происходит этот сдвиг за счет роста числа комплексных ХА. Наличие комплексных ХА характерно для плотниоизирующих излучений, так как они отражают кластерный характер образования повреждений ДНК вдоль трека частиц [3]. Действительно, анализ спектров ХА, индуцированных ионами азота в дозах 1,0-1,5 Гр выявил больший процент комплексных ХА по сравнению с 1-4 Гр γCo^{60} : 40-42% по сравнению с 2-20%. Кроме того, пропорция разрывов, участвующих в комплексных aberrациях, в общем числе разрывов также значительно выше после облучения нейтронами: 68-71% по сравнению с 7-37% для 1-4 Гр $\gamma\text{-Co}^{60}$.

Важно, что ускоренные заряженные частицы индуцируют комплексные ХА значительно более высокой сложности, которую можно охарактеризовать, например, средним числом разрывов на комплекс: оно составляет 5.5-6.0 для ускоренных ионов и 3.4-3.8 для фотонов. Поэтому в mFISH анализе действия плотниоизирующих излучений, индуцирующих большое число сложных комплексных ХА, частота aberrаций на клетку не является лучшим показателем, предпочтительнее использовать общее число разрывов. Так, ОБЭ нейтронов по числу ХА на уровне 1 ХА/клетку составила $7,43 \pm 0,42$, а по общему числу разрывов на уровне 2 разрывов/клетку – $9,71 \pm 0,68$.

1. A. Kowalska, E. Nasonova, K. Czerski, P. Kutsalo, W. Pereira, E. Krasavin. Radiation and Environmental Biophysics, 2019, doi.org/10.1007/s00411-018-0771-4.
2. International Atomic Energy Agency (IAEA) Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna, Austria, 2011, 247 p.
3. R. Lee, S. Sommer, C. Hartel, E. Nasonova, M. Durante, S. Ritter. Mutation Research, 2010, 701, p. 52.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО D-D-ГЕНЕРАТОРА НЕЙТРОНОВ ДЛЯ ЗАДАЧ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Пахомова¹, И.Н. Дружкова¹, Н.И. Игнатова¹, И.В. Изотов², С.С. Выбин²,
А.В. Поляков², Е.М. Киселёва², А.В. Масленникова¹, В.А. Скалыга²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
²Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грекова Российской академии наук, Нижний Новгород, Россия
e-mail: pakhomovaaa98@mail.ru

Резюме. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – перспективный метод лечения злокачественных новообразований, который по причине отсутствия компактных источников нейтронного излучения БНЗТ не имеет широкого клинического применения. В Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород) разработан новый дейтериевый генератор (D-D-генератор) нейтронов для задач БНЗТ. Цель изучения биораспределения L-BPA и *in vitro* изучение эффективности D-D генератора нейтронов.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, L-борфенилаланин, дейтериевый генератор нейтронов, клеточные исследования, доклинические исследования.

THE RESULTS OF PRECLINICAL STUDIES OF AN EXPERIMENTAL D-D NEUTRON GENERATOR FOR BORON-NEUTRON CAPTURE THERAPY.

A.A. Pakhomova¹, I.N. Druzhkova¹, N.I. Ignatova¹, I.V. Izotov², S.S. Vybin², A.V. Polyakov²,
E.M. Kiseleva², A.V. Maslennikova¹, V.A. Skalyga²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

²Federal Research Center A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia
e-mail: pakhomovaaa98@mail.ru

Summary. Boron neutron capture therapy (BNCT) is a promising method for the treatment of malignant neoplasms. Owing to the lack of compact sources of neutron radiation, BNCT has no widespread clinical application. A new deuterium neutron generator (D-D generator) has been developed at the Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (Nizhny Novgorod) for BNCT tasks. The purpose is to study the biodistribution of L-BPA and *in vitro* study of the effectiveness of a D-D neutron generator.

Keywords: boron neutron capture therapy, L-borophenylalanine, deuterium neutron generator, cellular research, preclinical research.

Цель исследования: апробация D-D-генератора нейтронов для задач БНЗТ [1] на клеточных культурах, а также исследование биораспределения ¹⁰B в организме подопытных животных.

Материалы и методы. Препарат L-борфенилаланин. Мыши линии BALB/c. Концентрация ¹⁰B в ткани определялась масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой. Клеточные линии: СТ26 (рак кишечника мыши), U87 (глиобластома человека),

huFB (фибробласты человека), MCF7 (рак молочной железы человека). Оценка выживаемости: МТТ-тест и клоногенный анализ.

Результаты. Максимальное содержание бора в привитой опухоли СТ26 у подопытных животных составило $142,0 \pm 4,4$ мкг/г через 1,5 часа после внутривенного введения L-BPA (350 мг/кг). Затем оно снижалось по экспоненте и достигло минимальной терапевтической концентрации через 5,25 часов, что позволяет эффективно проводить нейтронное облучение до указанного периода времени. Токсического воздействия препарата на другие органы не выявлено. Исследуемые клеточные линии были разделены на три группы: BPA+N+ (клетки, культивируемые с BPA + облучение нейтронами), BPA-N+ (клетки, культивируемые без BPA + облучение нейтронами), BPA-N- (клетки, культивируемые без BPA, без облучения нейтронами). За 24 часа перед облучением клетки рассевали в 6-луночные культуральные планшеты по 2×10^6 клеток на лунку, либо в питательной среде, либо в той же среде с добавлением L-BPA (40 мкг/мл) [2]. Затем планшеты с клетками размещали в камере прибора и облучали, расчётная доза нейтронов – $1,6 \times 10^{-4}$ Гр. На нормальные клетки фибробластов человека нейтронное облучение оказывает умеренное влияние, которое закономерно усиливается в присутствии L-BPA. Для линии U87 показано снижение жизнеспособности в группе BPA+N+ по сравнению с контролем на 38,4 % при минимальной дозе облучения. Данный результат отражает перспективность дальнейших исследований. Выявлено увеличение числа колоний на 8,4 % для линии СТ26, что связано с радиационным адаптивным ответом. Значимых отличий между исследуемыми группами для линии MCF-7 не наблюдалось.

Выводы. Установлена частичная эффективность исследуемого нейтронного D-D-генератора, что указывает на необходимость оптимизации работы источника и проведения дополнительных исследований. Однако снижение выживаемости клеток U87 на 38,4% в присутствии L-BPA говорит о перспективности дальнейших исследований. Максимальная концентрация бора в ранее не исследованной линии колоректального рака у подопытных животных была достигнута через 1,5 часа после внутривенного введения, минимальная через 5,25 часов, что указывает на эффективность проведения нейтронного облучения в указанной период времени.

1. Skalyga V. Neutron generator for BNCT based on high current ECR ion source with gyrotron plasma heating / V. Skalyga, I. Izotov, S. Golubev, S. Razin, A. Sidorov, A. Maslennikova, A. Volovecky, T. Kalvas, H. Koivisto, O. Tarvainen // *Applied Radiation and Isotopes*. — 2015. — № 106. — P. 29–33.
2. Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия. / С.Ю. Таскаев, В.В. Каныгин. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. — 216 с.

ОБЗОР ПОСЛЕДСТВИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО И ГРАВИТАЦИОННОГО ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

А.А. Перевезенцев, О.С. Кузнецова, А.Г. Беляева, В.В. Яснецов, А.С. Штемберг

Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН,
Москва, Россия

e-mail: perezx@me.com

Резюме. Цикл экспериментов ИМБП РАН на грызунах и приматах, подвергнутых комплексному действию гравитационных и радиационных факторов, позволил системно описать механизмы возникающих нарушений в центральной нервной системе. Одним из ключевых на молекулярном уровне является нарушение синаптической передачи, ведущее к рассинхронизации отделов мозга и изменениям в серотонинергической и дофаминергической системах. На интегративном уровне – нарушения в мотивационной сфере, причем у приматов критическую роль играет темперамент животного.

Ключевые слова: космический полет, радиация, приматы, нервная система, нарушения

REVIEW OF IMPACTS OF COMBINED EXPOSURE TO RADIATION AND GRAVITATION SPACEFLIGHT FACTORS

A.A. Perevezentsev, O.S. Kuznetsova, A.G. Belyaeva, V.V. Yasnetsov, A.S. Shtemberg

State Science Center of RF – Institute of biomedical problems of RAS, Moscow, Russia

e-mail: perezx@me.com

Summary. A series of experiments conducted in IBMP RAS on rodents and primates exposed to the complex impact of gravitational and radiation factors allowed a systematic description of the mechanisms of disturbances occurring in the central nervous system. One of the key ones at the molecular level is a disruption of synaptic transmission, leading to desynchronization of brain regions and changes in the serotonergic and dopaminergic systems. At the integrative level, there are disturbances in the motivational sphere, and in primates the animal's temperament has a crucial role.

Keywords: Spaceflight, radiation, primates, nervous system, disorders

Отделом космической радиобиологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН разработана, валидирована и применяется уникальная методика моделирования в наземном эксперименте комплексного воздействия факторов дальнего космического полета. Модель включает в себя комбинированное пролонгированное действие модельной невесомости (АНОВ для крыс, АНОГ – для обезьян) синхронно с постоянным низкодозовым гамма-облучением, воздействие протонов и/или ионов углерода на головной мозг или его области, а также широкий спектр аналитических методов – от молекулярно-биологических до поведенческого тестирования непосредственно «под лучом». С использованием этого аппарата была проведена серия экспериментов на мышах, крысах и макаках-резусах, посвященная изучению нарушений, возникающих в работе ЦНС под действием факторов космического полета [1].

Показано, что сочетание действия гамма-радиации и модельной невесомости имеет сложный характер, по-разному проявляется на различных уровнях организации организма, вплоть до частичной взаимной компенсации при синхронном действии факторов, что определяет один из аспектов сложности проблемы. Существенную роль играет также фактор солнечных (СКЛ) и галактических (ГКЛ) лучей, оказывающих значимое воздействие за пределами магнитосферы Земли.

В экспериментах на крысах линий Long Evans и Wistar установлено, что в краткосрочной (дни) перспективе доминирующими являются нарушения, вызванные модельной невосемью – повышение тревожности, угнетение ряда исполнительных реакций – причем у животных, подвергнутых комплексному воздействию, именно эти нарушения проявляются слабее. В долгосрочной (недели-месяцы) перспективе на интегративном уровне различий в «психологических» тестах не выявляется, но хорошо заметна картина восстановительного процесса в тесте УРАИ (особенно с пространственной дифференцировкой) – от значительно (до 50%) сниженного числа правильных реакций в первые дни до незначительного (10%) превосходства экспериментальных групп спустя 2-3 месяца. На нейрохимическом уровне наблюдается повышение метаболизма дофамина в таламусе и гиппокампе, в префронтальной коре изменяется метаболизм серотонина (но не дофамина). На молекулярном уровне обнаруживается нарушение синаптической передачи – падение (40%) экспрессии генов, кодирующих синтаксин-1 и альфа-синуклеин в гиппокампе. Эти нарушения следует отнести на счет действия СКЛ и ГКЛ. Наблюдаются также различия в картине восстановления у крыс различных типологий: возбудимые («Альтруисты» по методике «эмоционального резонанса» П.В. Симонова) животные быстрее обучаются в тесте УРАИ, но сильнее страдают от воздействий; быстрее восстанавливаются после них, но в долгосрочной перспективе утрачивают навык в то время, как «тормозные» животные укрепляют его. Такое различие можно связать с тем, что возбудимые животные имеют более активную дофаминергическую систему (уровень ДОФУК/ДА в таламусе у них выше на 30% по результатам нейрохимических исследований).

В целом нарушения, возникающие вследствие модельных воздействий, ассоциированы с эмоционально-мотивационной, а не когнитивной сферой нервной деятельности, а наиболее вероятным механизмом выглядит расстройство мезокортикального дофаминергического пути вследствие нарушения синаптической передачи, что подтверждает гипотезу, предложенную А.С. Базяном в [2].

Значительный интерес представляют исследования на обезьянах, которые могут выполнять значительно более сложно организованную деятельность – в частности, использовать компьютер для игровых тестов, имитирующих ключевые приемы работы – манипулирование курсором при помощи джойстика, выбор объекта, отслеживание «мишеней», предсказание траектории и т.п. Широта проявления индивидуальных особенностей нервной деятельности у обезьян позволяет в полной мере применять к ним «человеческую» шкалу темпераментов [3].

Характер проявления последствий модельных воздействий (7 дней АНОГ + 1.2 Гр гамма-облучение + 0.8 Гр ионы ^{12}C) у обезьян практически полностью определяется именно типологическими характеристиками животного:

- «сангвиник» (сильные уравновешенные процессы возбуждения-торможения) практически не изменяет ни частоты, ни результативности (90%) игровых попыток;
- «холерик» (сильный-неуравновешенный) на 100-200% увеличивает число попыток, при этом результативность падает до 30-40%;
- «флегматик» (сильный-уравновешенный-инертный) снижает число попыток вплоть до отказа от игры, при этом результативность падает незначительно.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что само по себе воздействие факторов межпланетного космического полета не является фатальным, но требует комплекса мер, направленных на компенсацию возникающих нарушений. К таким мерам относятся фармакологическая, функциональная и психологическая коррекция а также целенаправленный подбор кандидатов в члены экипажа.

1. Штемберг А.С., Перевезенцев, А.А., Беляева, А.Г. Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные

- эксперименты на приматах.// Интегративная физиология, 2023. Т. 4, No 4, с. 401–414. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414>EDN VMRTDV
2. Базян А. С. Соматотопия структур мозга, реализация целенаправленного эмоционально мотивированного поведения и энграмма памяти // Успехи физиологических наук, 2019. Т. 50, № 1. С. 17-44. – DOI 10.1134/S0301179819010041. EDN YYYNAD.
 3. A.G. Belyaeva, V. S. Kudrin, A. N. Nosovsky. Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes // Life Sciences in Space Research. 2021. Vol. 30. P. 45-54. DOI 10.1016/j.lssr.2021.05.004. – EDN BOTQLY.

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМОСОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ HPRT-МУТАНТНЫХ СУБКЛОНОВ КЛЕТОК КИТАЙСКОГО ХОМЯЧКА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ ^{60}Co И УСКОРЕННЫХ ИОНОВ ^{11}B

Д.В. Петрова¹, Н.А. Кошлань¹, И.В. Смекина¹, Ю.В. Мельникова¹, И.В. Кошлань^{1,2}

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

e-mail: petrovadv@jinr.ru

Резюме. Исследовано воздействие γ -квантов ^{60}Co и тяжелых заряженных частиц ^{11}B на клетки китайского хомячка линии V79. Проведен цитогенетический анализ HPRT-мутантных субклонов, выделенных в начальные (3-и сутки) и отдаленные (40-е сутки) сроки после облучения. Обнаружено, что особенности проявления хромосомной нестабильности определяются типом исследуемого излучения. На 3-и сутки после облучения γ -квантами ^{60}Co в дозах 0.5 – 2 Гр доля клеток с хромосомными aberrациями существенно не отличалась от уровня спонтанного мутагенеза (17%). В случае облучения ионами ^{11}B наблюдался повышенный выход клеток с хромосомными aberrациями по сравнению со спонтанным уровнем в ~ 1.5 – 2 раза. В отдаленные сроки после облучения γ -квантами ^{60}Co выявлена гетерогенность по выходу клеток с хромосомными aberrациями. После облучения ионами ^{11}B отмечено снижение уровня клеток с хромосомными aberrациями с ростом дозы облучения (0.5 Гр – 24 %, 1 Гр – 18%, 2 Гр – 11%). При этом на 40-е сутки исследования выявлена подгруппа радиационно-индуцированных мутантов с уровнем хромосомных aberrаций ниже контрольного в 2 раза для всех видов облучения, что может указывать на стабилизацию генома в отдаленные сроки исследования.

Ключевые слова: V79, HPRT-мутагенез, облучение, ускоренные тяжелые ионы, геномная нестабильность, хромосомные aberrации

A STUDY OF CHROMOSOMAL INSTABILITY OF HPRT-MUTANT SUBCLONES IN CHINESE HAMSTER CELLS AFTER EXPOSURE ^{60}Co GAMMA RADIATION AND ACCELERATED ^{11}B IONS

D.V. Petrova¹, N.A. Koshlan¹, I.V. Smekina¹, J.V. Melnikova¹, I.V. Koshlan^{1,2}

¹Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research,
Dubna, Moscow Region, Russia

²Dubna State University, Dubna, Moscow Region, Russia
e-mail: petrovadv@jinr.ru

Summary. The effect of ^{60}Co gamma-rays and ions of ^{11}B on cells of the Chinese hamster line V79 has been studied. Cytogenetic analysis of HPRT mutant subclones isolated on the initial (3rd day) and long-term (40th day) periods after irradiation was performed. It was found that the patterns of manifestation of chromosomal instability depend on the type of radiation. On the 3rd day after irradiation with gamma rays of ^{60}Co at doses of 0.5 - 2 Gy, the proportion of cells with chromosomal aberrations did not significantly differ from the level of spontaneous mutagenesis (16%). In the case of irradiation with ^{11}B ions, an increased yield of cells with chromosomal aberrations is observed compared to the spontaneous level by ~ 1.5 – 2 times. In the long term, after irradiation with gamma rays of ^{60}Co , heterogeneity in the output of cells with chromosomal aberrations is observed. After irradiation with ^{11}B ions, a decrease in the level of cells with chromosomal aberrations was noted with an increase in the radiation dose (0.5 Gy – 24%, 2 Gy – 11%). At the same time, on the 40th day of the study, a subgroup of radiation-induced mutants was identified with a level of chromosomal aberrations 2 times lower than the control for all types of radiation, which may indicate the stabilization of the genome in the long term of the study.

Keywords: V79 hamster cells, HPRT mutagenesis, irradiation, accelerated heavy ions, genomic instability, chromosomal aberrations

Исследования мутагенного воздействия ионизирующих излучений с разной ЛПЭ на клетки млекопитающих сохраняют свою актуальность. Процессы мутагенеза тесно связаны с злокачественной трансформацией клеток. Одним из ключевых проявлений радиационно-индуцированного мутагенеза является эффект нестабильности генома [1]. Это явление характеризуется клеточной гибелью, увеличением частоты хромосомных aberrаций и мутаций генов у отдаленных потомков облученных клеток. Геномная нестабильность наблюдается после воздействия ионизирующими излучениями как *in vivo*, так и *in vitro* [2]. Она присуща многим типам рака и увеличивает вероятность накопления редких генетических изменений, необходимых для приобретения клетками так называемых «признаков рака» в ходе многоэтапного развития опухолей [3, 4]. Однако, в настоящее время механизмы возникновения этого феномена до конца не изучены.

Целью работы является исследование хромосомной нестабильности у HPRT-мутантных субклонов, выделенных после облучения γ -квантами ^{60}Co и ионами ^{11}B в ранние и отдаленные сроки после облучения.

Материалы и методы исследования. В работе использована монослойная культура клеток китайского хомячка линии V79. Клетки облучали γ -квантами ^{60}Co на установке «Рокус-М» (МТК ЛЯП, ОИЯИ) в дозах 0.5 - 2 Гр с расчетным ЛПЭ ~ 0.23 кЭВ/мкм. И ионами ^{11}B на установке «Геном» циклотрон У-400М (ЛЯР, ОИЯИ) с энергией 32.4 МэВ/нуклон и ЛПЭ 49 кЭВ/мкм в дозах 0.5, 1 и 2Гр. После облучения клетки высевали в полную питательную среду и культивировали при температуре 37°C. Выделение HPRT-мутантных субклонов проводили на 3-и и 40-е сутки после облучения. Для этого клетки высевали на среду, содержащую 6-тиогуанин [5].

Результаты. В ходе работы были получены спонтанные HPRT-мутантные субклоны. В них на протяжении всего времени исследования уровень клеток с хромосомными aberrациями составлял $\sim 17\%$, что превышает уровень клеток с хромосомными aberrациями в интактном контроле в ~ 2 раза. У HPRT-мутантных субклонов, выделенных на 3-и сутки после облучения γ -квантами ^{60}Co , уровень клеток с хромосомными aberrациями существенно не отличался от уровня спонтанного мутагенеза. В отдаленные сроки после облучения наблюдается гетерогенность по выходу клеток с хромосомными aberrациями. Этот показатель не имел дозовой зависимости и колебался от 16.6 % до 33.2 %. Вместе с тем у HPRT-мутантных субклонов, выделенных после облучения тяжелыми ионами ^{11}B , наблюдалась обратная дозовая зависимость по выходу клеток с хромосомными aberrациями. На 3-и сутки после облучения выход клеток с хромосомными aberrациями оставался повышенным по сравнению с уровнем спонтанного мутагенеза (17 %) и снижался с ростом дозы: 0.5 Гр – 38% и 2 Гр – 24 %. К 40-м суткам после облучения ионами ^{11}B процент клеток с хромосомными aberrациями снизился по сравнению с ранним сроком исследования. Этот показатель превышал спонтанный уровень для доз 0.5 и 1 Гр (24 и 18% соответственно), для 2 Гр он снижался до 11 %.

В интактной культуре преобладали aberrации хроматидного типа (3.7 на 100 клеток). Среди спонтанных мутантов встречались как aberrации хроматидного типа (12.2 на 100 клеток), так и хромосомного типа (10.4 на 100 клеток). В первые сроки наблюдений у радиационно-индуцированных мутантов основной вклад вносили хромосомные aberrации. В отдаленные сроки индуцированных γ -квантами ^{60}Co исследования выявлена гетерогенность по выходу хромосомных aberrаций.

В HPRT-мутантных субклонах, индуцированных ионами ^{11}B выход хромосомных aberrаций зависел от времени исследования и дозы облучения.

Полученные HPRT-мутантные субклоны были разделены на группы по доле клеток с хромосомными aberrациями: I группа – неотличима от интактного контроля (до 11%), II группа – превышение контрольного значения в 2 - 3 раза (12 – 29 %), III группа – с уровнем хромосомных aberrаций больше контрольного значения в 4 и более раз (>30%). Отдельно была выделена подгруппа IA с пониженной долей клеток с хромосомными aberrациями по сравнению с интактным контролем (до 5%).

Спонтанные HPRT-мутантные субклоны составляли I группу – 40%, II – 51% и III – 10%. Данное соотношение сохранялось для всех сроков исследования.

Среди HPRT-мутантных субклонов, полученных после облучения γ -квантами ^{60}Co на всех сроках исследования, были выделены образцы как неотличающиеся от контроля уровнем хромосомных aberrаций (группа I), так и образцы с повышенным уровнем aberrаций (группа II) и образцы с экстремально высоким уровнем нарушений (группа III). В ранние сроки исследования доля мутантов I группы снижалась с ростом дозы (0.5 Гр – 50%, 1Гр – 43.8%, 2 Гр – 26.3 %). У HPRT-мутантных субклонов, полученных на 40-е сутки исследования закономерностей в распределении по группам не выявлено. В отдаленные сроки после облучения в дозе 2 Гр обнаружена подгруппа IA, ее доля составила 8 %.

Среди HPRT-мутантных субклонов, полученных на 3-и сутки после облучения ионами ^{11}B выявлены только образцы с повышенным и экстремальным выходом хромосомных нарушений (II и III группы). Доля мутантов II группы возрастала с ростом дозы (0.5 Гр – 47.4%, 1 Гр – 77.8% 2 Гр – 83.3%), доля мутантов III группы снижалась с ростом дозы (0.5 Гр – 52.6%, 1Гр – 22.2%, 2 Гр – 16.7 %). К 40-м суткам после облучения ионами ^{11}B доля мутантов II группы снижалась с ростом дозы. При дозе 2 Гр она достигала спонтанного уровня – 10%. В отдаленные сроки исследования выявлены мутанты неотличающиеся от контроля (I группа). Причем, их доля возрастала с ростом дозы (0.5 Гр – 11.8%, 1 – 35.7%, 2 Гр – 80%). Кроме этого, среди них обнаружены мутанты со сниженным по сравнению с контролем уровнем aberrаций (подгруппа IA). Их доля составляла для 1 Гр – 7%, 2 Гр – 30%.

Полученные данные свидетельствуют о возникновении и сохранении хромосомной нестабильности в популяции облученных клеток. Ее проявление зависит от вида исследуемого излучения. Мутантные субклоны, выделенные после воздействия редко ионизирующего облучения γ -квантами ^{60}Co , независимо от времени исследования и дозы облучения характеризуются гетерогенностью по выходу клеток с хромосомными aberrациями. Мутантные субклоны, выделенные после воздействия плотно ионизирующих тяжелых ионов ^{11}B , характеризуются наличием обратной дозовой зависимости по выходу хромосомных aberrаций для всех сроков наблюдения. При этом в отдаленные сроки наблюдения уровень клеток с хромосомными aberrациями снижается и достигает значений ниже спонтанного уровня при дозе 2 Гр. Таким образом, в отдаленные сроки после воздействия тяжелыми ионами ^{11}B мы наблюдаем снижение хромосомной нестабильности, зависящую от дозы облучения.

Список литературы

1. Moghadam M.S., Azimian H., Afshari J.T. et al. // *Stem Cells International*. 2023, P. 1–12
2. Streffer C. // *Research and Reports in Biology*. 2015, № 6, P. 225–233
3. Yoshioka K., Matsuno Y. // *Cancer Science*. 2020, № 112, P. 515–522
4. Kadhim M.A. // *Radiation Protection Dosimetry*. 2015, P. 1–7
5. Говорун Р.Д., Кошлань И.В., Красавин Е.А. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1996, №36(6), 852-859 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ СОЧЕТАННОГО ПРОТОННО-НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ДРОБЛЕНИЕМ ДОЗЫ КАЖДОГО КОМПОНЕНТА НА 2–3 ФРАКЦИИ

А.А. Пичкунова, Е.В. Корякина, М.В. Трошина, В.И. Потетня, С.Н. Корякин, В.О. Сабуров, Е.В. Литун, А.А. Лычагин

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

e-mail: pi4kunowa@yandex.ru

Резюме. Изучено влияние дополнительного фракционирования протонной и нейтронной дозы излучения на эффективность схем сочетанного протонно-нейтронного воздействия. Облучение проводили в последовательностях: $p \rightarrow n$, $n \rightarrow p$, $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$. Суммарную дозу нейтронов 0,5 Гр подводили за 1, 2, 3 равные фракции, дозу протонов 6 Гр – 1 и 2 равные фракции. Интервал между фракциями во всех случаях составил 1 ч. Для всех исследованных схем сочетанного воздействия уровни выживаемости были ниже, чем ожидаемые из независимого действия протонов и нейтронов. Показан эффект синергизма для всех схем фракционирования, где первой фракцией действовали нейтроны, для схемы $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$ установлено значимое ($p < 0,05$) снижение эффекта сочетанного воздействия.

Ключевые слова: сочетанное облучение, протоны, нейтроны, фракционированное облучение

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMBINED PROTON-NEUTRON IRRADIATION SCHEMES WITH ADDITIONAL SPLITTING OF EACH COMPONENT'S DOSE INTO 2-3 FRACTIONS

A.A. Pichkunova, E.V. Koryakina, M.V. Troshina, V.I. Potetnya, S.N. Koryakin,

V.O. Saburov, E.V. Litun, A.A. Lychagin

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

e-mail: pi4kunowa@yandex.ru

Summary. The influence of additional fractionation of the proton and neutron doses on the effectiveness of combined proton-neutron irradiation schemes was investigated. Irradiation was performed in the sequences: $p \rightarrow n$, $n \rightarrow p$, $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$. The total neutron dose of 0.5 Gy was divided in 1, 2, 3 equal fractions, and the proton dose of 6 Gy was split into 1, 2 equal fractions. The interval between fractions in all schemes was 1 hour. For all studied combined exposure schemes, cell survival was lower than expected from the independent action of protons and neutrons. A synergistic effect was observed for all fractionation schemes where neutrons were delivered first, and the effect of combined exposure reduced significantly for $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$ scheme.

Keywords: combined irradiation, protons, neutrons, fractionated irradiation

Применение сочетанной протонно-нейтронной терапии в клинической практике обусловлено возможностью достижения повышенной радиобиологической эффективности за счет процессов взаимодействия повреждений ДНК, индуцированных редко- и плотноионизирующим излучениями. Действительно, ранее проведенные исследования показали, что последовательное действие протонов и нейтронов вызывает синергетический эффект [1]. Однако при облучении на нейтронных установках может возникать ряд трудностей, связанных, например, с их

конструктивными особенностями. Так, например, характеристики малогабаритного нейтронного генератора, расположенного в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и предназначенного для проведения лучевой терапии, не позволяют обеспечить высокую мощность дозы, следовательно, кратковременное облучение. В этом случае одним из оптимальных решений будет «набор» суточной дозы нейтронов за несколько непродолжительных облучений в течение дня. Кроме того, дополнительное дробление дозы каждого компонента в схемах сочетанного протонно-нейтронного облучения позволит снизить дозовую нагрузку на здоровые ткани пациента, что может привести к уменьшению побочных эффектов лучевой терапии. Таким образом, исследование эффективности схем сочетанного воздействия с дополнительным фракционированием нейтронной и протонной составляющей на 2-3 фракции является актуальной задачей.

Целью работы являлось изучение и сравнение эффектов воздействия протон-нейтронного и нейтрон-протонного облучения с дополнительным дроблением дозы нейтронов и протонов на клетки B14-150.

В экспериментах клетки фибросаркомы китайского хомячка B14-150, достигшие стационарной фазы роста культуры, облучали в виде монослоя. Эффективность комбинированного протон-нейтронного воздействия оценивали по тесту клоногенной активности (репродуктивной гибели) клеток.

Облучение сканирующим пучком протонов проводили на КПТ «Прометеус», располагая флаконы с клетками в водном фантоме в центре расширенного до 30 мм пика Брэгга. Энергии протонов составляли 88,1-108,7 МэВ. Облучение нейтронами со средней энергией 14,5 МэВ проводили в условиях равновесия вторичных заряженных частиц на портативном нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП ВНИИА им. Н. Л. Духова ГК «Росатом»), расположенном в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Исследовали различные схемы фракционирования нейтронной составляющей излучения в сочетании с однократным воздействием протонов в последовательностях $p \rightarrow n$, $n \rightarrow p$. Рассмотрены режимы с подведением нейтронной дозы одной, двумя и тремя равными фракциями. Дополнительно была изучена схема с поочередным воздействием нейтронов и протонов, где доза каждого излучения была разделена на две фракции – $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$. Интервалы между фракциями во всех изученных схемах составляли 1 ч, между облучениями флаконы с клетками находились при комнатной температуре. Суммарная доза сочетанного облучения с учетом ОБЭ во всех изученных схемах составляла ~9 Гр(ОБЭ). Физические дозы для изучения эффектов сочетанного протонно-нейтронного воздействия были подобраны на основе результатов предыдущих исследований и составили ~0,5 Гр для нейтронного излучения и ~6 Гр для протонов [1].

Было установлено, что при облучении в последовательности $p \rightarrow n$ (6 Гр протонов с последующим нейтронным облучением в дозе 0,5 Гр, разделённым на 1, 2 или 3 фракции) не проявляется зависимость эффекта от фракционирования дозы. Напротив, при облучении в обратной последовательности увеличение количества фракций нейтронного облучения приводит к росту выживаемости клеток. В частности, при дроблении дозы нейтронов на 2 фракции по 0,25 Гр выживаемость увеличивается в ~1,2 раза, а при разделении на 3 фракции по 0,17 Гр – в ~1,4 раза по сравнению сочетанным облучением без фракционирования дозы нейтронов. Однако статистически значимых различий в выживаемости клеток между схемами облучения не установлено. Для схемы фракционированного воздействия $n \rightarrow p \rightarrow n \rightarrow p$ показано снижение эффекта по сравнению с полученным при облучении в последовательности $n \rightarrow p$ без фракционирования: наблюдалось значимое ($p < 0.05$) повышение выживаемости клеток в ~1,5 раза.

Следует отметить, что для всех исследованных схем сочетанного воздействия с дополнительным фракционированием уровни выживаемости были ниже, чем ожидаемые из независимого действия протонов и нейтронов, то есть проявляется эффект синергизма. При этом для всех схем облучения в последовательности $p \rightarrow r$ отличия статистически значимы. В случае последовательности $r \rightarrow p$ отличия значимы только для сочетанного воздействия с дроблением дозы нейтронов на 3 фракции, в то время как без дробления и с делением на 2 фракции уровень эффекта соответствовал независимому действию. При дополнительном фракционировании доз как нейтронов, так и протонов в схеме облучения $p \rightarrow r \rightarrow p \rightarrow r$ также установлено значимое снижение эффекта в сравнении с сочетанным воздействием без дополнительного фракционирования доз.

Таким образом, несмотря на проявляющийся синергизм, дополнительное дробление дозы нейтронов при сочетанном нейтрон-протонном и протон-нейтронном облучении не приводит к изменению его эффективности. В то же время, дополнительное фракционирование доз как нейтронов, так и протонов по схеме $p \rightarrow r \rightarrow p \rightarrow r$ достоверно снижает эффект сочетанного воздействия на опухолевые клетки В14-150.

4. Корякин, С. Н., Трошина, М.В. Исследование эффективности сочетанного протон-нейтронного облучения опухолевых клеток *in vitro* [Текст] / С. Н. Корякин, М. В. Трошина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т.178. – С. 88-92.

ПОСЛЕДСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НЕЙТРОНАМИ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

Г.А. Посыпанова¹, Е.А. Насонова², Е.А. Шипилова², Д.А. Шапошникова¹

¹Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, Россия

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

e-mail: galinapo@gmail.com

Резюме. Нейральные стволовые клетки (НСК) облучали в коллимированном пучке нейтронов и γ -квантов реактора ИР-8. Через 9 пассажей после облучения исследовали пролиферацию НСК, фокусы γ H2AX, хромосомные aberrации, дифференцировочный потенциал. В ядрах НСК, переживших облучение в дозе 1 Гр, обнаружено повышенное число фокусов γ H2AX. У 24% клеток обнаружены хромосомные aberrации. Обнаруженные нарушения, возможно, являются причиной неполного восстановления способности выживших НСК к дифференцировке в нейроны.

CONSEQUENCES OF NEUTRON IRRADIATION OF CULTURED MOUSE NEURAL STEM CELLS

G.A. Posypanova¹, E.A. Nasonova², E.A. Shipilova², D.A. Shaposhnikova¹

¹National Research Center "Kurchatov Institute". Moscow, Russia

²Joint Institute for Nuclear Research

e-mail: galinapo@gmail.com

Summary. Neural stem cells (NSCs) were irradiated in a collimated beam of neutrons and gamma rays from the IR-8 reactor. NSC proliferation, γ H2AX foci, chromosomal aberrations, differentiation potential were studied 9 passages after irradiation. The increased number of γ H2AX foci was found in the nuclei of NSCs that survived irradiation at the dose of 1 Gy. Chromosomal aberrations were detected in 24% of cells. The detected disorders may be the reason of incomplete restoration of the ability of surviving NSCs to differentiate into neurons.

Keywords: neural stem cells, neutrons, differentiation, residual γ H2AX foci, chromosomal aberrations

Одной из основных причин развития когнитивной дисфункции после облучения опухолей головного мозга является гибель или нарушение функций нейральных стволовых клеток (НСК). НСК – это очень маленькая популяция мультипотентных клеток головного мозга, локализованная у млекопитающих после рождения и в течение всей жизни, главным образом, в двух нейрогенных нишах: зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне боковых желудочков. НСК отличаются способностью к самообновлению, а также дают начало коммитированным прогениторным клеткам, которые далее дифференцируются в нейроны, астроциты, олигодендроциты и замещают погибшие или поврежденные клетки. In vitro НСК способны пролиферировать в течение многих пассажей без изменения свойств [1] и являются удобной моделью для исследований разного типа, в том числе, для изучения их радиочувствительности.

За последние 5 десятилетий усилия многих лабораторий были направлены на понимание биологических эффектов нейтронов для дальнейшего развития лучевой терапии. Существуют явные радиобиологические преимущества использования нейтронов для уничтожения радиорезистентных опухолевых клеток: высокие значения ОБЭ, уменьшенной зависимости от степени оксигенации клеток, снижение зависимости от фазы клеточного цикла [2]. Однако недостатки этого типа лучевой терапии, а также

развитие протонной лучевой терапии привели к тому, что в настоящее время в мире работает всего 4 центра в которых применяют источники нейтронов для лучевой терапии опухолей [3].

Намного чаще нейтронов в лучевой терапии опухолей применяют протоны. Однако, при протонной терапии опухолей неизбежно образование вторичных нейтронов в результате ядерного взаимодействия первичных протонов с устройствами формирования пучка и при взаимодействии протонов с тканями пациента. Вторичные нейтроны рассеиваются, что приводит к дополнительной дозе облучения пациента. Считается, что поглощенная доза, вызванная вторичными нейтронами, невелика, особенно при прицельном сканировании карандашным пучком [4]. Тем не менее, из-за высокой ОБЭ, даже низкие дозы нейтронов могут вызывать нежелательные эффекты.

Необходимость в исследовании биологических эффектов, индуцированных нейтронным излучением, возникает также в связи с освоением дальнего космоса. Во время полетов на космических кораблях вторичные нейтроны образуются в результате ядерных взаимодействий компонентов галактического излучения с материалами космического корабля и с телом космонавта. Понимание радиобиологических эффектов, вызываемых нейтронами, поможет уточнить риски для здоровья, связанные с радиацией.

Целью настоящей работы было исследование влияния реакторного гамма-нейтронного излучения на пролиферацию, дифференцировку, кариотип дальнего потомства облученных нейральных стволовых клеток (НСК) *in vitro*.

Методы. НСК выделяли из головного мозга неонатальных мышей с помощью ферментативной дезагрегации. Клетки культивировали в суспензии в виде нейросфер в бессывороточной среде. Полученную культуру характеризовали с использованием антител к специфическим поверхностным и внутриклеточным антигенам НСК, нейральных прогениторных клеток и дифференцированных клеток (астроцитов, нейронов, олигодендроцитов) с помощью проточной цитометрии.

Клетки облучали в коллимированном пучке нейтронов и гамма-квантов ядерного водо-водяного реактора ИР-8 (гамма-нейтронное излучение). Расчетная мощность поглощенной дозы, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась $0,6 \pm 0,1$ Гр/ч. Из них 0,2 Гр/ч обусловлено облучением нейтронами (0,5 эВ – 10 МэВ), 0,4 Гр/ч – гамма-квантами (0,1–4 МэВ) с максимумом спектра в области 2 МэВ.

Выживаемость клеток оценивали путем подсчета количества живых клеток через 24–120 ч культивирования после облучения и анализа клоногенности – способности одиночных клеток формировать нейросферы. Уровень апоптоза анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания клеток Аннексином V. Пролиферативную активность оценивали по включению EdU в ДНК клеток. Долю пролиферирующих клеток определяли с помощью окрашивания НСК антителами к маркеру пролиферации Ki67. Количество двунитевых разрывов (ДР) ДНК определяли путем подсчета фокусов фосфорилированного гистона H2AX (γ H2AX). Дифференцировку облученных НСК индуцировали удалением из культуральной среды факторов роста. Дифференцированные клетки окрашивали антителами к маркерам нейрональной (β -тубулин III) и астроцитарной (GFAP) дифференцировки. Стареющие клетки в культуре контрольных и облученных НСК определяли как клетки с высокой активностью β -галактозидазы. Анализ хромосомных аномалий проводили с помощью метода mFISH.

Результаты. Облучение НСК нейтронами в дозах 0,1–1 Гр приводило к подавлению пролиферации, снижению клоногенной активности, радиационно-индуцированному старению и гибели облученных клеток. Нейтронное излучение дозозависимо индуцировало образование двунитевых разрывов (ДР) ДНК, регистрируемых по наличию фокусов гистона γ H2AX в ядрах клеток.

