



рывов ДНК соответствует поглощенной дозе порядка 1–2 Гр [4]. Тяжесть клинических проявлений от лучевых повреждений определяется не только величиной поглощенной дозы, но и временем облучения и другими факторами.

По-видимому, новые возможности биологического действия ИИ могут появиться при использовании импульсно-периодического режима облучения с определенными частотами повторения импульсов. Рядом авторов выявлена зависимость биологического действия импульсно-периодического электромагнитного излучения от частоты следования импульсов, при этом величина эффекта была существенно выше, чем при воздействии неимпульсного излучения той же интенсивности [10–12, 22, 24]. Нами продемонстрирована зависимость биологического эффекта импульсно-периодического СВЧ-излучения от частоты модуляции. Воздействие импульсно-периодическим СВЧ-излучением на частоте 10 ГГц (напряженность электрического поля до 2 кВ/см в импульсах длиной порядка  $10^{-7}$  с) на культуру опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 приводило к значительному ингибированию их пролиферации в диапазоне частот повторения импульсов 10–16 Гц [21], в то время как облучение на других частотах оказывалось неэффективным. В этой связи можно предположить, что импульсно-периодическое ИИ будет обладать значительно большей противоопухолевой активностью при облучении в малых дозах, чем непрерывное ИИ. Это позволило бы значительно уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани и, соответственно, уменьшить развитие лучевых повреждений.

Цель работы заключалась в исследовании влияния импульсно-периодического рентгеновского излучения (ИПРИ) при различных дозах и частотах повторения импульсов на пролиферацию опухолевых клеток.

## Материалы и методы

Для проведения исследований в Институте сильноточной электроники СО РАН (Томск) была специально создана рентгеновская установка на основе малогабаритного электронного ускорителя прямого действия СИНУС-150, позволяющая генерировать импульсно-периодическое излучение [1]. Высоковольтный импульс напряжения имел длительность на полувысоте 4 нс и амплитуду 270 кВ. Геометрия планарного диода с катодом диаметром 2 см, работающим в режиме взрывной электронной эмиссии, обеспечивала ток сильноточного электронного пучка до 4 кА. С учетом

поперечного разлета частиц в промежутке катод – анод (6 мм) диаметр электронного пучка на аноде составлял около 3 см. Охлаждаемый проточной водой анод из 0,8-мм нержавеющей стали выполнял также функцию конверсии энергии электронов в поток тормозного рентгеновского излучения. Фильтрация низкоэнергетической компоненты излучения осуществлялась двумя пластинами из стали суммарной толщиной 1,6 мм и промежуточным слоем воды толщиной 6 мм. Стабильность амплитуды импульсов диодного напряжения в режиме тактовой частоты непрерывно контролировалась с помощью емкостного датчика и цифрового осциллографа. Среднеквадратичное отклонение амплитуд импульсов в диапазоне частот повторения от 3 до 40 Гц не превышало 1,5 %.

В соответствии с численными расчетами коэффициент конверсии при передаче энергии из электронного потока в тормозное излучение составляет около 0,2 %. Расчетный энергетический спектр фотонов имеет максимум в области 90 кэВ, а основная часть потока квантов (около 90 %) находится в диапазоне 60–200 кэВ.

В качестве основной дозиметрической методики использовалась стандартная процедура измерений поглощенной дозы LiF-детекторами в комплекте поверенного дозиметра КДТ-02М. Наборы таблеток по 3 шт. устанавливались на различных расстояниях от коллектора, а необходимая для минимизации погрешности суммарная поглощенная доза за акт измерения набиралась числом импульсов. В частности, на расстоянии 20 см от анода ускорителя по оси системы измеренное значение поглощенной дозы в среднем составило 2,1 Рад (0,021 Гр) за  $10^3$  импульсов. Таким образом, в данной точке пространства обеспечивается 21 мкГр за один импульс при мощности экспозиционной дозы в одном импульсе порядка  $5 \cdot 10^5$  Р/с. Погрешность измерения дозы оценивается величиной около +15 % при достоверности 95 %. Полученные данные по дозам на различных расстояниях от анода ускорителя были использованы для сравнения с показаниями вспомогательных средств дозиметрического контроля: электростатических дозиметров с кварцевым волокном VICTOREEN 541R («Victoreen Quartz Dosimeters», США), а также их аналогов фирмы «Atrow-Tech» в пластиковом корпусе и шкалой 200 mR. Для этих дозиметров не наблюдалось снижение эффективности собирания ионов вплоть до уровня мощности доз порядка  $3 \times 10^6$  Р/с. Таким образом, в экспериментах поглощенная доза рентгеновского излучения за один импульс ( $D_0$ ) могла варьироваться при удалении пробирки с клеточной суспензией от

