

Радиобиологические исследования в ОИЯИ



ЛАБОРАТОРИЯ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ



lrb.jinr.ru

Объединенный институт ядерных исследований (ОИЯИ) является уникальным мировым научным центром, в котором доступен широкий спектр источников ионизирующих излучений, и прежде всего, пучков ускоренных тяжелых ионов различных энергий.

Инфраструктура ОИЯИ предоставляет уникальные возможности для проведения междисциплинарных исследований в области наук о жизни. Для организации проведения фундаментальных и прикладных исследований, связанных с изучением действия радиации на живые организмы, в 2005 году решением Дирекции и Ученого Совета создана седьмая лаборатория Объединённого института — **Лаборатория радиационной биологии (ЛРБ)**.

История радиобиологических исследований в ОИЯИ:

1959 г. Начаты первые радиобиологические эксперименты. Решен ряд задач, связанных с радиационной безопасностью первых пилотируемых полетов в космос.

1967 г. Создан первый в СССР протонный медицинский пучок для терапии онкологических заболеваний. Начаты исследования в области медицинской радиобиологии.

1980-е гг. Решена центральная проблема радиационной биологии – проблема относительной биологической эффективности ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками.

1990-е гг. Определены механизмы мутагенного действия ускоренных тяжелых заряженных частиц на клетки прокариот. Показана ключевая роль индуцибельной SOS репарации и зависимость её эффективности от ЛПЭ излучений.

Направления исследований

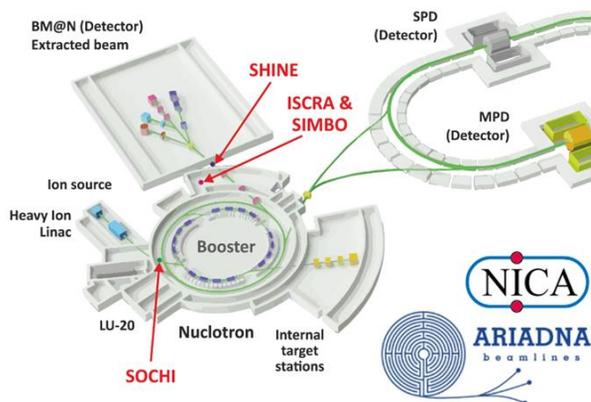
Радиобиологические эксперименты нацелены на изучение механизмов действия ионизирующих излучений с различными физическими характеристиками на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях биологической организации.

Особое внимание уделяется разработке новых подходов к повышению биологической эффективности излучений, применяемых для лучевой терапии онкологических заболеваний, и исследованиям механизмов функциональных нарушений в работе мозга при действии радиации.

Исследования по астробиологии нацелены на решение проблемы распространения и происхождения жизни во Вселенной с применением ядерно-физических методов.

ИСТОЧНИКИ ИЗЛУЧЕНИЙ

Пучки ускоренных тяжелых ионов

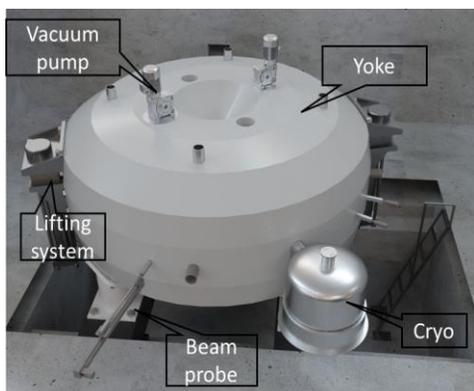


Лаборатория физики высоких энергий
Прикладные каналы на комплексе NICA,
станция SIMBO (энергия 400-800 МэВ/н)



Лаборатория ядерных реакций
Циклотрон У400М, установка
ГЕНОМ-3 (энергия 50 МэВ/н)

Протоны



Лаборатория ядерных проблем
Сверхпроводящий протонный циклотрон
MSC230 для НИОКР в области лучевой
терапии

Нейтроны



Лаборатория нейтронной физики
Исследовательский реактор ИБР-2,
установка ИРЕН

Фотоны



Лаборатория радиационной биологии
Установка SARRP для моделирования
конформной лучевой терапии на
лабораторных животных