Выжившие после облучения нейтронами в дозах 50 мГр и 1 Гр клетки культивировали в стандартных условиях в течение 9 пассажей (приблизительно, 45 удвоений). Скорость удвоения этих клеток не отличалась от скорости удвоения необлученных контрольных клеток на тех же пассажах. Анализ фокусов γ H2AX показал, что в клетках, переживших облучение в дозе 1 Гр, через 45 дней после облучения нейтронами среднее количество фокусов достоверно превышало количество фокусов в контроле и составляло $2,4 \pm 0,3$ фокуса на клетку (в контроле – $1,3 \pm 0,2$ фокуса на клетку). Количество положительных по β -галактозидазе клеток (стареющих клеток) в популяции выживших после облучения нейтронами НСК было несколько ниже по сравнению с необлученным контролем ($4,5 \pm 0,2$ и $5,9 \pm 0,3$ соответственно).

Мы показали, что при индукции дифференцировки НСК через сутки после облучения нейтронами в дозе 1 Гр клетки полностью теряли способность дифференцироваться в нейроны. Исследования нейрогенного потенциала НСК через 45 суток после облучения показало частичное восстановление способности НСК дифференцироваться в нейроны. Доля нейронов составила $25,1 \pm 1,9\%$, в контрольных клетках этот параметр составлял $35,6 \pm 2,5\%$. На астроцитарную дифференцировку облучение не влияло: доля астроцитов составляла $37,6 \pm 1,3\%$ при $37 \pm 0,9$ в необлученном контроле.

При исследовании кариотипа облученных и контрольных НСК с помощью метода mFISH было обнаружено, что через 45 суток после облучения нейтронами у НСК снижается количество числовых aberrаций по сравнению с необлученным контролем, у клеток, облученных в дозе 1 Гр, отсутствуют транслокации с дополнительным материалом, облучение нейтронами в дозе 50 мГр индуцирует образование 2,5 aberrаций на 100 клеток, а в дозе 1 Гр – 24 aberrации на 100 клеток, а именно 39 транслокаций и 7 комплексных aberrаций (все сбалансированные) на 200 клеток. Комплексные хромосомные aberrации известны как маркеры плотной ионизирующей излучения, поэтому их высокий уровень после облучения нейтронами закономерен.

Заключение. В данной работе мы изучали способность НСК восстанавливать свои свойства после нейтронного реакторного облучения. После культивирования облученных НСК в течение 9 пассажей пролиферативная активность этих клеток не отличалась от пролиферативной активности контроля. Обнаруженные в облученных клетках хромосомные aberrации не мешали самообновлению НСК, но существенно влияли на способность НСК к нейрональной дифференцировке.

1. Foroni, C., Galli, R., Cipelletti, B., Caumo, A., Alberti, S., Fiocco, R. Vescovi, A. Resilience to Transformation and Inherent Genetic and Functional Stability of Adult Neural Stem Cells Ex vivo. // Cancer Research. – 2007. – V. 67. – P. 3725-3733.
2. Гулидов И.А., Асланиди И.П. О состоянии и перспективах развития дистанционной нейтронной терапии. // Вопросы онкологии. – 2014. – N 60. – P. 409–413.
3. Goodhead DT. Neutrons are forever! Historical perspectives. // Int J Radiat Biol. – 2019. V. 95 N. 7. P. – 957-984
4. Hälgl RA, Schneider U. Neutron dose and its measurement in proton therapy-current State of Knowledge. // Br J Radiol. – 2020. N 93. – P. 20190412.

ВЛИЯНИЕ ПРОТОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА РЕПОПУЛЯЦИЮ И МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

М. Пустовалова¹, Р. Мохаммад¹, Ф. Малахов¹, В. Некрасов¹, Южэ Ван¹, Е. Контарева¹,
Вэнью Сюэ¹, Зейн Нофал¹, В. Сабуров², Д. Колесов^{3,4}, А. Осипов²,
С. Леонов¹

¹Московский физико-технический институт

(Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

²ФГБУ «Медицинский исследовательский центр радиологии им. Ф. Ф. Цыба»

Минздрава России, г. Обнинск, Россия

³Московский политехнический институт, Москва, Россия

⁴Институт общей патологии и патофизиологии

e-mail: pustovalova.mv@mipt.ru

Резюме. Изучено влияние облучения протонным пучком на клоногенность, опухолеобразующую способность и механочувствительность клеток рака молочной железы (РМЖ) человека, в частности нематастатических клеток MCF7 и клеток высокоагрессивного метастатического трижды негативного РМЖ, MDA-MB-231. Показано, что облучение протонами значительно изменяет метастатическую активность и онкогенный потенциал клеток РМЖ *in vivo*, особенно по сравнению с их сингенными родительскими аналогами. Результаты наших *in vitro* и *in vivo* анализов не только подтверждают превосходную эффективность протонных пучков по сравнению со стандартной лучевой терапией, но и подтверждают их целевое применение в лечении определенных видов рака.

Ключевые слова: рак молочной железы; протонная терапия; восстановление повреждений ДНК; жесткость внеклеточного матрикса; жесткость мембран опухолевых клеток; механочувствительность; модель хориоаллантоисной мембраны куриного эмбриона.

EFFECT OF PROTON BEAM IRRADIATION ON REPOPULATION AND MECHANOSENSATION OF HUMAN BREAST CANCER CELLS

M. Pustovalova¹, R. Mohammad¹, Ph. Malakhov¹, V. Nekrasov¹, Yuzhe Wang¹, E. Kontareva¹,
Wenyu Xue¹, Zain Nofal¹, V. Saburov², D. Kolesov^{3,4}, A. Osipov², S. Leonov¹

¹Institute of Future Biophysics, Dolgoprudny, Russia

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center-Branch of the National Medical Research
Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Obninsk, Russia

³Laboratory of Scanning Probe Microscopy, Moscow Polytechnic University,
Moscow, Russia

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

e-mail: pustovalova.mv@mipt.ru

Summary. In this study, we analyzed the effects of proton beam irradiation on the clonogenicity, tumorigenicity, and mechanosensitivity of human breast cancer (BC) cells, specifically non-metastatic MCF7 cells and highly aggressive metastatic triple-negative BC cells, MDA-MB-231. We showed that proton irradiation significantly alters the metastatic activity and tumorigenic potential of BC cells *in vivo*, especially when compared to their syngeneic parental counterparts. The results of our *in vitro* and *in vivo* analyses not only confirm the superior efficacy of proton beams compared to conventional radiotherapy, but also support their targeted use in the treatment of certain cancers.

Keywords: breast cancer; proton therapy; DNA damage repair; extracellular matrix (ECM) stiffness; stiffness of tumor cell membranes; mechanosensation; chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) model?

Протонное облучение является многообещающим подходом для лечения рака молочной железы (РМЖ) благодаря более точной доставке дозы облучения к опухоли и снижению токсичности для органов, подверженных риску. Однако эффекты протонного облучения могут быть специфичными для различного типа клеток. Данное исследование было направлено на изучение эффектов протонного облучения на две линии клеток РМЖ, MCF7 и MDA-MB-231. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонного облучения оценивалась с помощью клоногенного анализа. Репарация двухцепочечных разрывов (ДР) ДНК, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и экспрессия F-актина оценивались с помощью иммуофлуоресцентного анализа. Влияние внеклеточного матрикса оценивалось путем культивирования клеток как в адгезивных двумерных (2D) условиях, так и в 3D фибриновых гелях различной жесткости. Метастатическая активность клеток исследовалась с использованием стандартных тестов на миграцию и инкапсуляцию клетками модифицированных карбоксилатом флуоресцентных наночастиц. Сравнительный онкогенный потенциал клеток исследовался с использованием *in vivo* модели хориоаллантоисной мембраны куриного эмбриона (ХАМ).

Протонное облучение продемонстрировало превосходную эффективность в элиминации клеток MCF7 и MDA-MB-231 (ОБЭ 1,7 и 1,75, соответственно). После протонного облучения клетки MDA-MB-231 показали значительно более низкую клоногенную выживаемость по сравнению с MCF7, что сопровождалось накоплением фокусов белков репарации ДР ДНК, γ H2AX, 53BP1 и Rad51. Обе линии клеток, выживших после облучения, имели большую способность к 2D коллективной миграции. Наблюдалось значительное влияние жесткости внеклеточного матрикса на корреляцию между экспрессией F-актина в клетках, выживших после облучения (индикатор жесткости клеток) и их способностью поглощать наночастицы (черта, связанная с метастатическим потенциалом). Выжившая после облучения сублиния MDA-MB-231RP продемонстрировала гибридный фенотип ЭМП и 70%-ное снижение роста опухоли в *in vivo* модели ХАМ куриного эмбриона. Напротив, выжившие после облучения клетки MCF7RP продемонстрировали черты, подобные мезенхимально-эпителиальному переходу (МЭП), а их рост опухоли *in vivo* увеличился на 66% по сравнению с родительскими клетками. Таким образом, воздействие протонного облучения запускает различные клеточные ответы в различных линиях клеток РМЖ, влияя на рост опухоли через такие механизмы, как восстановление повреждений ДНК, и изменения жесткости мембран опухолевых клеток. Наши знания о влиянии жесткости внеклеточного матрикса на склонность к метастазированию улучшают понимание роли протонного облучения в клетках РМЖ, подчеркивая необходимость дополнительных исследований для оптимизации его терапевтического применения. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание) 075-03-2025-662/4, проект № FSMG-2025 0072.

**РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
MDA-MB-231 И MCF7 С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ЗОЛОТА,
СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ
И ЦИТРАТОМ НАТРИЯ**

*М.В. Пустовалова¹, В.Д. Некрасов¹, А.К. Чигасова², Е.В. Андреев^{2,3}, И.Н. Фадейкина^{2,3},
С.В. Леонов¹, А.Н. Нечаев^{2,3}, А.Н. Осипов^{1,2}*

¹Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный, Россия

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
Москва, Россия

³Объединенный институт ядерных исследований, Московская обл., Дубна, Россия

⁴Государственный университет «Дубна», Московская обл., Дубна, Россия

e-mail: pustovalova.mv@mipt.ru

Резюме. В работе исследовалось радиосенсибилизирующее действие наночастиц серебра и золота, стабилизированных β -циклодекстрином и цитратом натрия, на клетки линий MDA-MB-231 и MCF7. Показано, что синтезированные наночастицы могут значительно повысить терапевтическую эффективность лучевой терапии при лечении рака молочной железы человека.

Ключевые слова: рак молочной железы, ионизирующее излучение, наночастицы серебра, наночастицы золота, β -циклодекстрин, радиосенсибилизаторы

**RADIOSENSITIZATION OF MDA-MB-231 AND MCF7 BREAST CANCER
CELLS USING SILVER AND GOLD NANOPARTICLES STABILIZED BY
CYCLODEXTRIN AND SODIUM CITRATE**

*M.V. Pustovalova¹, V.D. Nekrasov¹, A.K. Chigasova², E.V. Andreev^{2,3},
I.N. Fadeikina^{2,3}, S.V. Leonov¹, A.N. Nechaev^{2,3}, A.N. Osipov^{1,2}*

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),
Russian Federation, Moscow Region, Dolgoprudny, Russia

²Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia,
Moscow, Russia

³Joint Institute for Nuclear Research, Russian Federation,
Moscow Region, Dubna, Russia

⁴Dubna State University, Russian Federation, Moscow Region, Dubna, Russia

e-mail: pustovalova.mv@mipt.ru

Summary. The work investigated the radiosensitizing effect of silver and gold nanoparticles stabilized by β -cyclodextrin and sodium citrate on MDA-MB-231 and MCF7 cell lines. It was shown that the synthesized nanoparticles can significantly increase the therapeutic effectiveness of radiation therapy in the treatment of human breast cancer.

Keywords: breast cancer; proton therapy; DNA damage repair; extracellular matrix (ECM) stiffness; stress-induced premature senescence (SIPS); entosis; stiffness of tumor cell membranes; mechanosensation; chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) model

С возникновением наномедицины использование наночастиц (НЧ) было предложено в качестве перспективного метода для улучшения лучевой терапии при различных видах рака, включая рак молочной железы (РМЖ). В данном исследовании изучается радиосенсибилизирующее действие НЧ серебра (Ag) и золота (Au), стабилизированных β -циклодекстрином (β -CD) и цитратом натрия (Cit), на клетки РМЖ MDA-MB-231 и MCF7. Биосовместимость НЧ оценивалась с помощью анализа гемолиза

эритроцитов и оценки жизнеспособности лимфоцитов. Для определения цитотоксического действия синтезированных НЧ клетки РМЖ MDA-MB-231 и MCF7 были предварительно обработаны НЧ перед рентгеновским облучением. Продукция активных форм кислорода (АФК) оценивалась с использованием 2',7'-дихлорфлуоресцина диацетата DCFH-DA. Образование фокусов ключевых белков репарации двухцепочечных разрывов ДНК, γ H2AX и 53BP1, количественно определялось через 1 час и 24 часа после воздействия облучения в дозе 2 Гр. Жизнеспособность клеток измерялась через 48 часов после воздействия облучения в дозе 6 Гр.

Синтезированные НЧ Ag- β -CD, Au- β -CD и Au-Cit имели средний диаметр 14 ± 4 нм, 17 ± 5 нм и 22 ± 6 нм, соответственно, и демонстрировали благоприятную биосовместимость с эритроцитами и лимфоцитами человека. Активность АФК, индуцированная НЧ, увеличивалась только в клетках MDA-MB-231, но не в MCF7 после облучения в дозе 2 Гр. Анализ показал, что в клетках MCF7 наибольшее число фокусов γ H2AX и 53BP1 через 1 час после облучения индуцировали НЧ Au- β -CD, при этом все обработанные НЧ клетки демонстрировали увеличение числа фокусов через 24 часа после облучения по сравнению с контрольными клетками. Клетки MDA-MB-231, обработанные НЧ Ag- β -CD и Au-Cit демонстрировали наибольшее увеличение числа фокусов γ H2AX через 1 час и 24 часа после облучения. Остаточные фокусы 53BP1 наблюдались в этих клетках после обработки НЧ Ag- β -CD и Au-Cit через 24 часа после облучения. Обе клеточные линии показали снижение жизнеспособности после обработки НЧ по сравнению с необработанными облученными контролями. Результаты показывают, что как НЧ серебра, так и НЧ золота могут значительно повысить терапевтическую эффективность лучевой терапии при лечении РМЖ. Выраженные радиосенсибилизирующие эффекты, наблюдаемые с определенными формулами НЧ, подчеркивают их потенциал в качестве дополнительных агентов в протоколах лучевой терапии. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>).

КОСМОФИЗИЧЕСКИЕ И АЭРОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ПАНДЕМИЙ

М.В. Рагульская

Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн
им. Н.В. Пушкова РАН, г. Москва, Россия
e-mail: ra_mary@mail.ru

Резюме. Рассмотрены космофизические аспекты мутаций вирусов. Обсуждается системообразующая роль космической погоды и солнечной активности в динамике вирусных пандемий.

Ключевые слова: космическая погода и биосфера, разномасштабные солнечные циклы и вирусные эпидемии

COSMOPHYSICAL AND AERONOMIC ASPECTS OF VIRAL PANDEMICS

M.V. Ragulskaya

Pushkov Institute of Terrestrial Magnetism, Ionosphere and Radio Wave Propagation
of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
e-mail: ra_mary@mail.ru

Summary. Cosmophysical aspects of virus mutations are considered. The system impact of space weather and solar activity to the dynamics of viral pandemics is discussed.

Keywords: space weather and biosphere, multi-scale solar cycles and viral epidemics

Обсуждается синхронизирующая роль космогеофизических факторов в биосферных процессах [1]. Рассмотрен космофизический аспект мутаций вирусов, а также системообразующая роль космогеофизических факторов и солнечной активности в динамике вирусных пандемий [2]. Показано, что дополнительным предиктором глобальных изменений солнечной активности могут служить эпидемиологические процессы. Так, число вирусных пандемий в 19-21 веках утравивалось вблизи квази-столетнего минимума солнечной активности, а начало эпидемий кори развивается за год до наступления экстремумов 11-летнего солнечного цикла, по-видимому, из-за мутаций вируса кори под действием космических лучей. Качественные изменения динамики вирусных эпидемий происходят до существенных изменений в числах Вольфа, но после изменений долгосрочной динамики глобального магнитного поля Солнца. Максимум инфекционных заболеваний совпадает с 11-летним максимумом солнечной активности, а не с максимумом геомагнитной активности, отстающим от пика солнечной активности на 1-1,5 года [3].

Подчеркнута роль атмосферных процессов в перемещении вирусов в приповерхностных слоях Земли, в первичной локализации и интенсивности развития вирусных пандемий. Обсуждается неэффективность введения жестких локдаунов при вирусных пандемиях за счет беспрепятственного перемещения вирусов с воздушными массами на атмосферных высотах до 7- 10 км от поверхности Земли [4], и на расстояния до тысяч километров. Подчеркивается существенная роль галактических космических лучей в пандемиях глобального минимума солнечной активности [5-6]. Прогнозируется, что при ожидаемых низких следующих циклах солнечной активности вплоть до 2060 года, вирусные эпидемии будут происходить и в максимумах, и в минимумах солнечных 11-летних циклов, иметь выраженное геногеографическое распределение

интенсивности, и могут служить предикторами экстремумов разномасштабных циклов солнечной активности.

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН А. Ю. Розанову и В. Н. Снытникову за полезные обсуждения гипотезы динамики вирусов в атмосфере.

Литература

1. Обридко В. Н., Рагульская М.В., Храмова Е.Г., Раннее Солнце, физические условия на ранней Земле и происхождение жизни. Геомагнетизм и аэрономия. Т.58. №7, С. 871. 2018
2. Рагульская М.В. Циклы СА и парадоксы пандемии Covid-19. Геомагнетизм и аэрономия, 2023, т 63, №7, с 122, DOI: 10.1134/S0016793223070198
3. Рагульская М. В. Пандемия SARS-COV-2 как система «хищник-жертва»: биофизические, социальные и гелиофизические факторы развития локальных эпидемий. Биофизика. 2023. Т. 68. № 4. с. 780-788
4. Sesartic, U. Lohmann, T. Storelvmo. Modelling the impact of fungal spore ice nuclei on clouds and precipitation. Environ. Res. Lett. 8 (2013) 014029 DOI:10.1088/1748-9326/8/1/014029
5. Belisheva N, Lammer H, Biernar H, Vashenuyk E. The effect of cosmic rays on biological systems. ASST 8, 7-17 (2012).
6. Gromozova E. et al. Cosmic rays as bio-regulator of deep time terrestrial ecosystems // Sun and Geosphere. Т. 7. V.2. P. 117-120. 2012

ОТДАЛЕННЫЕ НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НЕЙТРОНАМИ В НИЗКИХ ДОЗАХ

*А.В. Родина, О.В. Высоцкая, А.С. Жирник, О.Д. Смирнова, И.В. Чешигин,
Е.Ю. Москалева*

НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия
e-mail: Rodina_AV@nrcki.ru

Резюме. Через 2 мес после облучения нейтронами в низких дозах оценивали состояние гиппокампа и памяти у мышей SPF категории и конвенционального (CV) содержания. Совокупность изменений количества микроглии, астроцитов, кластеров PSD-95 и экспрессии цитокинов свидетельствовали о более высоком уровне нейровоспаления и сопровождалась нарушением распознавания у облученных CV мышей. Показано, что условия содержания влияют на степень нейровоспаления и развитие когнитивных нарушений после облучения нейтронами.

Ключевые слова: нейтроны, когнитивные нарушения, нейровоспаление, нейрогенез, низкие дозы

NEUROPATHOLOGICAL AND COGNITIVE DISORDERS IN MICE AFTER PROLONGED LOW-DOSE NEUTRON IRRADIATION

*A.V. Rodina, O.V. Vysotskaya, A.S. Zhirnik, O.D. Smirnova, I.V. Cheshigin,
E.Yu. Moskaleva*

NRC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia
e-mail: Rodina_AV@nrcki.ru

Summary. We assessed the hippocampus and memory state of mice housed in SPF and conventional (CV) conditions 2 months after low-dose neutron irradiation. CV mice had more pronounced neuroinflammation and recognition memory deficit than SPF mice, as evidenced by alterations in number of microglial cells, astrocytes, PSD-95 puncta and cytokine expression. Results indicate that housing conditions affect the neuroinflammation level and cognitive impairment progression after neutron irradiation.

Keywords: neutrons, cognitive impairments, neuroinflammation, neurogenesis, low doses

Антропогенными источниками нейтронного излучения являются промышленные, медицинские и исследовательские ядерные реакторы и генераторы нейтронов, заводы по переработке радиоактивных отходов и ядерные взрывы. При дальних космических полетах облучение вторичными нейтронами рассматривается как значительный фактор риска появления нарушений в функциях ЦНС, что свидетельствует о необходимости изучения влияния пролонгированного облучения нейтронами в низких и умеренных дозах на состояние головного мозга и когнитивных функций. Отдаленные последствия воздействия пролонгированного облучения нейтронами в малых дозах на головной мозг остаются мало изученной проблемой.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния пролонгированного облучения мышей нейтронами в дозах 0,05 и 0,5 Гр на состояние нейрогенеза и структуру синапсов, количество клеток микроглии и астроцитов, параметры нейровоспаления в гиппокампе и показатели, отражающие состояние когнитивных функций через 2 мес после окончания облучения. При этом мы проводили сравнительную оценку влияния облучения нейтронами в низких дозах на животных,

находившихся с рождения в нестерильных (мышь конвенционального содержания, CV) и апатогенных (мышь SPF-категории) условиях перед воздействием.

Облучение мышей C57Bl/6 быстрыми нейтронами с сопутствующим γ -излучением проводили на установке «ОР-М» НИЦ «Курчатовский институт» с использованием нескольких Pu-Be радионуклидных источников, расположенных соответствующим образом в пространстве, при котором было смоделировано поле нейтронов и гамма-квантов в клетке с животными, близкое к равномерному. Энергетические спектры плотности потока быстрых нейтронов и γ -квантов для оценки поглощенной дозы измерены с помощью цифрового спектрометра-дозиметра нейтронов и γ -квантов SDMF-1206PRO.DB(DT) (ООО «Центр АЦП», Россия), являющегося составной частью радиометрического комплекса установки «ОР-М» НИЦ «Курчатовский институт». Энергетический диапазон быстрых нейтронов составлял от 0,1 до 11 МэВ со средней энергией нейтронов $\sim 5,1$ МэВ, а γ -квантов - от 0,1 до 4,43 МэВ с основной моно-линией 4,43 МэВ. В контрольной точке на расстоянии 20 см от источников, соответствующей центру клетки с животными, суммарная мощность поглощенной дозы нейтронов и γ -квантов с энергией выше 0,1 МэВ составляла $2,13 \times 10^{-3}$ Гр/ч (51,12 мГр/сут). При оценке биологических эффектов приводится величина суммарной поглощенной дозы, в которой на нейтроны приходится 75%.

Для иммуногистохимического анализа содержания микроглии, астроцитов, прогениторных клеток-предшественников нейронов и белка постсинаптической плотности PSD-95 в гиппокампе головной мозг животных извлекали после транскардиальной перфузии и готовили парасагиттальные срезы мозга толщиной 50 мкм на вибраторе Leica VT1200S. Астроциты окрашивали антителами к GFAP, микроглию – к Iba-1, области синапсов в нейронах – к PSD-95, нейральные прогениторные клетки-предшественники – к DCX. Срезы оцифровывали с помощью конфокального микроскопа FluoView 10i («Olympus», Япония). Для обработки и анализа изображений срезов мозга использовали программный пакет Imaris 7.4.2. Деконволюцию изображений и их анализ проводили с помощью ImageJ. Уровень экспрессии генов цитокинов определяли методом ОТ-ПЦР. Когнитивные функции исследовали с помощью тестов «Распознавание нового объекта» и «Водный лабиринт Морриса» (BJM). Стратегии поиска платформы в тесте BJM определяли с помощью программы Pathfinder (Лаборатория Джейсона Снайдера, Ванкувер, Канада) [4]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ OriginPro 9.1 и GraphPad Prism 8.4.3. Для сравнения восьми стратегий пространственного поиска между группами был проведен Chi-square анализ. Статистически значимыми считали результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

При анализе срезов мозга, количество DCX-положительных прогениторных клеток-предшественников нейронов в зубчатой извилине гиппокампа контрольных и облученных мышей достоверно не различалось ни у CV, ни у SPF животных. Повышение кластеров PSD-95 в нейронах молекулярного слоя области CA1 гиппокампа обнаружено только у CV мышей, облученных в дозе 0,05 Гр. Значимое по сравнению с контролем увеличение количества клеток микроглии в гиппокампе CV мышей регистрировалось при обеих дозах, а астроцитов – только при дозе 0,05 Гр. У SPF мышей количество клеток микроглии и астроцитов повышалось только у животных, облученных в дозе 0,5 Гр. У всех облученных мышей регистрировалось повышение экспрессии провоспалительных цитокинов *TNFA* и *IL-1 β* , а у CV мышей – снижение противовоспалительного фактора *TGF β* при дозе 0,5 Гр. Обнаруженные изменения свидетельствуют о развитии нейровоспаления в отдаленный период после облучения в обеих дозах у CV и SPF животных. Совокупность этих изменений свидетельствует о более высоком уровне нейровоспаления у облученных CV мышей, чем у SPF мышей.

У мышей обеих групп не обнаружено нарушений способности к обучению в тесте ВЛМ. Результаты анализа пространственной памяти в тесте со скрытой платформой, проводимом через 24 часа после окончания обучения, показали, что в обеих группах время достижения платформы, а также доля времени в «целевом» квадранте бассейна не различались у контрольных и облученных животных. В связи с тем, что обнаруженные изменения в уровне маркеров нейровоспаления и кластеров PSD-95 в гиппокампе свидетельствуют о возможности развития когнитивных нарушений, у исследуемых групп мышей был проведен анализ стратегий поиска платформы. Все SPF и CV животные в течение первого дня обучения использовали преимущественно стратегию «случайного поиска». Различие между CV и SPF животными со 2 дня обучения наиболее ярко проявилось в использовании CV животными в основном гиппокамп-зависимой стратегии «непрямой поиск», а SPF животными – более эффективной стратегии «сфокусированный поиск». В то же время, SPF мыши, в отличие от CV животных, во время обучения не использовали наиболее эффективную гиппокамп-зависимую стратегию «прямой путь» за исключением дня 3, когда вклад этой стратегии составил 1,4%. При проведении теста со скрытой платформой стратегию поиска «прямой путь» контрольные и CV мыши, облученные в дозе 0,5 Гр, использовали чаще (17%), чем животные, облученные в дозе 0,05 Гр (8%) ($p < 0,05$). SPF мыши в тесте преимущественно использовали гиппокамп-зависимую стратегию «непрямой поиск» и гиппокамп-независимую стратегию «случайный поиск» (контроль: 46%, 0,05 Гр: 25% ($p = 0,046$), 0,5 Гр: 50%). Несмотря на обнаруженные различия в выборе стратегий у контрольных и облученных животных в обеих группах, только у SPF животных, облученных в дозе 0,5 Гр, было показано значимое временное снижение когнитивного показателя на 4 день обучения.

Таким образом, изучение стандартных показателей ВЛМ показало, что долговременная память не нарушена у мышей обеих групп. Однако при анализе стратегий, с помощью которых животные решают пространственную задачу, были обнаружены нарушения пространственной навигации у CV мышей, облученных в дозе 0,05 Гр, и у SPF мышей – в дозе 0,5 Гр. При этом выявленные нарушения коррелировали с показателями пострадиационного нейровоспаления в гиппокампе.

При исследовании эпизодической памяти тесте «Распознавание нового объекта» снижение индекса распознавания обнаружено только у CV мышей при обеих дозах.

Обнаруженные молекулярно-клеточные нарушения свидетельствуют о развитии нейровоспаления, приводящего к нарушению процессов синаптической стабильности и функционирования эпизодической памяти в отдаленный период после пролонгированного облучения нейтронами даже в низких дозах. Важно подчеркнуть, что содержание животных в апатогенных условиях до воздействия повышало их устойчивость к развитию нейровоспаления, формированию когнитивных нарушений, определяющих выбор эффективных пространственных стратегий в тесте ВЛМ и способность к распознаванию нового объекта через 2 мес после облучения нейтронами в низких дозах.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

1. Cooke, M. B., O'Leary, T. P., Harris, P., Ma, R., Brown, R. E., Snyder, J. S. (2019). Pathfinder: open source software for analyzing spatial navigation search strategies. F1000Res, 8, 1521.

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ СОВЕТА ПО АСТРОБИОЛОГИИ РАН

А.Ю. Розанов

Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, 141980, Россия
Палеонтологический институт им. А.А. Борисяка РАН, г. Москва, 117647, Россия
Государственный университет «Дубна», г. Дубна, Московская обл., 11980, Россия
Научный совет РАН по астробиологии, г. Москва, 199991, Россия
e-mail: aroza@paleo.ru

Резюме. Приведены основные вехи становления астробиологии как научной дисциплины. Обсуждены недостатки более ранних представлений о возникновении жизни на Земле. Рассмотрены некоторые вопросы современного состояния и перспектив астробиологии.

Ключевые слова: история развития и перспективы астробиологии, бактериальная палеонтология, микрофоссилии, автокомбинаторика.

OPENING REMARKS BY THE CHAIRMAN OF THE RAS COUNCIL ON ASTROBIOLOGY

A.Yu. Rozanov

Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, 141980, Russia
Borissiak Paleontological Institute RAS, Moscow, 117647, Russia
Dubna State University, Dubna, 141980, Russia
RAS Scientific Council on Astrobiology, Moscow, 199991, Russia
e-mail: aroza@paleo.ru

Summary. The main milestones in the development of astrobiology as a scientific discipline are presented. Shortcomings of earlier concepts of the origin of life on Earth are discussed. Certain aspects of the current state and prospects of astrobiology are considered.

Keywords: history and prospects of astrobiology, bacterial paleontology, microfossils, self-organization combinatorics (autocombinatorics)

Термин астробиология появился довольно давно, но начало астробиологии как науки я бы отнес к публикации академика Г.А. Тихого к его публикации монографии «Астробиология» (1953), хотя первые выводы, которые он сделал в отношении Марса были не верны. Реальное же начало следует отнести к середине прошлого столетия, когда появились работы Б. Надя, Дж. Клауса, Б.В. Тимофеева, Г. Пфлюга. Однако, становление астробиологии было омрачено из-за агрессивной позиции американских астрономов. Следствием чего, занятие астробиологией и, в особенности, изучением метеоритов стало считаться неприличным занятием, что перекочевало из Америки и в Россию. Резкое изменение в отношении к астробиологии произошло после публикации Р. Гувера и группы российских специалистов данных по метеориту Мурчисон (Hoover, 1997; Жмур и др. 1997) и публикации группы Д. Маккея по метеориту Аллан Хиллс 84001 (McKay et al., 1996), который считался марсианским. Однако и этот период сопровождался многочисленными негативными высказываниями. Значительные позитивные сдвиги произошли с развитием бактериальной палеонтологии, что привело к существенной переоценке уровня организации ископаемых организмов в архейских и протерозойских отложениях. Очень скоро стало ясно, что многие соображения М. Шидловского, В. Шопфа и российских ученых об уровне организации древнейших ископаемых на Земле оказались справедливы. В результате чего мы столкнулись с тем, что в самом раннем архее уже присутствовали на Земле протисты и эвкариоты. В результате чего, описанные

в метеоритах фоссилизированные остатки организмов определили изменение в наших представлениях в пользу о происхождении жизни значительно раньше появления Земли. Более того приходится склоняться что концепция панспермии в трактовке В.И. Вернадского оказывается наиболее правдоподобной, поскольку он полагал что жизнь — это естественная постоянная часть организации материи. В этой же связи следует вспомнить, что авторы книги “Проблемы происхождения жизни” (2009) на первом же заседании авторов договорились о том, что не будут определять, что такое “жизнь”, а будут заниматься историей ее развития от Большого Взрыва до настоящего времени. Серьезным вкладом в понимание этого процесса стало изучение роли каталитических процессов. Совокупность всех перечисленных результатов привела к представлениям об автокомбинаторике как к основному процессу развития материи так же, как и основному процессу развития Жизни.

В заключительной части доклада остановлюсь на процессе легализации астробиологии как самостоятельной дисциплины.

Литература

1. Тихов Г.А. Астробиология. М.: Молодая гвардия. 1953. 79
2. Hoover R.B. Meteorites, microfossils, and exobiology // Instruments, methods, and missions for the investigation of extraterrestrial microorganisms. Proc. SPIE. 1997. V. 3111. P. 115–136. DOI: 10.1117/12.278766
3. Жмур С.И., Розанов А.Ю., Горленко В.М. Следы древнейшей жизни в космических телах Солнечной системы // Природа. 1997. Т. 8. С. 3–10.
4. McKay D.S., Gibson Jr. E.K., Thomas-Keppta K.L., Vali H., Romanek C.S., Clemett S.J., Chillier X.D.F., Maechling C.R., Zare R.N. Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 // Science. 1996. V. 273. № 5277. P. 924–930. DOI: 10.1126/science.273.5277.924
5. Акад. Григорьев А.И. (ред.), акад. Добрецов Н.Л. (ред.), акад. Заварзин Г.А. (ред.), Лопатин А.В. (ред.), акад. Розанов А.Ю. (ред.), Снытников В.Н. (ред.), акад. Спирин А.С. (ред.) Проблемы происхождения жизни. М.: ПИН РАН. 2009. 257 С.

ПАНЦИРНЫЕ АМЕБЫ В НИЖНЕПРОТЕРОЗОЙСКИХ ГНЕЙСАХ

В.В. Саратов

Государственный университет «Дубна», г. Дубна Московской обл., Россия
e-mail: mcvask@mail.ru

Резюме. В докладе описаны обнаруженные в нижнепротерозойских гнейсах панцирные амёбы, представлены результаты проведенного микроанализа их раковин и окружающей поверхности образцов, в результате которого установлено, что найденные микрофоссилии не являются загрязнением и их фоссилизация происходила одновременно с окружающей породой.

Ключевые слова: Панцирные амёбы, химический анализ, предел невосприимчивости к деформации.

TESTATE AMOEBAS IN PALEOPROTEROZOIC GNEISSES

V.V. Saratova

State University "Dubna", Dubna, Moscow Region, Russia
e-mail: mcvask@mail.ru

Summary. The report describes the testate amoebas found in Paleoproterozoic gneisses, and presents the results of the microanalysis of their shells and the surrounding surface of the samples, which showed that the found microfossils are not a contamination and their fossilization occurred simultaneously with the surrounding terrain.

Keywords: Armored amoebas, chemical analysis, limit of resistance to deformation.

С помощью сканирующей электронной микроскопии были найдены панцирные амёбы в образцах нижнепротерозойского гнейса (Восточный Саян). Образцы предоставлены А.Б. Котовым из ИГГД РАН (г. Санкт-Петербург). Сильно Метоморфизованные породы мало изучены с точки зрения бактериальной палеонтологии. Образцы нажнепротерозойских гнейсов были исследованы, в результате чего в них были найдены микрофоссилии, сохранившие свою морфологию.

Чтобы исключить возможность занесения современных микроорганизмов и доказать индигенность найденных микрофоссилий для данной породы, исследовались свежие внутренние сколы, был проведён химический анализ, в ходе которого выяснилось, что состав найденных микрофоссильных остатков не отличается от состава гликокаликса, что указывает на то, что их фоссилизация происходила одновременно. При пробоподготовке были соблюдены условия, в которых попадание засорений на образец маловероятно.

Были получены анализы элементного состава найденных амёб, гликокаликса, на котором они расположены, и породы образца. В ходе исследования выяснилось, что состав панцирных амёб практически идентичен составу минерализованного гликокаликса, в котором они были найдены, из чего можно сделать вывод, что минерализация происходила одновременно. Эти факторы говорят в пользу индигенности находок. Также на индигенность указывает наличие в составе некоторых из них редкоземельных элементов. Форма раковин, чешуек, апертуры, позволяет предположить, что обнаруженные амёбы относятся к роду *Euglypha*.

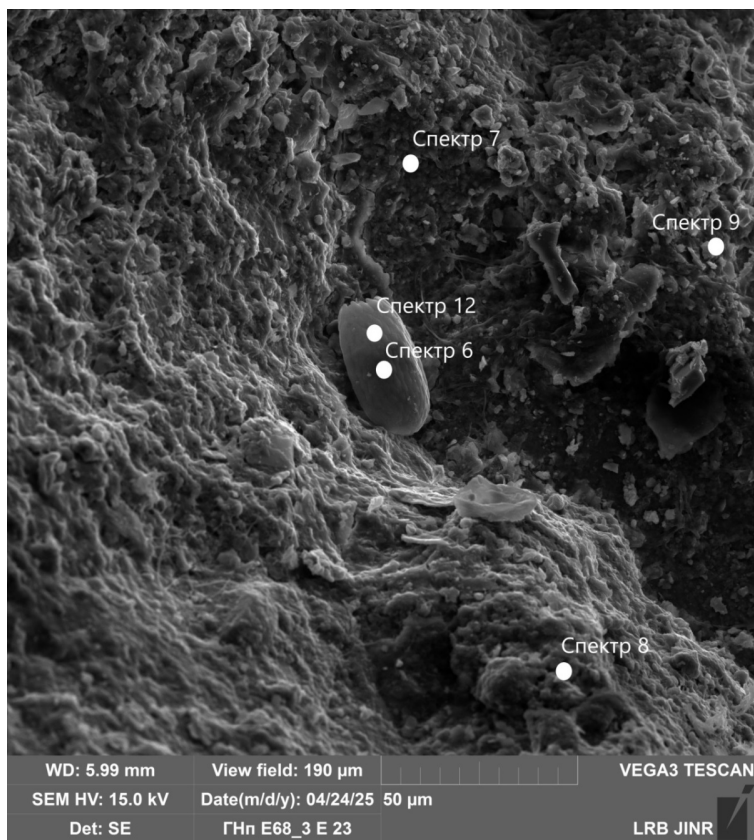
Размерность обнаруженных панцирных амёб десятки микрон, и их сохранность позволяет предположить, что достаточно малые объекты могут быть не подвержены разрушающему влиянию физических условий, при которых происходит формирование подобных пород. Это показывает, что высокометаморфизованные породы могут служить материалом для палеонтологических исследований.



Рис. 1. Панцирная амёба со сжатой раковиной, гликокаликс.



Рис. 2. Панцирная амёба с интактной раковиной, нити, гликокаликс.



Элемент %	Спектр 6		Спектр 7		Спектр 8		Спектр 9		Спектр 12	
	Вес.	Атом.	Вес.	Атом.	Вес.	Атом.	Вес.	Атом.	Вес.	Атом.
O	59.40	72.95	47.45	63.60	56.45	70.59	36.61	53.16	64.80	77.14
Na	0.92	0.78	0.46	0.43	1.10	0.96	0.31	0.32	0.76	0.63
Mg	1.08	0.87	1.45	1.28	1.28	1.05	1.19	1.14	0.86	0.68
Al	3.73	2.71	5.77	4.58	4.35	3.23	7.44	6.40	2.94	2.08
Si	25.65	17.94	29.02	22.16	27.83	19.82	31.10	25.73	24.18	16.40
P	2.85	1.81	0.86	0.59	0.89	0.57	0.66	0.49	1.35	0.83
S	-	-	0.17	0.11	-	-	0.39	0.28	0.22	0.13
Cl	0.43	0.24	0.48	0.29	0.48	0.27	0.39	0.26	0.36	0.20
K	3.12	1.57	5.61	3.08	1.31	0.67	15.81	9.40	1.81	0.88
Ca	1.44	0.71	4.74	2.54	3.92	1.96	3.03	1.75	1.27	0.60
Fe	1.10	0.39	3.13	1.20	0.45	0.19	2.23	0.93	1.20	0.41
Ba	0.29	0.04	0.85	0.13	1.95	0.70	0.83	0.14	0.24	0.03
Сумма:	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Таб. 1. Анализ панцирной амёбы с интактной раковиной, гликокаликса.

ВОЗДЕЙСТВИЕ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА НА ДНК ХРОМАТИНА РАЗНОГО УРОВНЯ ОРГАНИЗАЦИИ

Н.П. Сирота¹, В.А. Пикалов², Е.Н. Смирнова¹

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушкино, Россия

²Институт физики высоких энергий имени А.А. Логанова Национального
исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия
e-mail: sirota@iteb.ru

Резюме. Провели оценку первичных структурных повреждений в ДНК, после облучения ускоренными ионами углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в узком пике Брэгга. Облучению подвергались как клетки, так и нуклеоиды этих же клеток. Было проведено изучение экспрессии мРНК ряда генов в клетках АКЭ и ЕМРТ, облученных *in vivo*. Облучение живых клеток приводило к достоверному повышению уровня повреждений в первичной структуре ДНК при всех исследованных дозах, по сравнению с облученными в тех же дозах нуклеоидами.