анода в пределах от максимальной дозы 200 мкГр/имп до минимальной дозы порядка 0.1 мкГр/имп (на расстоянии 220 см). Все сеансы облучения имели продолжительность 5 мин. Поэтому суммарная доза облучения в соответствии с частотой повторения импульсов  $f$  (Гц) могла рассчитываться по формуле  $D\Sigma = 300 \cdot f \cdot D_0$ .

Для сравнения эффектов импульсно-периодического и непрерывного рентгеновского излучений объекты облучались на установке RUM-17 (ускоряющее напряжение 210 кВ, ток пучка 15 мА) при том же времени экспозиции (5 мин) с эквивалентными поглощенными дозами. В данном случае стандартные тестовые дозиметры помещались в зону облучения.

В работе использовались клетки мастоцитомы Р-815 и карциномы Эрлиха, поддерживаемые в асцитной форме на мышах линии DBA2j и C57Bl/6j соответственно. Пролиферативную активность клеток оценивали по уровню включения  $H^3$ -тимидина в ДНК опухолевых клеток. Клеточную суспензию в объеме 2 мл помещали в стеклянные флаконы, которые подвергались облучению (опыт), либо экспонировали перед ускорителем без его включения (группа «ложного» облучения). После облучения клетки переносили в 96-луночные планшеты по 0,2 мл на лунку из расчета по 10 лунок на каждый флакон и добавляли  $H^3$ -тимидин по 1 мкКи/лунку. Клетки инкубировались 24 ч при 37° С в атмосфере с 5 %  $CO_2$ . Включение метки в ДНК измеряли с помощью  $\beta$ -счетчика MicroBeta Trilux (Perkin Elmer). В качестве результата использовали среднее по 10 лункам значение числа импульсов в минуту (cpm – count per minute).

Действие ИПРИ на опухоль *in vivo* оценивали на мышах линии C57Bl/6j с асцитной карциномой Эрлиха. Мышей-опухоленосителей помещали в пластиковую камеру и облучали область живота в течение 5 мин. Мышей группы «ложного облучения» также помещали в камеру на 5 мин, но облучение не проводили. Подсчет опухолевых клеток в асците проводили на 10-е сут после трансплантации.

После облучения эритроцитов крови человека определяли уровень ПОЛ по концентрации малонового диальдегида (МДА) [25].

Индукцию экспрессии гена p53 в опухолевых клетках мастоцитомы Р-815 после воздействия ИПРИ оценивали методом обратнo-транскриптной ПЦР. Через 2 и 4 ч после облучения из опухолевых клеток выделяли мРНК («Рибозоль», НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). Концентрацию полученной мРНК определяли спектрофотометрически по адсорбции при длине волны 260 нм. 1 мкг мРНК брали для постановки реакции обратной транскрипции и получения на

ее матрице кДНК (набор «Реверта», НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). С полученной кДНК проводили ПЦР, как описано в [3] с праймерами к 7-му экзону гена p53 сенси – GCC TCA TCT TGG GCC TGT GTT ATC, антисенси – AAA TGT GAT GAG AGG TGG ATG GGT AGT AG, размер амплифицируемого фрагмента составляет 266 bp. Электрофорез продуктов амплификации проводили в 2,5 % агарозном геле в ТВЕ-буфере, окрашивали бромистым этидием. Об экспрессии гена p53 в опухолевых клетках судили по наличию полосы 266 bp на дорожках геля.