Электроны

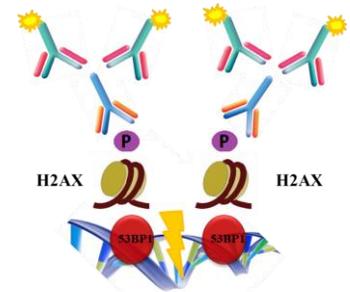
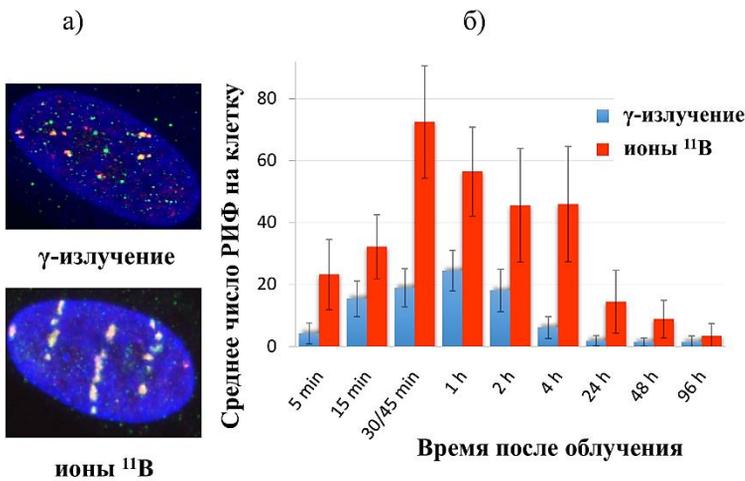


Лаборатория ядерных проблем
Линейный ускоритель ЛИНАК200
(энергия 20-200 МэВ)

МОЛЕКУЛЯРНАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

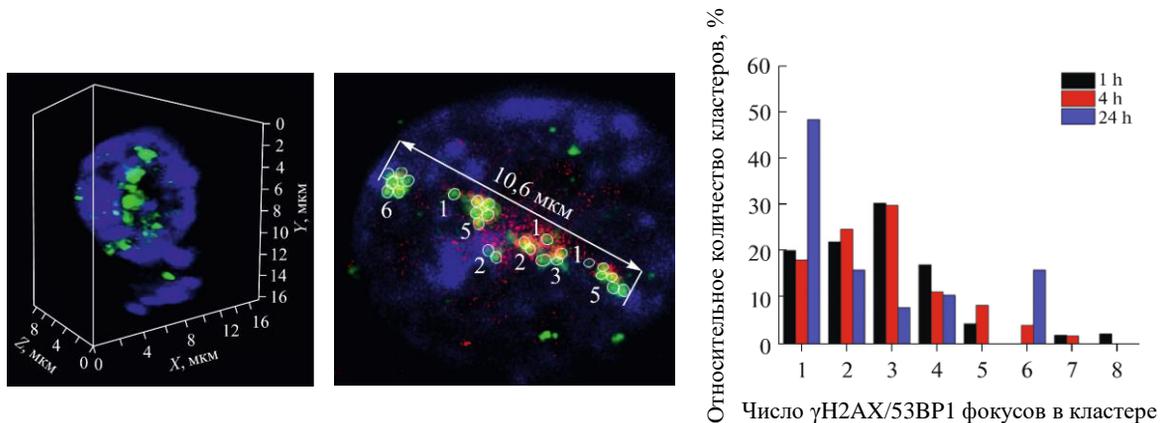
Исследования закономерностей формирования и репарации кластерных повреждений ДНК при действии излучений разного качества на нормальные и опухолевые клетки млекопитающих и человека.

Исследования молекулярных нарушений в генетических структурах нормальных и опухолевых клеток при действии ускоренных тяжелых ионов ведутся с помощью методов иммунофлуоресцентной микроскопии высокого разрешения, которые позволяют не только количественно оценивать формирование и репарацию повреждений ДНК (радиационно-индуцированные фокусы (РИФ)), но и учитывать их пространственное распределение в генетических структурах.



Визуализация фокусов $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ (а) и кинетика их репарации (б) при действии γ -квантов и ускоренных ионов $^{11}\text{В}$ с энергией 50 МэВ/нуклон.

На основе дифференцированного анализа отдельных ДНК-фокусов в трехмерных изображениях, реконструирующих весь объем клеточного ядра, проведен детальный анализ структуры и количества сложно организованных кластеров повреждений в треках ускоренных ионов, исследованы закономерности их репарации.



Визуализация и количественный состав РИФ в нейронах головного мозга крыс, облученных ускоренными ионами $^{78}\text{Kг}$ энергией 2.58 ГэВ/нуклон.