Ключевые слова: ускоренные ионы углерода, нуклеоиды, АКЭ, ЕМРТ, узкий пик Брэгга

EFFECT OF ACCELERATED CARBON IONS ON DNA CHROMATIN OF DIFFERENT LEVELS OF ORGANIZATION

N.P. Sirota¹, V.A. Pikalov², E.N. Smirnova¹

¹Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Pushchino, Russia

²A.A. Logunov National Research Center “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia
e-mail: sirota@iteb.ru

Summary. Primary structural damage in DNA was assessed after irradiation with accelerated carbon ions with energy of 450 MeV/nucleon in a narrow Bragg peak. Both cells and nucleotides of the same cells were exposed to radiation. The mRNA expression of a number of genes in AKE and EMPT cells irradiated *in vivo* was studied. Irradiation of living cells led to a significant increase in the level of damage in the primary DNA structure at all doses studied, compared with nucleotides irradiated at the same doses.

Keywords: accelerated carbon ions, nucleotides, AEC, EMPT, narrow Bragg peak

Основной мишенью при действии излучений на клетки является молекула ядерной ДНК. ДНК-повреждающие эффекты можно оценивать различными методами. В связи с особенностями физического взаимодействия ускоренных ионов с биологическими объектами и технической спецификой ускорителей, существует необходимость адаптации хорошо известных и более современных молекулярных методов для определения повреждений ДНК при действии ускоренных тяжелых частиц. Ускоренные ионы рассматриваются в мире как перспективный метод для радиотерапии онкологических заболеваний. В России на базе ускорительных научных центров созданы экспериментальные установки для проведения тестовых испытаний. Одна из них «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» в г. Протвино на базе НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ. Эта установка предназначена для исследований на ускоренных ионах углерода в диапазоне энергий 150-450 МэВ/нуклон. В исследованиях противоопухолевого действия ионов углерода изучается четыре режима облучения: до и после пика Брэгга (пБ), а также в узком и модифицированном (расширенном) пБ. С нашей точки зрения, для целей ионной радиотерапии наиболее перспективным является использование узкого пБ, который обладает по сравнению с расширенным пиком

большей линейной потерей энергии, что может обуславливать более высокую биологическую эффективность. В узком пБ происходит максимальная потеря энергии ускоренными ионами углерода, и самое важное – ширина пБ не превышает 2 мм, что позволяет облучать малоразмерные мишени. Размер мишени ставит вопрос о позиционировании узкого пБ на мишени, т.е. вопрос не столько о позиционировании пика, сколько о последующем анализе биологического объекта, подвергнутого радиационному воздействию. Для этого необходимо знать насколько точно мы попадаем в узкий пБ в мишень.

Поэтому первоначально мы провели эксперименты с препаратами, содержащими в точно известном нам месте биологический материал (клетки или их нуклеоиды). Для контроля нахождения узкого пБ мы предварительно измеряли всю кривую Брэгга с помощью прецизионной системы перемещения и в дальнейшем располагали облучаемые образцы в пБ, используя полученные координаты.

Измерение дозы при облучении проводилось с помощью плоскопараллельной ионизационной камеры, откалиброванной по показаниям клинического дозиметра UNIDOS webline (PTW Freiburg, Германия) с ионизационной камерой Farmer 30013.

Целью работы было провести сравнительное исследование ответа ДНК клеток и их нуклеоидов на воздействие ускоренных ионов углерода в узком пике Брэгга при одновременном облучении. Важно подчеркнуть, что облучению в одном и том же сеансе подвергались как препараты для исследований методом Comet assay, так и клетки асцитной карциномы Эрлиха и ЕМРТ, используемые для выделения тотальной РНК с последующей оценкой уровней экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени. Препараты для исследований методом Comet assay готовились в двух вариантах: клетки на препаратах первой группы подвергались процедуре лизиса немедленно после приготовления препаратов и хранились до момента облучения согласно разработанной нами процедуре; вторая группа препаратов представляла собой живые клетки, иммобилизованные в легкоплавкую агарозу. Эти препараты готовили в день облучения, помещали в среду RPMI1640 и хранили в ней до момента облучения ионами углерода. Для одновременного облучения препаратов из обеих групп мы разработали и изготовили специальные держатели, которые полностью вписывались в поле облучения. Равномерное поле облучения формировалось электромагнитной воблер системой. Однородность поля контролировалась мозаичной ионизационной камерой во время облучения и дозиметрической плёнкой ЕВТ-3, помещаемой в месте размещения препаратов перед началом облучений. Размер равномерного поля представлял собой круг диаметром 6 см. Равномерность облучения в пределах всего поля составляла не хуже 95%. В верхнем ряду держателя располагали 4 препарата с нуклеоидами, а в нижнем ряду находились 4 препарата с живыми опухолевыми клетками. Сформированный таким образом объект помещали в кессон водного фантома с прецизионной 3D-системой перемещения.

В узком пБ была выполнена серия облучений дозами 2, 4 и 8 Гр. Измерение дозы при облучении проводилось с помощью плоскопараллельной ионизационной камеры, откалиброванной по показаниям клинического дозиметра UNIDOS webline (PTW Freiburg, Германия) с ионизационной камерой Farmer 30013.

В результате проведенных исследований было обнаружено, что первичные ДНК-повреждения более сильно выражены при облучении живых клеток по сравнению с реакцией в нуклеоидах тех же клеток. Интересно отметить, что на препаратах с нуклеоидами, облученными аналогичными дозами рентгеновского излучения, с увеличением дозы не регистрировалось достоверного превышения уровня %TDNA (содержание ДНК в хвосте кометы, которое характеризует степень повреждения), по сравнению с облучением ускоренными ионами углерода. Полученные результаты,

возможно, отражают специфику действия ионов углерода на ДНК клетки, поскольку известно, что при действии ускоренных частиц образуются сложные кластерные повреждения ДНК, по структуре отличающиеся от таковых при действии фотонного излучения. Облучение живых клеток приводило к достоверному повышению уровня повреждений в первичной структуре ДНК при всех исследованных дозах. Мы полагаем, что это различие связано с функционированием внутриклеточных систем контроля целостности структуры ДНК. Облучение ускоренными ионами углерода осадка клеток под раствором жидкости (в эппендорфах) сопровождается уменьшением количества экстрагируемой тотальной РНК с увеличением дозы облучения. Этот эффект наблюдается как для клеток ЕМРТ так и для АКЕ. Для того чтобы оценить влияние облучения на экспрессию интересующих нас генов мы провели синтез кДНК для всех полученных образцов тотальной РНК. Количество РНК используемое в реакции было порядка 1-2 мкг

Количество кДНК синтезированной на общей РНК для гена *gapdh* не различается для всех исследованных образцов ($St = 17,7 \pm 0,6$), за исключением образца №4. В этом образце значение St отличается на целый цикл ($St = 18,7$). Из чего можно сделать вывод, что количество кДНК присутствующее в этом образце в два раза меньше чем в других исследованных образцах. Количество кДНК синтезированной на тотальной мРНК для генов *baх* и *cdk1a* сопоставимо между собой ($St = 25,8 \pm 0,7$ и $26 \pm 0,4$) и не изменяется с дозой облучения в клетках Емрт. Аналогичный вывод можно сделать и для клеток АКЕ. Экспрессия гена *bbs3* существенно снижена в обоих типах клеток ($St = 30,5 \pm 0,5$). Эффекта облучения на экспрессию мРНК этого гена также не наблюдается.

Гос.задание № 075-00223-25-03

ПЛАНИРУЕМАЯ МИССИЯ НА ВЕНЕРУ – ПОИСК ПРИЗНАКОВ ЖИЗНИ

В.Н. Снытников¹, Л.М. Зеленый²

¹Институт катализа им. Г.К.Борескова СО РАН, г. Новосибирск, Россия

²Институт космических исследований РАН, г. Москва, Россия

e-mail: valsnyt56@yandex.ru

Резюме. Запуск миссии «Венеры-Д» должен подтвердить полученные ранее и дать новые знания о Венере. Основная задача новой миссии состоит в том, чтобы ответить на вопрос, есть ли жизнь на Венере? В докладе кратко рассмотрена планируемая миссия «Венера-Д» и возможные основы гипотетической жизни на поверхности Венеры.

Ключевые слова: Венера, миссия «Венеры-Д», гипотетическая жизнь

PLANNED MISSION TO VENUS - SEARCH FOR SIGNS OF LIFE

V.N. Snytnikov¹, L.M. Zelenyi²

¹Borckov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk, Russia

²Space Research Institute RAS, Moscow, Russia

e-mail: valsnyt56@yandex.ru

Summary. The launch of the Venera-D mission should confirm previously obtained and provide new knowledge about Venus. The main task of the new mission is to answer the question: is there life on Venus? The report briefly reviews the planned Venera-D mission and the possible foundations of hypothetical life on the surface of Venus.

Keywords: Venus, Venera-D mission, hypothetical life

Запуск миссии «Венеры-Д» должен подтвердить полученные ранее и дать новые знания о Венере. Прорабатывается вариант из двух аппаратов, каждый из которых будет состоять из орбитального и посадочного модулей вместе с двумя аэростатами. Полет к Венере намечен на 2030-е гг. Основная задача новой миссии состоит в том, чтобы ответить на вопрос, есть ли жизнь на Венере?

Геологическая эволюция Венеры шла своим путем в отличие от Земли после их формирования в протопланетном диске и потери первичной водородно-гелиевой атмосферы. Более массивная Земля со своей магнитосферой, получая меньший поток солнечной радиации и обтекаемая солнечным ветром, сохранила большой объем воды. Появление жидкой воды на поверхности Земли привело к растворению в ней углекислого газа и к его связыванию с выпадением карбонатов, которые сформировали осадочные породы. Бактериальная жизнь разлагала воду в фотосинтезе и создала кислородную компоненту земной азотной атмосферы. Менее массивная Венера получала значительно больший поток солнечной энергии. Она потеряла основное количество воды и сформировала атмосферу из CO₂ и азота с давлением на поверхности более 90 атм и температурой свыше 470 °C. Тем не менее, по гипотезе Карла Сагана не исключено существование бактериальной жизни в венерианских облаках. Советские миссии «Венер» в телевизионных передачах с поверхности Венеры обнаружили объекты, наличие которых поставило вопросы о возможности существования венерианской жизни. Проведенный анализ имеющихся данных по составу пород на поверхности Венеры, составу ее атмосферы и данных по каталитическим химическим процессам позволил выдвинуть ряд гипотез по возможным основам гипотетической жизни на поверхности Венеры. В докладе также будут кратко рассмотрены основные характеристики планируемой миссии «Венера-Д».

ПОДХОДЫ К ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧНОМУ ПЛАНИРОВАНИЮ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Н. Соловьев, Я.В. Кизилова, С.Н. Корякин

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Обнинск, Россия
e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

Резюме: Нейтронозахватная терапия является комбинированной технологией лучевого воздействия, на которую снова возлагают большие надежды. В этой связи особый интерес открывается и в связи с бурным развитием информационных технологий. В докладе будут представлены собственные программно-рассчитанные реализации планов нейтронозахватной терапии на базе ранее разработанных средств, а также анализ дозных полей, в том числе с учётом формализма МАГАТЭ по определению биологических (изоэффективных) доз.

Ключевые слова: нейтронозахватная терапия; планирование лучевой терапии; программно-аппаратный комплекс; изоэффективная доза; относительная биологическая эффективность.

ADVANCES IN PATIENT-SPECIFIC NEUTRON CAPTURE THERAPY PLANNING

A.N. Solov'ev, Ya.V. Kizilova, S.N. Koryakin

A. Tsyb MRRС, Obninsk, Russia
e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

Abstract: Neutron capture therapy is a combined radiation treatment modality that is once again attracting considerable interest. In this context, particular attention is also warranted due to the rapid advancement of information technologies. The presentation will introduce in-house software-based implementations of neutron capture therapy treatment plans developed on the basis of previously established tools, as well as an analysis of dose distributions, including within the framework of the IAEA formalism for determining biological (isoeffective) doses.

Keywords: neutron capture therapy; treatment planning; hardware-software solution; isoeffective dose; relative biological effectiveness.

Нейтронозахватная терапия (НЗТ) – это метод бинарного действия, при котором эффективно используется сочетание двух аспектов: терапевтической агент, предназначенный для функционального накопления в облучаемом объеме, а также внешний источник тепловых или эпитепловых нейтронов. Показано [1], что в результате возникают локальные плотнoионизирующие события от частиц с коротким пробегом, которые крайне эффективно разрушают ДНК опухолевых клеток и приводят к их гибели, что, в конечном итоге, и является целью терапии. Биологический эффект смешанного поля складывается из нескольких компонент с различной относительной биологической эффективностью: продуктов реакции захвата на ^{10}B , протонов отдачи, быстрых нейтронов и фотонной составляющей. Корректный расчёт изоэффективной дозы в единицах Гр (ИзоЕ) по актуальному формализму МАГАТЭ [1] требует пациент-ориентированного моделирования на реальных геометриях, унифицированного переноса фазовых пространств источника и верификации дозовых характеристик в клинических критериях качества планов.

Цель работы – апробация пациент-ориентированной технологии расчёта биологических доз НЗТ на базе действующей системы планирования установки дистанционной нейтронной терапии [2] NGPlan с интеграцией фазовых пространств, их верификацией и применением к анонимизированным данным пациентов для получения

клинически интерпретируемых показателей в терминах физически поглощённой и изотопически эффективных (Гр (ИзоЕ)) доз. Формирование фазового пространства источника выполнено средствами MCNP/MCNPX на базе модели реактора МАРС [3], а дальнейшее моделирование транспорта излучения, включая упругие и неупругие ядерные взаимодействия, и компоненты поглощённой дозы – в составе специализированного программно-аппаратного комплекса [4] собственной разработки. В качестве материала для ретроспективного исследования использовались анонимизированные случайно отобранные снимки компьютерной томографии (КТ) в формате DICOM, получаемые на стадии предлучевой подготовки из числа пациентов, прошедших ранее (в период 2021–2023) курс протонной лучевой терапии на КПП «Прометеус», г. Обнинск. Для задания материального состава использовались конкретные значения ткани МКРЕ с добавлением ^{11}B в обогащении 99% в различных концентрациях в зависимости от выбранного опухолевого объёма (большой опухолевый объём, GTV – 65 ppm; клинический объём мишени (при наличии) – 35 ppm; планируемый объём мишени – 16 ppm), с предусмотренным наличием определённой доли препарата в здоровом мозге пациента (10 ppm). Пересчёт в единицы Гр (ИзоЕ) выполнялся также для выбранных типовых коэффициентов относительной биологической эффективности (RBE, в т.ч. $\text{RBE}_\text{H} = 3.2$; $\text{RBE}_\text{N} = 3.2$; $\text{RBE}_\gamma = 1.0$) и биологической эффективности соединения (CBE = 3.8). Сценарий динамического во времени изменения концентраций не рассматривался. В составе программного обеспечения [4] как улучшение системы планирования для [2] реализованы динамически-подгружаемые компоненты расширения с целью создания подобных планов в рутинном режиме. В качестве оценки эффективности терапии были использованы отдельные метрики гистограммы дозы-объём (DVH), в том числе околominiмальная и околomаксимальная дозы, согласно формализму МАГАТЭ [1]. Целевым значением граничной дозы являлось непревышение среднего (арифметического) значения в здоровом мозге в 6 Гр. Всего в исследование было включено 20 пациентов различных случайно отобранных этиологий опухолевого заболевания.

В результате выполненного на настоящий момент исследования, построены и проанализированы планы НЗТ, выполненные в максимально реалистичных сценариях применения метода. В рамках принятых допущений около-максимальная доза D_2 в большом опухолевом объёме (GTV) составила 100 Гр (ИзоЕ) (диапазон 72.7 – 125.3 Гр (ИзоЕ)), при этом околomаксимальная нагрузка на здоровый мозг ни в одном из случаев не превысила 40 Гр (ИзоЕ) (диапазон – 34.17 – 40.80 Гр (ИзоЕ)).

Ключевым результатом исследования является компоновка разнородного программного обеспечения, которое обеспечивает возможность сопоставления НЗТ с альтернативными схемами лучевой терапии, в том числе по медицинским показателям. Это создаёт существенный задел для автоматизации построения безопасных планов и исследования дополнительных сценариев, например, динамического подведения доз с учётом негомогенного или неравномерного во времени накопления препарата в опухоли, возможной ротации пациента в процессе терапии. Применённые схемы, реализованные на языках программирования высокого уровня, позволяют далее интегрировать в подобную систему не только модели и фазовые пространства реакторных средств генерации нейтронных потоков, а, например, получать выходные данные по спектральным характеристикам более актуальных на настоящий момент ускорителей, например, описанных в [5]. Нельзя не отметить, что и подходы к определению биологической эффективности, содержащиеся в рекомендациях МАГАТЭ [1], не являясь единственно возможными. В контексте использования быстрой нейтронной (соударной) терапии, были показаны [6] альтернативные подходы, при этом сам формализм МАГАТЭ, представленный в [1] не исключает аналогичные формулировки и

для БНЗТ, хотя, по-видимому, этот процесс будет более ресурсозатратным. Также, нельзя не упомянуть и важность дозиметрического и метрологического [7] обеспечения в подобных технологиях медицинского назначения

Таким образом, можно заключить, что планомерное технологическое развитие множества аспектов, начиная от создания терапевтических агентов и источников нейтронов, и заканчивая программно-техническими решениями планирования, позволяет отвечать на вызовы, которые ставятся медицинским сообществом.

1. International Atomic Energy Agency. Advances in boron neutron capture therapy / International Atomic Energy Agency. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2023. – 432 с.
2. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Корякин С.Н., Соловьёв А.Н., Сабуров В.О., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лобджанидзе Т.К., Марков Н.В., Железнов И.М., Юрков Д.И., Герасимчук О.А., Пресняков А.Ю., Зверев В.И., Смирнов В.П., Дистанционная нейтронная терапия: первый отечественный медицинский комплекс // Вестник Российской академии наук. 2024. Т. 94. № 1. С. 80-86
3. Кураченко Ю.А., Моисеенко Д.Н. МАРС и ТАПИРО: реакторы малой мощности для нейтронозахватной терапии // Ядерная энергетика. 2010. № 1. С. 153-163
4. Соловьёв А.Н., Кизилова Я.В., Казаков Е.И., Корякин С.Н. Комплекс программно-вычислительных средств моделирования терапевтических величин поглощённых доз в задачах лучевой терапии // Russian Technological Journal. 2025. Т. 13. № 4. С. 7-24
5. Азаркин М.Ю., Завестовская И.Н., Киракосян М.Р., Петруня Д.С., Касатов Д.А., Коновалова В.Д., Таскаев С.Ю. Оценка параметров нейтронного поля на установке VITA с помощью моделирования в Geant4 // Краткие сообщения по физике ФИАН. 2025. Т. 52. № 2. С. 48-57
6. Гордон К.Б., Сабуров В.О., Корякин С.Н., Гулидов И.А., Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В., Каприн А.Д., Соловьёв А.Н. Расчёт биологической эффективности протонной компоненты при нейтронном облучении 14.8 МэВ методами вычислительной биологии с использованием видеокарт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 2. С. 263-267
7. Бутенко А.В., Сыресин Е.М., Тютюнников С.И., Батяев В.Ф., Кулевой Т.В., Павлов К.В., Рогов В.И., Титаренко А.Ю., Титаренко Ю.Е., Берлянд А.В., Берлянд В.А., Соболевский Н.М., Бобровский Д.В., Чумаков А.И., Сабуров В.О., Соловьёв А.Н., Пешич М.П. Анализ проблем метрологического обеспечения испытательного стенда для проведения испытаний радиоэлектронных изделий на стойкость к воздействию тяжелых ионов высокой энергии // Письма в журнал Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2019. Т. 16. № 6 (225). С. 522-534

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ

С.С. Сорокина¹, Д.С. Громова^{1,2}, Н.Р. Попова¹

¹ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН), Пушкино, Россия

²ФГБОУ высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия
e-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.ru

Резюме. В эксперименте на самцах белых мышей линии BALB/c проведена оценка поведенческих и когнитивных способностей животных после однократного локального (краниального) или тотального облучения протонами в дозе 0.7 Гр через 1 мес после воздействия. Показано, что при разных режимах облучения наблюдаются изменения в поведении животных в тестах открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, тёмно-светлая камера и тесте на распознавание новых объектов. Кроме того, через 2 мес после воздействия методом ¹H ЯМР-спектроскопии определены меняющиеся метаболиты в образцах плазмы крови облучённых мышей относительно контрольной группы и в облучённых группах при сравнении разных режимов облучения. Полученные данные подчёркивают необходимость учёта влияния области локализации протонного излучения на когнитивные и поведенческие способности животных, а также важность оценки наблюдаемых изменений в разные сроки после воздействия.

Ключевые слова: малые дозы, протоны, космическая радиобиология, поведение, когнитивные способности, нейродефицит, мыши

EFFECT OF DIFFERENT PROTON RADIATION MODES ON BEHAVIORAL AND COGNITIVE ABILITIES OF MICE

S.S. Sorokina¹, D.S. Gromova^{1,2}, N.R. Popova¹

¹Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences (ITEB RAS), Pushchino, Russia

²Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia
e-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.ru

Summary. In the experiment on BALB/c male mice, the behavioral and cognitive abilities of the animals were assessed after a single local (cranial) or total proton irradiation at a dose of 0.7 Gy 1 month after exposure. It has been shown that under different irradiation regimes, changes in animal behavior in open field, elevated plus maze, dark-light chamber and novel object recognition test are observed. In addition, 2 months after exposure, changing metabolites were determined in blood plasma samples of irradiated mice relative to the control group and in the irradiated groups among themselves. The obtained data emphasize the need to take into account the effect of target localization during proton irradiation on the cognitive and behavioral abilities of animals, as well as the importance of assessing the observed changes at different times after exposure.

Keywords: low doses, protons, space radiobiology, behavior, cognitive abilities, neurodeficit, mice.

К настоящему времени в ряде исследований о влиянии космического излучения на ЦНС в диапазоне доз 0.05–0.6 Гр как в ранние, так и в отдалённые сроки после воздействия выявлены различные неврологические симптомы, включающие в себя нарушение способности распознавать и переключать внимание, дефицит

пространственной и эпизодической памяти, нарушение исполнительных функций и повышенную тревожность [1]. Кроме того, было показано, что некоторые поведенческие изменения могут наблюдаться в течение 12–15 месяцев после воздействия [2]. При этом отмечается, что воздействие радиации во время дальних космических полётов не будет ограничиваться определёнными областями тела, и, более того, имеются экспериментальные доказательства того, что тяжесть когнитивных нарушений от общего воздействия радиации выше, чем от воздействия краниальной области в той же дозе [3]. Однако в работе [4] при локальном облучении зубчатой извилины новорожденных мышей в дозе 1 Гр, в отличие от общего облучения всего тела в той же дозе, через 3 месяца после облучения отмечено изменение клеточной дифференцировки (снижение доли клеток BrdU+/NeuN+, увеличение доли клеток BrdU+/GFAP+) и некоторое ухудшение пространственной памяти у животных. Противоречивость подобных литературных данных подчёркивает необходимость в сравнительном исследовании влияния протонного излучения в диапазоне малых доз при тотальном и локальном воздействии, учитывая сложную динамику развития наблюдаемых нарушений ЦНС у облучённых животных.

Целью работы явилось сравнительное исследование влияния локального (краниального) и тотального протонного облучения в дозе 0.7 Гр на поведенческие и когнитивные способности мышей в ранние отдалённые сроки после воздействия (1-2 мес). Объектом исследования являлись 2х-месячные самцы мышей BALB/c (n=30, питомник «Столбовая», Россия). Облучение животных проводили сканирующим пучком протонов напролёт на комплексе протонной терапии «Прометеус» ФТЦ ФИАН (г. Протвино) в дозе 0.7 Гр с энергией протонов 200 МэВ. Областью облучения была голова или всё тело животного. Во время сеанса облучения животные подвергались внутривенной наркотизации с использованием комбинации препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) и «Ксила» (Interchemie, Нидерланды) в подобранном ранее соотношении 1:3 (20–40 мг/кг). До и после облучения животные содержались в виварии ИТЭБ РАН (г. Пушкино, Россия) отдельно по группам (n = 10) в поликарбонатных клетках с подстилом из опилок при температуре 22 ± 2 °С. Режим освещённости - 12ч / 12ч. Мыши имели свободный доступ к воде и полнорационному экструдированному корму для лабораторных животных (ООО «Провими», Россия). Необлучённые мыши содержались в тех же условиях и подвергались тем же манипуляциям, что и экспериментальные животные, при выключенной установке. В экспериментах следовали этическим нормам по работе с лабораторными животными по протоколу, утверждённому Комиссией по биоэтике и биологической безопасности ИТЭБ РАН (05/2024 от 18.03.2024). Все исследования с участием животных в ИТЭБ РАН осуществляются согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Через 1.5 мес после облучения для оценки общей активности и уровня тревожности, пространственного обучения, долговременной и кратковременной гиппокамп-зависимой памяти использовали тест «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, тёмно-светлая камера и тест на распознавание нового объекта (НПК Открытая Наука, Россия) по методикам, описанным нами ранее [5]. Полученные данные обрабатывались с помощью статистической программы SigmaPlot12.0. (Jandel Scientific, USA). По окончании тестирования у животных была отобрана и заморожена плазма крови для оценки изменений в составе метаболитов и их концентрации с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии (Bruker Avance III, 600 MHz, Германия). Для оценки разницы между группами по изменению концентрации метаболитов использовался многомерный статистический анализ – метод главных компонент.

Результаты проведённых экспериментов демонстрируют, что мышцы, totalmente облучённые протонным излучением в дозе 0.7 Гр, проявляют сниженную локомоторную активность в тесте открытое поле, при этом исследовательское поведение в центральных и пристеночных секторах установки у облучённых животных не отличается от контрольной группы. При проведении теста тёмно-светлая камера значимое отличие от контрольных животных так же наблюдается для группы totalmente облучённых мышей с преобладающим нахождением животных в светлом отсеке установки, но снижением показателя рисков (выглядываний). При этом, в приподнятом-крестообразном лабиринте локально (краниально) облучённые мышцы статистически значимо больше времени проводят в открытых рукавах установки. Отметим, что несмотря на отсутствие достоверных отличий в вышеупомянутых тестах, для второй облучённой группы, наблюдается схожая тенденция, указывая на общее снижение уровня тревожности у облучённых животных. Методом ЯМР-спектроскопии показано, что однократное облучение протонами влияет на концентрацию метаболитов в плазме периферической крови мышей. Методом главных компонент показано, что группы облучённых животных хорошо дифференцируются между собой, при этом контрольная группа рандомизирована по всей области графика. Применение ^1H ЯМР-спектроскопии в сочетании с многомерным статистическим анализом позволило различить метаболические профили экспериментальных групп, при этом ряд изменений при разном режиме облучения носит разнонаправленный характер. Обнаружено изменение в метаболических циклах, задействованных в аэробном гликолизе и цикле Кребса, а также являющихся биомаркерами окислительного стресса. Данные по ЯМР-метаболической получили спустя 2 мес после облучения, что указывает на перспективность данного диагностического подхода.

Таким образом, суммарно полученные данные указывают на то, что в ранние отдалённые сроки после однократного воздействия протонов в дозе 0.7 Гр мышши проявляют изменённую модель поведения и метаболические профили в образцах плазмы периферической крови, при этом характер выраженности изменений зависит от области облучения.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание № 075-00223-25-03, ИТЭБ РАН) в рамках коллаборации АРИАДНА на комплексе NICA (FFRS-2025-0002).

Список литературы:

1. R.A. Britten, J.S. Jewell, V.D. Duncan, M.M. Hadley, E. Macadat, A.E. Musto, C.L. Tessa. Impaired attentional set-shifting performance after exposure to 5 cGy of 600 MeV/n ^{28}Si particles. *Radiat. Res.* 2018. Vol. 189. № 3. P. 273–282.
2. V.K. Parihar, M. Maroso, A. Syage, B.D. Allen, M.C. Angulo, I. Soltesz, C.L. Limoli. Persistent nature of alterations in cognition and neuronal circuit excitability after exposure to simulated cosmic radiation in mice. *Exp. Neurol.* 2018. Vol. 305. P. 44–55.
3. B.M. Rabin, B. Shukitt-Hale, K.L. Carrihill-Knoll, S.M. Gomes. Comparison of the effects of partial- or whole-body exposures to ^{16}O particles on cognitive performance in rats. *Radiat. Res.* 2014. Vol. 181. №. 3. P. 251–257.
4. C. Serrano, M. Dos Santos, D. Kereselidze, L. Beugnies, P. Lestaevel, R. Poirier, C. Durand. Targeted dorsal dentate gyrus or whole brain irradiation in juvenile mice differently affects spatial memory and adult hippocampal neurogenesis. *Biology.* 2021. Vol. 10. № 3. P. 192.
5. S.S. Sorokina, A.E. Malkov, L.V. Shubina, S.I. Zaichkina, V.A. Pikalov. Low dose of carbon ion irradiation induces early delayed cognitive impairments in mice / *Radiat. Environ. Biophys.* 2021. Vol. 60. P. 61–71.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ МЫШЕЙ

Н.С. Стрельникова¹, О.М. Розанова², Е.Н. Смирнова², Т.А. Белякова^{2,3}

¹Филиал “Физико-технический центр” Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П. Н. Лебедева РАН, Протвино, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение “Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Резюме. Определены коэффициенты относительной биологической эффективности пучка ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон при облучении мышей в дозе 6,5 Гр в разных областях кривой Брэгга по тесту 30-суточной выживаемости. Значения коэффициентов относительной биологической эффективности ионов углерода при облучении до пика Брэгга составили 0,8, в модифицированном пике Брэгга шириной 10 и 30 мм – 1,5.

Ключевые слова: ионы углерода, кривая Брэгга, линейная потеря энергии, относительная биологическая эффективность, выживаемость, мыши

DETERMINATION OF RELATIVE BIOLOGICAL EFFICIENCY OF ACCELERATED CARBON IONS BY THE CRITERION OF MICE SURVIVAL

N.S. Strelnikova¹, O.M. Rozanova², E.N. Smirnova², T.A. Belyakova^{2,3}

¹Branch “Physical-Technical Center” of P.N. Lebedev Physical Institute of RAS, Protvino, Russia

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia

³Institute for High Energy Physics named by A.A. Logunov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Summary. Upon irradiation of mice with a dose of 6,5 Gy in different regions of the Bragg peak, the relative biological efficiency coefficients of carbon ion with an energy of 450 MeV/nucleon were determined using the 30-day survival test. The values of the relative biological efficiency coefficients of carbon ions during irradiation to the Bragg peak were 0,8, in the spread-out Bragg peak – 1,5. Changing the width of the modified Bragg peak did not affect the level of animal death.

Keywords: carbon ions, relative biological efficiency, survival, mice

Изучение биологической эффективности заряженных частиц высоких энергий обусловлено двумя причинами: использование их в радиотерапии злокачественных опухолей и радиационной защите экипажа при длительных космических полетах [1]. Применение пучков ионов в онкологии дает огромное преимущество перед традиционной фотонной терапией благодаря физическим особенностям прохождения высокоэнергетических частиц через ткани организма (способностью выгружать в пике Брэгга необходимую дозу в точно локализованном объеме мишени), в связи с чем одной из приоритетных задач радиобиологии частиц высоких энергий является определение значений относительной биологической эффективности (ОБЭ) при облучении в разных

областях кривой Брэгга [2]. Значение ОБЭ зависит как от физических факторов (энергия пучка, линейная передача энергии (ЛПЭ), доза за фракцию), так и от биологических характеристик тест-систем в эксперименте. Наличие множества факторов, влияющих на ОБЭ, приводит к значительной вариабельности её значений. В связи с ограниченностью числа исследовательских установок ионной терапии, достаточно мало известно о последствиях воздействия адронов на животных.

Целью работы являлось определение коэффициента ОБЭ пучка ионов углерода (^{12}C) в дозе 6,5 Гр в разных областях кривой Брэгга по тесту 30-суточной выживаемости мышей относительно рентгеновского излучения.

Исследования выполнены на двухмесячных самцах белых мышей линии SHK весом 30–34 г, которых содержали в условиях вивария ИТЭБ РАН (Пушино). В экспериментальных группах было по 10 мышей, для каждой группы было проведено 2–3 повтора. Мышей облучали в водном фантоме моноэнергетическим пучком ядер углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в дозе 6,5 Гр в трех областях кривой Брэгга: до пика, в пике и после пика на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ (Протвино, Московская обл.). Для облучения мышей в пике Брэгга использовались две ширины пика: 10 мм и 30 мм. Величину ЛПЭ ионов углерода определили расчетным методом: при облучении до пика Брэгга ЛПЭ составляла 15 кэВ/мкм, в пике Брэгга 10 мм – 100 кэВ/мкм, в пике 30 мм – 39 кэВ/мкм, а после пика – 5 кэВ/мкм. На экспериментальную установку выводилось до $1,0 \times 10^8$ ядер углерода в режиме медленного вывода с циклом 8 с и длительностью 0,6 с. Контрольная группа мышей была облучена в дозе 6,5 Гр рентгеновским излучением (РИ) на установке РУТ (200 кВ, 2 кэВ/мкм, 1 Гр/мин; ЦКП «Источники излучения», Институт биофизики клетки РАН, Пушино, Московская обл.) в тех же дозах и условиях.

После облучения в течение 30 суток ежедневно учитывали число павших животных. По итогам наблюдения оценивали 30-суточную выживаемость, динамику гибели и среднюю продолжительность жизни погибших от облучения мышей.

При облучении мышей ионами углерода до пика Брэгга (ЛПЭ 15 кэВ/мкм) гибель животных была значительно меньше, чем при действии РИ, и начиналась позднее: для РИ на 10 сутки, а для ^{12}C на 15 сутки. К 30-м суткам при облучении ионами ^{12}C выживаемость мышей составила 76 %, а при РИ – 40 %. СПЖ погибших мышей при облучении ионами ^{12}C до пика Брэгга составила 18 ± 5 суток, а при действии РИ – $15,7 \pm 5$ суток. Значение ОБЭ, вычисленное по интегральному показателю – площади под кривыми выживаемости в течение 30 суток, равнялось 0,8.

Динамика выживаемости мышей при облучении ^{12}C в пике Брэгга не зависела от ширины модифицированного пика. Гибель животных, облученных в пике Брэгга шириной 10 мм (ЛПЭ 100 кэВ/мкм) начиналась на 4 сутки, а к 30 суткам выживаемость составила 25 %. При облучении в пике шириной 30 мм (ЛПЭ 39 кэВ/мкм) первая мышь погибла на 3 сутки, а к 30 суткам было 36 % выживших мышей. Средняя продолжительность жизни погибших мышей при облучении ^{12}C в пике Брэгга шириной 10 мм составила $7,6 \pm 2$ суток, а шириной 30 мм – $8,1 \pm 3$ суток. Таким образом, было выявлено, что существенное отличие в значении ЛПЭ частиц в пике Брэгга не влияло на гибель мышей, что свидетельствует о критической роли облучения только в области спинного мозга в развитии событий, приводящих к гибели животных. Значение ОБЭ ^{12}C для пика шириной 10 мм составило 1,6, а для 30 мм – 1,4. При этом величина ОБЭ ^{12}C в пике Брэгга, вычисленная по соотношению доз, приводящих к 50%-й гибели животных, составила 2,6 для пика шириной 10 мм и 2,1 для пика Брэгга шириной 30 мм.

Облучение мышей после пика Брэгга ^{12}C (ЛПЭ 5 кэВ/мкм) в отличие от РИ, не вызывало гибели животных в течение 30 суток.

Таким образом, результаты, полученные при изучении 30-суточной выживаемости мышей, отражают имеющиеся представления о биологическом действии ускоренных ионов углерода на живые объекты в зависимости от ЛПЭ [3]. При облучении мышей до пика Брэгга значения ОБЭ ^{12}C по этому показателю было на ~50% ниже, чем в пике.

Определение коэффициентов ОБЭ ионов углерода в разных областях кривой Брэгга при тотальном облучении экспериментальных животных, которые образуют мишень большого объема и сложности, является, наш взгляд, необходимым этапом для дальнейшей адаптации исследуемого пучка ионов для терапевтических целей, поскольку моделирует условия при облучении опухоли и радиационную нагрузку на окружающие ткани, а также при оценке радиационного риска галактического излучения для космонавтов. Полученные результаты будут также способствовать дальнейшему развитию физико-дозиметрических и радиобиологических исследований на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70».

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИТЭБ РАН № 075-00223-25-03.

Список литературы

4. Tinganelli W., Durante M. Carbon Ion Radiobiology // *Cancers (Basel)*. – 2020. – V. 12(10)
5. Karger C. P. et al. RBE and related modeling in carbon-ion therapy//*Physics in Medicine & Biology*. – 2018. – Т. 63. – №. 1.
6. Гулидов И. А. Перспективы развития адронной лучевой терапии // *Радиационная онкология и ядерная медицина*. – 2013. – №. 1. – С. 34-39.

ОБЗОРНЫЕ МЕТОДЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ И ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Л.Р. Тахауова^{1,2}, А.Р. Тахауов²

¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия

²ФГБУН СБН Центр ФМБА России, г. Северск, Россия

e-mail: tahauovaa@gmail.com

Резюме. Обзорные методы протеомного анализа позволяют выявлять широкий спектр белков, участвующих в поддержании гомеостаза глазной поверхности, а также изменения, обусловленные патологическими состояниями. В настоящих материалах рассматриваются современные методики протеомного анализа слёзной жидкости, выявленные биомаркеры, а также возможные механизмы повреждения глазных тканей под воздействием ионизирующего излучения.

Ключевые слова: офтальмология, орган зрения, ионизирующее излучение, протеомный анализ, слеза

REVIEW METHODS OF PROTEOMIC ANALYSIS OF LACRIMAL FLUID AND THE INFLUENCE OF IONIZING RADIATION ON OPHTHALMOLOGICAL HEALTH

L.R. Takhaouva^{1,2}, A.R. Takhaouov²

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia,

²Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russia,

e-mail: tahauovaa@gmail.com

Summary. Review methods of proteomic analysis allow us to identify a wide range of proteins involved in maintaining ocular surface homeostasis, as well as changes caused by pathological conditions. This material contains modern methods of proteomic analysis of tear fluid, identified biomarkers, as well as possible mechanisms of damage to eye tissues under the influence of ionizing radiation.

Keywords: ophthalmology, organ of vision, ionizing radiation, proteomic analysis, tears

Слёзная жидкость представляет собой сложную биологическую жидкость, включающую белки, липиды, электролиты и молекулы с биологической активностью [1]. Она выполняет функции защиты, увлажнения и поддержания оптических свойств глаза. Протеомика слёзной жидкости открывает новые возможности для диагностики и мониторинга офтальмологических заболеваний, в частности синдрома "сухого" глаза, кератитов и воспалительных процессов [2]. Хроническое воздействие ионизирующего излучения, особенно у работников объектов использования атомной энергии, может приводить к развитию специфических изменений в структуре и функции глазных тканей, включая риск возникновения катаракты и других дегенеративных заболеваний. Изучение протеома слезы в условиях воздействия радиации становится важным направлением для выявления ранних биомаркеров повреждения [3].

Современные обзорные подходы к исследованию протеома слезы включают:

1. Жидкостную хроматографию (LC-MS/MS): разделение белков и пептидов на основе их физико-химических свойств с последующей масс-спектрометрической идентификацией. Инструменты типа Orbitrap QExactive HF-X обеспечивают высокую чувствительность и точность.

2. Биоинформатический анализ: позволяет идентифицировать белки, оценивать их количественное содержание и функциональную значимость, а также выявлять паттерны, связанные с патологическими состояниями.