Статистическую значимость различий оцениваемых величин между группами облученных и «ложно облученных» объектов определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

## Результаты и обсуждение

Оценивалось влияние ИПРИ с разной частотой следования импульсов на пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 и карциномы Эрлиха. В серии экспериментов с высокой воспроизводимостью показано выраженное ингибирующее действие ИПРИ в малых дозах (общая поглощенная доза  $D\Sigma = 30-60$  мГр) при частотах следования импульсов 10, 13, 16 Гц (рис. 1). В нескольких повторах опыта ингибирующий эффект проявлялся на частотах 13, 16 Гц (рис. 1 а, б), в других – на частотах 10, 16 Гц (рис. 1 в, г). Механизмы этого феномена пока не ясны. По нашим предварительным данным, проявление различной реакции клеток может быть ассоциировано с сезонными хронобиологическими ритмами. Следует особо отметить, что при воздействии ИПРИ с другими частотами следования импульсов ингибирующий эффект или отсутствовал, или не повторялся в других опытах.

На следующем этапе была изучена дозовая зависимость эффектов при нескольких фиксированных частотах следования импульсов ИПРИ. На рис. 2 представлены результаты по влиянию ИПРИ на пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 при частоте повторения импульсов 10 и 16 Гц в диапазоне доз  $D\Sigma$  от 0,2 до 58 мГр и при частоте 13 Гц в диапазоне доз от 3 до 770 мГр. Антипролиферативный эффект излучения проявляется в определенном диапазоне доз, и этот диапазон неодинаков для разных частот следования импульсов (на рис. 2 диапазон отмечен вертикальными стрелками). При асимптотически малых поглощенных дозах ( $D < 1$  мГр) про-

явление эффекта исчезает, а при дозах больше 600 мГр отличие от группы ложного облучения также незначительно. Таким образом, ингибирующее действие ИПРИ при фиксированной тактовой частоте в диапазоне 10–16 Гц проявляется в некотором определенном диапазоне доз.

Весьма вероятно, что относительная биологическая эффективность импульсно-периодического рентгеновского излучения на частотах воздействия в пределах 10–16 Гц может резко возрастать в силу каких-то неизвестных закономерностей. В самом деле, известно, что столь существенный эффект ингибирования пролиферации при непрерывном рентгеновском излучении с энергией фотонов 250 кэВ достигается при поглощенной дозе порядка 10 Гр [2]. Что же касается действия непрерывного ИИ при низкой суммарной дозе 20–100 мГр, мы показали, что после 5-минутной экспозиции опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 отмечается незначительная стимуляция клеточной пролиферации (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Влияние импульсно-периодического и стационарного рентгеновского излучения на пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 in vitro**

$D_{\Sigma}$ за 5 мин облучения, мГр	Частота следования импульсов, Гц	ИПРИ	Стационарное рентгеновское излучение
10,6	3	49942±3102 #*	н/о
21,6	6	95015±4848	87728±4534
28,8	8	90626±5276	н/о
36	10	2230±354 #*	105967±2830#
46,8	13	85048±5910	113205±2317#
57,6	16	3406±885 # *	80956±5376
68,4	19	93032±6040	н/о
79,2	22	85196±8471	н/о
90	25	96120±4280	111916±4152
100,8	28	28937±1474 #	н/о
126	35	101869±5281	н/о
146	40	2778±346 #	н/о
Ложное облучение		74927±5382	81616±6068

Примечание: приведены значения уровня включения Н<sup>3</sup>-тимидина в ДНК опухолевых клеток (срм), # – статистически значимые различия с группой «ложного облучения»; \* – с группой стационарного рентгеновского облучения ( $p < 0,05$ ); н/о – не определяли.

После исследований in vitro представлялось целесообразным оценить влияние ИПРИ на рост опухоли у мышей in vivo. В группе животных, тотально облученных в день трансплантации опухоли ( $D_{\Sigma}=47$  мГр), торможение роста опухоли составило 16 % (клеточ-

ность асцита составила  $355 \pm 17$  млн) по сравнению с группой «ложного облучения» ( $424 + 10$  млн). В группе животных, облученных на 7-е сутки ( $D_{\Sigma}=47$  мГр), и группе животных, облученных трехкратно (0, 3, 7 сут  $D_{\Sigma}=141$  мГр), ингибирование роста опухолевого узла составило 21% ( $335 + 12$  млн) и 23 % ( $326 + 23$  млн) соответственно. Максимальный эффект наблюдался в группе животных, облученных на 3-и сут после трансплантации опухоли ( $D_{\Sigma}=47$  мГр), и составил 28 % ( $306 + 18$  млн). Полученный эффект усиливался при введении гипоксического радиосенсибилизатора (мисонидазол в дозе 40 мг/кг за 1 час до облучения) и достигал 47 % ( $226 + 39$  млн) по отношению к группе «ложного облучения». Увеличение дозы облучения при трехкратной схеме воздействия не приводит к усилению противоопухолевого эффекта ИПРИ.