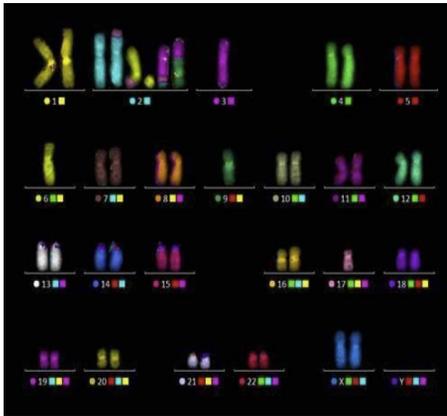
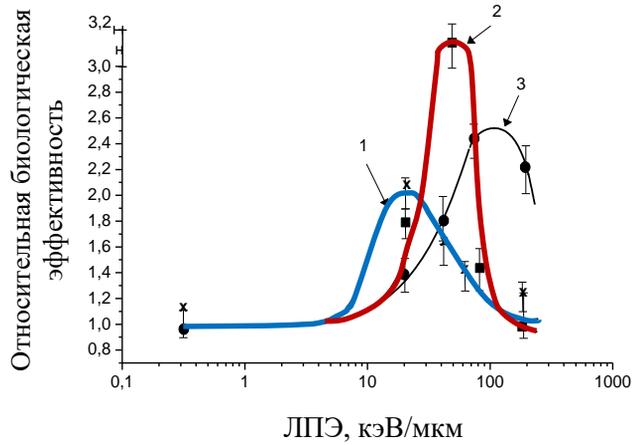
В ходе исследований на Нуклотроне получены уникальные результаты по индукции и репарации кластерных повреждений ДНК после облучения лабораторных животных пучками ускоренных тяжелых ионов.

РАДИАЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Исследования закономерностей и механизмов формирования генных, структурных и комплексных мутаций в клетках млекопитающих и человека при действии излучений с разными характеристиками.

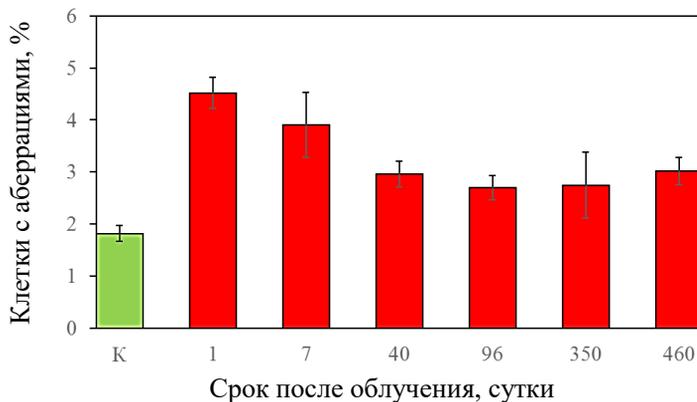
Индукция генных и структурных мутаций в зависимости от линейной передачи энергии излучения (ЛПЭ):

- 1 – генные мутации,
- 2 – структурные мутации,
- 3 – летальный эффект.



mFISH кариотип лимфоцитов человека, облученных 2 Гр протонов в пике Брэгга, содержащий 1 комплексную абберрацию, включающую 6 разрывов в 5 хромосомах.

Методы биодозиметрии, основанные на анализе выхода хромосомных абберраций позволяют оценить дозу радиации, полученную при радиационных инцидентах, медицинской диагностике, радиотерапии рака. Внедренный в ЛРБ метод mFISH, позволяет идентифицировать каждую пару хромосом клеток человека и животных и анализировать все возможные их перестройки, включая комплексные абберрации хромосом (3 и более разрывов в двух и более хромосомах), которые не обнаруживаются с использованием рутинных методов.



Уровень хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови обезьян, подвергшихся локальному воздействию ускоренных ионов криптона с энергией 2.6 ГэВ/нуклон в дозе 3 Гр в разные сроки наблюдений.