3. Стандартизованный сбор и хранение образцов: ключевой этап, гарантирующий репрезентативность данных и минимизацию артефактов.

Эти методы обеспечивают детальное картирование белкового состава слезы и выявление уникальных и общих биомаркеров.

Ионизирующее излучение способно индуцировать оксидативный стресс, повреждение ДНК и нарушение клеточных процессов в тканях глаза [4]. Результаты исследований показывают, что воздействие радиации связано с изменениями в белковом составе слезы, включая увеличение концентрации белков, ответственных за воспаление и регенерацию. Работы по протеомному анализу слёзной жидкости у работников объектов использования атомной энергии выявляют повышение уровней лактоферрина, калгранулинов и других маркеров воспаления, что может указывать на компенсаторные механизмы защиты и ранние признаки радиационного повреждения. Протеомика слёзной жидкости предоставляет ценные данные для понимания молекулярных изменений, происходящих под воздействием ионизирующего излучения. Определение специфических биомаркеров позволит улучшить мониторинг здоровья работников радиационно опасных объектов и разработать профилактические меры [4].

Обзорные методы протеомного анализа слёзной жидкости представляют мощный инструмент для исследования физиологических и патологических процессов в офтальмологии. Влияние ионизирующего излучения на белковый состав слезы подтверждает необходимость интеграции протеомики в системы мониторинга здоровья лиц, подвергающихся радиационному воздействию. Разработка биомаркерных панелей и методик их оценки позволит повысить эффективность диагностики и персонализированной терапии офтальмологических заболеваний.

1. Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. et al. TFOS DEWS II tear film report // The ocular surface. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 366-403.

2. Тахаюва Л.Р., Кривошеина О.И., Попов И.А. Протеомный анализ слезы как перспективный метод диагностики синдрома сухого глаза // Офтальмология. – 2024. – Т. 21. – № 2. – С. 264-269.

3. Gipson I.K. Distribution of mucins at the ocular surface // Experimental eye research. – 2004. – Т. 78. – № 3. – С. 379-388.

4. Тахаюва Л.Р., Кривошеина О.И., Тахауов Р.М., Смаглий Л.В. Оценка заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата у персонала, имеющего контакт с радиационным фактором // Современные технологии в офтальмологии. – 2024. – Т. 55. – № 3. – С. 270-274.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПУЧКА ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70 НА КЛЕТКАХ B14-150

*М.В. Трошина¹, Е.В. Корякина¹, А.Н. Соловьев¹, В.О. Сабуров¹, Е.В. Литун¹,
А.А. Лычагин¹, В.И. Потетня¹, В.А. Пикалов², С.Н. Корякин¹*

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²ФГБУ «Институт физики высоких энергий им. А.А. Логунова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Протвино, Россия
e-mail: troshina-m-v@mail.ru

Резюме. В работе представлены результаты исследований *in vitro*, проведенных на ускорительном комплексе У-70, включающие определение дозовых кривых для клеток B14-150 после облучения на разных участках кривой Брэгга пучка ионов углерода, а также определение зависимости ОБЭ от ЛПЭ. При уровне выживаемости 10% максимальное значение ОБЭ составило 4,2 при облучении в области пика Брэгга немодифицированного пучка ионов (ЛПЭ ~120-140 кЭВ/мкм). Для сформированного на основе разработанной модели биологического фильтра проведена предварительная верификация целевого дозового поля в области пика модифицированной кривой Брэгга.

Ключевые слова: ионы углерода, клетки китайского хомячка B14-150, зависимость ОБЭ от ЛПЭ, выживаемость.

STUDY OF THE RADIOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CARBON ION BEAM OF U-70 ACCELERATOR COMPLEX ON B14-150 CELLS

*M.V. Troshina¹, E.V. Koryakina¹, A.N. Solov'ev¹, V.O. Saburov¹, E.V. Litun¹, A.A. Lychagin¹,
V.I. Potetnya¹, V.A. Pikalov², S.N. Koryakin¹*

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²A.A. Logunov Institute for High Energy Physics of the National Research Centre «Kurchatov Institute», Protvino, Russia
e-mail: troshina-m-v@mail.ru

Summary. The results of *in vitro* studies realized at the U-70 accelerator complex are presented including the dose curves for B14-150 cells after irradiation at different regions of the Bragg curve of a carbon ion beam, and the determination of the RBE-LET relationship. The maximum RBE value ($S_{10\%}$) for unmodified ion beam (LET ~120-140 keV/μm) at the Bragg peak was 4.2. Preliminary verification of the target dose field in the Bragg peak region for the modified Bragg curve was made for a biological filter formed on the developed model basis.

Keywords: carbon ions, Chinese hamster cells B14-150, RBE-LET relationship, survival.

Терапия ускоренными заряженными частицами имеет определенные преимущества в сравнении с конвенциональной фотонной терапией, связанные с наличием максимума энерговыделения в конце пробега частиц (пик Брэгга) и большей биологической эффективности. Однако при планировании облучения необходимо учитывать изменения величин ЛПЭ и ОБЭ, характерные для ионных пучков, которые определяют расчетными и экспериментальными методами. Таким образом, создание равномерного по биологической дозе расширенного пика Брэгга (с учетом ОБЭ излучения), в свою очередь, требует учета множества параметров и последующей

верификации. В силу уникальности и всё ещё малого числа действующих ускорительных комплексов ионной терапии, а также необходимости создания индивидуальных расчетных программ для планирования лечения, исследования физических параметров ионных пучков являются неотъемлемой частью работ при вводе ускорительного комплекса в эксплуатацию. Верификация дозовых полей в экспериментах на биологических объектах в основном рассматриваются как дополнительное подтверждение используемой радиобиологической модели.

Целью работы является определение количественных закономерностей выживаемости клеток В14-150 после облучения ионами углерода ускорительного комплекса У-70 на разных участках кривой Брэгга и зависимости ОБЭ-ЛПЭ, а также сравнительная кросс-верификация методов формирования модифицированного пика Брэгга на базе гребенчатого фильтра и дегрейдера.

Исследования выполняли на клетках В14-150 (китайский хомячок, фибросаркома) в стационарной фазе роста культуры. Выживаемость клеток оценивали по тесту клоногенной активности. Облучение ионами ^{12}C (начальная энергия $\sim 400\text{--}455$ МэВ/н) проводили в Центре коллективного пользования «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» ИФВЭ им. А.А. Логанова [1]. Дозовые зависимости и коэффициенты ОБЭ пучка ионов определяли в проксимальной и дистальной части кривой Брэгга, области моноэнергетического (~ 455 МэВ/н) и центре расширенного пика Брэгга (ширина SOBP – 30 мм, равномерность по физической дозе). На каждый эксперимент было выполнено не менее трёх повторных облучений. Проверку биологической модели при облучении в расширенном до 30 мм и 60 мм пике Брэгга проводили в 2-6 повторных экспериментах, для создания равномерного по биологической дозе пика использовали гребенчатые фильтры. Верификация поля по физической и биологической дозе, сформированного посредством перемещения во время экспозиции пластин (дегрейдер), являлась предварительной и была выполнена однократно. Дозиметрические измерения проводили согласно рекомендациям [2] с использованием радиометров Unidos^{webl ine} и Tandem с набором ионизационных камер (PTW Freiburg).

Зависимости выживаемости клеток от дозы ионов ^{12}C в полулогарифмической системе координат описывались линейно-квадратичной моделью после облучения в проксимальной (10-12 кЭВ/мкм) и дистальной (22-25 кЭВ/мкм) части кривой Брэгга, линейной – после облучения в области немодифицированного (100-150 кЭВ/мкм) и центре расширенного (50-60 кЭВ/мкм) пика Брэгга. Величина коэффициента ОБЭ при уровне выживаемости 10% увеличивалась с возрастанием ЛПЭ излучения с 1,3 до 4,2.

Значения выживаемости клеток В14-150 после облучения в модифицированном посредством гребенчатого фильтра пике Брэгга (30 мм) хорошо согласуются с полученной дозовой зависимостью. При радиобиологической верификации расширенного до 60 мм пика Брэгга различия между полученными в эксперименте данными и прогнозируемыми на основе используемой биологической модели величинами находились в пределах 3σ . Результаты экспериментов по проверке биологической дозы в поле, формируемом с использованием дегрейдера, показали количественные отличия до 40% от планируемых значений, что вероятно обусловлено недостаточной стабильностью вывода пучка и единственным повтором эксперимента. Однако качественное отличие результатов, полученных при облучении в расширенном пике с заданной физической и биологической дозой, могут свидетельствовать о корректности подхода, хотя требуются проведение дополнительных исследований.

В целом, полученные в работе значения ОБЭ пучка ионов ускорительного комплекса У-70, хорошо согласуются с известной закономерностью ОБЭ-ЛПЭ. Помимо этого показано, что применение для формирования расширенного пика Брэгга как

средств модификации пучка вида «гребенчатый фильтр», так и наложение острых кривых Брэгга с замедлением посредством дегрейдера, не оказывает существенного влияния на качественный отклик использованной клеточной линии, что открывает дорогу к потенциальному применению обеих технологий в дальнейших задачах лучевой терапии онкологических заболеваний ионными пучками.

1. Antipov Yu.M., Vasilyeva A.G., Vasiliev D.A. et al., Status of the Experimental Setup Radiobiological Stand (RBS) on a Beam of Carbon Nuclei Extracted from the U-70 Accelerator Complex // Instruments and experimental techniques. 2024. Vol. 67. No. S2. P. S300-S304 doi: 10.1134/S0020441224701689
2. Серия технических докладов №398. Определение поглощенной дозы при дистанционной лучевой терапии. Международные практические рекомендации по дозиметрии, основанные на эталонах единицы поглощенной дозы в воде / Международное агентство по атомной энергии. – Вена, 2004.

ОБРАЗОВАНИЕ МИКРОЧАСТИЦ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ЧЕРЕЗ АТМОСФЕРУ ЗЕМЛИ И ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДОБИЕ С «ОРГАНИЗОВАННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ»

В.Ю. Тугаенко¹, Р.М. Хацаева², Р.А. Воронаев¹

¹Ракетно-космическая корпорация “Энергия” им. С.П. Королёва,
141070 Королев, Россия

²Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН,
119071 Москва, Россия

e-mail: vjatcheslav.tugaenko@rsce.ru

Резюме. Проанализированы особенности обтекания плазменным потоком спускаемого космического аппарата (СА) во время прохождения атмосферы Земли. Приводятся результаты исследования образования микроскопических частиц, обнаруженных на поверхности СА в подветренной зоне. Обсуждается морфологическое подобие таких частиц с “организованными элементами”, выявленными в углистых хондритах.

Ключевые слова: космические тела, микрочастицы, организованные элементы, морфологическое подобие частиц.

FORMATION OF MICROPARTICLES DURING THE PASSAGE OF SPACECRAFTS THROUGH THE EARTH'S ATMOSPHERE AND THEIR MORPHOLOGICAL SIMILARITY TO "ORGANIZED ELEMENTS"

V.Y. Tugaenko¹, R.M. Khatsaeva², R.A. Voropaev¹

¹S.P. Korolev Rocket and Space Corporation “ENERGIA”, Korolev, 141070 Russia

²A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, 119071 Russia

e-mail: vjatcheslav.tugaenko@rsce.ru

Summary. The features of plasma flow around a descent spacecraft (DS) during its passage through the Earth's atmosphere are analyzed. The results of a study of the formation of microscopic particles found on the DS surface in the leeward zone are presented. The morphological similarity of such particles with "organized elements" found in carbonaceous chondrites is discussed.

Keywords: cosmic bodies, microparticles, organized elements, morphological similarity of particles.

В некоторых углистых хондритах при исследовании их состава были обнаружены частицы микроскопического размера по морфологическим характеристикам подобные ископаемым водорослям. Среди таких частиц, названных “организованными элементами” встречались округлые частицы со стенками, частицы с поверхностью, покрытой шипами, нитевидные и палочковидные формы и пр.

Космические тела при прохождении атмосферы Земли подвергаются значительным нагрузкам из-за воздействия высокоскоростного потока газа на их поверхность. Под действием аэродинамических сил и сильных тепловых потоков происходит разрушение этих тел с образованием фрагментов первоначальных тел и “космической пыли”, мелких частиц, поступающих в плазменное облако, окружающее это распадающееся тело. Для искусственных космических тел характерно поверхностное разрушение лобовой части с поступлением продуктов разрушения в плазменный слой, окружающий их при движении в атмосфере. Часть пылевых частиц из плазменного слоя оседает на поверхности космических аппаратов в течение нескольких минут.

Особенности конструкции спускаемого аппарата "Союз" (СА) позволили исследовать не только характеристики этих частиц на поверхности СА, но и частиц, образовавшихся в результате взаимодействия плазменного потока с поверхностью иллюминатора, расположенного в углублении корпуса в подветренной зоне. Исследованы морфологические характеристики и элементный состав микрочастиц, обнаруженных на поверхности СА, предложена их классификация [1]. На рис. 1 представлена фотография округлых частиц, образовавшихся из капель, поступивших в плазменный слой с лобовой поверхности СА и в дальнейшем осевших на боковой поверхности аппарата.

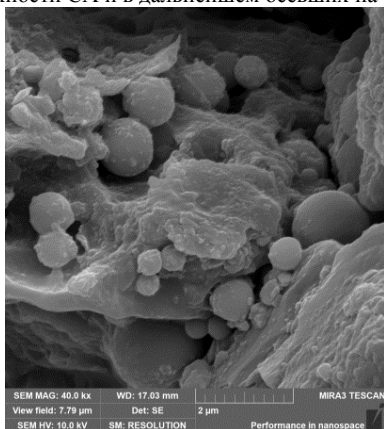


Рис. 1 Округлые частицы на поверхности спускаемого аппарата

В докладе рассматриваются частицы морфологически похожие на организованные элементы, обсуждаются физико-химические представления об их рождении и развитии. Предлагается программа исследования процессов создания сложного вещества при прохождении космических тел через атмосферу.

Литература

1. В.Ю. Тугаенко, Р.А. Воропаев, С.П. Соколова, Р.М. Хацаева, Д.О. Заикин, А.А. Тимофеев, М.М. Грехов // Исследование характеристик микрочастиц, образовавшихся при взаимодействии плазменного потока с поверхностью космического аппарата при прохождении атмосферы //Journal of Surface Investigation. X-Ray, Synhrotron and Neutron Techniques (ожидается опубликование в №9, 2025 г.).

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА *IN VIVO* ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ОБЛУЧЕНИИ

Н.В. Устинов, А.С. Батова, А.Н. Бугай

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

e-mail: ustinovnv@jinr.ru

Резюме. Предложена математическая модель динамики опухоли, учитывающая нелинейный рост, иммунный контроль, диффузию и радиотерапию. Изучены равновесные состояния опухоли и получены условия её элиминации при однократном и фракционированном облучении. Для трёхмерного сферически-симметричного случая изучены особенности изменения объёма опухоли.

Ключевые слова: математическое моделирование, рост опухоли, иммунный контроль, диффузия, радиотерапия, фракционированное облучение.

MATHEMATICAL MODELING OF TUMOR GROWTH *IN VIVO* WITH SINGLE AND FRACTIONATED IRRADIATION

N.V. Ustinov, A.S. Batova, A.N. Bugay

Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

e-mail: ustinovnv@jinr.ru

Summary. A mathematical model of tumor dynamics, taking into account nonlinear growth, immune control, diffusion and radiotherapy, is proposed. The equilibrium states of the tumor are studied and the conditions for its elimination with single and fractionated irradiation are obtained. For the three-dimensional spherically symmetric case, the features of the tumor volume change are studied.

Keywords: mathematical modeling, tumor growth, immune control, diffusion, radiotherapy, fractionated radiation.

К настоящему времени разработано множество математических моделей роста опухоли, основанных на обыкновенных дифференциальных уравнениях и уравнениях в частных производных [1]. Большинство из них адаптированы под конкретные типы опухолей, при этом в ряде случаев имеется существенная чувствительность к параметрам модели, что приводит к биологически нереалистичным предсказаниям.

Иммунный контроль — один из важнейших факторов, ограничивающих или, напротив, стимулирующих пролиферацию злокачественных клеток [2]. Современная концепция «иммуноредактирования» [3] определяет три возможных состояния опухоли: элиминация (опухоль полностью уничтожается иммунной системой), равновесие (сдерживание роста) и избегание иммунного ответа (неконтролируемая пролиферация). Учет иммунного ответа в математических моделях позволяет исследовать условия, при которых иммунная система способна подавить опухоль. Существующие модели, описывающие взаимодействие опухоли с иммунной системой, вводят одно или несколько дополнительных уравнений, что значительно усложняет модель и затрудняет её анализ.

В настоящей работе предложена модель, описывающая не только рост опухоли, но и её возможное подавление за счет иммунного ответа и действия терапии. А именно, динамику опухоли будем описывать следующим уравнением в частных производных:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - k \Delta u + u(a - u)(1 - u) = -Eu, \quad (1)$$

где t — безразмерная временная координата, $u = u(\vec{r}, t)$ — нормированная плотность опухолевых клеток ($0 \leq u \leq 1$), $\vec{r}$ — радиус-вектор точки, k — коэффициент диффузии, a

– параметр, учитывающий влияние иммунной системы на опухоль ($0 < a < 1$), Δ – оператор Лапласа, $E = E(u, \vec{r}, t)$ – функция, описывающая воздействие радиотерапии.

При отсутствии радиотерапии ($E = 0$) уравнение (1) имеет три постоянных решения: $u = 0, 1$ и a , из которых первые два решения устойчивы, а третье – неустойчиво. Таким образом, нелинейное слагаемое в правой части уравнений (1) отражает конкуренцию между ростом опухоли и иммунным ответом, где параметр a задает пороговое значение плотности опухолевых клеток, при превышении которого иммунная система теряет контроль над опухолью.

Равновесное состояние опухоли определяется балансом диффузии и нелинейного роста и описывается в одномерном случае уравнением Дюффинга без потерь и внешнего воздействия:

$$k \frac{d^2 u}{dx^2} = u(a - u)(1 - u). \quad (2)$$

Его простейшим решением в случае $0 < a < 1/2$ является решение вида

$$u_s(x) = \frac{3a}{1+a+\sqrt{\frac{(1-2a)(2-a)}{2}} \cosh\left(\sqrt{\frac{a}{k}}x\right)}. \quad (3)$$

Численное моделирование позволило сформулировать следующий критерий (необходимое условие) подавления опухоли: начальный профиль $u_0(x)$ будет стремиться к нулю при $t \rightarrow \infty$, если во всех его точках выполняется условие $u_0(x) < \max\{a, u_s(x - x_0)\}$, где x_0 – некоторая постоянная

Преимуществом предложенной модели является наличие устойчивого положения равновесия $u = 0$, что делает её привлекательной для задач, связанных с прогнозированием результатов облучения, поскольку модель позволяет получить условия подавления опухолевого роста. В простейшем пространственно-однородном случае ($u = u(t)$) действие радиотерапии на опухолевые клетки описывается уравнением

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u(a - u)(1 - u) = -Eu. \quad (4)$$

Для простоты будем считать, что E имеет вид импульса постоянной амплитуды E_0 :

$$E(t) = E_0(\theta(t - t_0) - \theta(t - t_0 - \tau)), \quad (5)$$

где $\theta(t)$ – функция Хевисайда, t_0 – время начала воздействия, τ – его длительность.

Рассмотрим, в каком случае происходит элиминация опухоли. Условие элиминации после однократного облучения имеет вид $u(t_0 + \tau) < a$. Приближенное рассмотрение уравнения (4) при условии $u \ll 1$ дает следующее ограничение на параметры внешнего воздействия:

$$\tau > \frac{1}{a+E_0} \ln \frac{E_0 u_0}{a\delta}, \quad (6)$$

где $\delta = a + E_0 - u_0$.

Из условия (6) следует, что длительность однократного воздействия τ уменьшается при увеличении E_0 . Увеличение u_0 также сопровождается увеличением τ .

Рассмотрим также случай фракционированной радиотерапии. Пусть она имеет вид N фракций одинаковой постоянной амплитуды E_0 , имеющих одинаковую длительность τ и разделенных одинаковыми интервалами τ_0 , т.е.

$$E = E_0 \sum_{n=1}^N [\theta(t - t_0 - (n-1)(\tau + \tau_0)) - \theta(t - t_0 - (n-1)\tau_0 - n\tau)]. \quad (7)$$

Предположим, что выполняется условие баланса: значение функции $u(t)$ к началу следующей фракции будет таким же, как и в момент начала предыдущей фракции. Аппроксимируя производную по t в уравнении (4) отношением конечных разностей, получим условие баланса

$$(u(a-u)(1-u) + E_0 u)\tau + u(a-u)(1-u)\tau_0 = 0. \quad (8)$$

Уравнение (8) описывает условие, при котором рост опухоли между сеансами терапии компенсируется ее подавлением в каждом сеансе. Оно позволяет определить квазистационарные уровни плотности опухолевых клеток во время фракционированного режима. Анализ уравнения (8) показывает, что фракционированное воздействие на опухоль менее эффективно, чем непрерывное длительностью $N\tau$. Однако, выбор того или иного способа воздействия на опухоль предполагает учет величины токсического действия на нормальные ткани.

Предложенная модель позволяет оценить число фракций, необходимое для полной элиминации опухоли. Показано, что имеется три формулы для оценивания. Выбор конкретной формулы определяется величиной плотности опухоли в начале терапии.

Полученные аналитические оценки показывают, что при увеличении интенсивности E_0 или длительности τ одного сеанса терапии число N фракций достаточных для элиминации уменьшается, тогда как увеличение начальной плотности u_0 или снижение порогового параметра a (ослабление иммунитета) сопровождаются увеличением N . Увеличение паузы τ_0 между фракциями также повышает требуемое число сеансов. Эти выводы подчёркивают важность индивидуального подбора параметров терапии в зависимости от динамики роста и иммунного статуса пациента.

Для сферически-симметричных опухолей уравнение (1) с $E = 0$ примет вид:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = k \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) \right) - u(a-u)(1-u), \quad (9)$$

где $u = u(r, t)$, $r = |\vec{r}|$. Объем опухоли связан с плотностью опухолевых клеток и соотношением

$$V(t) = 4\pi v_0 \int_0^\infty u(r, t) r^2 dr, \quad (10)$$

где v_0 – средний объем, занимаемый опухолевой клеткой.

Выявлены две характерные фазы роста объёма опухоли: в начале изменение объёма хорошо описывается экспоненциальной моделью, а в установившемся режиме объём меняется согласно степенной модели с показателем $2/3$.

Предложенная модель успешно воспроизводит основные биологические особенности роста опухоли и ее взаимодействия с иммунной системой. Кроме того, качественный анализ выявил критические соотношения между параметрами опухоли (начальная плотность клеток и иммунный порог a) и параметрами радиотерапии (интенсивность и длительность воздействия, а также число фракций), при которых достигается подавление опухоли.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ОМУС ОИЯИ (проект № 25-701-01).

Литература

- [1] Yin A. et al. // CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. 2019. Т. 8, № 10. С. 720–737.
- [2] Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. // Science. 2011. Т. 331, № 6024. С. 1565–1570.
- [3] Teng M. W. L. et al // The Journal of Clinical Investigation. 2015. Т. 125, № 9. С. 3338.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОТОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА НА МЫШАХ

Д.П. Ушакова¹, А.Е. Шемяков², П.О. Теплова³, Н.Р. Попова¹

¹Институт экспериментальной и теоретической биофизики РАН, Пушкино, Россия

²Протонно-терапевтический комплекс «Прометей» филиала «Физико-технический центр» Физического института им. П. Н. Лебедева РАН, Протвино, Россия

³Институт биофизики клетки РАН, Пушкино, Россия

e-mail: dashuta.ushakova@gmail.com

Резюме. В эксперименте разработана модель протон-индуцированного орального мукозита на мышах и изучено влияние протонного излучения в сравнении с рентгеновским излучением на морфологию слизистой оболочки полости рта экспериментальных животных. Определена оптимальная доза для моделирования протон-индуцированного орального мукозита II-III степени (деструктивная фаза 8-11-е сутки после облучения), которая составила 15 Гр (однократно, локально, краниально, сканирующий протонный пучок 150 МэВ, «напролет»)

Ключевые слова: радиационно-индуцированный оральный мукозит, слизистая оболочка полости рта, мышьяная модель, сканирующий протонный пучок.

DEVELOPMENT OF A MODEL OF PROTON-INDUCED ORAL MUCOSITIS IN MICE

D.P. Ushakova¹, A.E. Shemyakov², P.O. Teplova³, N.R. Popova¹

¹ Institute of Experimental and Theoretical Biophysics RAS, Pushchino, Russia

² Proton therapy complex "Prometheus" of the branch "Physicotechnical center" P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Protvino, Russia

³ Institute of Cell Biophysics RAS, Pushchino, Russia

e-mail: dashuta.ushakova@gmail.com

Summary. In the experiment, a model of proton-induced oral mucositis was developed in mice and the effect of proton radiation in comparison with X-ray radiation on the morphology of the oral mucosa of experimental animals was studied. In addition, the optimal dose for modeling proton-induced oral mucositis of grade II-III (destructive phase 8-11 days after irradiation) was determined, which was 15 Gy (single, locally, cranially, scanning proton beam 150 MeV, "on end")

Keywords: radiation-induced oral mucositis, oral mucosa, mouse model, scanning proton beam.

Оральный мукозит (англ. Oral Mucositis (OM)) — это повреждение слизистой оболочки полости рта, возникающее как осложнение после проведения высокодозной лучевой терапии и/или химиотерапии в области «голова и шея». Частота встречаемости орального мукозита после проведения высокодозной лучевой терапии в области «голова и шея» составляет 60–80 % случаев у взрослого населения и до 90 % — у детей [1, 2].

В настоящее время адронная терапия, в частности терапия с использованием пучка протонов, достигла значительных технологических успехов и находит широкое клиническое применение в связи со значительным преимуществом ее использования перед традиционной лучевой терапией для лечения рака головы и шеи. Однако, проблема постлучевого орального мукозита остается актуальной [3, 4]. На сегодняшний день не существует специализированного терапевтического препарата для лечения радиационного-индуцированного орального мукозита. Кроме того, не разработано

стандартной модели протон-индуцированного орального мукозита для тестирования потенциальных мукопротекторных агентов.

Таким образом, целью работы являлось разработать модель протон-индуцированного орального мукозита на мышах (в диапазоне доз 10-20 Гр).

Проведенное исследование включало несколько этапов. На первом этапе был разработан дизайн эксперимента по облучению животных в диапазоне доз от 10 до 20 Гр с подбором оптимальных условий, включая позиционирование, фиксацию, анестезию животных, дозиметрию и параметры протонного пучка. В экспериментах использовались белые мыши-самцы SHK. Эксперименты проводились с соблюдением этических норм работы с лабораторными животными согласно протоколу, утвержденному Комиссией по биоэтике ИТЭБ РАН.

Второй этап включал непосредственно облучение животных в диапазоне доз от 10 до 20 Гр (однократно, краниально) сканирующим протонным пучком «напролет» с энергией 150 МэВ или рентгеновскими лучами с мощностью дозы 1 Гр/мин. Затем было проведено исследование влияния ионизирующего излучения на выживаемость животных в течение 14-и суток после облучения и морфологический состав периферической крови. Было показано снижение выживаемости мышей (в среднем на 75%) только после воздействия протонным излучением локально в дозе 20 Гр, при этом наблюдалось снижение массы тела животных в 2 раза на 11-е сутки после облучения, что связано с пиком деструктивной фазы развития ОМ, а также лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения и относительное увеличение гранулоцитов (по сравнению с контролем), что косвенно указывает на развитие системного воспалительного процесса.

На следующем этапе было проведено исследование влияния протонного излучения в сравнении с рентгеновским излучением на морфологию слизистой оболочки полости рта. Было показано, что протонное излучение в дозе 20 Гр приводит к поражению слизистой оболочки на 30 % выше, снижению высоты эпителия в 2,5 раз, чем при рентгеновском излучении в той же дозе, а также полному повреждению нитевидных сосочков языка, подслизистой основы и развитию IV-й (максимальной) степени ОМ у 75% животных, в то время как степень повреждения слизистой языка после локального рентгеновского облучения в дозе 20 Гр была оценена как III-я степень и наблюдалась у 100% животных. У животных, облученных в дозе 15 Гр при воздействии обоих видов излучения мы наблюдали развитие II-й и III-й степени ОМ на 11-е сутки после облучения, при этом слизистая оболочка полости рта не теряла способность к регенерации и наблюдалось постепенное заживление язвы к 14-м суткам после облучения, что не происходило после протонного облучения в дозе 20 Гр. Кроме того, увеличение массы тела животных и отсутствие изменений в количестве форменных элементов крови свидетельствуют о благополучии животных. Доза 10 Гр в свою очередь не приводит к развитию III-й степени ОМ, а II-я степень при этой дозе наблюдалась у 75 % животных, облученных протонным излучением и у 50% животных, облученных рентгеновским излучением, на 11-е сутки после облучения.

Таким образом, проведенный морфологический анализ показал, что оптимальная доза для моделирования протон-индуцированного орального мукозита II-III-й степени (деструктивная фаза 8-11-е сутки после облучения), составляет 15 Гр (однократно, локально, краниально, сканирующий протонный пучок 150 МэВ, «напролет»).

Исследование было выполнено по ГЗ № 075-00223-25-03.

1. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Seville Y, Al-Azri A; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International

- Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):4023-4033;
2. Li Y, Guan X, Hu C. Impact of dose volume parameters and clinical characteristics on radiation-induced acute oral mucositis for head and neck cancer patients treated with carbon-ion radiotherapy dose volume outcome analysis. *Strahlenther Onkol*. 2024 Oct;200(10):895-902;
 3. van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, Pijls-Johannesma M, Langendijk JA. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist*. 2011;16(3):366-77;
 4. Blanchard P, Wong AJ, Gunn GB, Garden AS; Toward a model-based patient selection strategy for proton therapy: External validation of photon-derived normal tissue complication probability models in a head and neck proton therapy cohort. *Radiother Oncol*. 2016 Dec;121(3):381-386.

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДНК И ТРАНСПОРТНЫЕ КОДЫ В КОСМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ: ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.Д. Фабер¹, Р.Р. Каспранский¹, А.Н. Осипов²

¹Федеральный научно-клинический центр космической медицины и биологии
ФМБА России, Москва, Россия

e-mail: faber.cat.rina@gmail.com, kaspranski@mail.ru

²Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

Резюме. Оценка радиационных рисков является критически важной для безопасности дальних космических миссий. Исследование анализирует применимость транспортных кодов (SHIELD, FLUKA, HZETRN, Geant4) и радиобиологических моделей (BIANCA, Geant4-DNA, RITCARD) в задачах космической радиобиологии. Проведенный анализ выявил необходимость разработки интегрированной системы, включающей создание российских радиобиологических моделей ДНК, их интеграцию с SHIELD и стандартизацию протоколов радиобиологических экспериментов на российских ускорительных комплексах для повышения точности прогнозов радиационных рисков.

Ключевые слова: космическая радиобиология, радиобиологические модели, транспортные коды, галактические космические лучи, BIANCA, Geant4-DNA, SHIELD, радиационная безопасность.

RADIOBIOLOGICAL MODELS AND TRANSPORT CODES IN SPACE BIOLOGY: REVIEW AND PERSPECTIVES

E.D. Faber¹, R.R. Kaspranski¹, A.N. Osipov²

¹Federal Research & Clinic Center of Space Medicine and Biology of FMBA of Russia,
Moscow, Russia

e-mail: faber.cat.rina@gmail.com, kaspranski@mail.ru

²State Scientific Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of
Russia, Moscow, Russia
e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

Summary. Accurate radiation risk assessment is essential for the safety of long-duration space missions. This study evaluates the applicability of transport codes (SHIELD, FLUKA, HZETRN, Geant4) and radiobiological models (BIANCA, Geant4-DNA, RITCARD) in space radiobiology. The analysis highlights the need for an integrated system, encompassing the development of DNA damage models, their integration with SHIELD, and standardization of radiobiological experiment protocols at Russian accelerator facilities to enhance the precision of radiation risk predictions.

Keywords: space radiobiology, transport codes, galactic cosmic rays, BIANCA, Geant4-DNA, SHIELD, radiation safety.

Введение

Радиационная безопасность является одним из ключевых факторов, ограничивающих длительность космических миссий за пределами магнитосферы Земли. Современные подходы к моделированию биологических эффектов космической радиации основаны на интеграции транспортных кодов с радиобиологическими моделями ДНК. Транспортные коды рассчитывают изменение радиационных полей при прохождении через защиту космического аппарата и ткани организма, а

радиобиологические модели прогнозируют биологические последствия на молекулярном и клеточном уровнях.

В настоящее время отсутствуют универсальные отечественные радиобиологические модели ДНК для космических задач, полностью готовые к применению, что создает стратегическую зависимость от зарубежных разработок и ограничивает возможности адаптации к специфическим условиям российских космических программ. Это особенно актуально в контексте планируемой Российской орбитальной станции и будущих лунных миссий, где радиационная обстановка существенно отличается от условий Низкой околоземной орбиты.

Транспортные коды: принципы и возможности

Транспортные коды представляют собой специализированные программные комплексы, решающие уравнения переноса излучения методом Монте-Карло. Они моделируют траектории частиц космического излучения, их взаимодействия с атомами вещества, включая упругое и неупругое рассеяние, ядерные реакции, ионизационные потери энергии и образование вторичных частиц.

Основными транспортными кодами для космических применений являются SHIELD, FLUKA, HZETRN и Geant4. Сравнительные исследования показали хорошее согласие между кодами с расхождениями менее 20% для большинства сценариев облучения [1]. Наибольшие различия наблюдаются при моделировании производства легких ионов из тонких мишеней, что отражает различия в используемых моделях ядерных взаимодействий.

Также существует медицинская версия SHIELD-HIT (Heavy Ion Therapy), разработан для задач адронной терапии в онкологии, она использует генератор ядерных реакций MSDM с энергетическим диапазоном, формально покрывающим спектр космических частиц, однако код оптимизирован для задач адронной терапии с короткими экспозициями и высокими мощностями доз, что существенно отличается от условий космического полета.

Радиобиологические модели повреждений ДНК

Радиобиологические модели ДНК обеспечивают механистическое понимание процессов повреждения генетического материала под действием ионизирующего излучения. Они учитывают как прямое действие радиации (ионизация молекул ДНК), так и косвенное (через образование свободных радикалов при радиоллизе воды).

Зарубежные разработки, такие как BIANCA, Geant4-DNA и RITCARD, обеспечивают механистическое моделирование радиационно-индуцированных повреждений ДНК на субклеточном уровне.

Среди радиобиологических моделей ДНК выделяется Geant4-DNA – инструмент для механистического моделирования радиобиологических эффектов на нанометровом уровне. Модель способна моделировать физические (10^{-15} с), физико-химические (10^{-12} – 10^{-6} с) и химические стадии (10^{-6} – 10^{-3} с) действия ионизирующего излучения. Последние версии включают приложения "dnadamage1" и "molecularDNA" для количественного прогнозирования одно- и двунитевых разрывов ДНК [2].

Модель BIANCA (Biophysical Analysis of Cell Death and Chromosome Aberrations) основана на предположении, что определенные хромосомные aberrации приводят к клеточной гибели. Модель BIANCA, основанная на анализе кластерных повреждений ДНК, демонстрирует выход повреждений от 2 до 20 CL·Гр⁻¹·клетка⁻¹ в зависимости от линейной передачи энергии, с максимумом относительной биологической эффективности при 130 кэВ/мкм [3].

Код RITCARD (Radiation-Induced Tracks, Chromosome Aberrations, Recovery and Damage) NASA моделирует трехмерную конфигурацию хромосом в ядре клетки и прослеживает судьбу радиационно-индуцированных разрывов. Модель показала, что

доля нерепарированных разрывов увеличивается с ЛПЭ, а кривые кинетики восстановления не зависят от дозы [4].

Экспериментальные возможности и пути интеграции

Российские ускорительные комплексы ОИЯИ, ИТЭФ и НИЦ «Курчатовский институт» обладают уникальными возможностями для проведения радиобиологических экспериментов с тяжелыми ионами [5]. Однако интеграция экспериментальных данных с теоретическими моделями остается недостаточной. Отсутствуют стандартизированные протоколы облучения для космических применений, что препятствует созданию валидированных моделей, необходимых для оценки радиационных рисков.

Перспективы развития

Развитие собственных радиобиологических моделей ДНК требует комплексного подхода, включающего, адаптацию к российским экспериментальным возможностям. Расширение библиотек ядерных данных для смешанных полей, о Валидация на данных космических измерений, о Учет специфики репарации в условиях микрогравитации, Интеграция с данными российских радиобиологических экспериментов, Создание единого программного комплекса НИИЯФ-2016 + SHIELD + радиобиологические модели, Разработка стандартизированных протоколов валидации и Формирование базы данных экспериментальных результатов

Заключение

Обеспечение радиационной безопасности российских космических программ, включая планируемую Российскую орбитальную станцию и лунные миссии, требует создания независимых средств оценки биологических рисков. Интеграция отечественной модели НИИЯФ-2016 с адаптированным транспортным кодом SHIELD-НП и разрабатываемыми радиобиологическими моделями ДНК позволит получить полноценную систему прогнозирования радиационных эффектов. Критически важным является использование уникальных возможностей российских ускорительных комплексов для валидации создаваемых моделей в условиях, максимально приближенных к космической радиационной обстановке.

1. Соболевский Н.М., Кузнецов Н.В., Панасюк М.И., Моделирование потоков частиц и поглощенной дозы за защитой от космических лучей с использованием транспортного кода SHIELD // Космические исследования. 2021. Т. 59. С. 306-314.
2. Tran H.N., Chatzipapas K.P., Zein S.A., Incerti S. Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level // Cancers. 2022. Vol. 14. No. 1. P. 35.
3. Ramos R.L., Embriaco A., Carante M.P., et al Radiobiological damage by space radiation: extension of the BIANCA model to heavy ions up to iron, and pilot application to cosmic ray exposure // Journal of the Society for Radiological Protection. 2022. Vol. 42. No. 2. P. 021001.
4. Pariset E., Bertucci A., Choi S., Babdor J., Negi S., Boice J.D. DNA Damage Baseline Predicts Resilience to Space Radiation and Radiotherapy // Cell Reports. 2020. Vol. 33.
5. Красавин Е.А. Радиобиологические исследования на ускорителях ОИЯИ // Успехи физических наук. 2016. Т. 186. С. 435–443

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАЗЕМНЫХ МХОВ КАК БИОМОНИТОРОВ ДЛЯ СБОРА И АНАЛИЗА КОСМИЧЕСКОЙ ПЫЛИ В АРКТИКЕ (НОВАЯ ЗЕМЛЯ)

М.В. Фронтасьева¹, В.А. Цельмович², Р.Б. Гувер³

¹Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, 141980 Россия

²Геофизическая обсерватория «Борок» - филиал ФГБУН Института физики
Земли им. О.Ю.Шмидта РАН, Борок, Россия

³НАСА Центр космических полетов им. Маршалла и Космический и ракетный
центр США, Хантсвилл, Алабама, США
e-mail: marina@nf.jinr.ru

Резюме: Ежедневно в атмосферу Земли попадает от 5 до 270 тонн космической пыли (КП). Одни внеземные частицы – метеороиды – сгорают в ней, другие – микрометеориты и КП – падают на поверхность. Такие частицы становятся ценнейшим источником информации для изучения космоса. Одним из природных планшетов для сбора микрометеоритов и КП являются наземные мхи. В работе представлены результаты электронно-микроскопического изучения морфологии и состава КП из мха кладония оленья (*Cladonia rangiferina*), собранного в научно-образовательной экспедиции «Арктический Плавающий университет — 2022: Меняющаяся Арктика» на корабле «Профессор Молчанов» в июне 2022 года на одной из посадок на Новой Земле с координатами 76.187242; 62.609347. Показана схожесть выделенных частиц КП с ранее изученными авторами частицами из других планшетов, что свидетельствует о единой природе находок КП.