Попытки объяснения эффектов ингибирования пролиферации клеток при их облучении ИПРИ, вероятно, следует связывать с возможным воздействием либо на клеточный геном, либо на мембраны и мембранные комплексы [17]. Изменения в этих системах могут быть взаимосвязаны между собой, влияя друг на друга и на итоговый эффект, в зависимости от поглощенной дозы и других факторов. Мы попытались проанализировать основные характеристики осуществляемого воздействия на клетки.

Необходимо учитывать, что импульс радиационного воздействия создает в клетке ряд ионизованных пар, электронов и возбужденных молекул. В случае относительно короткой длительности импульсов и при достаточно высокой дозе могут иметь место нелинейные эффекты, обусловленные совмещением треков и повышенным выходом реакций продуктов радиолитического разложения между собой. То есть в принципе вполне возможны условия для повышения локальной концентрации активных частиц, что объясняло бы возрастание ОБЭ. Однако оценки показывают, что вероятность таких событий для характерного диапазона используемых доз порядка 1–10 мкГр/имп относительно мала. Таким образом, хотя роль длительности импульсов представляет интерес для экспериментальной проверки, вряд ли она была существенной в проведенных экспериментах.

Допустим для определенности, что поглощенная доза составляет 10 мкГр/имп в объеме  $10^4$  мкм<sup>3</sup>, который может соответствовать сферической клетке с диаметром 13 мкм. В таком объеме вещества с плотностью 1 г/см<sup>3</sup> (вода, клеточная среда) в среднем выделяется энергия 600 эВ. Данная энергия распределяется главным образом между 18 парами ионов и электронов и 50–70 возбужденных молекул [17]. Образо-

вавшиеся в водной среде электроны достаточно быстро гидратируются и при относительно высокой подвижности имеют характерное время жизни в миллисекундном диапазоне длительностей. В принципе они могут обеспечивать кратковременное изменение потенциалов внутриклеточных мембран. Время жизни и активность остальных повреждающих агентов в клетке разнообразны, как и набор мишеней. В порядке убывания химической активности обычно рассматриваются короткоживущие радикалы  $\text{OH}\cdot$  (время жизни  $10^{-9}$  с), пергидроксидный радикал  $\text{HO}_2\cdot$  ( $10^{-8}$  с), синглетный кислород  $^1\text{O}_2$  ( $10^{-6}$  с), супероксид анион кислорода  $\text{O}_2^{\cdot-}$  ( $10^{-6}$  с) [14]. К числу сравнительно долгоживущих метаболитов в клетках относятся: нитроксильный радикал  $\text{NO}_2\cdot$  ( $10^{-1}$  с), а также перекись водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$  и перекисные радикалы  $\text{RO}_2\cdot$  [6, 15]. Средний суммарный выход прямых и непрямых (активными радикалами) повреждений нуклеиновых кислот распределяется следующим образом: разрывы водородных связей – до 120 (на 600 эВ), распад оснований – 6–18, одиночные разрывы – 1, 2–2,4 и, наконец, двойные разрывы – 0,0024–0,03 [17]. Известно, что при нормально функционирующей системе репарации подавляющее большинство подобных повреждений «залечивается». В силу гетерогенной радиочувствительности хромосомной ДНК массовая доля наиболее чувствительной – якорной – ДНК составляет порядка  $10^{-2}$  [4, 9]. Из этой доли только часть двунитевых разрывов не воссоединяется или репарируется ошибочно с вероятностью до 0,25 для ЛПЭ = 2 кэВ/мкм. Заметим, что повреждения, связанные с ошибками репарации, вносят основной вклад в случае редкоизирующего излучения, к которому относятся  $\gamma$ -лучи [4, 16, 12]. При умножении на число импульсов  $N \approx 4 \times 10^3$  за весь сеанс облучения в итоге получаем, что вероятность повреждения генома в выделенной клетке остается много меньше единицы. Отсюда следует вывод, что если повреждения генома и существуют, то они могут быть следствием либо активации эндонуклеаз, либо угнетения системы репарации, например, за счет истощения ресурсов в других процессах.