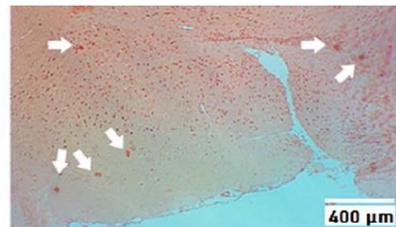
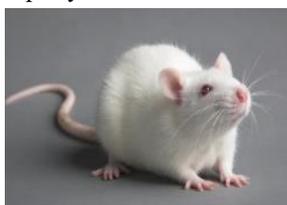
Сотрудниками ЛРБ ведется мониторинг состояния обезьян, облученных ускоренными тяжелыми ионами. В отдаленные сроки после облучения ускоренными ионами криптона в дозе 3 Гр определенных областей мозга обезьян выявлен сохраняющийся высокий уровень хромосомных абберраций.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Исследования нарушений поведенческих реакций и патоморфологических изменений в различных структурах мозга, критических органах и системах облученных животных в нормальных условиях и при действии радиопротекторов. Исследования механизмов нейродегенерации при действии ионизирующих излучений разного качества.



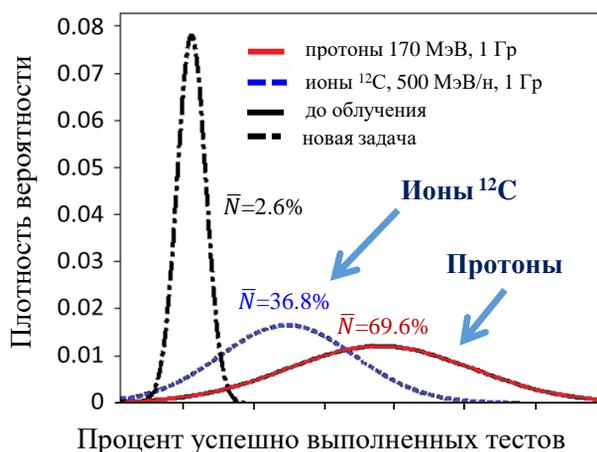
Тест-системы для исследования поведения грызунов



Амилоидоз в мозге крыс после облучения протонами 70МэВ

Радиационно-физиологические исследования нацелены, главным образом, на изучение нарушений поведенческих реакций облученных животных, биоэлектрической активности головного мозга и патоморфологических изменений в различных критических органах и системах, прежде всего в центральной нервной системе. Проведенные исследования выявили целый ряд нарушений поведения и патоморфологические изменения в мозге грызунов после облучения тяжелыми заряженными частицами.

В серии пионерских исследований на приматах, организованных ЛРБ, было выявлено достоверное снижение когнитивных функций после облучения ускоренными ионами углерода, в то время как облучение гамма-квантами или протонами таких эффектов не вызывало.



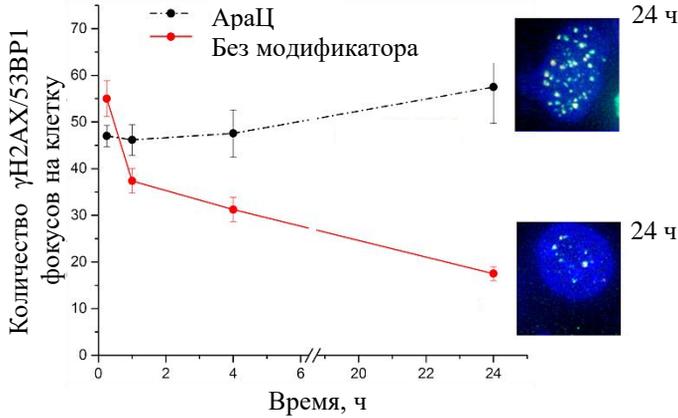
В отдаленные сроки после облучения ускоренными ионами криптона (460 сутки и более) у большинства облученных обезьян сформировались устойчивые отклонения от стандартного поведения. Наиболее выражены патологии проявлялись в виде эпизодических запрокидываний головы вверх и нехарактерных маятниковых движений тела.

В результате исследований совместно со специалистами из различных институтов РАН предложена и обоснована **новая концепция радиационного риска для пилотируемых межпланетных полётов**, в рамках которой радиационный риск для космонавтов связывается с действием тяжёлых ядер галактических космических лучей на структуры центральной нервной системы.

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

Разработка новых подходов к повышению биологической эффективности лучевой терапии опухолей

ЛРБ разработан и запатентован принципиально новый подход к повышению биологической эффективности терапевтических пучков протонов в условиях предварительного введения определенных радиомодификаторов перед облучением.