Ключевые слова: Новая Земля, космическая пыль, наземные мхи

USING TERRESTRIAL MOSSES AS BIOMONITORS FOR COLLECTING AND ANALYSING COSMIC DUST IN THE ARCTIC (NOVAYA ZEMLYA)

M.V. Frontasyeva¹, V.A. Tselmovich², R.B. Hoover³

¹Joint Institute for Nuclear Research (JINR), str. Joliot-Curie, 6, Dubna, 141980,
Moscow Region, Russian Federation

²Borok Geophysical Observatory, a branch of Shmidt's Institute of Physics of the
Earth RAS, Russia, 152742, Borok, Nekouz, Yaroslavl region, Russian Federation

³NASA Marshall Space Flight Center & United States Space and Rocket Center, USA
e-mail: marina@nf.jinr.ru

Summary. Every day, from 5 to 270 tons of cosmic dust (CD) enters the Earth's atmosphere. Some extraterrestrial particles - meteoroids - burn up in it, others - micrometeorites and CD - fall to the surface. Such particles become a valuable source of information for space exploration. One of the natural planchettes for collecting micrometeorites and CD are terrestrial mosses. The paper presents the results of Scanning Electron Microscope investigations of the morphology and composition of CD from the deer moss (*Cladonia rangiferina*), collected in June 2022 on one of landings on Novaya Zemlya (coordinates 76.187242; 62.609347) during the scientific and educational expedition "Arctic Floating University - 2022: Changing Arctic" on the ship "Professor Molchanov". The similarity of the isolated CD particles with particles from other natural planchettes previously studied by the authors is shown, indicating the uniform nature of the Cosmic Dust particles recovered.

Keywords: Novaya Zemlya, cosmic dust, terrestrial mosses

Введение. Большая часть внеземного метеоритного материала - метеороидов и микрометеоритов, размеры которых обычно находятся в диапазоне от 100 до 1000 мкм,

испаряются, попадая в атмосферу Земли. Частицы космической пыли (КП) происходят из других галактик (межгалактическая пыль); туманностей или звёздных оболочек (межзвёздная пыль); планетарных колец (околопланетная пыль) или зодиакального облака (межпланетная пыль) [1]. Микрометеориты, а также многие частицы КП также выбрасываются кометами, нагревающимися во время прохождения перигелия. Межзвёздная и межпланетная пыль участвует как в рождении, так и в смерти звёзд, планет и комет. Поэтому она имеет решающее значение для понимания круговорота материи во Вселенной и, возможно, даже происхождения и распространения жизни в космосе [2]. Большинство частиц плавятся при прохождении через атмосферу. Наиболее часто, особенно при больших размерах, наблюдались космические сферулы – полностью расплавленные капли. Эти сферические частицы служат полезным индикатором общего потока пыли, поскольку их относительно легко идентифицировать. Наземные мхи представляют собой лучшие естественные подложки (планшеты) для сбора частиц КП и микрометеоритов. На одной из высадок во время экспедиции в Арктику в 2022 году на Новой Земле с координатами 76.187242; 62.609347 был собран мох кладония оленья (*Cladonia rangiferina*).

Методы исследования. Сканирующая электронная микроскопия на микросonde Tescan Vega II, а также оптическая микроскопия (микроскоп Olympus BX 51) позволили изучить морфологию и состав КП, зафиксированной на этом мхе [3]. Накопленный опыт и полученная аналитическая информация использовались при изучении магнитных микрочастиц из мхов, отобранных на Новой Земле с целью сравнительного изучения их состава и морфологии. Значительная часть КП представлена сферическими частицами размером от нескольких до десятков и сотен мкм, металлическими, магнетитовыми, силикатными. КП извлекалась при помощи мощного неодимового магнита после обработки препарата в ультразвуковой ванне.

Основные результаты. Анализ показал, что магнитные частицы фоновой КП, извлеченные с листьев мха, в основном схожи с частицами, извлеченными из других планшетов. Особенностью этих частиц является большее количество мелких частиц, которые хорошо фиксируются на мхе. Обломочные частицы терригенного магнетита могут иметь структуру вымораживания, которая могла возникнуть в арктических условиях. На фоне мелких частиц КП (0,2–5 мкм) терригенные частицы выделяются большими размерами (5–50 мкм).

Выводы. В коллекции микрочастиц, извлеченных из мха, отобранного на Новой Земле, обнаружены частицы терригенного и космогенного происхождения (КП). К терригенным частицам относятся силикаты, алюмосиликаты, оксиды железа в виде обломочных и монокристаллических форм, иногда со структурами вымораживания. К КП относятся микросферы с дендритной, зональной и смешанной структурой, абляционные, сплавленные друг с другом Мт-микросферы, а также самородное Fe в виде пластинок, чешуек, пластинки сплава FeCr. Коллекция частиц из мха представляет широкий спектр частиц КП, входящих в различные классификации и группы, соответственно, изученные мхи можно считать консервирующим планшетом-коллектором современной КП. При сравнении частиц КП планшетов пустыни и Антарктиды и других планшетов морфология и состав в значительной степени совпадают, что указывает на единый космогенный (космический) механизм их происхождения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФЗ РАН.

Список литературы

[1] Taylor S., Lever J. H., Harvey R. P. (2000). Accretion rate of cosmic spherules measured at the South Pole. *Nature*, 406(6799), 781–784. DOI: 10.1038/35022569. (Источник о внеземном материале, микрометеоритах и космической пыли, включая сферулы как индикаторы потока пыли.)

[2] Hoover, R. B., Frontasyeva, M., Pavlov, S., Rozanov, A.Yu., Wallis, D., Wickramasinghe, N. C., ENAA and SEM Investigations of Carbonaceous Meteorites: Implications to the Distribution of Life and Biospheres. *Academia Journal of Scientific Research*. 2021; 9(5): 096-104.

[3] Goldstein J. I., Newbury D. E., Echlin P., Joy D. C., Lyman C. E., Lifshin E., Sawyer L., Michael J. R. (2003). *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. Springer Science & Business Media. (Стандартное руководство по методам сканирующей электронной микроскопии и оптической микроскопии для анализа частиц, включая оборудование Tescan и Olympus).

ОЦЕНКА ПОБОЧНОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ^{177}Lu -DOTATATE И ^{177}Lu -PSMA ПУТЕМ АНАЛИЗА АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

*И.К. Хвостунов, В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, А.Ю. Шуринов, Н.С. Легкодимова,
О.Н. Коровчук, А.С. Гераскина, С.А. Иванов*

МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
e-mail: igor.khvestunov@gmail.com

Резюме. В работе обследованы 12 пациентов с различными формами нейроэндокринных опухолей и 27 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы в процессе лечения ^{177}Lu -DOTATATE и ^{177}Lu -PSMA, соответственно. Хромосомные аберрации (ХА) в лимфоцитах периферической крови пациентов исследовалось стандартным методом в клетках первого митоза. Показано, что однократное введение радиофармпрепарата на основе ^{177}Lu было безопасным, поскольку порог в 2 Гр для дозы побочного облучения не был превышен.

Ключевые слова: ^{177}Lu ; нейроэндокринная опухоль; рак предстательной железы; побочная доза; биологическая дозиметрия.

ASSESSMENT OF ADVERSE DOSE FROM ^{177}Lu -DOTATATE AND ^{177}Lu - PSMA BY ANALYSIS OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF CANCER PATIENTS

*I.K. Khvestunov, V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova, A.Yu. Shurinov, N.S. Legkodimova,
O.N. Korovchuk, A.S. Geraskina, S.A. Ivanov*

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical
Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Obninsk, Kaluga Region, Russia
e-mail: igor.khvestunov@gmail.com

Summary. The study examined 12 patients with various forms of neuroendocrine tumors and 27 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer during treatment with ^{177}Lu -DOTATATE and ^{177}Lu -PSMA, respectively. Chromosome damage in patients' peripheral blood lymphocytes was studied using a standard method in cells of the first mitosis. It was shown that a single administration of ^{177}Lu based radiopharmaceutical was safe, since the threshold of 2 Gy for the side dose of radiation was not exceeded.

Keywords: ^{177}Lu ; neuroendocrine tumor; prostate cancer; side dose; biological dosimetry.

Перспективный радиофармацевтический препарат (РФЛП) ^{177}Lu -PSMA (простат-специфический мембранный антиген) успешно используется для радионуклидной терапии (РНТ) пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. РФЛП ^{177}Lu -DOTATATE также продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациентов с нерезектабельной и/или метастатической нейроэндокринной опухолью (НЭО), экспрессирующей рецепторы к соматостатину [1]. Для успешного лечения таких пациентов требуются особая стратегия планирования и персонализация схемы РНТ. В качестве одного из подходов к персонализации в форме оценки побочной дозы у конкретного пациента можно эффективно применять биологическую дозиметрию [2].

Целью данного исследования был анализ ХА, индуцированных в лимфоцитах крови в результате РНТ, с использованием РФЛП ^{177}Lu -PSMA и ^{177}Lu -DOTATATE для оценки побочного радиационного эффекта.

В работе были обследованы две группы: (I) - 12 пациентов (6 муж., 6 жен., возраст 50 - 74 лет) с различными формами нейроэндокринных опухолей, которые интенсивно

экспрессируют рецепторы к соматостатину. Данные пациенты проходили лечение РФЛП ^{177}Lu -DOTATATE. Группа (II) - 27 пациентов муж. пола, возраст 55-82,6 лет с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые проходили радиолигандную терапию РФЛП ^{177}Lu -PSMA. В группе (I) применялась схема с однократным внутривенным введением РФЛП с фиксированной активностью 7,4 ГБк в течение 4 курсов РНТ с перерывом в среднем на 2 месяца. Номер курса, даты забора крови и число обследованных пациентов (пц), с учетом повторов, распределились следующим образом: (1) 0-3 день, 12 пц; (2) 56-78 день, 10 пц; (3) 114-234 день, 7 пц; 178-227 день, 6 пц. В группе (II) применялась схема с внутривенным введением РФЛП с различной активностью: (1) - 0,64-5,6 ГБк, 15 пц; (2) - 6,8-7,6 ГБк, 9 пц; (3) - 9,4-10,5 ГБк, 6 пц.

ХА изучались стандартным метафазным методом в клетках первого митоза по протоколу [2]. В работе была выполнена биологическая дозиметрия, которая проводилась по дицентрикам с учетом поправки на эффект мощности дозы. Фактор мощности дозы рассчитывался по модели неполной репарации и периода между заборами крови [3, 4]. Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (в редакции 2013 г.). Все участники были информированы и подписали информированное согласие на проведение обследования. При начальном цитогенетическом обследовании в группе (I) частота ХА (ace+rc+dic) составила (2.14 ± 0.24) ХА/100 кл., что существенно выше спонтанного уровня - 0,25 ХА/100 кл. В группе (II) начальная частота дицентриков в подгруппах варьировала от (4.00 ± 0.28) до (8.67 ± 0.51) диц./кл., что многократно превышает спонтанный уровень 0,044 диц./100 кл. [5]. Данный факт свидетельствует о значительном радиационном воздействии на пациентов до начала РНТ вследствие диагностических и/или радиационно-терапевтических процедур. В дальнейшем частота ХА в группе (I) к 3-4 курсу РНТ повышалась в среднем до 13,9 - 14,7 ХА/100 кл. В группе (II) частота дицентриков после РНТ в подгруппах варьировала в пределах 5,5 - 15,6 диц./кл. Биологическая дозиметрия была проведена с использованием основных радиационных маркеров в форме дицентриков с учетом эффекта мощности дозы. Для этой цели была использована калибровочная зависимость, полученная *in vitro* в МРНЦ. В результате в группе (I) при введенной активности 7,4 ГБк побочная поглощенная доза в лимфоцитах крови (костном мозге) составила по курсам: (1) - 0,7; (2) - 0,75; (3) - 1,87; (4) - 0,81 Гр. В группе (II) при различных введенных активностях побочная поглощенная доза в подгруппах составила: (1) - 0,58; (2) - 1,53; (3) - 1,04 Гр. Таким образом, показано, что однократное введение РФЛП на основе ^{177}Lu было безопасным, поскольку принятый порог в 2 Гр для общей дозы побочного облучения не был превышен.

1. Mittra E.S. Neuroendocrine Tumor Therapy: ^{177}Lu -DOTATATE // AJR Am J Roentgenol. 2018. V. 211. no 2. P. 278-285. doi: 10.2214/AJR.18.19953. Epub 2018 Jun 27.
2. International Atomic Energy Agency (IAEA) Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna, Austria, 2011 - 247 p.
3. Khvostunov I.K., Saenko V.A., Krylov V.V., Rodichev A.A., Yamashita S. Cytogenetic biodosimetry and dose-rate effect after radioiodine therapy for thyroid cancer // Radiation and Environmental Biophysics. 2017. V 56. N 3. P. 213–226. DOI: 10.1007/s00411-017-0696-3.
4. Khvostunov I.K.; Nasonova E., Krylov V., Rodichev A., Kochetova T., Shepel N., Korovchuk O., Kutsalo P., Shegai P., Kaprin A. Cytogenetic Damage Induced by Radioiodine Therapy: A Follow-Up Case Study // Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5128. <https://doi.org/10.3390/ijms24065128>
5. Севаньяев А.В., Хвостунов И.К., Снигирёва Г.П. и др. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. N 1. С. 5–24.

**АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАДИОЙОДТЕРАПИИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

И.К. Хвостунов¹, В.В. Крылов¹, П.Н. Лобачевский², Е.А. Насонова², А.А. Родичев¹,
А.Ю. Шуринов¹, Е.А. Шипилова², О.Н. Коровчук¹, А.С. Гераскина¹, П.В. Шегай¹,
А.Д. Каприн¹

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Обнинск, Россия

²Международная межправительственная организация Объединенный институт ядерных
исследований, Лаборатория радиационной биологии, Дубна, Россия
e-mail: igor.khvestunov@gmail.com

Резюме. В работе обследованы 10 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, которые получили многократные курсы радиойодтерапии. Повреждение хромосом в лимфоцитах крови пациентов исследовалось методом мультиплексной флуоресцентной гибридизации. Биодозиметрия проводилась по сумме всех типов хромосомных aberrаций с учетом поправки на эффект мощности дозы. Показано, что назначение радиойода было безопасным, поскольку принятый порог в 2 Гр для дозы побочного облучения не был превышен.

Ключевые слова: радиойодтерапия; рак щитовидной железы; побочная доза; хромосомные aberrации; мультиплексная флуоресцентная гибридизация *in situ*.

**ANALYSIS OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN PERIPHERAL
BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS UNDERGOING RADIOIODINE
THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER**

I.K. Khvestunov¹, V.V. Krylov¹, P.N. Lobachevsky², E.A. Nasonova², A.A. Rodichev¹,
A.Yu. Shurinov¹, E.A. Shipilova², O.N. Korovchuk¹, A.S. Geraskina¹, P.V. Shegai¹,
A.D. Kaprin¹

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research
Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Obninsk, Kaluga Region, Russia

²International Intergovernmental Organization Joint Institute for Nuclear Research,
Laboratory of Radiation Biology, Dubna, Russia
e-mail: igor.khvestunov@gmail.com

Summary. The study included 10 patients with differentiated thyroid cancer who had received multiple courses of radioiodine therapy. Chromosome damage in patients' blood lymphocytes was studied using multiplex fluorescence hybridization. Biodosimetry was performed based on the sum of all types of chromosomal aberrations, taking into account the dose rate effect correction. It was shown that the administration of radioiodine was safe, since the accepted threshold of 2 Gy for the side dose was not exceeded.

Keywords: radioiodine therapy; thyroid cancer; side dose; chromosomal aberrations; multiplex fluorescence *in situ* hybridization.

Несмотря на то, что радиойодтерапию (РЙТ) принято считать достаточно безопасным методом лечения, она по-прежнему ассоциируется с повышенным риском вторичных раков. Кроме того, на основе анализа когортного исследования низкоуровневого радиационного воздействия в детском возрасте недавно был сделан вывод о значительном последующем повышении риска возникновения лейкемии. В случае многократных повторных курсов РЙТ важно быть уверенным, что клинический эффект от РЙТ превышает потенциальные побочные эффекты, риски которых увеличиваются при высоких суммарных назначениях [1]. С целью успешного лечения подобных сложных пациентов требуется особая стратегия планирования и

персонализация РИТ. Для достижения указанной персонализации в процессе оценки побочной дозы можно эффективно применять биологическую дозиметрию [2].

Целью данного исследования был анализ хромосомных aberrаций (ХА), вызванных РИТ, с использованием передового, высокочувствительного цитогенетического метода мультимплексной флуоресцентной гибридизации *in situ* (mFISH) для оценки побочного радиационного эффекта. Метод mFISH был разработан для исследования всего генома клетки и, таким образом, он предоставляет эксклюзивные данные для оценки радиационной безопасности и риска негативных отдаленных последствий.

Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (в редакции 2013 г.). Все участники были информированы и подписали согласие на проведение исследования. Родители несовершеннолетних пациентов были информированы лично и подписали согласие на обследование.

В настоящей работе были обследованы онкологические пациенты, проходившие лечение по поводу дифференцированного рака щитовидной железы в отделении открытых радионуклидов МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Все пациенты (1 муж. и 9 жен., возраст от 6 до 76 лет) после тотальной тиреоидэктомии получали РИТ ^{131}I натрия йодид с разовым пероральным введением в пределах 0.55 – 6.0 Гбк. Число курсов РИТ за весь период терапии варьировало от 2 до 22. Общая продолжительность времени терапии составляла от 0.3 года до 14.7 лет. Суммарное введение радиофармпрепарата за весь период терапии варьировало от 2.55 до 80 Гбк. Нами были собраны персональные данные пациентов, включая возраст, пол, вес, диагноз по МКБ, сведения о первичной опухоли (гистологический тип, отсутствие или наличие метастазов и их локализация), клинические данные, такие как уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулин (ТГ), антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ АТ) и информация, связанная с лечением (активность назначенного РЛП, количество курсов РИТ, продолжительность терапии). ТТГ у пациентов варьировал от 0.04 до более 100 мМЕ/л. ТГ был обнаружен от менее 0.04 до 16033 мг/л. Анти-ТГ АТ варьировал от 0.15 до 21.2 МЕ/мл. Отмена тиреоидных гормонов у всех пациентов проводилась за 4 недели до РИТ.

Образцы крови пациентов брали до и после курса РИТ, культивирование клеток и подготовка хромосом проводились в МРНЦ (Обнинск) по стандартному протоколу [2]. Культивирование клеток крови здоровых доноров и подготовка хромосом проводились в ОИЯИ (Дубна) по той же процедуре. Суспензию клеток наносили на влажные предметные стекла, высушивали на воздухе и хранили при -20°C . Все предметные стекла были закодированы. Окраска mFISH и цитогенетический анализ были выполнены в ОИЯИ (Дубна) с использованием набора зондов для окраски всего генома 24X Cyte mFISH (MetaSystems, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Изображения mFISH были получены с помощью объектива с масляной иммерсией x63, с использованием Zeiss Z2 AxioImager. Хромосомы идентифицировали и анализировали с помощью программного обеспечения ISIS/mFISH (MetaSystems, Германия), которое назначает «псевдоцвета» на основе уникальных комбинаций флуорохромов, что позволяет идентифицировать 22 пары аутосом, половые хромосомы X и Y и все перестройки между ними.

Мы использовали классическую систему подсчета для регистрации наблюдаемых aberrаций. Все обнаруживаемые aberrации были подразделены на простые разрывы, происходящие из одного двунитевого разрыва (DSB) (ацентрические фрагменты, не связанные с обменами, и укороченные хромосомы), асе, и простые обмены, происходящие из двух DSB в двух хромосомах, которые включали транслокации (Rec.tg –реципрокные; Non.rec.tg – нереципрокные), дицентрики, dic, центрические, Rc и ацентрические кольца, Race (включая полные, неполные и односторонние формы) как описано в [3]. Aberrации, которые содержали три или более разрывов в двух или более хромосомах, были классифицированы как сложные aberrации и описаны соотношением C/A/B – каждая буква представляет количество вовлеченных хромосом, плеч и разрывов, соответственно.

Спонтанный уровень ХА и aberrантных клеток в образцах крови здоровых доноров (3 муж., 3 жен., 26-40 лет), оцененный методом mFISH, составил (1.78 ± 0.31) ХА/100 клеток.

На момент первого цитогенетического обследования доля аберрантных клеток у двух несовершеннолетних пациентов составляла 0.47 ± 0.23 и 0.73 ± 0.33 , тогда как у пожилых, получивших на момент начала обследования многочисленные РИТ, она варьировала от 14.1 ± 1.71 до 39.6 ± 3.3 %. Соответственно, частота ХА варьировала от минимального значения 18.1 ± 1.9 до максимального значения 55.6 ± 3.8 ХА/100 клеток. Таким образом, у двух несовершеннолетних пациентов, обследованных перед первым курсом РИТ, доля аберрантных клеток и частота ХА были статистически значимо ниже спонтанного уровня, оцененного в этом исследовании в лимфоцитах здоровых доноров ($p < 0.05$).

Все обследованные пациенты были отнесены к сложной категории по причине высокой суммарной назначенной активности, длительности терапии, несовершеннолетнего возраста и крайне редкого диагноза. 5 из 10 пациентов получали лучевую терапию до РИТ с суммарной локальной очаговой дозой в диапазоне 40–90 Гр. Было продемонстрировано увеличение частоты ХА в результате РИТ и проанализированы спектры ХА. Метод mFISH позволяет точно идентифицировать нестабильные аберрантные клетки (АК), несущие несимметричные обмены и ацентрики, ведущие к гибели клетки, и стабильные АК, несущие симметричные транслокации, которые не препятствуют делению клетки и потому накапливаются в потомстве облученных клеток, являясь потенциальным триггером канцерогенеза. У 4 из 10 пациентов наблюдали возрастание числа аберрантных клеток в течение нескольких курсов РИТ, происходящее в основном за счет нестабильных АК, тогда как доля стабильных АК, связанных с долгосрочным цитогенетическим риском, оставалась практически неизменной в течение наблюдения, что является благоприятным прогнозом.

У 6 из 10 пациентов были обнаружены клоновые ХА, которые обычно считаются индикатором давнего повреждения кроветворных стволовых и/или прогениторных клеток, из которых некоторые клетки с транслокациями выжили, возможно, получили некоторые пролиферативные или иные преимущества, размножились и дали начало клонам зрелых лимфоцитов, несущих идентичные хромосомные aberrации.

Биологическая дозиметрия была проведена с использованием линейно-квадратичной зависимости частоты ХА от дозы. Впервые была построена калибровочная кривая на клетках здоровых доноров облученных *in vitro* γ - Co^{60} , с использованием всех типов ХА, обнаруженных методом mFISH. Фактор мощности дозы рассчитывался для каждого пациента по модели неполной репарации и периода изолированного пребывания [4, 5]. При средней введенной активности 3.78 ± 0.41 Гбк поглощенная доза в лимфоцитах крови (костном мозге) составила 0.66 Гр (0.31 – 0.89 ; 95% ДИ). Не было обнаружено корреляции между индукцией ХА и суммарной очаговой дозой в области шеи пациентов.

4. Hong C.M., Ahn B.C. Factors Associated with Dose Determination of Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018. V. 52. no 4. P. 247–253. <https://doi.org/10.1007/s13139-018-0522-0>
5. International Atomic Energy Agency (IAEA) Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna, Austria, 2011 - 247 p.
6. Cornforth M.N. Analyzing radiation-induced complex chromosome rearrangements by combinatorial painting // Radiat. Res. 2001, V. 155, P. 643–659.
7. Khvostunov I.K., Saenko V.A., Krylov V.V., Rodichev A.A., Yamashita S. Cytogenetic biodosimetry and dose-rate effect after radioiodine therapy for thyroid cancer // Radiation and Environmental Biophysics. 2017. V. 56. no 3. P. 213–226. DOI: 10.1007/s00411-017-0696-3.
8. Khvostunov I.K.; Nasonova E., Krylov V., Rodichev A., Kochetova T., Shepel N., Korovchuk O., Kutsalo P., Shegai P., Kaprin A. Cytogenetic Damage Induced by Radioiodine Therapy: A Follow-Up Case Study // Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5128. <https://doi.org/10.3390/ijms24065128>

КИНЕТИКА ФОРМИРОВАНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДР ДНК В НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ДЕЙСТВИИ УСКОРЕННЫХ ПРОТОНОВ И ИОНОВ АЗОТА

*Т.С. Храдко^{1,2}, А.В. Бореико^{1,2}, М.Е. Крупнова¹, М. Лал¹, Н.В. Пахомова¹,
И.А. Шаврин³, А.В. Ясинская^{1,2}*

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, РФ

²Государственный университет «Дубна», Дубна, РФ

³Московский государственный университет, Москва, РФ
e-mail: bulanova_tatyan@mail.ru

Резюме. Исследована кинетика формирования и элиминации ДР ДНК в нормальных и опухолевых клетках при действии протонов и ионов азота. Выявлены особенности кинетики элиминации ДР ДНК для различных типов клеток, маркерами которых являются радиационно-индуцированные γ H2AX и 53BP1 фокусы (РИФ). Отмечено, что при действии протонов максимум РИФ наблюдается через 15 мин – 1 ч после облучения в фибробластах, клетках меланомы и глиобластомы, в клетках первичной культуры гиппокампа крыс формирование происходило в течение 1–4 ч. Показано, что с ростом ЛПЭ излучения максимальное количество РИФ формируется в более отдаленные сроки – от 1 ч до 4 ч и существенно возрастает количество персистентных ДР ДНК, репарация которых не заканчивается по прошествии 24 ч.

Ключевые слова: ДР ДНК, репарация ДНК, γ H2AX, 53BP1, РИФ

DNA DSB FORMATION AND ELIMINATION KINETICS IN NORMAL AND TUMOR MAMMALIAN CELLS IRRADIATED WITH ACCELERATED PROTONS OR NITROGEN IONS

*T.S. Hramko^{1,2}, A.V. Boreyko^{1,2}, M.E. Krupnova¹, M. Lal¹, N.V. Pakhomova¹,
I.A. Shavrin³, A.V. Yasinskaya^{1,2}*

¹Joint institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²Dubna State University, Dubna, Russia

³Moscow State University, Moscow, Russia
e-mail: bulanova_tatyan@mail.ru

Abstract. The kinetics has been studied of the formation and elimination of DNA double-strand breaks (DSBs) in normal and tumor mammalian cells after accelerated proton and nitrogen ion exposure. Features have been identified of the elimination of DNA DSBs, the markers of which are radiation-induced γ H2AX and 53BP1 foci (RIF). For accelerated protons, the maximum RIF yield is observed 15 minutes to one hour post-irradiation (PI) in fibroblasts, melanoma cells, and glioblastoma cells; and 1–4 hours PI in primary rat hippocampal culture cells. It is shown that with increasing LET of radiation, the maximum RIF yield forms at later time points – from 1 to 4 hours; and the number of persistent DSBs in DNA, the repair of which is not completed after 24 hours, significantly increases.

Keywords: DNA DSB, DNA repair, γ H2AX, 53BP1, RIF

Двунитевые разрывы ДНК (ДР ДНК) являются одними из наиболее сложных повреждений ДНК для систем репарации. Как известно, репарация ДР ДНК преимущественно осуществляется за счет двух механизмов - негомологичного воссоединения концов (НГВК) и гомологичной рекомбинации (ГР). НГВК является основным путем восстановления ДР ДНК (~80%) и заключается в соединении защищенных участков ДНК без полимерной застройки поврежденного участка, что,

однако, сопровождается потерей генетической информации [1]. ГР является более эффективным путем восстановления ДР ДНК, однако она реализуется только на стадиях G2/M клеточного цикла, когда в ядре присутствует гомолог ДНК. В связи с чем различные типы клеток могут обладать разными возможностями к восстановлению ДР ДНК, где специфичными особенностями обладают опухолевые и стволовые клетки. Первые благодаря тому, что могут «игнорировать» повреждения ДНК и делиться, вступая в клеточный цикл с неотрепарированными ДР ДНК, а вторые – в силу исключительной необходимости поддержания целостности и неизменности генетической информации [2]. Также для репарации большую роль играет качество ДР ДНК – одиночные повреждения или кластерные - состоящие из ДР и нескольких близкорасположенных повреждений, преимущественно формирующиеся при действии излучений с высокой ЛПЭ [3, 4].

В данной работе, исследовалось влияние ускоренных протонов и ионов азота на формирование радиационно-индуцированных ДР ДНК в различных типах клеток млекопитающих и человека: в нормальных фибробластах кожи человека, в клетках глиобластомы человека (U87), мышинной меланомы (B16), и первичной культуры гиппокампа крыс (зрелых нейронах, астроцитах, нейрональных стволовых клетках (НСК). Анализ индукции и элиминации ДР ДНК проводился методом иммуноцитохимического окрашивания с использованием белков-маркеров ДР ДНК, γ H2AX и 53BP1. Маркерами различных типов гиппокампадных клеток выступали MAP2, GFAP, нестин для зрелых нейронов, астроцитов, НСК, соответственно.

Показано, что максимальное количество радиационно-индуцированных γ H2AX/53BP1 фокусов при действии протонов с низкой ЛПЭ (~10 кэВ/мкм) в опухолевых клетках (U87 и B16) формируется через 15 мин после воздействия, а в клетках нормальных фибробластов - через 1ч после облучения. Уровень персистентных РИФ через 24 ч при действии протонов сохраняется на высоком уровне (40% от максимума) в клетках U87, в то время как в клетках B16 и фибробластах он снижается до 15% и 11%, соответственно. Большее количество РИФ в клетках U87 может быть следствием большего размера ядра-мишени клеток U87 по сравнению с клетками B16 и фибробластами.

При действии ускоренных ионов азота с высокой ЛПЭ (180 кэВ/мкм) индуцируется большее количество РИФ по сравнению с протонами. Наибольшие различия были получены для клеток U87 - через 1ч после облучения число РИФ возрастало в 1,6 раза. Пик формирования РИФ смещался на 1ч при облучении ионами азота, при этом клетки U87 содержали большее количество РИФ во всех временных точках. Количество персистентных РИФ в ядрах фибробластов при этом составило 33%, в U87 – 38%, что существенно больше, чем при облучении протонами и, вероятно, связано с генерацией ионами азота большего количества кластерных повреждений ДНК.

Анализ сложности формируемых кластеров в клеточных линиях меланомы, нормальных фибробластов и глиобластомы показал, что с ростом ЛПЭ излучений в ходе пострадиационной инкубации клеток сложность кластеров возрастает. Также отмечено, что вне зависимости от ЛПЭ наиболее сложная структура колокализированных γ H2AX/53BP1 фокусов наблюдается в ядрах фибробластов, затем клеток глиобластомы и меланомы, что, вероятно, связано, с особенностями структурной организации хроматина.

Установлено, что для различных типов клеток первичной культуры гиппокампа крыс максимальное количество γ H2AX фокусов формировалось в течение 1 – 4 ч при облучении как протонами, так и ускоренными ионами азота. Количество персистентных фокусов в зрелых нейронах при действии ионов азота оставалось на уровне ~24% вплоть

до 24 ч, в отличие от протонов, где количество РИФ снижалось к 24ч до контрольных значений. Кинетика формирования 53BP1 фокусов в НСК показала значительно более низкие значения РИФ по сравнению с другими клетками.

1. M. Wang, S. Chen, D. Ao. Targeting DNA repair pathway in cancer: Mechanisms and clinical application / M. Wang // *MedComm*. 2020. Vol. 2. №4. P. 654-691.
2. K. Mujoo, E.B. Butler, R.K. Pandita, C.R. Hunt, T.K. Pandita. Pluripotent Stem Cells and DNA Damage Response to Ionizing Radiations / K. Mujoo // *Radiat Res*. 2016. Vol. 186. № 1. P.17-26.
3. M. Zadneprianets, A. Boreyko, L. Jezkova, M. Falk, A. Ryabchenko, T. Hramco, M. Krupnova, E. Kulikova, A. Pavlova, D. Shamina, E. Smirnova, E. Krasavin Clustered DNA Damage Formation in Human Cells after Exposure to Low- and Intermediate-Energy Accelerated Heavy Ions. // *Phys. Part. Nuclei Lett.* – 2022. – V. 19. No. 4. P. 440–451.
4. V. Mladenova, E. Mladenov, M. Stuschke, G. Iliakis. DNA Damage Clustering after Ionizing Radiation and Consequences in the Processing of Chromatin Breaks / V. Mladenova // *Molecules*. 2022. Vol. 27. №5. P. 1540.

О ВОЗМОЖНОСТИ КАТАЛИТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ НА НАНОСТРУКТУРАХ В МИКРОЧАСТИЦАХ КОМЕТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.А. Цельмович

Геофизическая обсерватория «Борок» - филиал ФГБУН Института физики Земли
им. О.Ю.Шмидта РАН, Борок, Россия
e-mail: tselm@mail.ru

Резюме. В экспериментах по изучению микроструктуры и состава микрочастиц, отобранных на месте импактных событий (Рабига Куль, Цэнхэр), нами были обнаружены специфические наноструктуры, предположительно кометного происхождения. Показано, что аналогичные микроструктуры, обнаруженные другими авторами на месте иных импактов, также идентифицируются ими как космогенные. Высказано предположение о том, что подобные наноструктуры могут выступать в качестве катализаторов, приводящих к образованию и разрушению органических молекул.

Ключевые слова: наноструктуры, катализаторы, кометное вещество, силикаты, сложные органические молекулы, гипотеза панспермии

ON THE POSSIBILITY OF CATALYTIC PHENOMENA ON COMET NANOSTRUCTURES

V.A. Tselmovich

Geophysical Observatory "Borok" - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science, Institute of Physics of the Earth named after O.Yu. Schmidt, Russian Academy of Sciences, Borok, Russia
e-mail: tselm@mail.ru

Summary. In experiments on studying the microstructure and composition of microparticles collected at the site of impact events (Rabiga Kul, Tsenkher), we discovered specific nanostructures, presumably of cometary origin. It was shown that similar microstructures discovered by other authors at the site of other impacts were also identified by them as cosmogenic. It was suggested that such nanostructures can act as catalysts leading to the formation and destruction of organic molecules.

Keywords: nanostructures, catalysts, cometary matter, silicates, complex organic molecules, panspermia hypothesis

Катализ на наноструктурах кометного вещества, хотя и не является широко изученной темой, может быть связан с процессами, происходящими в космических телах, таких как кометы, где наночастицы могут выступать в качестве катализаторов.

Подобно тому, как катализаторы в земных условиях изменяют скорость химических реакций, наноструктуры в микрочастицах кометного вещества могут влиять на процессы, происходящие на их поверхности или в их облаках, например, на образование и разрушение органических молекул. Возможность каталитических явлений на наноструктурах кометного вещества существует, хотя это сложная и малоизученная область. Катализ, то есть ускорение химических реакций, может происходить на поверхности кометных частиц, если на них присутствуют подходящие наноструктурированные материалы и условия.

Кометы содержат различные наночастицы, включая силикаты, графит, сульфиды, аморфный углерод и органические соединения. Эти частицы могут иметь сложную морфологию и размеры, соответствующие наномасштабу.

Наночастицы, благодаря своей большой удельной поверхности и уникальным электронным свойствам, могут служить катализаторами различных химических реакций [1]. В условиях кометы эти реакции могут включать образование и модификацию органических молекул: наноструктуры могут катализировать образование сложных органических молекул из более простых предшественников, что важно для понимания происхождения органической материи в космосе.

Каталитические реакции на наночастицах могут влиять на состав газовой фазы кометного хвоста, изменяя концентрацию различных газов, влияя на процессы превращения газообразных веществ, образование и разрушение льда. Наноструктуры могут влиять на процессы конденсации и испарения воды и других летучих веществ.

Каталитические процессы на наноструктурах комет могут влиять на кометные процессы, играть важную роль в эволюции кометного ядра, в формировании кометного хвоста и в процессах, происходящих в пространстве около комет.

Каталитические процессы на наноструктурах, приводящие к появлению ДНК, пока находятся в области теоретических исследований и перспективных разработок. Существующие нанотехнологии в области катализа ориентированы в основном на создание катализаторов для различных химических реакций, в том числе в области синтеза органических молекул, но не на прямое создание ДНК. Тем не менее, нанотехнологии играют важную роль в развитии синтетической биологии и могут в будущем способствовать более эффективному и направленному созданию ДНК.

Гипотеза панспермии предполагает, что жизнь на Землю была занесена из космоса. Каталитические процессы на минеральных наноструктурах, могли бы играть большую роль в формировании или стабилизации ДНК, что является ключевым компонентом жизни, хотя пока нет научных доказательств того, что такие процессы привели к появлению ДНК в космосе и её заносу на Землю. Гипотеза панспермии лишь предполагает возможность переноса жизни, не объясняя её изначального возникновения. В контексте панспермии, минеральные наноструктуры могли бы выступать в роли катализаторов, ускоряющих химические реакции. В частности, они могли бы способствовать формированию или стабилизации органических молекул, таких как ДНК, в космическом пространстве.

При изучении нескольких impactful событий (озерной котловины Рабига Куль, Республика Татарстан; астроблемы Цэнхэр, Монголия - геологического образования, возникшего в результате падения крупного метеорита или астероида) нами были обнаружены специфические импактные наноструктуры, подобные которым не известны ни в земных процессах, ни в техносфере [2,3]. К таким структурам относятся микросферы (шарики), содержащие железо, кремний, магний и алюминий, с наноразмерными выделениями железистой фазы. Именно это позволило высказать гипотезу о том, что они могут быть катализаторами, не известными на сегодняшний день в технике.

Высказано предположение о том, что такие структуры могли бы работать на доказательную базу гипотезы панспермии.

Близкие по морфологии и составу структуры были обнаружены при атмосферном ядерном взрыве и при импактном событии 12800 лет назад [4]. Основные типы образующихся частиц с разнообразной микро- и наноструктурой - стекловидные частицы. Обнаруженные при ядерном взрыве частицы называются хиросимитами и тринтититами. Крошечные стеклянные элементы, созданные атомным огненным шаром, который уничтожил японский город Хиросима в 1945 году, отличаются от большинства материалов, образовавшихся на Земле. Сверхгорячая среда, в которой они сформировались, имеет некоторое сходство с солнечной туманностью, из которой образовалось наше Солнце [5].

Изучение катализа на наноструктурах комет требует междисциплинарного подхода, включающего астрофизику, физику плазмы, химию и нанонауку. Проводятся лабораторные эксперименты и теоретические расчеты для моделирования процессов, происходящих на наночастицах комет. Так, астрофизики из ДВФУ Екатерина Чорная и Антон Кочергин уже несколько лет изучают микрофизические свойства кометной пыли: исследуют принципы движения космических пылевых частиц под действием солнечного излучения и проводят лабораторные эксперименты с их аналогами [6]. Цель исследований – пролить свет на эволюционные процессы Солнечной системы. Это фундаментальное направление, которым занимаются многие научные группы по всему миру.

Также нами были обнаружены частицы со следами воздействия высокоскоростных потоков космических микрочастиц на микроструктуру изучаемых частиц и на характер их разрушения [7].

Таким образом, изучение катализа на наноструктурах комет является перспективным направлением исследований, способным пролить свет на процессы, происходящие в ранней Солнечной системе и на формирование органической материи во Вселенной. Найденные специфические микрочастицы с характерными наноструктурами могут служить диагностическим признаком кометного вещества, образование которого произошло в условиях экстремальных давлений и температур.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФЗ РАН.

1. Звонарев С.В., Кортон В.С., Штанг Т.В. Моделирование структуры и свойств наносистем: учебно-методическое пособие / Екатеринбург: Изд-во Урал, ун-та, 2014. -120 с. ISBN 978-5-7996-1203-0

2. Цельмович В.А. Самородные металлы и космические минералы из астроблемы Цэнхэр // Минералы: строение, свойства, методы исследования: материалы IV Всероссийской молодежной научной конференции (Екатеринбург, 15-18 октября, 2012). – Екатеринбург : Институт геологии и геохимии УрО РАН, 2012. – С. 257-259.

