



АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАЦИОНАЛЬНЫЙ РАДИОФИЗИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ АТОМНОЙ ФИЗИКИ
ИМ. П. П. КОШКИНОВА

А. И. Шутко
Д. Л. Карлин
Б. А. Коннов

Ю. А. Малов
Н. Н. Шатнина
М. Ю. Васильева

препринт № 1520
август 1989

ЛИЯФ -- 1520

ОСОБЕННОСТИ
БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ПРОТОНОВ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ
ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ РЕЖИМА
УЛЬТРАФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

ndul SIN

Ленинград

АКАДЕМИИ НАУК СССР
ЛЕНИНГРАДСКИЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ им. Б. П. КОНСТАНТИНОВА

I520

А. И. Шутко^{*}, Д. Л. Карлин^{*}, Б. А. Коннов^{*},
Ю. А. Малов, Н. Н. Шаткина^{*}, М. Ю. Васильева^{*}

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТОНОВ ВЫСОКИХ
ЭНЕРГИЙ ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ РЕЖИМА УЛЬТРАФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

^{*} Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический
институт, г. Ленинград

Ленинград
1989

THE SPECIAL FEATURES OF HIGH ENERGY PROTONS BIOLOGICAL
ACTION FOR VARIOUS REGIMES OF THE PULSES FORMING

A.J.Shutko, D.L.Karlin, B.A.Konnov, Ju.A.Malov,
N.N.Shatinina, M.Ju.Vasilyeva.

A b s t r a c t

The biological response on the proton irradiation was investigated at Gatchina synchrocyclotron. The frequency and the intensity of the beam were changed in such a way that the total dose for a certain period of time was preserved constant. The irradiated objects were logarithmically growing mice tumors and DNA-solutions. Our experiments showed that the radiation dose per beam pulse of accelerator fine structure was the main factor affected the relative biological response.

А н н о т а ц и я

Исследовано биологическое действие облучения пучком протонов на Гатчинском синхротронном циклотроне. Частота и интенсивность пучка протонов менялись таким образом, чтобы общая доза за определенный период времени сохранялась постоянной. Облучаемыми объектами служили логарифмически растущая опухоль мышцы и раствор ДНК. Наши эксперименты показали, что доза ионизирующей радиации в импульсе пучка протонов является основным фактором, влияющим на относительное биологическое воздействие: с увеличением дозы в импульсе биологическая эффективность повышается.

При радиобиологическом исследовании влияния мощности дозы ультрафракционированных пучков протонов возможны различные подходы к оценке результата, которые зависят от дозновременной структуры потока частиц. Основой этой структуры является исходная частота f непрерывной генерации протонных импульсов с постоянной длительностью и фиксированной интенсивностью частиц в импульсе. Для циклотрона, работающего в таком базовом режиме, мощность дозы P определяется как интегральная во времени по циклу и может быть изменена за счет параметра интенсивности самого импульса без изменения его длительности и частоты следования.

Такая базовая структура пучка протонов может быть подвергнута вторичной частотой модуляции, что открывает разнообразные возможности в радиобиологическом изучении параметра мощности дозы протонов. За счет прерывистого режима пропускания базовых импульсов с частотой f_1 в виде пакетов с n или иным их количеством (n , следовательно, с различной длительностью пакета t) может быть получено иное значение мощности дозы P_1 . При этом f_1 и P_1 будут величинами постоянными.

чем f и P , однако при этом разнообразие конкретных режимов с различающимися значениями P_I резко возрастет. Так, при постоянной частоте следования пакетов f_1 мощность дозы P_I может быть изменена путем варьирования длительности пакетов t (и длительности промежутка между ними). Наоборот, при постоянной длительности пакета t мощность дозы P_I может быть изменена за счет варьирования частоты следования пакетов. И, наконец, возможна комбинация одновременного изменения f_1 и t , причем либо однонаправленного, либо противоположного характера. При однонаправленном изменении f_1 и t изменения P_I значительны, при разнонаправленном изменении параметров, например, одинаковой кратности, количественное значение мощности дозы P_I может сохраняться неизменным.

Примером изучения радиобиологических феноменов при изменениях P_I описанного типа служит работа [1]. По критерию радиогенной утраты способности к образованию микроколоний одноклеточными водорослями после облучены в дозе 50 Гр изучали влияние изменений соотношения длительности пакета импульсов и длительности последующего безгенерационного промежутка на эффективность лучевого воздействия. Для импульсно ускоренных протонов с базовой частотой $f = 2,29 \cdot 10^7 \text{ с}^{-1}$ и мощностью дозы $P = 28 \text{ Гр} \cdot \text{с}^{-1}$ было установлено линейное увеличение их биологической эффективности по мере уменьшения частоты следования пакетов импульсов f_1 в диапазоне от 200 с^{-1} до 25 с^{-1} при постоянной длительности пакета $t = 0,5 \text{ мс}$. Постоянство P_I обеспечивали путем снижения интенсивности импульсов в пакетах по мере увеличения f_1 . Ту же зависимость эффекта от частоты наблюдали при постоянстве интенсивности в пакетах, когда с целью поддержания P_I на постоянном уровне увеличивали t по мере уменьшения f_1 от 0,5 до 4 мс. Авторы заключили, что увеличение биологической эффективности по мере уменьшения f_1 определялось только длительностью промежутка между пакетами, изменявшегося в эксперименте обратно пропорционально частоте. По их мнению, с уменьшением длительности промежутка между импульсами от 36 до 4,5 мс уменьшалась

вероятность протекания бирадикальных реакций, порождающих биологически важные макромолекулы, и возрастала вероятность возврата триплетных состояний атомов в исходное, невозбужденное состояние. Этому предположению, с нашей точки зрения, противоречит факт, который авторы не комментируют. Им показано увеличение биологического эффекта по мере увеличения t пакетов от 0,5 до 4 мс при постоянной частоте их следования и при незначительных изменениях длительности пауз: от 39,5 до 36 мс. Мы склонны интерпретировать эти данные как указание на зависимость эффекта от дозы в пакете.