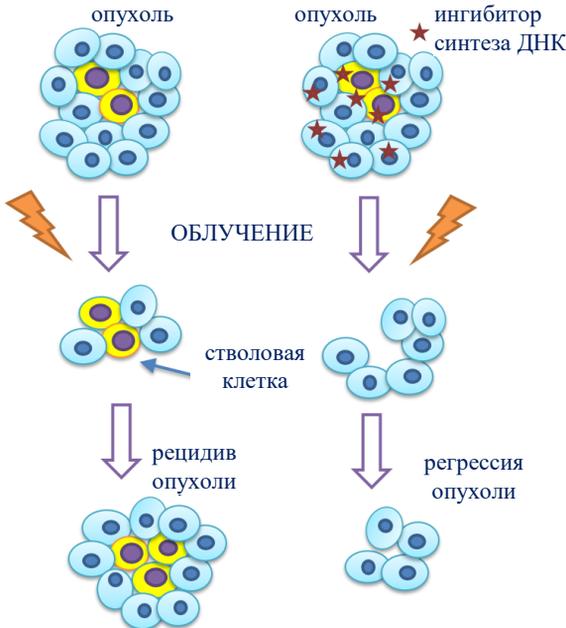


При введении препарата АраЦ перед облучением клеток человека протонами и гамма-квантами происходит трансформация односторонних разрывов ДНК в двусторонние разрывы – тяжёлые повреждения, приводящие клетки к гибели.

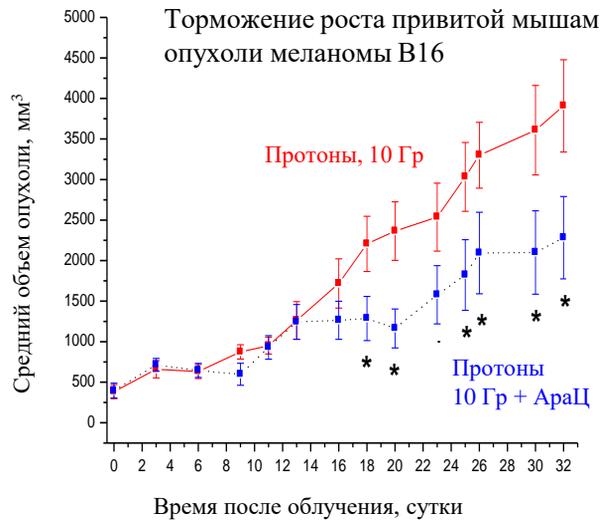
В условиях влияния препарата биологическая эффективность протонного облучения сравнима с облучением ускоренными ионами углерода.

Выход повреждений ДНК в культуре клеток глиобластомы U87 облученной протонами (доза 1.25 Гр) в расширенном пике Брэгга

Регрессия опухоли вследствие гибели стволовых клеток



Установлено, что доля опухолевых стволовых клеток была снижена в три раза после комбинированного воздействия.



Специалистами ЛРБ ОИЯИ совместно с МРНЦ им. А. Ф. Цыба проведены исследования нового подхода на перевитых опухолях мышинной меланомы V16. Выявлено почти трехкратное торможение роста опухоли с предварительным введением нетоксичной дозы препарата по сравнению только с облучением протонами.

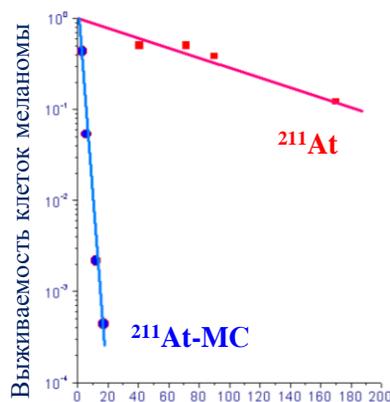
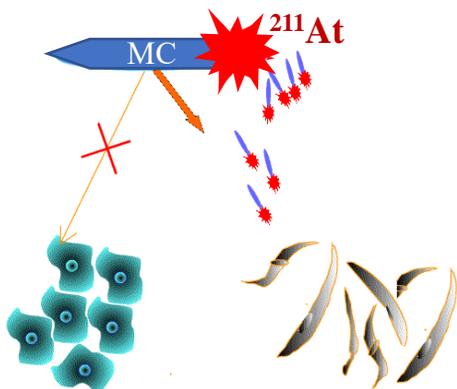
МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

Разработка новых подходов для мишенной терапии радионуклидами

Разработан подход для адресной доставки терапевтического альфа-эмиттера ^{211}At в опухоль меланомы и ее метастазы.