3. Сунгатуллин Р.Х., Цельмович В.А., Вафин Р.А., Сунгатуллина Г.М. Геоморфологические и геолого-минералогические признаки импактного происхождения озерной котловины Рабига Куль, Республика Татарстан // Геоморфология. 2016. № 1. С. 64-72. <https://doi.org/10.15356/0435-4281-2016-1-64-72>

4. Moore, A.M.T., Kennett, J.P., Napier, W.M. *et al.* Evidence of Cosmic Impact at Abu Hureyra, Syria at the Younger Dryas Onset (~12.8 ka): High-temperature melting at >2200 °C. *Sci Rep* 10, 4185 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60867-w>

5. Asset Nathan, Chaussidon Marc, Villeneuve Johan, Charnoz Sébastien, Koeberl Christian, Wannier Mario, Robert François. Condensation of fallout glasses in the Hiroshima nuclear fireball resulting in oxygen mass-independent fractionation // *Earth and Planetary Science Letters*, Volume 626, 2024, 118473

6. Chornaya Ekaterina, Zakharenko Alexander M., Zubko Evgenij, Kuchmizhak Aleksandr, Golokhvast Kirill S., Videen Gorden. Revisiting the particle-size constraint of the 10-µm silicate feature. *Icarus*. Volume 350., 1 November 2020, 113907. ISSN 0019-1035. <https://doi.org/10.1016/j.icarus.2020.113907>

7. Овчинников В.И. Ильющенко А.Ф., Судник Л.В. Влияние воздействия высокоскоростных потоков микрочастиц на материалы // Перспективные материалы и технологии: монография: в 2 т. / УО "ВГТУ". - Витебск, 2017. - Т. 2. - С. 129-149.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АРАБИНОЗИДЦИТОЗИНА (АРАЦ) В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ РЕПАРАЦИИ

В.Н. Чаусов^{1,2}, А.В. Борейко^{1,2}, Р.А. Кожина¹, Е.А. Красавин^{1,2}, Е.А. Кузьмина^{1,2},
С.И. Тиунчик¹, Т.З. Фам^{1,3}, Д.Д. Шамина¹

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

³Вьетнамский национальный университет, Ханой, Вьетнам

e-mail: chausov@jinr.ru

Резюме. Для усиления модифицирующего действия АраЦ при облучении рентгеновскими лучами лимфоцитов периферической крови человека были использованы ингибиторы различных этапов репарации ДР ДНК: бензамид – ингибитор PARP1, вортманнин – ингибитор PI3K-подобных киназ, включая DNA-PK, NU7026 – ингибитор DNA-PKcs и Ku70/Ku80. Установлено, что все комбинации АраЦ с ингибиторами репарации повышают уровень радиационно-индуцированных ДР ДНК. Максимально выраженный эффект наблюдается при облучении в условиях влияния АраЦ и NU7026.

Ключевые слова. Двунитевые разрывы, репарация ДНК, ингибиторы репарации, АраЦ, арабинозид цитозин

INCREASING THE EFFECTIVENESS OF THE RADIOMODIFYING EFFECT OF ARABINOSIDE CYTOSINE (ARAC) UNDER THE INFLUENCE OF REPAIR INHIBITORS

V.N. Chausov^{1,2}, A.V. Boreyko^{1,2}, R.A. Kozhina¹, E.A. Krasavin^{1,2}, E.A. Kuzmina^{1,2},
S.I. Tiounchik¹, T.D. Pham^{1,3}, D.D. Shamina¹

¹Joint institute for nuclear research, Dubna, Russia

²Dubna State University, Dubna, Russia

³Vietnam National University, Hanoi, Vietnam

e-mail: chausov@jinr.ru

Abstract. To enhance the modifying effect of AraC upon X-ray irradiation of human peripheral blood lymphocytes, inhibitors of various stages of DNA repair were used: benzamide – of PARP1 inhibitor, wortmannin – PI3K-like kinases inhibitor, including DNA-PK, NU7026 – DNA-PKcs and Ku70/Ku80 inhibitor. It was found that all combinations of AraC with repair inhibitors increase the level of radiation-induced DNA damage. The most pronounced effect is observed with the combined effect of ionizing radiation under the influence of AraC and NU7026.

Keywords: Double-strand breaks, DNA repair, repair inhibitors, AraC, arabinoside cytosine

Современные подходы к усилению эффективности лучевой терапии включают не только оптимизацию характеристик излучения, но и воздействие на молекулярные механизмы радиочувствительности, в частности на процессы репарации ДНК – ключевого компонента клеточного ответа на ионизирующее излучение.

Наиболее тяжелыми повреждениями ДНК при действии ионизирующих излучений являются двунитевые разрывы (ДР), напрямую связанные с индукцией хромосомных aberrаций, мутаций разного типа, а также клеточной гибелью. Основные пути их репарации – негомologичное соединение концов (НСК) и гомологичная

рекомбинация – рассматриваются как мишени для повышения радиочувствительности клеток путём направленного ингибирования.

Арабинозид цитозин (АраЦ), ингибитор ДНК-полимераз α и β , нарушает репликативную репарацию, фиксируя одонитевые разрывы (ОР), которые затем превращаются в ДР. Однако его эффективность зависит от характеристик излучения: при действии редкоионизирующих излучений АраЦ усиливает образование энзиматических ДР, а при действии излучений с высокой ЛПЭ его эффект снижается из-за снижения уровня модифицируемого субстрата – ОР и поврежденных оснований и увеличением выхода прямых ДР ДНК.

Для усиления действия АраЦ были использованы комбинации с ингибиторами ферментов репарации ДР ДНК, включающихся на различных этапах. В исследовании использовались: бензамид – ингибитор PARP1, вортманнин – ингибитор PI3K-подобных киназ, включая DNA-PK, NU7026 – ингибитор DNA-PKcs и Ku70/Ku80 и SCR7 – ингибитора лигазы IV, участвующей в заключительной стадии НСК.

Объектом исследования служили изолированные лимфоциты периферической крови человека. Клетки облучали на установке SARRP (13 мА, 220 кВ, 1,5 Гр/мин), в условиях влияния комбинации модификаторов, после чего инкубировали в течение различного времени. Степень повреждения ДНК оценивали методом ДНК-комет. Измерения проводились через: 0, 2, 4, 6 и 24 часа после облучения.

Были изучены дозовые зависимости формирования ДР ДНК в лимфоцитах периферической крови человека при облучении рентгеновским излучением. Показано, что количество ДР ДНК в условиях влияния комплексов модификаторов значительно возрастает.

Репарация ДР при облучении лимфоцитов человека в обычных условиях – происходит по экспоненциальной кинетике в отличие от облучения в условиях влияния комбинаций модификаторов. В последнем случае к 6 ч пострадиационной инкубации наблюдается возрастание количества ДР ДНК с последующим снижением к 24 ч наблюдения. Применение отдельных модификаторов, приводит к повышению уровня ДР по сравнению с контролем, причём выраженность эффекта варьирует в зависимости от механизма действия каждого из соединений. Однако, по сравнению с АраЦ другие ингибиторы репарации ДНК демонстрируют значительно меньший модифицирующий эффект.

Комбинированное применение АраЦ с ингибиторами репарации ДНК – приводило к достоверному увеличению уровня ДР ДНК по сравнению с действием одного АраЦ на всех этапах пострадиационной инкубации. Наименьший эффект проявляется при комбинированном применении АраЦ с бензамидом, где выход ДР ДНК увеличивается в среднем в 1,15 раза, тогда как в максимальный эффект наблюдается при облучении в условиях влияния АраЦ и NU7026 – уровень ДР ДНК увеличивается в 1,73 раза.

Повышение эффективности достигается за счёт направленного ингибирования ключевых этапов репарации. Дополнение действия АраЦ ингибиторами, блокирующими основные и альтернативные пути репарации, позволяет значительно увеличить количество формирующихся энзиматических ДР ДНК в пострадиационный период. АраЦ, встраиваясь в ДНК, вызывает репликационный стресс и нарушает репаративный синтез, блокируя активность ДНК-полимераз, что препятствует нормальному восстановлению повреждений, особенно на синтез-зависимых стадиях. Бензамид, ингибируя PARP1, нарушает образование сигнальных комплексов на месте повреждений, необходимых для запуска эксцизионной репарации оснований и альтернативного НСК. Это препятствует компенсации нарушения основных путей восстановления. Вортманнин действует на уровне инициации репарационного каскада,

блокируя киназную активность ATM и DNA-PKcs. Нарушение этой стадии ограничивает мобилизацию репарационных белков к участкам повреждений. Максимальный модифицирующий эффект комбинированного применения АраЦ и NU7026, являющегося селективным ингибитором DNA-PKcs и комплекса Ku70/Ku80, которые играют центральную роль в классическом пути НСК, проявляется за счет подавления активности DNA-PKcs и Ku70/Ku80, которое приводит к нарушению работы всего каскада НСК и блокирует быструю и эффективную элиминацию ДР ДНК. Такое сочетание оказывает особенно сильное воздействие, поскольку одновременно нарушаются механизмы синтез-зависимой и синтез-независимой репарации, что приводит к накоплению тяжёлых, нерепарируемых повреждений ДНК.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что ингибирование отдельных звеньев систем репарации ДНК усиливает модифицирующее действие АраЦ, способствуя увеличению выхода ДР ДНК при воздействии редкоионизирующих излучений. Комбинированное применение АраЦ с таргетными ингибиторами репарации приводит к накоплению летальных повреждений ДНК, что повышает радиочувствительность клеток. Однако, с учётом ограниченного спектра доступных ингибиторов и сложности репарационных путей, возникает необходимость в дальнейшем поиске более специфичных и эффективных ингибиторов ферментов репарации. Такой подход позволит значительно расширить возможности повышения эффективности редкоионизирующих излучений и оптимизировать схемы таргетной радиосенсибилизации опухолевых клеток.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КОЛИЧЕСТВА
ФОКУСОВ БЕЛКОВ γ H2AX И pATM В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ
КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ БЫСТРЫХ
НЕЙТРОНОВ ИЛИ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ КОБАЛЬТА-60**

*A.K. Chigasova^{1,2,3}, A.A. Osipov², M.A. Ignatov^{1,2}, N.Yu. Vorobyeva^{1,2},
V.O. Saburov⁴, E.B. Litun⁴, A.N. Osipov^{1,2}*

¹Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

²Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
Москва

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

⁴Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск
e-mail: Annagrekhova1@gmail.com

Резюме. Изучены дозовые зависимости и кинетики пострadiационных изменений количества фокусов белков репарации γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека (МСК), подвергшихся воздействию нейтронов с энергией 14,1 МэВ или гамма-излучения кобальта-60. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля сложных, трудных для репарации повреждений ДНК в клетках, облученных нейтронами, значительно выше, чем после воздействия гамма-излучения.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, быстрые нейтроны, гамма-излучение, γ H2AX, pATM

**COMPARATIVE STUDIES OF CHANGES IN THE NUMBER OF γ H2AX AND
pATM FOCI IN HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS EXPOSED TO FAST
NEUTRONS VS COBALT-60 GAMMA RADIATION**

*A.K. Chigasova^{1,2,3}, A.A. Osipov², M.A. Ignatov^{1,2}, N.Yu. Vorobyova^{1,2},
V.O. Saburov⁴, E.V. Litun⁴, A.N. Osipov^{1,2}*

¹State scientific center – A. I. Burnazyan Federal medical biophysical center of FMBA of
Russia, Moscow, Russia

²N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

³Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia
e-mail: Annagrekhova1@gmail.com

Summary. The dose dependences and kinetics of post-radiation changes in the number of foci of the γ H2AX and pATM proteins in human mesenchymal stem cells (MSCs) exposed to 14.1 MeV neutrons or cobalt-60 gamma radiation were studied. The results obtained indicate that the proportion of complex, difficult to repair DNA damage in cells irradiated with neutrons is significantly higher than with gamma-radiation.

Keywords: mesenchymal stem cells, fast neutrons, gamma-radiation, γ H2AX, pATM

Оценка биологических эффектов нейтронного излучения и рисков, связанных с ним, имеет огромное значение для здравоохранения, космической радиобиологии и радиационной защиты. Нейтроны обладают очень высокой проникающей способностью за счет низкого сечения взаимодействия, а ионизация вещества происходит за счет вторичных частиц и фотонов, образующихся при взаимодействии нейтронов с веществом. Среди разнообразных повреждений ДНК: модификации оснований, односторонние разрывы, апуриновые и апиримидиновые сайты, ДНК-белковые сшивки,

сшивки ДНК-ДНК, двунитевые разрывы (ДР) ДНК являются наиболее критическими для дальнейшей судьбы клетки, поскольку они запускают процессы клеточного ответа на воздействие ионизирующего излучения [1]. В настоящее время для косвенной оценки изменений количества ДР в живых клетках используют иммуноцитохимический анализ белков, участвующих в репарации ДР ДНК. Образующиеся во время репарации ДНК от ДР сложные динамические микроструктуры, состоящие из тысяч копий белков, визуализируются после иммуноцитохимического окрашивания в виде ярких точек, из-за чего получили в литературе название фокусов белков репарации. Фосфорилированный гистон H2AX (γ H2AX) широко используется в качестве суррогатного биологического маркера ДР ДНК. Киназа ATM более специфична, так как активируется в ответ на образование ДР ДНК, поэтому фокусы фосфорилированной киназы ATM (pATM) считают специфическим биологическим маркером радиационно-индуцированных ДР ДНК [2].

Целью работы является сравнительный анализ дозовых зависимостей и кинетики пострадиационных изменений количества фокусов белков γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека (МСК), подвергшихся воздействию нейтронов с энергией 14,1 МэВ или гамма-излучения кобальта-60.

В работе использовали первичную культуру мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека 5–6-го пассажа, полученную из коллекции ООО «БиолоТ» (Россия). Клетки облучали в фазе экспоненциального роста (плотность клеточной популяции ~ 60–70%). Облучение клеток проводили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России на нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП ВНИИА, Россия), обеспечившим потоки нейтронов с энергией 14,1 МэВ, и гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (АО «Равенство», Россия; кобальт-60, мощность дозы 0,5 Гр/мин) в дозах 0,1, 0,25 и 0,5 Гр. Погрешность дозиметрии нейтронного излучения не превышала 5 %. Погрешность дозиметрии гамма-излучения – 2 %. После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях CO₂ инкубатора (37 °С, 5 % CO₂) в течение 0,5 (дозовые зависимости) или 0,5–24 ч (кинетика пострадиационных изменений количества фокусов).

В результате исследования было показано, что через 0,5 ч после облучения МСК в дозах от 0,1 до 0,5 Гр отмечается линейное дозозависимое увеличение количества фокусов γ H2AX и pATM. Однако после облучения нейтронами количественный выход фокусов γ H2AX и pATM в МСК ниже, чем после облучения гамма-излучением. При исследовании кинетики пострадиационных изменений количества фокусов γ H2AX и pATM в клетках, облученных нейтронами или гамма-излучением показано, что кинетика пострадиационных изменений количества фокусов γ H2AX в клетках, облученных нейтронами, является более медленной, чем после воздействия гамма-излучения. Через 24 ч после облучения нейтронами регистрировалось ~ 62 % фокусов γ H2AX и ~ 52 % фокусов pATM от их количества через 0,5 ч после облучения. Доля остаточных фокусов γ H2AX и pATM после воздействия гамма-излучения составила ~ 16 % и 6 %, соответственно, от максимальных значений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля сложных повреждений ДНК в клетках, облученных нейтронами 14,1 МэВ, значительно выше, чем при облучении гамма-излучением.

1. Ward, J. F. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability / J. F. Ward // *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* – 1988. – V. 35. – P. 95-125.
2. Suzuki, K. Qualitative and quantitative analysis of phosphorylated ATM foci induced by low-dose ionizing radiation / K. Suzuki, H. Okada, M. Yamauchi, Y. Oka, S. Kodama, M. Watanabe // *Radiat Res.* – 2006. – V. 165, № 5. – P. 499-504.

КОНЦЕПЦИЯ ОБОБЩЕННОЙ ДОЗЫ, НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОПАСНОСТИ КОСМИЧЕСКИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЕ ОЦЕНОК СУММАРНОГО РАДИАЦИОННОГО РИСКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОЛЕТА НА МАРС

А.В. Шafirкин¹, И.Б. Ушаков²

¹Государственный научный центр РФ-Институт медико-биологических проблем РАН,
Москва

²Государственный научный центр - Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
e-mail: a.v.shafirkin@mail.ru

Резюме. В работе рассмотрены подходы в СССР (России) и в США при решении вопросов радиационного нормирования в условиях орбитальных и межпланетных полетов. Оценены возможности разработанных в России нового функционала «обобщенная доза» и модели эффективной остаточной дозы, учитывающей комплексно восстановительные процессы в организме, для изменения представлений об опасности космических излучений (КИ). Приведены оценки суммарного радиационного риска (СРР) и возможного сокращения продолжительности жизни (ПЖ) после завершения 2-х летнего полета на Марс в период максимума солнечной активности (СА), за различными толщинами защиты космического аппарата (КА). На основе новых данных за последние 35 лет о более высоких в 2,5 раза значений коэффициентов ОБЭМ для ядер ГКЛ при малых поглощенных дозах 0,01 – 0,05 сГр, предложена новая зависимость ККО от ЛПЭ применительно к риску отдаленных неблагоприятных эффектов. Вместе с новыми, в 2 раза более высокими коэффициентами модификации КМО радиационного ответа за счет других факторов полета, обобщенные дозы и величины СРР возрастут в 5 раз. Будут рассмотрены предложения для снижения величин обобщенных доз от КИ и оценены новые величины СРР и сокращения ПЖ в результате полета на Марс.

Ключевые слова: модель эффективной остаточной дозы, восстановительные процессы на клеточном уровне, обобщенная доза, новая зависимость КК от ЛПЭ, полет на Марс, суммарный радиационный риск, сокращение ПЖ

THE CONCEPT OF GENERALIZED DOSE, NEW IDEAS ABOUT THE DANGER OF COSMIC RADIATION AND CHANGES IN ASSESSMENTS OF TOTAL RADIATION RISK AS A RESULT OF THE FLIGHT TO MARS

A.V. Shafirkin¹, I.B. Ushakov²

¹State scientific center of the Russian Federation - Institute of medical and biological
problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²State scientific center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center named
after A.I. Burnazyan, Moscow
e-mail: a.v.shafirkin@mail.ru

Abstract. The paper considers approaches in the USSR (Russia) and the USA to solving the issues of radiation regulation in the conditions of orbital and interplanetary flights. The capabilities of the new functionality "generalized dose" and the model of effective residual dose, developed in Russia, taking into account the complex recovery processes in the body, are assessed for changing the ideas about the danger of cosmic radiation (CR). Estimates of the total radiation risk (TRR) and possible reduction in life expectancy (LE) after the completion of a 2-year flight to Mars during the period of maximum solar activity (SA), behind different thicknesses of spacecraft (SC) protection are given. Based on new data for the past 35 years on 2.5 times higher values of the RBE_M coefficients for GCR nuclei at low absorbed doses

of 0.01 - 0.05 cGy, a new dependence of the QF on LET is proposed in relation to the risk of remote adverse effects. Together with new, 2 times higher coefficients of modification of the CM_0 of the radiation response due to other flight factors, the generalized doses and values of the TRR will increase by 5 times. Proposals for reducing the values of generalized doses from cosmic radiation will be considered and new values of the TRR and reduction of the lifespan as a result of the flight to Mars were estimated.

Keywords: effective residual dose model, fast recovery processes at the cellular level, generalized dose, new dependence of the QF on LET, flight to Mars, total radiation risk, reduction of the lifespan

Уже к началу осуществления пилотируемых полетов в литературе были представлены обширные радиобиологические данные об эффектах ионизирующих излучений в экспериментах на Земле, которые осуществлялись в 1950-80 годы во многих лабораториях мира. Исследования проводились в широком диапазоне доз и мощностей доз, на большом количестве мелких лабораторных животных (МЛЖ) и крупных млекопитающих. Делались попытки оценить скорость восстановления поражения на уровне организма и описать с помощью модели эффективной остаточной дозы $D_{эф.}$ наблюдаемые закономерности формирования радиационного поражения после ряда острых фракционированных воздействий, либо в процессе протяженных облучений с различной мощностью дозы по аналогии с моделью Н.А. Блэра. В 1986 г. в работе [1] представлена наиболее удачная модель $D_{эф.}$, с помощью которой удалось точнее описать закономерности формирования поражения во времени в большом числе экспериментальных исследований с различным характером распределения дозы во времени. В новой модели учитывали также очень быстрые восстановительные процессы на клеточном уровне в быстро обновляющихся радиочувствительных системах организма: кроветворной системе (КТС), коже (КЖ), эпителии кишечника желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эпителии роговицы хрусталика глаза (ХГ).

В работах [1 - 3] представлены в обобщенном виде результаты 55-летних исследований по космической радиобиологии, проведенных в мире, а также в СССР (России). Важно, что было показано кратное снижение эффективности воздействия гамма-излучения с очень малыми значениями мощностей доз γ , меньшими граничного значения γ_g . В этих случаях в экспериментах отмечали у животных резкое увеличение значений среднелетальных доз. Как показано в работах [1 - 3] по отношению к КТС снижение эффективности радиационного воздействия при $\gamma < \gamma_g$ может быть определено по степенному закону $K(\gamma) = (\gamma/\gamma_g)^{0.18}$, где граничное значение мощности дозы (γ_g) для начала проявления восстановительных процессов на клеточном уровне применительно к облучению крупных млекопитающих и человека составляет 40 Зв/сут. Так, при мощностях среднетканевых доз 100 мкЗв/сут; 1,0 и 10 мЗв/сут эффективность воздействия в отношении развития костномозгового синдрома окажется сниженной в 10; 4,55 и 2,86 раз. Известно, что восстановительная способность кожи (КЖ) и эпителии кишечника ЖКТ существенно выше, чем для кроветворной ткани, и для этих тканей имеет место существенно большее снижение эффективности радиационного воздействия при малых мощностях доз $K(\gamma) = (\gamma/\gamma_g)^{0.36}$, где граничное значение мощности дозы для КЖ и ЖКТ $\gamma_g = 200$ Зв/сут⁻¹ [1 - 3].

При длительных облучениях, спустя задержку на 5 – 10 суток, за счет подключения компенсаторных систем дополнительно начинают проявляться эффекты восстановления на уровне организма. Нами показано, что при длительных облучениях и малых дозах, менее 1,0 Зв, они в среднем протекают с постоянной скоростью $\beta_0 = 0,07$ /сут для МЛЖ и 0,02/сут для крупных млекопитающих и человека. В этом случае еще сильнее снижается эффективность гамма-облучения с малой мощностью дозы.

Эффективная остаточная доза может быть вычислена на основе соотношения $D_{\text{эф}}(t) = \{[K(\gamma) \cdot \gamma \cdot t] / \beta_0\} \cdot [1 - \exp(-\beta_0 t)]$, а суммарная эффективность облучения, определяемая коэффициентом времени (КВ), и равная отношению эффективной остаточной дозы к суммарной накопленной дозе, может быть рассчитана из на основе уравнения: $KB(\gamma, t) = K(\gamma) \cdot \{[1 - \exp(-\beta_0 t)] / \beta_0\}$. Она уменьшается со снижением мощности дозы и увеличением длительности облучения.

Применительно к первым орбитальным полетам и к полетам к Луне длительностью до 30 суток, в качестве основной опасности радиобиологи и гигиенисты рассматривали стохастические воздействия протонов солнечных космических лучей (СКЛ) при развитии мощных солнечных протонных событий (СПС). Исследователи в нашей стране и в США при тесном сотрудничестве на astronautических конгрессах 1964-1965 гг. пришли к близким согласованным значениям пределов доз. Во время развития мощных СПС важно было исключить риск развития первичной лучевой реакции (ПЛР) средней степени тяжести, а также снижения концентрации клеток более, чем на 25% в обновляющихся радиочувствительных тканях: костном мозге, коже (КЖ), желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), эпителии роговицы хрусталика глаза (ХГ), что могло бы привести к снижению работоспособности космонавтов (астронавтов) в процессе полета. Предел дозы на одно СПС в первых нормативах СССР был принят равным 15 сЗв, а доза оправданного риска (ДОР) для околоземных полетов и полетов к Луне длительностью до 30 суток на кроветворную систему (КТС) была ограничена уровнем 50 сЗв. Аналогичный предел оперативной дозы 25 сЗв и предельной дозы за 30 суток были установлен и в нормативах США [1 - 3].

Обобщение материалов работ на ускорителях протонов [2 – 7] показало, что при воздействии на животных и другие биологические системы протонов в широком диапазоне энергий (50-730 МэВ) наблюдается количественная и качественная тождественность в развитии лучевых реакций по сравнению с гамма-облучением. Статистически неразличимыми были эффекты, как на уровне целостного организма млекопитающих, так и на тканевом, субклеточном и молекулярном уровнях. Все это позволяет считать, что установленный коэффициент относительной биологической эффективности (ОБЭ) для протонов указанных энергий, равный 1,0, применим в случае облучения человека. Из этого следует, что все установленные закономерности при действии гамма-излучения – формирование радиационного поражения организма, скорость его восстановления, значительное снижение эффективности воздействия с малой мощностью дозы – применимы для учета значительного в разы снижения эффективности воздействия на космонавтов протонов СКЛ и РПЗ с малой мощностью дозы. При осуществлении орбитальных и межпланетных полетов и наличии физической защиты КА это всегда имеет место даже при развитии мощных СПС.

Для приведения сложного характера радиационного воздействия космических излучений к стандартным условиям облучения на Земле (острое равномерное облучение от источников рентгеновского или гамма-излучений) были введены понятия и разработан алгоритм для вычисления обобщенных доз H_B и H_O применительно к оценкам радиационных рисков для космонавтов в ближайшем (в процессе полета различной продолжительности) и в отдаленном периодах [2, 3, 8]. Этот алгоритм представлен уравнениями (1) и (2):

$$H_B = \left(\sum_{i=1}^n D_i \cdot KK_{Bi} \cdot KB_{Bi} \cdot KP_{Bi} \right) KM_B \quad (1)$$

$$H_O = \left(\sum_{i=1}^n D_i \cdot KK_{Oi} \cdot KB_{Oi} \cdot KP_{Oi} \right) KM_O \quad (2)$$

где H — обобщенная доза; D — среднетканевая поглощенная доза от различных источников радиационной опасности в условиях космического пространства: ГКЛ, СКЛ, протонов радиационных поясов Земли (РПЗ) и потоков вторичных частиц из защиты космических аппаратов, включая нейтроны. Она определяется на основе конструкторской документации конкретных космических аппаратов и расчетов с использованием функции экранированности защитой и оборудованием, а также фантомами, представляющими стандартизованную модель тела человека [2, 3].

Коэффициенты качества (КК) космических излучений, коэффициенты временного (КВ) и пространственного распределения доз КР, а также коэффициенты модификации (КМ) радиационного ответа организма, за счет дополнительного воздействия нерадиационных стрессовых факторов полета, определяются на основе анализа представленных в литературе материалов и выпуска соответствующих Государственных стандартов по проблеме «Безопасность радиационная экипажа экипажей космических аппаратов в космических полетах» (БРЭКАКП), Международных нормативов, а также санитарно-гигиенических нормативных документов по радиационной безопасности, принятых в России [2, 3, 8, 9].

В отличие от подходов в США, где оценку опасности поражения тканей определяют на основе величин gray-эквивалентов — расчетных значений поглощенных доз, умноженных на коэффициенты ОБЭ, в России в настоящее время используют новый дозиметрический функционал — «обобщенная доза» [2, 3, 8]. Как видно из уравнений (1) и (2) расчетные величины эквивалентных обобщенных доз, с учетом значений указанных коэффициентов, могут различаться в разы, о чем свидетельствует только оценки коэффициента КВ, рассмотренные выше.

Для обеспечения радиационной безопасности космических полетов (РБКП) и решения вопросов радиационного нормирования при КП, наряду с рассмотренными выше проведенными в мире обширными исследованиями, необходимо обратиться также к материалам уникального 16-летнего «Хронического эксперимента». Этот эксперимент был проведен с 1964 по 1980 г. сотрудниками ИМБП Минздрава СССР в тесной кооперации с исследователями других институтов страны, включая ученых стран СЭВ. Он был поставлен на 250 собаках по 3-х и 6-летнему их гамма-облучению, моделирующему по эквивалентной среднетканевой дозе и временному режиму воздействие галактических космических лучей (ГКЛ) и СКЛ при межпланетном полете на Марс [1 - 3].

У собак контрольной, а также первой и второй групп при облучении с относительно низкими значениями мощности дозы, сохранялся хороший уровень физической работоспособности, отмечали нормальное их самочувствие в течение шести и трехлетнего облучения и после его окончания. Сохранялся также суммарный уровень функциональных резервов организма, о чем свидетельствовало сохранение высокой скорости восстановления различных показателей после выведения части животных из облучения через 3 года. При более высоких уровнях радиационного воздействия у собак в 4 и 5 группах отмечали очень глубокие и выраженные изменения в различных системах организма с существенным снижением скорости восстановления на уровне организма показателей, как в КТС, так и в системе сперматогенеза.

Гистологические исследования внутренних органов в 4 и 5 группах показали, что через 2 года от начала облучения, после первоначальной активации адаптационных процессов и значительного напряжения регуляторных систем, наблюдали выраженные морфологические изменения в коре головного мозга, нарушения в гипоталамусе, гипофизе, нейроэндокринной регуляции, резкое снижение гормональной активности со стороны надпочечников, щитовидной, половой желез и др. Несколько позже отмечали нарушения в системе кровообращения, обусловленные в частности склеротическими

изменениями сосудов сердца, легких, печени, и почек, что нарушало кровообращение ведущих органов и систем. выявлены нарушения терморегуляции и выраженное снижение физической работоспособности собак. Состояние животных этих групп можно характеризовать, как неудовлетворительная адаптация (НА), сопровождаемая резко выраженным перенапряжением регуляторных систем, что увеличивает вероятность срыва адаптации при дополнительных нагрузках. Имело место экспоненциальное снижение суммарного объема функциональных резервов организма с увеличением длительности облучения и суммарной дозы, а также экспоненциальное увеличение возрастных коэффициентов смертности животных. Все это свидетельствовало о значительном ускорении процессов старения животных, что подтвердили данные о более сильном на 18 и 30 % сокращении продолжительности жизни (ПЖ) у собак 4 и 5 групп [1 – 3].

На основе этих материалов была разработана модель радиационной скорости смертности млекопитающих. С использованием этой модели, демографических данных об изменении коэффициентов смертности от возраста мужского населения нашей страны в период до 1990 г, был разработан алгоритм и проведены расчеты суммарного радиационного риска (СРР) и сокращения ПЖ для космонавтов различного возраста от 25 до 55 лет, если бы они совершили полет на Марс в период максимума СА в течение 2 – 3 лет при различной толщине защиты радиационного убежища (X_{py}) и бытовых отсеков (X_{bo}) КА в г/см² алюминия [2, 3, 8]. Проведенные нами расчеты показали, что значения СРР для космонавтов разного возраста после проведения 2-х годового полета на Марс в период максимума СА при защите X_{bo} КА толщиной 30 г/см² составляет 4,5 % и не зависит от их возраста.

В работах [2, 3, 8] показано, что СРР в течение жизни почти в 20 раз превышает оценки радиационного риска в процессе полета, он не зависит от возраста космонавтов и почти на порядок превышает риск развития опухолей для старших возрастных групп космонавтов. Учитывая вышеуказанное, СРР, а также возможное сокращение ПЖ, являются наилучшими интегральными показателями для вопросов нормирования и для оценки опасности радиационного воздействия, которое имеет место в условиях длительных космических полетов.

Проведенные нами расчеты показали, что суммарный радиационный риск в течение жизни космонавтов линейно зависит от величины обобщенной дозы N_0 и значение его при обобщенной дозе 1 Зв составляет 13% для российских космонавтов, а также 11 и 12,5 процентов для японских и американских астронавтов [2, 3, 8]. Продemonстрировано, что данные оценки СРР на 1 Зв, полученные, с одной стороны, на основе анализа большого числа экспериментальных данных, представленных выше модельных представлений и проведенных расчетов, с точностью до 3 % совпали с оценками, представленными учеными в результате многолетних эпидемиологических исследований, – с другой стороны [2, 3, 8].

На основе новых данных за последние 35 лет о более высоких в 2,5 раза значений коэффициентов ОБЭМ для ядер ГКЛ при малых поглощенных дозах 0,01 – 0,05 сГр, предложена новая зависимость KK_0 от ЛПЭ применительно к риску отдаленных неблагоприятных эффектов [9]. Вместе с новыми в 2 раза более высокими коэффициентами модификации KM_0 радиационного ответа за счет других факторов полета [10], эквивалентные обобщенные дозы и величины СРР возрастут в 5 раз. Нами рассмотрены предложения для снижения величин обобщенных доз от космических излучений. В работе [11] проведены расчеты локальных тканевых доз за год от ГКЛ при полете КА вне магнитосферы Земли за различными толщинами защиты. Было показано, что использование новой зависимости KK от ЛПЭ, а также снижения эффективности воздействия с малой мощностью дозы протонов, ионов гелия и вторичных частиц с $Z < 1$

за счет учета быстрых процессов восстановления на клеточном уровне, по сравнению с прежними вариантами расчетов, приводит для толщин защиты 30 – 100 г/см² алюминия к снижению в 2 – 3 раза годовых локальных тканевых эквивалентных доз от ГКЛ при полетах вне магнитосферы Земли, а в случае полиэтилена в 2,8 – 4,0 раза. Имеет место большая кратность ослабления дозы с увеличением толщины защиты. Это вполне компенсирует увеличение доз в 2 – 2,5 раза при использовании новой зависимости КК от ЛПЭ [9]. В докладе будут также оценены новые предполагаемые величины СРР и сокращения ПЖ в результате полета на Марс.

1. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В., Антипенко Ж.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М.: Энергоатомиздат, 1986. 196 с.
2. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные полеты. Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование. М.: Экономика, 2009. 638 с.
3. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. и др. Космическая радиобиология за 55 лет (К 50-летию ГНЦ РФ-ИМБП РАН). М.: Экономика, 2013. 302 с.
4. Проблемы радиационной безопасности космических полетов. Физические и биологические исследования с протонами высоких энергий. Под ред. Ю.Г. Нефедова М.: Атомиздат, 1964. 238 с.
5. Биологическое действие протонов высоких энергий (к оценке радиационной опасности космических полетов). Под ред. Ю.Г. Григорьева. М.Атомиздат, 1967. 506 с.
6. Даренская Н.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф. Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения. М.: Атомиздат, 1968. 375 с.
7. Григорьев Ю.Г. Радиационная безопасность космических полетов. М.: Атомиздат, 1975. 254 с.
8. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Шафиркин А.В. Согласованные подходы и сохраняющиеся различия в вопросах радиационного нормирования в СССР (России) и США применительно к длительным пилотируемым космическим полетам // Гигиена и санитария, 2017. Т. 96, № 9. С. 861-867.
9. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Шуршаков В.А. Биологическая эффективность быстрых нейтронов и ускоренных многозарядных ионов для построения новой зависимости коэффициентов качества космических излучений от линейной передачи энергии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021, Т.55, № 3, С. 5-15.
10. Шафиркин А.В., Васин А.Л., Татаркин С.В. К обоснованию коэффициентов модификации КМ_Б и КМ_О радиационного ответа организма в ближайшем и отдаленном периодах за счет комплексного действия стрессовых факторов при длительных орбитальных и межпланетных полетах. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022, Т.56, № 4. С. 5–20.
11. Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Шуршаков В.А. Локальные тканевые дозы при полете вне магнитосферы Земли за различной защитой космического корабля с учетом снижения эффективности действия протонов и ионов гелия // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2025. Т. 59. № 1. С. 44-54.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН № FMFR-2024-0036

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОГО РИСКА СМЕРТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА БАЗЕ МОДЕЛИ РЕПАРАЦИИ ДВОЙНЫХ РАЗРЫВОВ

И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, М.Н. Зиятдинов, И.В. Александрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» г. Москва, Россия
e-mail: atukov40@mail.ru

Резюме. В работе моделируется восстановление двойных разрывов ДНК как пространственно-зависимый процесс, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как обратный квадрат расстояния между концами разрывов, скорректированный на параметр, определяющий характеристическую скорость соединения. При фиксации среднего числа разрывов, равному ожидаемому уровню взаимодействия, рассчитывалась общая вероятность правильной репарации как функция числа разрывов и рекомбинационный радиус. На основе числа неправильно репарированных клеток (клеток с транслокациями), полученного по модели репарации двойных разрывов и опираясь на динамику этих инициированных клеток (вариант TSCE – модели), построена дозовая составляющая злокачественных новообразований (ЗНО) легочной ткани, на основе чего создана оценка добавленного риска, рассчитанного на единицу дозы.

Ключевые слова: ЗНО легких, авария на ЧАЭС, ликвидаторы, радиационный риск, ДНК, двойные разрывы

EVALUATION OF THE RADIATION RISK OF LUNG CANCER AMONG THE LIQUIDATORS INVOLVED IN THE CLEANING UP OF THE CONSEQUENCES OF THE CHERNOBIL ACCIDENT BASED ON THE DOUBLE BREAK REPARATION MODEL

I.L. Shafranskii, A.R. Tukov, M.N. Ziyatdinov, I.V. Aleksandrova

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
e-mail: atukov40@mail.ru

Summary. In this paper, we model DNA double-strand break repair as a spatially dependent process in which free ends are joined at a rate defined as the inverse square of the distance between the ends of the breaks, adjusted for a parameter defining the characteristic joining rate. With the average number of breaks fixed equal to the expected interaction level, the overall probability of correct repair was calculated as a function of the number of breaks and the recombination radius. Based on the number of incorrectly repaired cells (cells with translocations) obtained from the double-strand break repair model and the dynamics of these initiated cells (a variant of the TSCE model), a dose component of lung tissue malignancy was constructed, on the basis of which an estimate of the added risk calculated per unit dose was created.

Keywords: lung cancer, Chernobyl accident, liquidators, radiation risk, DNA, DSB

Целью работы являлось представление математических методов прогноза зависимостей доза–канцерогенный эффект на основе использования биофизических принципов, радиобиологических данных и концепций о механизмах радиационного канцерогенеза. Такие теоретические исследования включают в себя формализацию

знаний в области радиационного канцерогенеза для дальнейшего применения к проблеме оценки рисков возникновения ущерба здоровью населения при различных условиях облучения, проживания и др. Анализ материалов ряда международных конференций, трудов научных комитетов по перспективам в области оценивания риска от радиации в окружающей среде показывает, что эти работы в значительной степени могут быть связаны не с развитием формальных статистических методов обработки эпидемиологических данных, а с разработкой биологически обоснованных теорий и моделей канцерогенеза, наиболее полно учитывающих массивы экспериментальных данных о механизмах канцерогенеза, полученных лабораторным путем [1].

В работе моделируется восстановление двойных разрывов ДНК как пространственно-зависимый процесс, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как обратный квадрат расстояния между концами разрывов, скорректированный на параметр, определяющий характеристическую скорость соединения [2]. При фиксации среднего числа разрывов, равным ожидаемому уровню взаимодействия, рассчитывалась общая вероятность правильной репарации как функция числа разрывов и рекомбинационный радиус. На основе числа неправильно репарированных клеток (клеток с транслокациями), полученного по модели репарации двойных разрывов и опираясь на динамику этих инициированных клеток (вариант TSCE – модели), построена дозовая составляющая ЗНО легкого, на основе чего создана оценка добавленного риска, рассчитанного на единицу дозы [3].

Подходы, реализованные в данной модели, были применены к двум наборам данных индивидуальных дозовых нагрузок ликвидаторов. В первом случае в расчете использовалась только доза, полученная при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, во втором случае — суммарная доза, то есть, доза по ЧАЭС, суммированная с дозой профессионального облучения. Риски, рассчитанные только по Чернобыльской дозе, оказались отрицательными, что подтверждает факт неопределенности дозового ответа при очень малых дозах облучения. Риск на единицу дозы при суммарных дозовых нагрузках составил 0,39 [-0,77; 2,13].

1 Brenner D., "Did Radiobiology Play a Useful Role in the Recent BEIR VI Report?", Abstract in Radiation Research, Vol. 161, January, 1999, P. 95-96.