По данным Коиннова Б.А. и соавторов ^{/2/}, при увеличении интенсивности протонов в базовом импульсе биологическая эффективность пучка протонов также возрастает по мере уменьшения частоты следования пакетов при постоянной их длительности. Этот результат был получен в условиях тотального равномерного облучения тела грызунов. Настоящая работа направлена на дальнейшее изучение ультрафракционирования протонов на биологических моделях, отличных от тех, которые были применены в работе ^{/2/}.

2. Методика.

На медицинском протонном тракте синхротронного ускорителя Ленинградского института ядерных исследований им. Б.П. Константинова сопоставляли два режима ультрафракционирования протонов с энергией 1000 МэВ при постоянной мощности усредненной во времени дозы 2,4 Гр мин^{-1} и постоянной длительности пакета импульсов 0,35 мс. Частота следования пакетов импульсов протонов в режиме А составила 45 с^{-1} , в режиме Б - 4,5 с^{-1} . Соответственно, мощность дозы протонов в импульсе для режима Б была увеличена в 10 раз по сравнению с режимом А.

Сопоставление биологической эффективности протонов двух указанных двух модифицированных дозновременной структуры ультрафракционирования проводили в двух вариантах биологического эксперимента. В первом варианте ин-витро-раствор **ДНК** производства "Резнал", 1,5 мг/мл цитратно-солевого буфера помещали

в герметизированные полиэтиленовые ампулы емкостью 3 мл, облучали при комнатной температуре в дозах 30, 60 и 90 Гр, и после хранения при -30°C определяли методом КИТ "Амершам" количество 3^{I}-OH концов по реакции включения в ДНК $^{32}\text{P-ATP}$, катализируемой ферментом концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазой.

Во втором варианте *in vivo*-модели (С57В1хСВА) P_T прививали в мягкие ткани стопы задней лапы аденокарциному Льюиса и в начальную фазу логарифмического роста новообразования производили однократное локальное облучение опухоли в дозах 10 или 30 Гр. Так как все животные погибали от опухолевого процесса, эффективность локального действия протонов оценивали по показателю средней продолжительности жизни (СПЖ) и массе опухолей, оцененной посмертно.

3. Результаты.

Установлено, что образование 3^{I}-OH концов в ДНК при облучении ее в режимах А и Б не идентично. В режиме А количество этих структур в пересчете на единицу массы ДНК возрастает примерно в 3 раза, удерживается на этом уровне, а затем снижается по мере возрастания дозы облучения с корреляционным отношением $r = 0,63 \pm 0,27$, $n = 10$, $p = 0,05$. В режиме Б удельное количество 3^{I}-OH концов под воздействием протонов достоверно не изменяется, и, следовательно, при этом режиме в молекулах ДНК должен был возрасти выход структурных повреждений иного типа.

Установлено также, что режиму Б присуще большее повреждающее действие в условиях *in vivo*. При дозе 10 Гр, еще не достаточной для изменения СПЖ, только в режиме Б зарегистрировано достоверное снижение массы опухоли по сравнению с массой опухоли у необлученных контрольных животных на 46% ($p = 0,04$, $n = 17$).

Дозиметрическая характеристика базового пучка протонов в нашем исследовании близка к приведенной в работе [1]. Так, мощность дозы Р базового потока медицинского тракта синхро-

циклотрона ЛМФ составила при минимальной \dot{D} 25 Гр·с⁻¹ (по сравнению с 28 Гр·с⁻¹). По механизму реализации, предложенному в работе /1/, усиление биологического эффекта должно происходить при увеличении длительности пауз в диапазоне от 4,5 до 36-39,5 мс, в нашем же случае оно имело место при изменении пауз с 22,2 мс до 222,2 мс. Поэтому качественные различия в выходе 3^I-ОН концов в режиме Б по сравнению с режимом А, так же, как и большую биологическую эффективность режима в отношении подавления опухолевого роста мы связываем с 10-кратным увеличением интенсивности протонов в пакете режима Б. Таким образом, параметром, ответственным за наблюдаемые нами и в работе /1/ эффекты, представляется величина дозы в пакете.

Ввиду равенства усредненных мощностей поглощенных доз (2,4 гр/мин) в режимах облучения А и Б предположено, что одним из механизмов повышения повреждающего действия пучка протонов в режиме Б может быть качественное изменение соотношения первичных радиационных повреждений в молекулах ДНК. Возможно, это связано с неравнозначной ролью характера повреждения для успешного протекания последующего процесса репарации ДНК, поскольку известно, что 3^I-ОН концы необходимы в качестве структур, инициирующих репарационный процесс. Тем не менее, причины качественного изменения состава первичных радиационных повреждений структуры ДНК при увеличении мощности дозы в импульсе протонов требуют дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Baburek I., Sosna M. The modifying effect of the frequency of pulses of ionizing radiation on its efficiency in biological experiments. *Biologia Plantarum* (Praha), 1983, 25(2), 134-138.
2. Коннов Б.А., Карлин Д.Л., Коннова Л.Д. Вклад ультрафракционирования в эффект общего равномерного облучения протонами с энергией 1000 МэВ. // *Радиобиология*. 1988. Т. XXVIII. Вып. 6. С. 822-827.

Работа поступила в издательский отдел 18/VII-1989г.

РТИ ЛИЯФ, зак. 858, тир. 220, уч.-изд. л. 0,4:9/VIII-1989г., М-28263

Редактор Г.Е.Солякин

Бесплатно