Сотрудниками ЛРБ, ЛЯР и ЛЯП ОИЯИ совместно с ФМБЦ им. А.И. Бурназяна проводились пионерские исследования биологического действия альфа-эмиттера ^{211}At и возможности его применения в мишенной терапии рака.

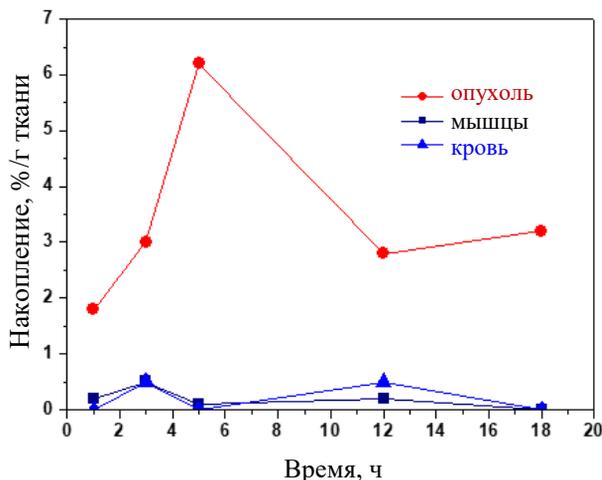
В качестве модели была выбрана одна из самых агрессивных форм злокачественных новообразований — меланома, характеризующаяся ранним и обширным метастазированием. Именно для борьбы с микрометастазами наиболее целесообразно мишенное воздействие ^{211}At , при распаде которого образуются альфа-частицы с длиной пробега 60 мкм, что составляет несколько клеточных диаметров. Изотоп ^{211}At был получен в ЛЯР ОИЯИ при облучении висмутовой мишени альфа-частицами в ходе реакции $^{207}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$.



Объемная активность изотопа, кБк/мл

В качестве средства, обеспечивающего доставку радионуклида к опухолевым клеткам использовали полициклическое соединение известное в медицине под названием "метиленовый синий" (МС) и характеризующийся высокой связывающей способностью с меланином

В системе *in vitro* на клетках меланомы человека и нормальных непигментированных клетках было показано избирательное накопление соединения ^{211}At -МС в меланин-содержащих опухолевых клетках, что вызывало в 15-20 раз более сильное поражение клеток меланомы по сравнению с нормальными клетками.



Исследования на мышах с перевитой опухолью меланомы также показали избирательное накопление препарата ^{211}At -МС преимущественно в зоне опухоли.

На основе МС был получен препарат для диагностики ^{131}I -МС, который показал высокую эффективность для визуализации меланомы и ее метастазов на животных с привитыми опухолями.

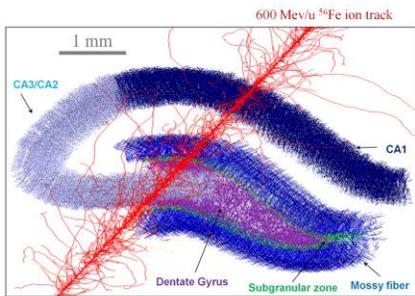
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Разработка новых математических моделей и вычислительных подходов для радиобиологии, биоинформатики и радиационной медицины.

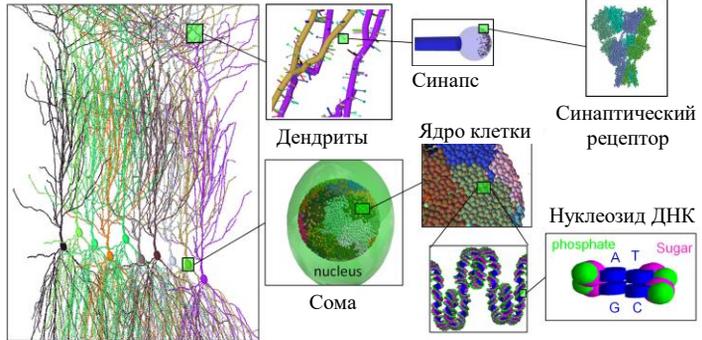
Главной целью исследований является создание иерархии моделей, позволяющих систематизировать экспериментальные данные и изучать пути, которыми радиационно-индуцированные патологии развиваются на разных уровнях организации (от молекул до популяций клеток) и во временных рамках (острые и отдаленные последствия).

Задачи

- модели формирования повреждений ДНК и их репарации,
- модели формирования мутаций и хромосомных aberrаций,
- предсказание структуры и функций мутантных белков,
- модели прогнозирования роста опухолей,
- теоретическая оценка радиационно-индуцированных нарушений работы мозга.