2 MacMahon St., Prise K. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced DNA Damage. Scientific Rep. 2016 Sep 14;6:33290. doi 10.1038/srep33290.

3 Heidenreich WF. On the parameters of the clonal expansion model. Radiat. Environ. Biophys. 1996; 35, P. 127–129.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ПРОТОНОВ И ЯДЕР ИОНОВ ГЕЛИЯ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ *IN VIVO*

А.Е. Шемяков^{1,2}, А.Р. Дюкина¹, Д.П. Ларюшкин³

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Физико-технический центр Физического института РАН, Протвино, Россия

³Институт биофизики клетки РАН - обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ

ПНЦБИ РАН, Пущино, Россия

e-mail: alshemyakov@yandex.ru

Резюме. При тотальном облучении мышей сканирующими пучками протонов и ядер ионов гелия было исследовано влияние ускоренных частиц на частоту образования микроядер в костном мозге, а также проведена оценка клеточности лимфоидных органов при воздействии в дозе от 0,1 до 1,5 Гр. Статистически значимые различия между группами, облученными протонами и гелием, выявлены только в цитогенетическом тесте при дозах 0,1 и 0,5 Гр. Анализ клеточности лимфоидных органов не показал достоверных различий между группами.

Ключевые слова: ускоренные частицы, протоны, ядра гелия, микроядерный тест.

STUDY OF THE EFFECTS OF ACCELERATED PROTONS AND HELIUM NUCLEI IN TOTAL IRRADIATION OF MICE *IN VIVO*

A.E. Shemyakov^{1,2}, A.R. Dyukina¹, D.P. Laryushkin³

¹Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia

²Physical and Technical Center of the Physical Institute of the Academy of Sciences,
Protvino, Russia

³Institute of Cell Biophysics RAS - a separate division of the Federal State Budgetary
Institution of Science FRC PSCBI RAS, Pushchino, Russia

e-mail: alshemyakov@yandex.ru

Summary. In an experiment on mice with total irradiation by scanning beams of protons and helium ion nuclei (He^4), the effect of accelerated particles on the frequency of micronuclei formation in the bone marrow was studied, and the cellularity of lymphoid organs was assessed when exposed to a dose of 0.1 to 1.5 Gy. In addition to the animal experiment, the formation of reactive oxygen species formed under the influence of accelerated charged particles was assessed using mathematical modeling. Differences in radiation-induced damage between the groups of animals irradiated with protons and helium nuclei were revealed only by the cytogenetic test at doses of 0.1 and 0.5 Gy. Analysis of the cellularity of lymphoid organs did not reveal statistically significant differences.

Keywords: proton therapy, helium ions, micronucleus test, mice, total irradiation.

Современная лучевая терапия направлена на максимально точную доставку дозы в опухоль при минимальном повреждении здоровых тканей. Одним из перспективных методов является терапия заряженными частицами, включая протоны и более тяжелые частицы, такие как ядра углерода, гелия. Преимущество использования заряженных частиц в дистанционной лучевой терапии перед гамма-квантами связано с их физическим распределением дозы, характеризующимся пиком Брэгга, который позволяет концентрировать энергию в заданной области. Протонная терапия широко применяется в клинической практике, однако использование более тяжелых ионов, таких как гелий, может обеспечить более резкий пик Брэгга и повышенную линейную передачу энергии (ЛПЭ), что особенно важно для радиорезистентных опухолей. В отличие от

углеродных пучков, ускорительные комплексы для ядер гелия менее громоздки и экономически более целесообразны, что делает их перспективными для клинического внедрения.

Целью данной работы являлось сравнение радиобиологического воздействия ускоренных протонов и ядер гелия (He^4) на индукцию цитогенетических повреждений в костном мозге и состоянии лимфоидных органов у мышей при тотальном облучении в дозах 0,1–1,5 Гр. Методом численного моделирования была проведена оценка количества образованных активных форм кислорода при воздействии протонов и ядер гелия на элементарный водный объем.

Эксперименты проводили на двухмесячных самцах белых нелинейных мышей закрытой популяции SHK (24–28 г), которые содержались в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН. Животных облучали на уникальном модифицированном комплексе “Прометеус” (г. Протвино) ионами гелия с энергией 80 МэВ/нуклон. Тотальное облучение проводили по одному животному напролет методом сканирования. На каждую экспериментальную точку использовали не менее 5 мышей. Контроль поля облучения осуществляли радиохромными пленками ЕВТЗ, контроль поглощенной дозы проводили ионизационными камерами РТW. Анализ цитогенетических повреждений в клетках костного мозга животных проводили методом микроядерного теста, а также оценивали клеточность лимфоидных органов (тимус и селезенка). Численный анализ количества образованных активных форм кислорода в воде при облучении протонами и ядрами гелия осуществляли методом Монте-Карло при помощи программного пакета TOPAS-nBio.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженном цитогенетическом эффекте ядер гелия в дозе 0,5 Гр, что может быть связано с их высокой ЛПЭ. Однако отсутствие различий в клеточности лимфоидных органов указывает на схожий иммунный ответ при облучении протонами и гелием. Математическое моделирование показало увеличение суммарного числа АФК в тестируемом объеме при использовании ядер гелия в сравнении с воздействием протонами.

Перспективность применения ядер гелия в лучевой терапии требует дальнейших исследований, таких как, оценка воздействия на опухолевые модели *in vivo*, изучение долгосрочных эффектов, сравнение с другими тяжелыми ионами (углерод, кислород).

Проведенное исследование демонстрирует различия в радиобиологических эффектах протонов и ядер гелия, что подчеркивает потенциал последних для клинического применения. Однако для подтверждения их преимуществ необходимы дополнительные эксперименты.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИТЭБ РАН № 075-00223-25-03.

1. Tommasino et al. *Int J Particle Therapy*, 2015, 2(3), p. 428-438.
2. Bronk L. et al. *Cancers*, 2020, 12, 3658.
3. Mairani A. *Phys. Med. Biol.*, 2022, 67, 15TR02

КВАНТОВАЯ ЗАПУТАННОСТЬ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КАНАЛ СВЯЗИ В ДНК

С.Э. Ширмовский¹, А.В. Чижов²

¹Дальневосточный федеральный университет – Департамент общей и экспериментальной физики, Владивосток, Россия

²Объединенный институт ядерных исследований – Лаборатория радиационной биологии, Дубна, Россия
e-mail: shirmovskiy.sye@dvfu.ru

Резюме. Исследованы процессы миграции положительного заряда и сопутствующие им процессы квантового запутывания в ДНК. Процессы запутывания изучены на цепочках ДНК, миграция заряда на которых подтверждена экспериментально, а также на коротких последовательностях гена LIPA. Обнаружена высокая степень запутанности азотистых оснований равная 70% - 90%. Показано, что запутанность в ДНК создает условия для передачи энергии, в генах не только через стэкинг-овые или водородные связи, но и через квантовый канал, использующий запутанность. В работе делается вывод о том, что квантовая запутанность может выступать в качестве дополнительного канала связи между азотистыми основаниями в ДНК в случае ее частичного разрушения.

Ключевые слова: запутанность, миграция заряда, передача информации, ДНК, генетические структуры.

QUANTUM ENTANGLEMENT AS AN ADDITIONAL COMMUNICATION CHANNEL IN DNA

S.Eh. Shirmovsky¹, A.V. Chizhov²

¹Far Eastern Federal University – Department of General and Experimental Physics, Vladivostok, Russia

²Joint Institute for Nuclear Research – Laboratory of Radiation Biology, Dubna, Russia
e-mail: shirmovskiy.sye@dvfu.ru

Summary. The processes of positive charge migration and the accompanying processes of quantum entanglement in DNA have been studied. Entanglement processes have been determined on DNA strands, where charge migration has been confirmed experimentally, as well as on the short sequences of the LIPA gene. A high degree of entanglement of nitrogenous bases was found, equal to 70% - 90%. It has been shown that entanglement in DNA creates conditions for energy transfer in genes not only through stacking or hydrogen bonds, but also through a quantum channel using entanglement. The paper concludes that quantum entanglement can act as an additional communication channel between nitrogenous bases in DNA in the event of its partial destruction.

Keywords: entanglement, charge migration, information transfer, DNA, genetic structures.

Квантовая запутанность - это явление, которое определяет ряд существующих в природе технологий передачи информации по квантовому каналу – квантовая телепортация, сверхплотное кодирование, обмен данными при генерации ключей в квантовой криптографии. Исследования биосистем как структур, функционирование которых может быть непосредственно определено влиянием квантовых эффектов, ведутся уже довольно давно. При проведении такого рода исследований возникает естественный вопрос: могут ли биосистемы быть структурами, в которых естественным

образом возникает квантовая запутанность, служащая основой для передачи информации в живых организмах по квантовому каналу?

Так в работе [1] моделируется процесс миграции единичного энергетического возбуждения по цепочке триптофанов в микротрубочках клетки. В работе показано, что скорость распространения возбужденных состояний находится в пределах скорости передачи нервного импульса. Было показано, что такой процесс так же вызывает передачу квантовой запутанности между триптофанами, так что микротрубочки можно рассматривать как сигнальную систему, основу для передачи информации по квантовому каналу. В работе показано, что триптофановую систему можно рассматривать как среду, поддерживающую существование запутанных состояний в течение времени, сравнимого со временем протекания процессов в биосистемах. В статье [2] рассматривается возможность реализации распределения квантовой запутанности в микротрубочках клетки. Было показано, что предложенное в работе распределение квантовой запутанности определяет процесс телепортации квантового состояния через цепочку триптофанов в микротрубочках. В работах [3,4], была исследована квантовая природа миграции возбуждения вдоль молекулы ДНК. Установлены основные принципы миграции положительно заряженных квазичастиц. В работах [5], [6] описаны эффекты квантовой релаксации в микротрубочках. Исследована квантовая динамика электрических дипольных моментов системы тубулинов. Рассмотрено влияние туннельного эффекта на время квантовой релаксации.

В настоящей работе исследуется процесс возникновения запутанности в ДНК. Прежде всего, были рассмотрены цепи ДНК, которые хорошо изучены экспериментально [7]. Затем процессы возникновения запутанности исследуются на отдельных фрагментах гена LIPA (липаза A Homo sapiens, тип лизосомальной кислоты (LIPA)). Этот ген кодирует липазу А, лизосомальную кислотную липазу (также известную как гидролаза сложных эфиров холестерина). Отметим, что мутации в этом гене могут привести к болезни Вольмана и болезни накопления холестерина эфиров в организме.

Рассмотрим цепочку ДНК GATGGG. Вероятности локализации положительного заряда в данной последовательности определены на рис.1. Как видно из рис. 1 а), в начальный момент времени дырка расположена на первом гуанине цепочки - G1. Вероятности нахождения заряда на остальных азотистых основаниях равны нулю. Затем, вероятность нахождения заряда на первом гуанине уменьшается почти до нуля, в то время как вероятность локализации дырок на последних трех гуанинах - G4, G5, G6 - значительно увеличивается. Расчеты показывают, что во время миграции заряд не локализуется на двух промежуточных основаниях, аденине A2 и тимине T3, энергия которых (энергия ионизации, окислительный потенциал) выше, чем у гуанина. Тем не менее, заряд мигрирует по цепи, минуя основания A2 и T3, благодаря квантовому туннельному эффекту. Возникновение запутанности в цепи GATGGG определено на рис. 1 б). Из рисунка видно, что в начале, в течение очень короткого промежутка времени, происходит запутывание между первым - G1 и вторым - G4 гуанинами цепи, достигающее максимального значения в 83%. Затем запутанность практически исчезает, уменьшаясь до 10%. После чего устойчивая запутанность возникает между гуанинами: G4 - G5, G5 - G6 и G4 - G6, достигая максимального значения в 86%. Таким образом, можно сказать, что запутанность мигрирует по цепочке, переходя от пары гуанинов G1 - G4 к трем последующим парам. В этом случае максимальная запутанность достигается на паре гуанинов G5 - G6.

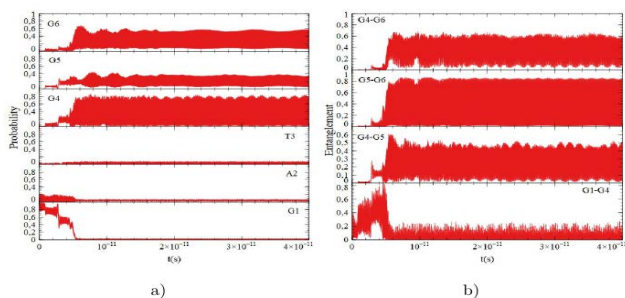


Рис.1 GATGGG - цепь. Вероятность, локализации дырок на азотистых основаниях в зависимости от времени а); запутанность б).

В заключение отметим что процесс запутывания в цепочках ДНК носит динамический характер. Последний зависит как от структуры цепочки, так и от влияния окружающей среды на процесс миграции зарядов. Сравнивая полученные результаты, мы видим, что запутанность мигрирует от пары оснований к паре оснований в процессе миграции заряда. Временная шкала, соответствующая миграции запутанности в коротких цепях ДНК, составляет пикосекунды – время протекания различных процессов в биомолекулах, растворах и в реакционном центре растений в процессе фотосинтеза. В работе предполагается, что квантовая запутанность может выступать в качестве дополнительного канала связи между азотистыми основаниями в ДНК в ситуации ее частичного разрушения.

- [1]. Shirmovsky, S.Eh., Chizhov, A.V., 2023. Modeling of the entangled states transfer processes in microtubule tryptophan system. *BioSystems* 231, 104967.
- [2]. Shirmovsky, S. Eh., 2024. On the possibility of implementing a quantum entanglement distribution in a biosystem: Microtubules. *BioSystems* 245, 105320.
- [3]. Shirmovsky, S.Eh., 2016. Quantum dynamics of a hole migration through DNA: A single strand DNA model. *Biophysical Chemistry* 217, 42–57.
- [4]. Shirmovsky, S.Eh., Boyda, D.L., 2013. Study of DNA conducting properties: Reversible and irreversible evolution. *Biophysical Chemistry* 180–181, 95–101.
- [5]. Shirmovsky, S. Eh., Shulga, D. V., 2021. Quantum relaxation effects in Microtubules. *Physics A* 582, 126254.
- [6]. Shirmovsky, S. Eh., Shulga, D. V., 2023. Quantum relaxation processes in microtubule tryptophan system. *Physics A* 617, 128687.
- [7]. Meggers, E., Michel-Beyerle, M. E., Giese, B., 1998. Sequence dependent long range hole transport in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 12950 – 12955.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОЗДЕЙСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ И КОМБИНИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ МЕЖПЛАНЕТНОГО ПОЛЕТА

А.С. Штемберг, А.А. Перевезенцев, О.С. Кузнецова, А.Г. Беляева
ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия
e-mail: andrei_shtemberg@mail.ru

Резюме. Намечены перспективные подходы к коррекции нейробиологических нарушений, вызванных радиационным и гравитационным факторами межпланетного космического полета: фармакологическая коррекция и учет и использование типологических характеристик высшей нервной деятельности. Проведены эксперименты, подтвердившие перспективность намеченных подходов, основанных на фармакологической коррекции функций дофаминергической системы и ведущей роли в формировании когнитивных функций префронтальной коры мозга.

Ключевые слова: галактические космические лучи, типологические характеристики высшей нервной деятельности, моноамины.

POSSIBLE APPROACHES TO CORRECTING CNS DISORDERS IN MODELING THE EFFECTS OF RADIATION AND COMBINED FACTORS OF INTERPLANETARY FLIGHT

A.S. Shtemberg, A.A. Perevezentsev, O.S. Kuznetsova, A.G. Belyaeva
State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Medical and Biological
Problems of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia
e-mail: andrei_shtemberg@mail.ru

Abstract. Promising approaches to the correction of neurobiological disorders caused by radiation and gravitational factors of interplanetary space flight are outlined: pharmacological correction and consideration and use of typological characteristics of higher nervous activity. Experiments have been conducted that confirmed the prospects of the outlined approaches based on pharmacological correction of the dopaminergic system functions and the leading role of the prefrontal cortex in the formation of cognitive functions.

Keywords: galactic cosmic rays, typological characteristics of higher nervous activity, monoamines.

Воздействие компонентов галактических космических лучей (ГКЛ) на центральную нервную систему (ЦНС) является одним из важнейших факторов, лимитирующих возможность осуществления дальних (межпланетных) космических полетов. После выхода космического корабля за пределы магнитосферы Земли на мозг космонавта начинают воздействовать тяжелые ионы, входящие в состав ГКЛ, в том числе тяжелые ионы с $Z \geq 20$. Несмотря на то, что тяжелые ионы составляют незначительную часть ГКЛ, воздействие их на мозг может привести к существенным нарушениям работоспособности и операторской деятельности, чреватым невозможностью выполнения полетного задания и представляющим угрозу жизни космонавтов. И хотя изучение нейробиологических эффектов компонентов ГКЛ ведется в течение последних лет, подходы к решению этой проблемы до сих пор даже не намечены.

С нашей точки зрения, подходы к коррекции негативных последствий воздействия на мозг космонавтов компонентов ГКЛ можно вести в двух основных направлениях. Это

фармакологическая коррекция и учет и использование типологических характеристик высшей нервной деятельности (ВНД) космонавтов.

На последних этапах наших исследований было выявлено, что основное влияние радиации оказывается на дофаминергическую (ДА) систему мозга. В связи с этим проведено исследование поведения мышей при длительном воздействии гамма-облучения с одновременным потреблением фолиевой кислоты, важного предшественника дофамина.

Исследование поведения мышей в поле гамма-излучения на фоне потребления фолиевой кислоты в установке Intelligent Cage показало положительное влияние фолиевой кислоты на поведение и когнитивные функции мышей. Было продолжено изучение нейробиологических эффектов комбинированного воздействия антиортостатического вывешивания (АнОВ), длительного гамма-облучения и облучения ионами углерода ^{12}C в экспериментах на крысах. Показаны различия в поведении и его нейрохимическом обеспечении у крыс с генетически детерминированной высокой и низкой возбудимостью.

Проведено исследование реакций ЦНС на всех уровнях ее организации у крыс при комбинированном воздействии моделируемой невесомости на фоне потребления фолиевой кислоты. Показано положительное влияние фолиевой кислоты на поведение и когнитивные функции крыс, изучены молекулярные и нейрохимические механизмы данного явления. Показан радиопротекторный эффект мексидола, а также прокогнитивные свойства спецпродукта (тушенка из мяса свиней, погибших от индуцированного инсульта).

Типологические характеристики ВНД животных играют чрезвычайно важную роль в характере нарушений, вызванных ионизирующими излучениями. Показано, что даже облучение крыс в сверхлетальной дозе (100 Гр) вызывает инверсивную картину нарушений двигательного-оборонительного условного рефлекса у «челночной камере»).

При исследовании нейробиологических эффектов комбинированного действия АНОВ и облучения крыс протонами и ионами углерода ^{12}C у крыс с разными типологическими характеристиками ВНД было обнаружено, что вклад облучения ионами углерода ^{12}C приводит к более глубоким нарушениям соотношения ориентировочно-исследовательской активности и пассивно-оборонительного поведения и тревожности в умеренно стрессирующей ситуации в тестах «открытого поля» и приподнятого крестообразного лабиринта по сравнению с облучением протонами, наиболее выраженным у крыс возбудимого, тревожного, эмоционального типа. Именно в этом эксперименте типологические различия в поведении животных проявились наиболее ярко.

По результатам нейрохимических исследований наиболее значительные изменения наблюдаются в префронтальной коре. У крыс возбудимого типа зарегистрировано достоверное уменьшение концентрации диоксифенолукусной кислоты (ДОФУК), гаммааминомасляной кислоты (ГВК) и 3-метокситиронина (3_МТ). У крыс тормозного типа происходит достоверное снижение концентрации ДОФУК и (3-МТ. Кроме того, выявлено достоверное уменьшение концентрации ОИУК у крыс возбудимого типа относительно животных с преобладанием торможения.

Обнаружены также клеточные механизмы, способствующие реализации быстрых реакций нейронов префронтальной коры. Взаимодействие между ингибирующими быстрыми спайковыми интернейронами и возбуждающими пирамидальными нейронами крыс облегчает реализацию фундаментальных свойств корковых сетей. Ключевой функцией быстрых спайковых интернейронов является обеспечение быстрого торможения в локальных сетях сенсорной и моторной коры и обработки входной информации из таламуса в кору. Эти результаты свидетельствуют о наличии различных льготных подсетей или локальных сетей между быстрыми спайковыми интернейронами и пирамидальными клетками префронтальной коры крыс, которые могут быть специфическими для этой области коры. Выявлена быстрая ДА-

ергическая модуляция кальция и быстрых потенциалов в дендритах пирамидных нейронов префронтальной коры кры. В префронтальной коре ДА-ергическая модуляция реализуется менее чем за 0,5 с, в то время как в других структурах эта реакция занимает несколько секунд.

Таким образом, основной реакцией моноаминергических систем на примененные нами воздействия можно считать снижение активности ДА системы, что подтверждает правильность нашего подхода к фармакологической коррекции нейробиологических нарушений, вызванных факторами межпланетного полета, основанного на воздействии на ДА систему.

Наиболее ярко роль типологических характеристик ВНД в характере нейробиологических нарушений, вызванных ионизирующими излучениями и, в частности, компонентами ГКЛ, проявляется в экспериментах на приматах, где она может иметь определяющее значение.

Облучение ионами углерода приводило к снижению когнитивных функций у животных со слабо выраженной пластичностью нервных процессов. В то же время обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД оказалась устойчивой к обоим видам излучений, что согласуется с многочисленными литературными данными.

Анализ концентрации моноаминов и их метаболитов в периферической крови свидетельствовал об угнетении дофаминергической системы мозга.

В эксперименте с комбинированным воздействием антиортостатической гипокинезии (АНОГ), гамма-облучения и облучения ионами углерода наиболее ярко проявились типологические характеристики экспериментальных животных. Наблюдалось резкое достоверное снижение игровой активности у обезьяны тормозного уравновешенного типа при сохранении высокого процента правильных реакций в результате комбинированного действия АНОГ + гамма-облучение. У обезьяны возбудимого типа, напротив, происходило резкое повышение игровой активности при невысоком проценте правильных реакций в результате комбинированного действия АНОГ + гамма-облучение.

Обезьяна же сильного уравновешенного типа ВНД, подвергшаяся комбинированному воздействию АНОГ + гамма-облучение + ^{12}C + ^{84}Kr , демонстрировала, стабильное достоверное повышение процента успешных решений задач, более того, успешно осваивала задачи более высокого уровня сложности.

Кроме того, наблюдали достоверное снижение уровня моноаминов и их метаболитов в периферической крови обезьян (по усредненным данным):

Таким образом, можно сделать вывод о том, что типологические особенности ВНД обезьян играют определяющую роль в характере интегративных нейробиологических нарушений в результате комбинированного действия ионизирующих излучений и гипогравитации, моделируемых в наземном эксперименте

По-видимому, наблюдаемые нарушения связаны не столько с нарушением когнитивных функций, сколько с нарушениями в эмоционально-мотивационной сфере, что подтверждается и данными, полученными в экспериментах на крысах

Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования критериев индивидуальной радиорезистентности при отборе космонавтов для межпланетных миссий.

Исследование когнитивных функций обезьян при комбинированном действии антиортостатической гипокинезии, гамма-облучения и локального облучения дорзоплатерального участка префронтальной коры мозга ионами ^{12}C показало схожесть реакций с эффектом облучения всего мозга и также подтвердило важную роль типологических характеристик животных. Кроме этого, была подтверждена ведущая роль префронтальной коры в организации и сохранении когнитивных функций при воздействии факторов космического полета вне магнитосферы Земли.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МАММОСФЕР ЛИНИИ MCF-7 К ОБЛУЧЕНИЮ НЕЙТРОНАМИ

В. Г. Шуватова, Д. А. Шапошникова

НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

e-mail: Shuvatova_VG@nrcki.ru

Резюме. Показана высокая чувствительность клеток маммосфер линии MCF-7 и ОСК в их составе к действию γ ,n-излучения по сравнению с γ -облучением, оцениваемая по выживаемости и клоногенной активности клеток. Обнаружена высокая ОБЭ γ ,n-излучения, достигавшая не менее 30 в диапазоне низких доз, и низкая способность ОСК к репарации индуцированных γ ,n-излучением повреждений. γ ,n-Облучение приводит к глубокому блоку клеточного цикла в G₀/G₁-фазе и интенсивной гибели клеток маммосфер по пути апоптоза.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, маммосферы, линия MCF-7, гамма-нейтронное излучение, радиочувствительность, относительная биологическая эффективность, клеточный цикл, апоптоз.

SENSITIVITY OF CANCER STEM CELLS IN MCF-7 MAMMOSPHERES TO NEUTRON IRRADIATION

V. G. Shuvatova, D. A. Shaposhnikova

NRC Kurchatov Institute, Moscow, Russia

e-mail: Shuvatova_VG@nrcki.ru

Summary. High sensitivity of MCF-7 mammosphere cells and CSCs in mammospheres to γ ,n-irradiation compared to γ -irradiation, estimated by cell survival and clonogenic activity, was demonstrated. High RBE of γ ,n-radiation, reaching at least 30 in the low-dose range, and low ability of CSCs to repair γ ,n-radiation-induced damage were detected. γ ,n-Irradiation leads to a deep block of the cell cycle in the G₀/G₁-phase and intensive death of mammosphere cells via apoptosis.

Keywords: cancer stem cells, mammospheres, MCF-7, gamma-neutron irradiation, radiosensitivity, relative biological effectiveness, cell cycle, apoptosis.

В рамках современных представлений о механизме канцерогенеза считается, что ключевую роль в инициации, развитии опухолевого процесса и метастазировании играет субпопуляция опухолевых стволовых клеток (ОСК) [1]. Известно, что ОСК обладают высокой резистентностью к действию редкоионизирующего излучения, которую связывают с высокой эффективностью репарации радиационных повреждений ДНК; состоянием пролиферативного покоя, повышенной активностью антиоксидантных систем и активацией антиапоптотических сигнальных путей (STAT3, Wnt, Notch, Hedgehog, NF- κ B, PI3K/Akt/mTOR) в ответ на повреждение [2]. В связи с развитием адронной терапии существует значительный интерес к исследованиям чувствительности ОСК к действию плотноионизирующего излучения. ОСК представляет собой малочисленную популяцию, поэтому для изучения ОСК был разработан метод культивирования клеток в низкоадгезивных условиях при добавлении факторов роста, который позволяет увеличить размер субпопуляции ОСК в культуре [3].

Цель работы заключалась в исследовании чувствительности клеток культуры маммосфер аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 и ОСК в их составе к действию γ - и γ ,n-излучения и оценки величины ОБЭ γ ,n-излучения.

Культуру маммосфер получали при культивировании клеток линии MCF-7 в низкоадгезивных условиях в среде DMEM/F12 без фенолового красного, содержащей

EGF 20 нг/мл, bFGF 10 нг/мл, B27 2%, гепарин 4 мкг/мл, инсулин 10 мкг/мл. Клетки маммосфер облучали на установке «ГУТ-200М» (источник ^{60}Co) в диапазоне доз 1–8 Гр при мощности дозы 0,75 Гр/мин. γ ,n-Облучение проводили на горизонтальном канале реактора «ИР-8» в диапазоне доз 0,5–2 Гр при мощности дозы 0,07 Гр/мин. Энергетический диапазон нейтронов составлял 0,5–10 МэВ, вклад нейтронов в поглощенную дозу равен 30%.

После облучения клетки помещали в стандартные для культивирования маммосфер условия в 6-луночные планшеты в количестве 30000 клеток/лунка. Через 5 сут после облучения подсчитывали общее количество клеток маммосфер с помощью камеры Горяева, затем в образцах определяли долю ОСК по фенотипу $\text{CD44}^+/\text{CD24}^{\text{low}}$ и рассчитывали абсолютное количество ОСК по формуле: Кол-во ОСК = общее кол-во клеток $\times$ доля ОСК/100%. Для оценки влияния γ - и γ ,n-излучения на клоногенную активность клеток маммосфер после облучения клетки высаживали в 96-луночные планшеты в количестве от 200 до 1000 клеток/лунка, увеличивая количество высаженных клеток с увеличением дозы облучения. Через 7 суток после облучения подсчитывали количество маммосфер диаметром не менее 50 мкм с помощью световой микроскопии. По данным строили дозовые зависимости путем аппроксимации с помощью многомишенной одноударной модели: $\text{SF} = 1 - (1 - \exp(-D/D_0))^n$.

Анализ распределения клеток маммосфер по фазам клеточного цикла и определение доли клеток в состоянии апоптоза проводили через 24 ч после облучения с помощью проточной цитофлуориметрии после окрашивания йодистым пропидием. Уровень апоптоза оценивали по доле гиподиплоидных клеток.

Радиочувствительность клеток линии MCF-7 при культивировании в виде маммосфер оценивали по следующим критериям: выживаемость клеток маммосфер, выживаемость ОСК в составе маммосфер и клоногенная активность клеток маммосфер. Данные аппроксимировали с помощью многомишенной одноударной модели и по полученным графикам дозовой зависимости устанавливали значения радиобиологических показателей D_0 и D_q .

Значения D_0 , найденные по графикам зависимости выживаемости клеток маммосфер, выживаемости ОСК и клоногенной активности клеток маммосфер от дозы γ -облучения, составили $2,2 \pm 0,3$ Гр, $2,5 \pm 0,3$ Гр и $4,6 \pm 1,1$ Гр, соответственно. Значения D_0 для γ ,n-облучения, оцениваемые по дозовой зависимости выживаемости клеток маммосфер и выживаемости ОСК, были в 2,6 и 3 раза ниже, чем для γ -облучения, а при оценке по клоногенной активности – ниже в 13 раз. γ ,n-Облучение, в отличие от γ -облучения, приводило к дозозависимому глубокому угнетению способности ОСК к репопуляции.

Все дозовые зависимости для γ -облучения имеют плечо: значения D_q , найденные по графикам зависимости выживаемости клеток маммосфер, выживаемости ОСК и клоногенной активности клеток маммосфер от дозы γ -облучения, составили $2,8 \pm 0,6$ Гр, $3,6 \pm 0,9$ Гр и $2,2 \pm 0,8$ Гр, соответственно. Все дозовые зависимости для γ ,n-облучения имеют практически линейную форму без плеча (значения D_q не более $0,09 \pm 0,02$ Гр), что указывает на значительное снижение у клеток маммосфер и ОСК в их составе способности к репарации индуцированных γ ,n-облучением повреждений даже при облучении в низких дозах.

По выживаемости клеток маммосфер, выживаемости ОСК и клоногенной активности клеток маммосфер в зависимости от дозы γ - и γ ,n-облучения рассчитывали значения ОБЭ γ ,n-излучения. Для всех критериев наиболее высокие значения ОБЭ γ ,n-излучения наблюдали при низких дозах. С повышением дозы облучения клеток ОБЭ снижалась, что типично для биологического действия нейтронов [4], однако при дозах

терапевтического диапазона для нейтронов в 1,2 – 2,4 Гр ОБЭ нейтронов для ОСК оставалась очень высокой и составляла не менее 30.

Культивирование клеток линии MCF-7 в виде маммосфер позволяет увеличить долю ОСК с $0,5 \pm 0,1\%$ для прикрепляющейся культуры до $5,5 \pm 0,9\%$ для культуры маммосфер, и, несмотря на примерно 10-кратное увеличение фракции ОСК в маммосферах, доля этих клеток остается относительно небольшой. Как сказано выше, значения D_0 и D_q найденные по зависимости общего количества клеток маммосфер и количества ОСК от дозы γ -облучения, были очень близки. Корреляционный анализ полученных данных по выживаемости клеток культуры маммосфер и ОСК в их составе после γ -облучения в диапазоне доз от 0 до 10 Гр показал сильную линейную корреляцию: $R = 0,99$ и $R^2 = 0,99$. Таким образом, изменение общего количества клеток маммосфер под действием разных типов излучения определяется устойчивостью присутствующих в культуре ОСК к действию соответствующего типа излучения.

Влияние γ - и γ, n -облучения на пролиферативную активность и механизм гибели клеток маммосфер исследовали с помощью оценки распределения клеток по фазам клеточного цикла, а также уровня апоптоза в культурах через 24 ч после воздействия. γ -Облучение в дозе 2 Гр не приводило к изменению распределения клеток маммосфер по фазам клеточного цикла, а в дозе 4 Гр вызывало блок клеточного цикла в G_0/G_1 -фазе с уменьшением количества клеток в S-фазе. γ, n -Облучение в дозе 1 Гр не приводило к изменению распределения клеток маммосфер по фазам клеточного цикла, а в дозе 2 Гр приводило к более глубокому блоку клеточного цикла в G_0/G_1 -фазе, который сопровождался снижением доли клеток как в S-, так и в G_2/M -фазе.

γ -Облучение в дозе 2 Гр не влияло на уровень апоптоза по сравнению с контрольной культурой ($5,7 \pm 0,9\%$), а в дозе 4 Гр приводило к значимому увеличению доли клеток в состоянии апоптоза до $9,7 \pm 0,6\%$. γ, n -Облучение в обеих дозах приводило к более выраженному, чем γ -облучение, повышению уровня апоптоза: $12,2 \pm 1,5\%$ для дозы 1 Гр и $15,6 \pm 2,6\%$ для дозы 2 Гр.

Полученные результаты позволяют заключить, что клетки маммосфер и ОСК в их составе обладают значительно более высокой чувствительностью к действию γ, n -излучения по сравнению с γ -излучением при анализе по выживаемости и клоногенной активности клеток. У ОСК маммосфер обнаружена очень низкая способность к репарации индуцированных γ, n -излучением повреждений даже при облучении в низких дозах. Действие нейтронного излучения приводит к более глубокому блоку клеточного цикла в G_0/G_1 -фазе и вызывает более интенсивную гибель клеток маммосфер по пути апоптоза, чем γ -облучение.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

1. Li F, Tiede B, Massagué J, Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // Cell Res. 2007. V. 17. № 1. P. 3–14.
2. Lee SY, Jeong EK, Ju MK, Jeon HM, Kim MY, Kim CH, Park HG, Han SI, Kang HS. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation // Mol. Cancer. 2017. V.16. № 1:10.
3. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, Jackson KW, Clarke MF, Kawamura MJ, Wicha MS. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells // Genes Dev. 2003. V. 17. № 10:1253-70.
4. Goodhead DT. Neutrons are forever! Historical perspectives. // Intern J Radiat Biol. 2019. V. 95 № 7. P. 957–984.

ЗАЩИТА ОТ ДЕЙСТВИЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И НЕЙТРОНОВ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ

В.А. Шуршаков, О.А. Иванова, Р.В. Толочек

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия
e-mail: shurshakov@imbp.ru

Резюме. В космическом полете на экипаж воздействует сложное по составу космическое излучение. В невозмущенных условиях, когда доза в среднем составляет 0.5 мЗв/сут, перепад дозы по отсекам МКС может достигать 1.5 – 2 раза, а в теле космонавта 30% и более. Дополнительная защита из правильно подобранных материалов и другие защитные мероприятия позволяют существенно снизить дозовые нагрузки на космонавтов, в том числе от воздействия нейтронов и тяжелых заряженных частиц, что вселяет определенный оптимизм в возможности осуществления длительных и дальних космических миссий.

Ключевые слова: космическое излучение, тяжелые заряженные частицы, нейтроны, защитные мероприятия

PROTECTION FROM CHARGED PARTICLES AND NEUTRONS IN SPACE FLIGHT

V.A. Shurshakov, O.A. Ivanova, R.V. Tolochev

State Research Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
e-mail: shurshakov@imbp.ru

Abstract. In space flight, the crew is exposed to space radiation of complex composition. In undisturbed conditions, when the averaged dose is about 0.5 mSv/day, the dose difference in the ISS compartments can reach from 1.5 to 2 times, and 30% or more in the cosmonaut's body. Additional shielding by properly selected materials and other protective measures can significantly reduce the dose load on astronauts, including exposure to neutrons and heavy charged particles, which instills a certain optimism in the possibility of carrying out long-term and distant space missions.

Keywords: cosmic radiation, heavy charged particles, neutrons, protective measures

Космическая радиация является неустранимым фактором космического полета, влияние которого на человека невозможно полностью исключить путем защиты, создаваемой корпусом космического аппарата (КА), конструкционными материалами, а также с помощью других известных в настоящее время мер защиты из-за имеющихся ограничений по массе, энергопотреблению и другим ресурсам космических пилотируемых систем.

Радиационные нагрузки на экипаж в космическом полете обусловлены воздействием [1]:

- галактических космических лучей (ГКЛ) – на всех этапах полета;
- электронов и протонов естественных радиационных поясов Земли (РПЗ) – только при пересечении областей захваченной радиации;
- солнечных протонных событий (СПС) с генерацией солнечных космических лучей (СКЛ) – только в периоды возникновения СПС;
- вторичной радиации, возникающей от взаимодействия высокоэнергетичных частиц ГКЛ, РПЗ и СКЛ с конструктивными элементами и материалами КА, а также непосредственно в теле космонавта.

Цель работы – анализ опыта защиты космонавтов от действия заряженных частиц и нейтронов в орбитальном космическом полете применительно к новым пилотируемым космическим миссиям.

С учетом современных нормативов по космической радиации и реально получаемых космонавтами годовых доз облучения суммарное пребывание на космической станции на низкой околоземной орбите не может превысить 4 года, а с учетом высоких дозовых нагрузок в межпланетном пространстве, по критерию радиационной безопасности, слетать на Марс можно только один раз в жизни. И эти оценки сделаны для относительно спокойной невозмущенной радиационной обстановки. Пересматривать нормативы в сторону повышения разрешенных уровней радиационного воздействия при космических полетах нежелательно. Повышенное радиационное воздействие увеличивает риск гибели и сокращает среднюю ожидаемую продолжительность жизни облученного индивидуума. Так, в нашем случае ограничение облучения за период профессиональной деятельности дозой до 1000 мЗв (как для работников атомной промышленности, так и для космонавтов) уменьшает среднюю ожидаемую продолжительность на срок не более 3 лет и дальнейшее увеличение этого параметра нежелательно [2].

В ряде работ [3,4] отмечалась возможность проявления ближайших острых эффектов, связанных с нарушением когнитивных функций космонавтов, возникающих под воздействием тяжелых заряженных частиц (ТЗЧ) галактического излучения. Этот эффект требует отдельного рассмотрения при планировании длительных и дальних внемагнитосферных полетов, где отсутствует ослабление космических излучений геомагнитным полем; необходимо при проведении радиобиологических экспериментов активно использовать симуляторы поля космического излучения на ускорителе.

Поскольку на низких орбитах (МКС и т. п.) дозы ГКЛ ослаблены в примерно 4-5 раз за счет экранирования телом Земли и действия геомагнитного поля, то для моделирования воздействия ГКЛ на космонавта при годовом полете в межпланетном пространстве необходимо будет провести ~5 лет на борту околоземной станции. Пока такие сроки полета космонавтами не достигнуты даже с учетом суммирования длительностей нескольких полетов, и радиобиологический эффект ГКЛ при длительных космических полетах, даже с учетом опыта длительных полетов на МКС, изучен недостаточно. Отметим также, что в существующих дозовых нормативах для космических полетов какие-либо ограничения на воздействие отдельно для ТЗЧ отсутствуют. В качестве нормируемых величин используется эквивалентная доза на выбранные критические органы (хрусталик глаза, кожа и кроветворная система).

Для увеличения длительности и дальности пилотируемых космических полетов необходимо использовать все возможные методы эффективной защиты от космической радиации. Эти методы можно условно разбить на 2 группы: физические и биологические. Для первой из них усилия направлены на создание собственно физической защиты от радиации в различных ее модификациях, во второй группе – основное внимание уделяется непосредственно человеку – участнику космического полета.