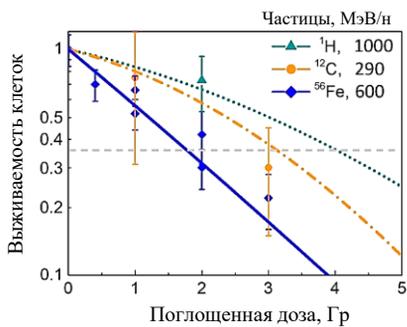


Гиппокамп мозга крысы

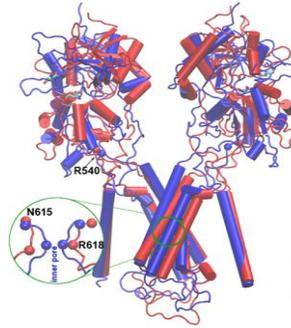


Пирамидные нейроны

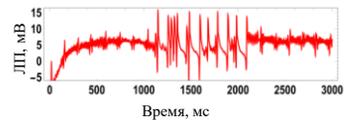
Пример иерархии моделей при исследовании повреждений в мозге крысы при прохождении ионов железа энергией 600 МэВ/нуклон. Приведены элементы слоя пирамидных нейронов и основные мишени на клеточном уровне.



Расчет гибели стволовых клеток в мозге крыс на основе модели



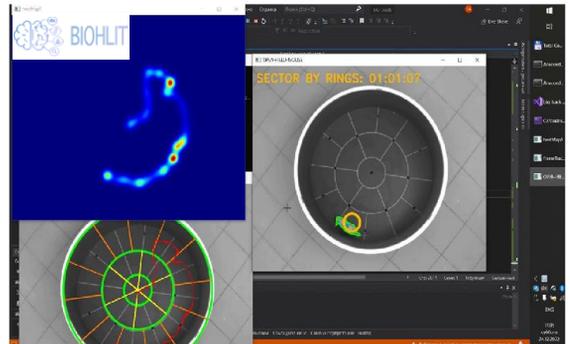
Структура мутантного NMDA рецептора и расчет сигнала ЭЭГ при развитии эпилепсии, вызванной мутацией р.ASN615LEU



Автоматизация обработки данных биологических экспериментов с применением алгоритмов машинного зрения и искусственного интеллекта

ЛРБ совместно с Лабораторией информационных технологий ОИЯИ ведется разработка Информационной системы **БИОНЛИТ** для обработки:

- видеозаписей поведения животных
- гистологических срезов
- изображений конфокальной микроскопии



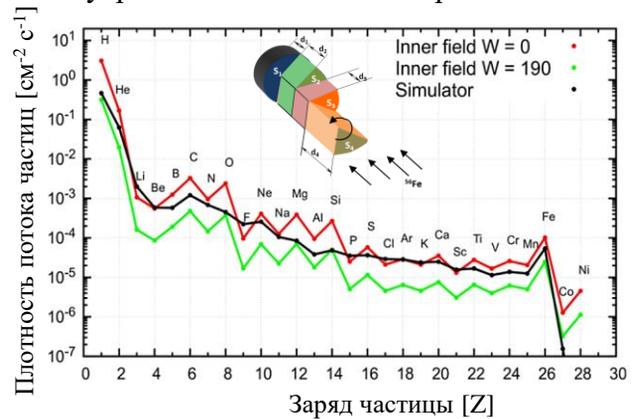
РАДИАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модернизация и разработка новых установок для радиобиологических экспериментов. Прогнозирование радиационных условий на ядерно-физических установках и в космических аппаратах.

Совершенствование методик радиобиологических экспериментов

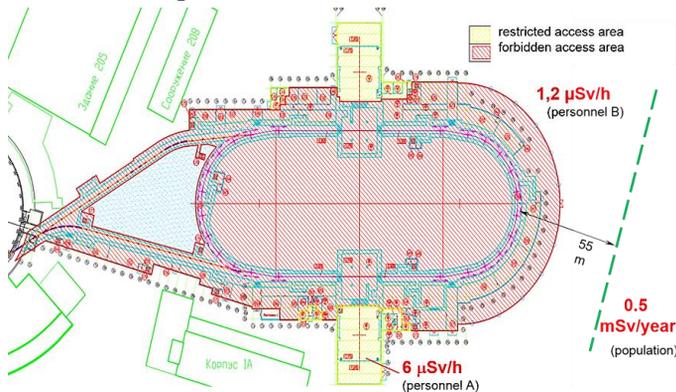
В ЛРБ ОИЯИ разработан и запатентован способ создания поля смешанного излучения на ускорителях тяжелых ионов для моделирования сложного многокомпонентного радиационного поля внутри космического аппарата или на небесном теле.

Компьютерная модель разработанного симулятора в варианте для пучка ядер ^{56}Fe с энергией 1 ГэВ/нуклон воспроизводит в правильном соотношении все компоненты радиационного поля внутри космического аппарата, усредненные по солнечной активности.

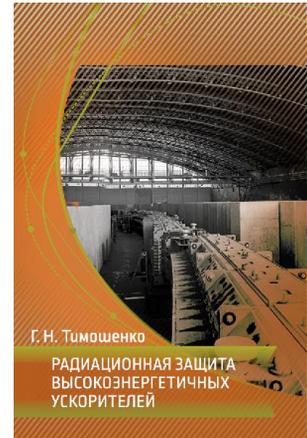


Прогнозирование радиационных условий на ускорителях высоких энергий

Ведутся работы по прогнозированию радиационной обстановки на ускорителях ОИЯИ, в первую очередь на комплексе NICA, и в окружающей среде, оценке уровней наведенной активности оборудования, оценке дозовой нагрузки персонала и организации мероприятий по радиационной безопасности, созданию систем радиационного контроля.



Радиационное зонирование на коллайдере NICA



Приборы для ядерной планетологии

В рамках совместной программы исследований с ИКИ РАН и ЛНФ ОИЯИ развернуто функционирование экспериментального стенда “ДАН” и продолжено участие в работах по созданию, тестированию и градуировке приборов ядерной планетологии для исследования элементного состава поверхности небесных тел Солнечной системы и поиска водяного льда.



АСТРОБИОЛОГИЯ

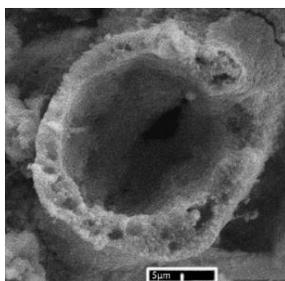
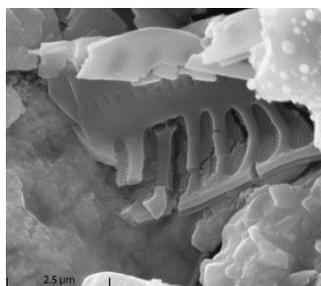
Выявление механизмов абиогенного синтеза пребиотических соединений при действии радиации и изучение космического вещества методами ядерной физики, поиск микрофоссилий и органических соединений в метеоритах.

Синтез пребиотических соединений при облучении

В пионерских экспериментах, проведенных ЛРБ ОИЯИ совместно с коллегами из университета Тушии (г. Витербо, Италия) по облучению водных растворов формамида 170 МэВ протонами и 33 МэВ/нуклон ионами бора в присутствии метеоритов в качестве катализаторов впервые наблюдали синтез большого числа пребиотических соединений: аминокислот, карбоновых кислот, сахаров, нуклеиновых оснований и даже нуклеозидов. Эти соединения ранее не были обнаружены в экспериментах с воздействиями другого типа.



Поиск окаменелых микроорганизмов в метеоритах



Весьма перспективным при изучении вещества метеоритов является применение ядерно-физических методов, таких как сканирующая электронная микроскопия, рентгеновская микрофотография, нейтронно-активационный и рентгеноспектральный анализ. Одной из проблем является сопоставление находок микрофоссилий в метеоритах с земными аналогами и подтверждение отсутствия земной контаминации.

С помощью электронного сканирующего микроскопа в секторе астробиологии ЛРБ изучено более 30 образцов метеоритов и земных горных пород. Получено и проанализировано несколько сотен изображений ископаемых микроорганизмов и опубликован первый в мире атлас находок в метеорите Оргей.



Международная межправительственная организация

ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

141980 Россия, Московская обл. г. Дубна, ул. Жолио-Кюри, 6

post@jinr.ru +7 (496) 216 50 59 www.jinr.ru

ЛАБОРАТОРИЯ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ

lrb@jinr.ru +7 (496) 216 26 88 lrb.jinr.ru