Физическую защиту веществом разделяют на дополнительную и локальную. Дополнительная защита создается элементами конструкции, дополнительно устанавливаемыми непосредственно на внутренней поверхности интерьера отсека космической станции. Дополнительная защита предназначена для уменьшения дозовой нагрузки от космической радиации внутри гермоотсеков при ее размещении на соответствующих поверхностях интерьера отсека космической станции. Локальная радиационная защита экипажа в космическом полете создается посредством экранирования частей тела космонавта с учетом их чувствительности к ионизирующему излучению космического пространства (ИИКП) и неравномерного радиационного

воздействия на организм. Локальная защита предназначена для уменьшения дозовой нагрузки на отдельную часть тела (критический орган) члена экипажа при ее размещении непосредственно на теле космонавта.

Прототипом дополнительной защиты отсека для будущих космических миссий является изделие «Укладка «Шторка защитная», которая используется для снижения дозовых нагрузок в правой каюте Служебного модуля (СМ) РС МКС с 2010 г. по настоящее время. Приобретенный при проведении эксперимента опыт оказался весьма полезен при разработке перспективных средств дополнительной защиты для новой орбитальной станции на основе использования водосодержащих и иных материалов.

Использование дополнительной защиты в отсеке позволило снизить радиационные нагрузки на космонавта по эквивалентной дозе более чем на 40 % для широкого интервала высот полета орбитальной станции при минимуме и максимуме солнечной активности с учетом вклада нейтронов. Использование композитных материалов, имеющих большую плотность, чем полиэтилен, также достаточно эффективно при ослаблении дозы и позволяет при этом иметь больший полезный объем в отсеке, не занятый элементами дополнительной защиты.

В качестве дополнительных способов, повышающих защищенность членов экипажа от облучения, рекомендуется использование противорадиационной локальной (зонной) индивидуальной защиты, например, жилетов, пледов, шлемов из специальных материалов и др. Этот подход требует дальнейшей расчетной и экспериментальной проработки в условиях космического полета с учетом эргономичности использования экипажем предлагаемых средств защиты. Примерами локальной защиты критических органов членов экипажа является спальный мешок (NASA) и жилет (ЕКА), где в качестве наполнителя используется вода в пакетах из неприкосновенного бортового запаса, а также специальный костюм, надетый на антропоморфный фантом женщины в лунной миссии «Артемис».

Методы биологической защиты от радиационного воздействия в космосе, пусть и находятся пока в зачаточном состоянии, но активно развиваются мировыми космическими агентствами, имеющими амбициозные планы по практическому освоению космического пространства. Хочется в заключении выразить надежду на то, что правильное понимание радиационной опасности в космосе и использование всех возможных методов для защиты от нее позволит рано или поздно преодолеть радиационный барьер на пути освоения человечеством космического пространства.

1. Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек (Радиационный барьер в межпланетных полетах). М., 2021. 352 с.

2. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные полеты. Радиационный риск для космонавтов (Радиобиологическое обоснование). М.: Экономика, 2009, 639 с.

3. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // Российский физиологический журнал им. М.А. Сеченова. 2013. Т. 99. № 3. С. 273-280.

4. Cucinotta F., Alp M., Sulzman F., Wang M. Space radiation risks to the central nervous system // Life Sciences in Space Research. V. 2, 2014, Pages 54-69.

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ МЕЛАНИНА НА СКОРОСТЬ ОКИСЛЕНИЯ РЕТИНОИДОВ ЛИПОФУСЦИНОВЫХ ГРАНУЛ В РПЭ ГЛАЗ МЫШЕЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

М.А. Яковлева^{1,2}, А.Е. Донцов¹, Д.М. Утина³, Т.Б. Фельдман^{1,2}, М.А. Островский^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

³Лаборатория радиационной биологии Объединенного института ядерных
исследований, г. Дубна, Россия
e-mail: lina.invers@gmail.com

Проведено изучение состава бисретиноидов (Бис-рет) из сетчатки и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) глаз мышей дикого типа и альбиносов до и после воздействия на них ионизирующего излучения (ИИ). Показано, что в результате воздействия ИИ в дозах 1-2 Гр происходит окисление и изменение содержания Бис-рет в тканях глаза, этот процесс был значительно более выражен у мышей альбиносов. При этом наличие меланина в РПЭ мышей замедляло процесс пероксидации при действии ИИ в 2 раза. Предполагается, что ИИ активирует окислительный стресс, приводящий к окислению Бис-рет, а наличие меланина замедляет этот процесс.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, ретиноиды, меланин, сетчатка, ретинальный пигментный эпителий

PROTECTIVE EFFECT OF MELANIN ON THE RATE OF OXIDATION OF RETINOIDS OF LIPOFUSCIN GRANULES IN THE RPE OF MICE EYES UNDER THE INFLUENCE OF IONIZING RADIATION

M.A. Yakovleva^{1,2}, A.E. Dontsov¹, D.M. Utina³, T.B. Feldman^{1,2}, M.A. Ostrovsky^{1,2}

¹Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Department of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna,
Moscow region, Russia

e-mail: lina.invers@gmail.com

The composition of bisretinoids (Bis-ret) from the retina and retinal pigment epithelium (RPE) of the eyes of wild-type and albino mice was studied before and after exposure to ionizing radiation (IR). It was shown that exposure to IR at doses of 1-2 Gy resulted in oxidation and changes in the content of Bis-ret in the eye tissues; this process was significantly more pronounced in albino mice. The presence of melanin in the RPE of mice slowed down the peroxidation process under IR exposure by 2 times. It is assumed that IR activates oxidative stress, leading to the oxidation of Bis-ret, and the presence of melanin slows down this process.

Keywords: ionizing radiation, retinoids, melanin, retina, retinal pigment epithelium

В сетчатке и ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) глаза с возрастом и особенно интенсивно при заболеваниях глаза накапливаются бисретиноидные флуорофоры (Бис-рет) [1]. Эти соединения способны к фотоиндуцированному окислению с образованием альдегидов и кетонов [2], которые могут повреждать структуры клетки [3]. Ранее мы показали, что различные типы ИИ такие как ускоренные протоны (заряженные частицы) и гамма-кванты (электромагнитное излучение) вызывают сходное воздействие на ретиноиды глаза, а именно приводят к деструкции флуорофоров липофусциновых гранул (ЛГ) в РПЭ глаза мыши [4] в результате радиационного окисления Бис-рет. Мы предположили, что это связано с активацией

окислительного стресса, приводящего к окислению Бис-рет ЛГ. Известно, что окисление ЛГ — это фактор риска развития дегенеративных заболеваний сетчатки глаза. Одним из механизмов повреждающего действия облучения, может быть, развитие вторичных реакций свободно-радикального окисления, что приводит к накоплению продуктов перекисидации липидов (ПОЛ) в структурах глаза. Хорошо известна радиопротекторная роль меланинов в отношении действия ионизирующей радиации на животных альбиносов (мыши, кролики) и на микроорганизмы и грибы. Все эти факты свидетельствуют о радиозащитной роли меланина. Целью данной работы было изучение защитного влияния меланина в составе РПЭ при воздействии ионизирующего излучения электромагнитного типа на глаз мыши.

Материалы и методы. Для радиационных экспериментов использовались самцы мышей — гибриды первого поколения C57BL/6×CBA средней массой 31 г. Мыши подвергались тотальному облучению в пластиковом боксе гамма-лучами (Кобальт-60) на установке «Рокус-М» (ОИЯИ, Дубна) с мощностью дозы 0,5 Гр/мин при суммарных дозах 1 и 2 Гр. Все эксперименты проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Хроматографическое разделение Бис-рет проводили на хроматографе фирмы «Кнауег» (Германия) [4]. Для анализа продуктов ПОЛ опыты проводили на темнопигментированных мышах линии C57BL/6 и белых мышах колонии SNK массой 18-20 г. Общее рентгеновское облучение проводили на аппарате РУТ-200 при напряжении 200 кВ, силе тока 10 мА, фильтре Cu — 0,5 см, мощности дозы 48,5 мКл/кг. Продукты ПОЛ определяли в смеси нейтральной сетчатки и РПЭ — диеновые конъюгаты по интенсивности поглощения при 232 нм, ТБК-активные продукты по поглощению при 532 нм, а конъюгированные основания Шиффа по интенсивности флуоресценции при 440 нм.

Результаты. Результаты опытов, в которых исследовали действие облучения в относительно высоких дозах (6 и 12 Гр) на динамику накопления ТБК-активных продуктов в сетчатке и РПЭ мышей показали, что при облучении в дозе 12 Гр, приводящей к гибели всех мышей на 7—8-е сутки после облучения, наблюдается резкое возрастание уровня ТБК-активных продуктов в структурах глаза мышей-альбиносов через 24 ч после облучения. В то же время пигментированные мыши оказались по этому критерию гораздо менее чувствительными к облучению в этих дозах. Аналогичные данные были получены при облучении в дозе 6 Гр. В этом случае пигментированные животные также были малочувствительными, а у альбиносов наблюдалось заметное возрастание уровня ТБК-активных продуктов, более выраженное через 24 ч после облучения. В целом сравнительное исследование уровня ТБК-активных продуктов в сетчатке и РПЭ необлученных пигментированных мышей и мышей-альбиносов показало более высокое их содержание у последних (по данным всех опытов $2,2 \pm 0,4$ нмоль/мг белка у альбиносов и $1,3 \pm 0,6$ нмоль/мг белка — у пигментированных мышей). В другой серии опытов исследовали действие облучения в нелетальных дозах 1,5 Гр, 4 раза с интервалом в 1 неделю. Продукты ПОЛ измеряли в отдаленные периоды после облучения (через 1, 2 и 3 месяца). На рисунке 1 приведены результаты опытов, в которых уровень ПОЛ определяли через 3 месяца после облучения. Видно, что уровни начальных продуктов (диеновые конъюгаты) и конечных продуктов ПОЛ (основания Шиффа) у пигментированных мышей, в отличие от мышей-альбиносов, слабо отличаются от таковых у интактных животных.

Результаты показывают, что у пигментированных мышей, в отличие от альбиносов, рентгеновское облучение практически не приводит к усилению процесса накопления продуктов ПОЛ в тканях сетчатки и РПЭ.

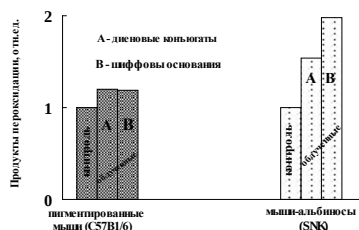


Рис. 1. Уровни диеновых конъюгатов (А) и шиффовых оснований (В) в норме и при 4-кратном облучении (в дозе 1,5 Гр) у пигментированных и непигментированных мышей.

В следующей серии экспериментов изучен эффект воздействия ИИ на динамику изменения относительного содержания Бис-рет и продуктов их окисления. В таблице приведено распределение относительного содержания ретиноидов в сетчатке и РПЭ

Таблица.

Сетчатка				РПЭ		
Мыши альбиносы						
peak	Контроль %	1 Гр %	2 Гр %	Контроль %	1 Гр %	2 Гр %
1	5,3±0,2	8,5±0,3	11,2±0,9	30,9±2,7	22,1±2,1	9,3±2,4
2	3,7±0,9	13,1±1,1	15,6±0,5	19,1±2,1	23,8±2,3	30,9±1,6
3-ПТР	36,4±2,1	24,1±2,1	21,5±2,2	5,2±1,7	4,8±1,9	4,3±1,5
4-A2E	3,3±0,9	7,6±0,4	10,1±0,3	7,2±1,9	7,0±0,9	6,7±0,9
5	51,3±2,1	46,7±2,2	41,6±1,9	37,6±0,9	42,3±2,1	48,8±2,1
Мыши дикого типа						
Пики	Контроль %	1 Гр %	2 Гр %	Контроль %	1 Гр %	2 Гр %
1	23,5±2,2	25,3±1,1	37,1±2,1	39,8±2,2	37,2±2,3	24,1±2,2
2	10,8±1,9	10,1±1,2	11,9±1,9	27,2±2,1	30,8±2,1	39,1±2,0
3-ПТР	33,2±2,1	31,1±2,6	26,3±2,1	10,3±1,3	9,2±1,4	7,9±1,4
4-A2E	4,3±0,4	7,4±1,3	6,9±1,4	11,2±1,7	10,4±1,2	8,9±1,9
5	27,9±2,3	26,3±2,0	18,7±2,1	12,1±1,9	13,2±1,8	19,6±2,1

Результаты показывают, что у мышей-альбиносов процесс окисления и деградации Бис-рет происходит в несколько раз быстрее, чем у пигментированных мышей. Полученные данные подтверждают предположение о том, что наличие меланина в тканях РПЭ замедляет процесс радиационного воздействия ИИ на сетчатку и РПЭ. Полученные данные важны как для разработки программ радиозащиты космонавтов в ходе полетов, так и в медицине для защиты здоровых тканей при осуществлении протонной терапии онкологических заболеваний.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №. 122041400102-9), а также при поддержке Программы развития Московского государственного университета (проект № 23-Ш06-20).

- Kennedy, A.R. Life Sci Space Res (Amst), 2014, 1, 10-43.
- M.A. Yakovleva, A.E. Dontsov, N.N. Trofimova, et all. Int. J. Mol. Sci., 2022, 23(1), 222.
- Feldman, T.; Ostrovskiy, D.; Yakovleva, M.; Dontsov, et all. M. Int. J. Mol. Sci., 2022, 23(20), 12234.
- Yakovleva M.A.; Feldman T.B., Lyakhova K.N., et all. Radiat Res, 2022, 197, 270-279.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ У ЖИВОТНЫХ ФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ПРОТОННЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

В.В. Яснецов, А.А. Перевезенцев, О.С. Кузнецова, П.Л. Наплёкова,

К.Б. Лебедева-Георгиевская, А.С. Штемберг

Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН,
Москва, Россия

e-mail: vicyas@yandex.ru

Резюме. В экспериментах на крысах, подвергшихся фракционированному облучению головы (5 фракций по 2 Гр каждая ежедневно протонами 150 МэВ в область брегмы), показано, что мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозе 150 мг/кг/сутки (внутри в течение 8 суток – 1 сутки до начала облучения, на протяжении модельного сеанса и 2 суток после него) способен уменьшать выраженность когнитивных нарушений в тесте условного рефлекса активного избегания.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, протоны, космические полеты, центральная нервная система, когнитивные функции, мексидол, крысы

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS CAUSED IN ANIMALS BY FRACTIONATED PROTON IRRADIATION

V.V. Yasnetsov, A.A. Perevezentsev, O.S. Kuznetsova, P.L. Naplekova,

K.B. Lebedeva-Georgievskaya, A.S. Shtemberg

State Science Center of RF – Institute of biomedical problems of RAS, Moscow, Russia

e-mail: vicyas@yandex.ru

Summary. It was shown that mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) at a dose of 150 mg/kg/day (per os for 8 days – 1 day before the start of irradiation, during the model session and 2 days after it) is capable of reducing the degree of cognitive impairments in the active conditioned avoidance reflex test in rats subjected to fractionated irradiation of the head (5 fractions of 2 Gy each daily with 150 MeV protons in the bregma region).

Keywords: proton radiation therapy, protons, space flights, central nervous system, cognitive functions, mexidol, rats

В настоящее время протонная лучевая терапия является наиболее современным и эффективным методом дистанционной лучевой терапии онкологических больных со злокачественными новообразованиями различной локализации (опухоли головного мозга, а также ряда внутренних органов). При этом по разным оценкам она показана 15–20% онкологических больных [1]. Несмотря на то, что протонная лучевая терапия – один из наиболее щадящих лучевых методов, она способна оказывать негативное влияние на ткани, прилегающие к зоне опухоли [2]. Поэтому применение лекарственных средств, защищающих когнитивные функции при облучении протонами головного мозга, позволит перейти к более эффективным схемам облучения и повысить качество жизни пациентов.

Кроме того, одна из важнейших задач космической медицины – уменьшение негативных последствий воздействия на ЦНС факторов дальнего космического полета, в том числе солнечных и галактических космических лучей (протоны и ионы высоких энергий), вызывающих снижение умственной работоспособности экипажа [3].

В связи с этим целью работы явилось изучение возможности фармакологической коррекции когнитивных нарушений, вызванных у животных фракционированным

протонным облучением, с помощью оригинального отечественного лекарственного препарата мексидола.

Исследование выполнено на 24 крысах-самцах линии Wistar (масса 180–200 г), разделенных на 3 группы ($n=8$ в каждой): интактный контроль (без облучения), контрольную группу (была подвержена облучению без лечения) и группу, которой вводили мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозе 150 мг/кг/сутки (внутри с питьевой водой) в течение 8 суток – 1 сутки до начала облучения, на протяжении модельного сеанса (5 суток) и 2 суток после него.

Животных облучали на протонном ускорителе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба (г. Обнинск), моделируя сеанс онкотерапии, включающий фракционированное облучение – 5 фракций по 2 Гр каждая ежедневно протонами 150 МэВ. Для воздействия была выбрана область свода черепа, ориентиром служила точка пересечения линий «левый глаз – правое ухо» и «правый глаз – левое ухо», с достаточной точностью соответствующая месту пересечения венечного и сагиттального швов свода черепа (брегма). В результате воздействию подвергались ключевые отделы головного мозга, радиочувствительность которых была показана ранее [4]: кора большого мозга, гиппокамп, таламус и гипоталамус.

Когнитивные функции у животных до облучения, на протяжении модельного сеанса и после него оценивали в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ), выработку и проверку сохранения которого проводили в челночной камере. Параметры выработки условного рефлекса: 6 с – время изолированного действия условного сигнала (света); 30 с – время сочетания условного сигнала и электроболевого подкрепления; 10 с – пауза между сочетаниями. Автоматически регистрировали число реакций избегания, а также вычисляли среднее время выполнения теста для каждого животного [5].

Было установлено, что 5-кратное фракционированное протонное облучение приводит к ухудшению формирования и воспроизведения УРАИ. Так, на протяжении воздействия у животных контрольной группы наблюдалось значительное ухудшение регистрируемых показателей: число успешных реакций избегания болевого стимула снизилось на 20–30% ($p<0,05$) при аналогичном росте времени выполнения теста.

Мексидол уменьшал выраженность возникающих нарушений. На вторые сутки воздействия у группы крыс, получавшей препарат, также уменьшалось число успешных реакций. Однако затем данный показатель начинал расти и через 3 суток после завершения воздействия он даже несколько превосходил значения у интактных животных, хотя и недостоверно. По показателю времени теста группа мексидола значимо ($p<0,05$) на 50% превосходила контрольную, хотя и не достигала значений интактных животных.

Таким образом, можно заключить, что у крыс мексидол в дозе 150 мг/кг/сутки в течение 8 суток способен уменьшать выраженность когнитивных нарушений, вызванных 5-кратным фракционированным облучением протонами. Препарат представляется перспективным для дальнейшего изучения в качестве средства, защищающего когнитивные функции от негативного влияния протонного облучения как у пациентов, проходящих протонную лучевую терапию, так и у космонавтов, получивших неблагоприятный прогноз по солнечным протонным событиям.

1. Иванов Е.М., Клёнов Г.И., Максимов В.И. и др. Перспективы развития протонной терапии в России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 41–46.
2. Salem P.P., Chami P., Daou R. et al. Proton radiation therapy: a systematic review of treatment-related side effects and toxicities // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. No 20: 10969.

3. Sihver L., Mortazavi S.M.J. Biological protection in deep space missions // J. Biomed. Phys. Eng. 2021. Vol. 11. No 6. P. 663-674.
4. Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Перевезенцев А.А., Кудрин В.С. Долгосрочные изменения в поведении и нейрохимических особенностях работы головного мозга крыс после комбинированного воздействия гипогравитации и ионизирующих излучений, моделируемых в наземном эксперименте // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2023. Т. 66. № 3. С. 57-64.
5. Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б., Кузнецова О.С. и др. Нейробиологические эффекты комбинированного действия антиортостатического вывешивания, квазихронического гамма-излучения и ионов углерода у крыс // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2023. Т. 109. № 3. С. 348-365.

DEPTH-DOSE PROFILES OF SECONDARY PHOTONS, NEUTRONS AND ELECTRONS IN PROTON THERAPY USING GEANT4 SIMULATIONS WITH BIOLOGICAL TISSUE PHANTOMS

S. Parsaei¹, M.N. Nasrabadi^{*2,3}

¹Faculty of Physics, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

²Faculty of Physics, University of Isfahan, 81746-73441, Isfahan, Iran

³Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, 141980,

Dubna, Russia

*Corresponding Author: mnnasrabadi@ast.ui.ac.ir

Abstract

Estimating ionizing radiation doses is vital in medical physics, radiation oncology, and nuclear medicine. Monte Carlo simulations enable precise modeling of charged and uncharged particle transport across a wide energy range (keV to hundreds of TeV), providing accurate dose calculations for applications such as proton therapy and space radiobiology. By incorporating diverse physics models, these simulations allow users to select the most appropriate model for specific applications, enabling detailed assessment of radiation effects on biological tissues [1]. As a safe and cost-effective alternative to experimental methods, they advance diagnostic and therapeutic techniques. Since energy deposition in cellular layers, results in biological damage at both cellular and DNA levels [2] then, evaluating differences among physics models is critical for accurate radiation dose estimation, particularly in proton therapy and radiobiology [3]. In this work, we examined three GEANT4 version 11.3.2 physics models (QGSP_BERT, QGSP_INCLXX_HP, and QGSP_BIC_HP) to evaluate depth-dose distributions of secondary photons, neutrons, and electrons (0.1

10 GeV) in selected biological molecules, including water, glycerol, adenine, guanine, histidine, and glucose. Our findings reveal that different physics models yield varying dose values, emphasizing the critical role of model selection in achieving precise dose estimation.

Keywords: Monte Carlo Simulation, Secondary Neutrons, Proton Therapy, Depth-Dose Distribution, GEANT4, Hadronic Physics Models, Tissue-Equivalent Materials, Radiation Dosimetry

References

- [1] A.J. Einstein, K.W. Moser, R.C. Thompson, M.D. Cerqueira, M.J. Henzlova, Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging, *Circulation* 116(11) (2007) 1290–1305.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.688101>
- [2] M.M. Rafiei, S. Parsaei, P. Kaur, K. Singh, M. Büyükyıldız, M. Kurudirek, Study of low-energy photon interactions below 1 keV for some biological molecules of human body. *The European Physical Journal Plus* 137(2) (2022) 262.
<https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-022-02445-9>.
- [3] M.M. Rafiei, A. Bartoloni, S. Parsaei, L. Strigari, Comparative analysis of proton depth dose distribution in the Snyder head phantom: FLUKA vs GEANT4 physics models, *Radiation Physics and Chemistry* 229 (2025) 112532.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2025.112532>.

Содержание

ПАМЯТИ Е. А. КРАСАВИНА (20.04.1942–17.07.2025)	3
РАБОТЫ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА КРАСАВИНА – ОСНОВА БУДУЩЕГО РАЗВИТИЯ РАДИОБИОЛОГИИ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ <i>Ушаков И.Б.</i>	6
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ <i>Бугай А.Н.</i>	9
ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ	
ОСОБЕННОСТИ САМОЗАЩИТЫ МИКРОМИЦЕТОВ, НАСЕЛЯЮЩИХ ПОЧВЫ, ЗАГРЯЗНЕННЫЕ РАДИОНУКЛИДАМИ <i>Алиев И.А.</i>	12
ХРОМОСОМНАЯ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ <i>Андреев С.Г., Эйдельман Ю.А., Сальников И.В.</i>	15
МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК С УЧЕТОМ ЛПЭ И ИНГИБИТОРОВ РЕПАРАЦИИ <i>Андрюанова Е.И., Садыкова О.Г., Пархоменко А.Ю., Лобачевский П.Н.</i>	18
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСТРЫХ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ У МЫШЕЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ФРАКЦИОНИРОВАННОМ РЕЖИМЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ <i>Аникина В.А., Шемяков А.Е., Замятина Е.А., Попова Н.Р.</i>	21
МИКРОМИЦЕТЫ В ТЕОРИИ ПАНСПЕРМИИ <i>Афанасьева А.Н.</i>	24
ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОЕ БИНАРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ НЕЙТРОНАМИ И ПРОТОНАМИ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ <i>Белякова Т.А., Розанова О.М., Смирнова Е.Н., Стрельникова Н.С., Смирнов А.В.</i>	27
МОДЕЛЬ ДОЗИМЕТРА НЕЙТРОНОВ ВЫСОКОЙ ЭНЕРГИИ ОТ 10^{-4} ДО $5 \cdot 10^3$ МэВ <i>Бескровная Л.Г., Латышева Л.Н., Соболевский Н.М., Тимошенко Г.Н., Тоан Чан Нгок</i>	30
БОР-НИТРИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ <i>Богданова А.В., Кулагова Т.А., Лобачевский П.Н., Бугай А.Н.</i>	33

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕПАРАЦИИ ПРЯМЫХ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В G1 И РАННЕЙ S ФАЗАХ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА	35
<i>Васильева М.А., Бугай А.Н., Батмунх М., Душанов Э.Б., Пархоменко А.Ю.</i>	
ОЦЕНКА ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЧИЩЕННОГО СКИПИДАРА И ЕГО СМЕСИ С ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ	38
<i>Гайнутдинов Т.Р., Рыжкин С.А., Бойчук С.В., Курбангалеев Я.М., Плотнокова Э.М.</i>	
СИМУЛЯТОР КОСМИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УСКОРИТЕЛЯХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ	41
<i>Гордеев И.С., Бугай А.Н.</i>	
СРАВНЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И СИГНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАСТЕНИЙ ПШЕНИЦЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ УСКОРЕННЫХ ЭЛЕКТРОНОВ	43
<i>Гринберг М.А., Иванова А.В., Немцова Ю.А., Пирогова П.А., Воденев В.А.</i>	
ДРЕВНИЕ БИОМОЛЕКУЛЫ И МИКРОФОССИЛИИ НА ЗЕМЛЕ, В УГЛИСТЫХ ХОНДРИТАХ И АСТЕРОИДАХ	45
<i>Гувер Р.Б., Розанов А.Ю.</i>	
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТАРГЕТНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛЬФА- И БЕТА-ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ	50
<i>Деулина А.А., Лунёв А.С., Захаркина А.Е., Петросова К.А., Рахимов М.Г.</i>	
ВЫЖИВАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОТКРЫТОМ КОСМОСЕ. ЭКСПЕРИМЕНТ «ТЕСТ»	53
<i>Дешевая Е.А., Фиалкина С.В., Шубралова Е.В., Щербакова В.А.</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И НЕЙТРОНОВ НА СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ	56
<i>Замулаева И.А., Матчук О.Н., Сабуров В.О., Пикалов В.А., Корякин С.Н.</i>	
НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБЛУЧЕННЫХ 14,1-МЭВ НЕЙТРОНАМИ EX VIVO	59
<i>Зрилова Ю.А., Чигасова А.К., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н.</i>	
ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ НА ПОСЕВНЫЕ КАЧЕСТВА, ПРОДУКТИВНОСТЬ И ФИТОСАНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ПШЕНИЦЫ	61
<i>Зубрицкая Я.В., Близнюк У.А., Чуликова Н.С., Малюга А.А., Черняев А.П., Борщевская П.Ю., Юров Д.С., Никитченко А.Д., Родин И.А.</i>	
КИНЕТИКА ПРЕВРАЩЕНИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БИООБЪЕКТАХ ПРИ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКЕ	63
<i>Ипатов В.С., Близнюк У.А., Козлова Е.К., Черняев А.П., Борщевская П.Ю., Никитченко А.Д., Торопыгина М.И., Опруненко А.Ю., Браун А.В., Болотник Т.А., Ананьева И.А., Родин И.А.</i>	

АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ОБЕЗЬЯН <i>MUSCULA MULLATA</i> ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ, ОБЛУЧЕНИЯ γ -КВАНТАМИ ^{137}Cs И ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ ЖИВОТНЫХ ИОНАМИ ^{12}C <i>Кошлань Н.А., Исакова М.Д., Мельникова Ю.В., Беляева А.Г., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С., Кошлань И.В.</i>	66
АСТРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЛРБ ОИЯИ <i>Капралов М.И.</i>	69
СОЧЕТАННЫЕ РЕЖИМЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ И НЕЙТРОНАМИ ПРИ САРКОМЕ М-1 У КРЫС: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И РАДИОТОКСИЧНОСТИ <i>Кизилова Я.В., Соловьев А.Н., Корякин С.Н., Сабуров В.О.</i>	71
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КИТАЙСКОГО ХОМЯЧКА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ <i>Корякина Е.В., Пичкунова А.А., Трошина М.В., Потетня В.И., Корякин С.Н., Сабуров В.О., Литун Е.В., Лычагин А.А.</i>	73
ПОДАВЛЕНИЕ АУТОФАГИИ КАК ПОДХОД ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК К ОБЛУЧЕНИЮ ИОНАМИ УГЛЕРОДА-12 <i>Лал М., Лобачевский П.Н.</i>	76
РАДИОБИОЛОГИЯ ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ ОЖЕ-ЭЛЕКТРОНОВ <i>Лобачевский П.Н.</i>	79
ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕСТНОГО ЭФФЕКТА 1- β -D-АРАБИНОФУРАНОЗИЛЦИТОЗИНА И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ С [^{131}I]-МЕЧЕННЫМ МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЛИНИИ В16F10 <i>Лунёв А.С., Петросова К.А., Захаркина А.Е., Брускин А.Б., Борейко А.В., Красавин Е.А., Бугай А.Н.</i>	82
МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩИХ ЧАСТИЦ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ НА ЗЕМЛЕ И В КОСМОСЕ <i>Маренный А.М.</i>	84
О СИСТЕМНОМ ПОДХОДЕ К СНИЖЕНИЮ РИСКА ИНИЦИАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАДОН-ИНДУЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В РОССИИ <i>Маренный А.М.</i>	86
ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ТКАНИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ <i>Мышковец Н.С., Бабенко А.С., Алексейко Л.Н., Литвинчук А.В., Коваль А.Н., Сергеенко С.М., Вегеро Ю.И.</i>	88

АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ УСКОРЕННЫМИ ИОНАМИ АЗОТА В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, МЕТОДОМ MULTICOLOR FISH <i>Насонова Е.А., Шпилова Е.А.</i>	91
РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО D-D-ГЕНЕРАТОРА НЕЙТРОНОВ ДЛЯ ЗАДАЧ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ <i>Пахомова А.А., Дружкова И.Н., Игнатова Н.И., Изотов И.В., Выбин С.С., Поляков А.В., Киселёва Е.М., Масленникова А.В., Скалыга В.А.</i>	93
ОБЗОР ПОСЛЕДСТВИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО И ГРАВИТАЦИОННОГО ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА <i>Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С., Беляева А.Г., Яснецов В.В., Штемберг А.С.</i>	95
ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМОСОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ НРРТ- МУТАНТНЫХ СУБКЛОНОВ КЛЕТОК КИТАЙСКОГО ХОМЯЧКА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ ^{60}Co И УСКОРЕННЫХ ИОНОВ ^{11}B <i>Петрова Д.В., Кошлань Н.А., Смекина И.В., Мельникова Ю.В., Кошлань И.В.</i>	98
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ СОЧЕТАННОГО ПРОТОННО-НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ДРОБЛЕНИЕМ ДОЗЫ КАЖДОГО КОМПОНЕНТА НА 2–3 ФРАКЦИИ <i>Пичкунова А.А., Корякина Е.В., Трошина М.В., Потетня В.И., Корякин С.Н., Сабуров В.О., Литун Е.В., Лычагин А.А.</i>	101
ПОСЛЕДСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НЕЙТРОНАМИ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ <i>Посыпанова Г.А., Насонова Е.А., Шпилова Е.А., Шапошникова Д.А.</i>	104
ВЛИЯНИЕ ПРОТОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА РЕПОПУЛЯЦИЮ И МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА <i>Пустовалова М., Мохаммад Р., Малахов Ф., Некрасов В., Южэ Ван, Контарева Е., Вэнью Сюэ, Зейн Нофал, Сабуров В., Колесов Д., Осипов А., Леонов С.</i>	107
РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MDA-MB-231 И MCF7 С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ЗОЛОТА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЦИТРАТОМ НАТРИЯ <i>Пустовалова М.В., Некрасов В.Д., Чигасова А.К., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.</i>	109
КОСМОФИЗИЧЕСКИЕ И АЭРОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ПАНДЕМИЙ <i>Рагульская М.В.</i>	111

ОТДАЛЕННЫЕ НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НЕЙТРОНАМИ В НИЗКИХ ДОЗАХ <i>Родина А.В., Высоцкая О.В., Жирник А.С., Смирнова О.Д., Чешигин И.В., Москалева Е.Ю.</i>	113
ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ СОВЕТА ПО АСТРОБИОЛОГИИ РАН <i>Розанов А.Ю.</i>	116
ПАНЦИРНЫЕ АМЕБЫ В НИЖНЕПРОТЕРОЗОЙСКИХ ГНЕЙСАХ <i>Саратова В.В.</i>	118
ВОЗДЕЙСТВИЕ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА НА ДНК ХРОМАТИНА РАЗНОГО УРОВНЯ ОРГАНИЗАЦИИ <i>Сирота Н.П., Пикалов В.А., Смирнова Е.Н.</i>	121
ПЛАНИРУЕМАЯ МИССИЯ НА ВЕНЕРУ – ПОИСК ПРИЗНАКОВ ЖИЗНИ <i>Снытников В.Н., Зеленый Л.М.</i>	124
ПОДХОДЫ К ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧНОМУ ПЛАНИРОВАНИЮ НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ <i>Соловьев А.Н., Кизилова Я.В., Корякин С.Н.</i>	125
ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ <i>Сорокина С.С., Громова Д.С., Попова Н.Р.</i>	128
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ МЫШЕЙ <i>Стрельникова Н.С., Розанова О.М., Смирнова Е.Н., Белякова Т.А.</i>	131
ОБЗОРНЫЕ МЕТОДЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ И ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ <i>Тахауова Л.Р., Тахауов А.Р.</i>	134
ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПУЧКА ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70 НА КЛЕТКАХ В14-150 <i>Трошина М.В., Корякина Е.В., Соловьев А.Н., Сабуров В.О., Литун Е.В., Лычагин А.А., Потетня В.И., Пикалов В.А., Корякин С.Н.</i>	136
ОБРАЗОВАНИЕ МИКРОЧАСТИЦ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ЧЕРЕЗ АТМОСФЕРУ ЗЕМЛИ И ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДОБИЕ С «ОРГАНИЗОВАННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ» <i>Тугаенко В.Ю., Хацаева Р.М., Ворopaев Р.А.</i>	139
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА IN VIVO ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ОБЛУЧЕНИИ <i>Устинов Н.В., Батова А.С., Бугай А.Н.</i>	141
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОТОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА НА МЫШАХ <i>Ушакова Д.П., Шемяков А.Е., Теплова П.О., Попова Н.Р.</i>	144

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДНК И ТРАНСПОРТНЫЕ КОДЫ В КОСМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ: ОБЗОР И ПЕРСПЕКТИВЫ <i>Фабер Е.Д., Каспранский Р.Р., Осипов А.Н.</i>	147
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАЗЕМНЫХ МХОВ КАК БИОМОНИТОРОВ ДЛЯ СБОРА И АНАЛИЗА КОСМИЧЕСКОЙ ПЫЛИ В АРКТИКЕ (НОВАЯ ЗЕМЛЯ) <i>Фронтасьева М.В., Цельмович В.А., Гувер Р.Б.</i>	150
ОЦЕНКА ПОБОЧНОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ^{177}Lu -DOTATATE и ^{177}Lu -PSMA ПУТЕМ АНАЛИЗА АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ <i>Хвостунов И.К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Шуринов А.Ю., Легкодимова Н.С., Коровчук О.Н., Гераськина А.С., Иванов С.А.</i>	153
АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАДИОИОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Хвостунов И.К., Крылов В.В., Лобачевский П.Н., Насонова Е.А., Родичев А.А., Шуринов А.Ю., Шипилова Е.А., Коровчук О.Н., Гераськина А.С., Шегай П.В., Каприн А.Д.</i>	155
КИНЕТИКА ФОРМИРОВАНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДР ДНК В НОРМАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ДЕЙСТВИИ УСКОРЕННЫХ ПРОТОНОВ И ИОНОВ АЗОТА <i>Храмко Т.С., Борейко А.В., Крупнова М.Е., Лал М., Пахомова Н.В., Шаврин И.А., Ясинская А.В.</i>	158
О ВОЗМОЖНОСТИ КАТАЛИТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ НА НАНОСТРУКТУРАХ В МИКРОЧАСТИЦАХ КОМЕТОНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ <i>Цельмович В.А.</i>	161
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АРАБИНОЗИДЦИТОЗИНА (АРАЦ) В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ РЕПАРАЦИИ <i>Чаусов В.Н., Борейко А.В., Кожина Р.А., Красавин Е.А., Кузьмина Е.А., Тунчик С.И., Фам Т.З., Шамина Д.Д.</i>	164
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КОЛИЧЕСТВА ФОКУСОВ БЕЛКОВ γH2AX И pATM В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ БЫСТРЫХ НЕЙТРОНОВ ИЛИ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ КОБАЛЬТА-60 <i>Чигасова А.К., Осипов А.А., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Сабуров В.О., Литун Е.В., Осипов А.Н.</i>	167
КОНЦЕПЦИЯ ОБОБЩЕННОЙ ДОЗЫ, НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОПАСНОСТИ КОСМИЧЕСКИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЕ ОЦЕНОК СУММАРНОГО РАДИАЦИОННОГО РИСКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОЛЕТА НА МАРС <i>Шафиркин А.В., Ушаков И.Б.</i>	169

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОГО РИСКА СМЕРТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА БАЗЕ МОДЕЛИ РЕПАРАЦИИ ДВОЙНЫХ РАЗРЫВОВ	175
<i>Шафранский И.Л., Туков А.Р., Зиятдинов М.Н., Александрова И.В.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ПРОТОНОВ И ЯДЕР ИОНОВ ГЕЛИЯ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ <i>IN VIVO</i>	177
<i>Шемяков А.Е., Дюкина А.Р., Ларюшкин Д.П.</i>	
КВАНТОВАЯ ЗАПУТАННОСТЬ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КАНАЛ СВЯЗИ В ДНК	179
<i>Ширмовский С.Э., Чижов А.В.</i>	
ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОЗДЕЙСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ И КОМБИНИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ МЕЖПЛАНЕТНОГО ПОЛЕТА	182
<i>Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С., Беляева А.Г.</i>	
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МАММОСФЕР ЛИНИИ MCF-7 К ОБЛУЧЕНИЮ НЕЙТРОНАМИ	185
<i>Шуватова В.Г., Шапошникова Д.А.</i>	
ЗАЩИТА ОТ ДЕЙСТВИЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ И НЕЙТРОНОВ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ	188
<i>Шуришаков В.А., Иванова О.А., Толочек Р.В.</i>	
ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ МЕЛАНИНА НА СКОРОСТЬ ОКИСЛЕНИЯ РЕТИНОИДОВ ЛИПОФУСЦИНОВЫХ ГРАНУЛ В РПЭ ГЛАЗ МЫШЕЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ	191
<i>Яковлева М.А., Донцов А.Е., Утина Д.М., Фельдман Т.Б., Островский М.А.</i>	
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ У ЖИВОТНЫХ ФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ПРОТОННЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ	194
<i>Яснецов В.В., Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С., Наплёкова П.Л., Лебедева-Георгиевская К.Б., Штемберг А.С.</i>	
DEPTH-DOSE PROFILES OF SECONDARY PHOTONS, NEUTRONS AND ELECTRONS IN PROTON THERAPY USING GEANT4 SIMULATIONS WITH BIOLOGICAL TISSUE PHANTOMS	197
<i>Parsaei S., Nasrabadi M.N.</i>	

Научное издание

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ.
УСКОРЕННЫЕ ЗАРЯЖЕННЫЕ ЧАСТИЦЫ
И НЕЙТРОНЫ В РАДИОБИОЛОГИИ**

**К 20-летию создания
Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ,
памяти Е. А. Красавина**

Международная конференция

Материалы конференции

2025-53

Ответственный за подготовку сборника к печати *И. В. Кошлань*

Отпечатано с файлов, предоставленных оргкомитетом

Подписано в печать 14.10.2025.

Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 12,75. Уч.-изд. л. 18,87. Тираж 135 экз. Заказ № 61179

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/