Ряд авторов [6, 15, 18] склоняются к мнению, что фосфолипидные мембраны внутриклеточных структур весьма уязвимы для прямого и непрямого повреждения под действием радиоактивного облучения в малых дозах, а биологический механизм подобен токсическому действию активных форм кислорода и прооксидантных форм, таких как  $\text{NO}$ -радикал. В самом деле, уязвимость мембран, проявляющуюся в снижении или полной потере барьерных функций, можно объяснить целым рядом причин. Это и значи-

тельная объемная доля липидов, что важно с точки зрения теории мишеней; и развитая поверхность мембран, особенно внутренних мембран митохондрий, что должно повышать вероятность встречи с диффундирующими активными радикалами; и повышенная концентрация кислорода в жирах, по сравнению с водной фазой и средней внутриклеточной концентрацией (до 10 раз) [20]. Имеется и ряд условий для амплификации воздействия:

1) возможность протекания цепных реакций перекисного окисления липидов;

2) значительный запас свободной энергии в клетках, связанный с градиентами концентраций ионов на мембранах,

3) наличие электрического поля в мембранах, возможность образования дефектов и обратимого изменения проницаемости мембран для ионов, а в критической ситуации и возможность самопробоя,

4) наличие ряда локализованных на внутренней мембране митохондрий белков-переносчиков электронов и вероятность флавопротеидных переносчиков из триплетного состояния образовывать синглетный кислород, добавляя число активных окислителей (полная аналогия с фотодинамическими эффектами) [7].

Поясним возможность инициирования окислительных процессов при действии на доноры электронов – пункт (4). Для восстановленной формы ферментов, содержащих в активном центре металлы переменной валентности (Fe, Cu, Zn, Co и др.) и осуществляющих перенос электронов, высота потенциального барьера для электронов на внешних оболочках атомов металла относительно невелика. Повышение вероятности туннелирования может происходить за счет снижения потенциального барьера, например при накачке колебательных степеней у соседних атомов. Поэтому различные типы внешнего воздействия, такие как раскачка макромолекулы-диполя в интенсивном СВЧ-поле, поглощение фотона или столкновение с возбужденной молекулой, могут облегчить окисление фермента, например, с переходом  $\text{Fe}^{2+} + 6 \text{Fe}^{3+}$  и переносом электрона на не свойственный для нормального процесса субстрат. Примечательно, что механизм «облегченного» туннелирования электронов лежит в основе действия химических дозиметров ионизирующего излучения [19]. Например, ферросульфатный раствор, с близкой к внутриклеточной молярной концентрацией железа, характеризуется весьма высоким выходом  $G(\text{Fe}^{3+})$ . 16/100эВ в широком диапазоне доз излучения и энергий квантов – от десятков кэВ до нескольких десятков МэВ. Причем величина  $G(\text{Fe}^{3+})$  лишь незначительно снижается при

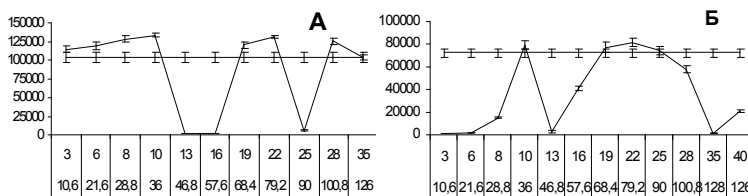


Рис. 1. Влияние импульсно-периодического рентгеновского излучения на пролиферацию опухолевых клеток. А, В – мастоцитомы Р-815; Б, Г – карцинома Эрлиха.

Примечание: по оси абсцисс – частота следования импульсов (Гц) и соответствующая ей суммарная доза облучения за 5 мин (мГр); по оси ординат – включение Н<sup>3</sup>-тимидина в ДНК (срт); прямая линия – группа ложного облучения.

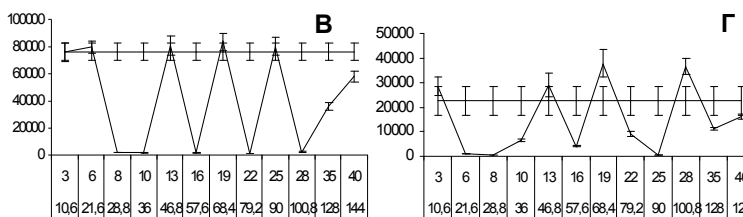
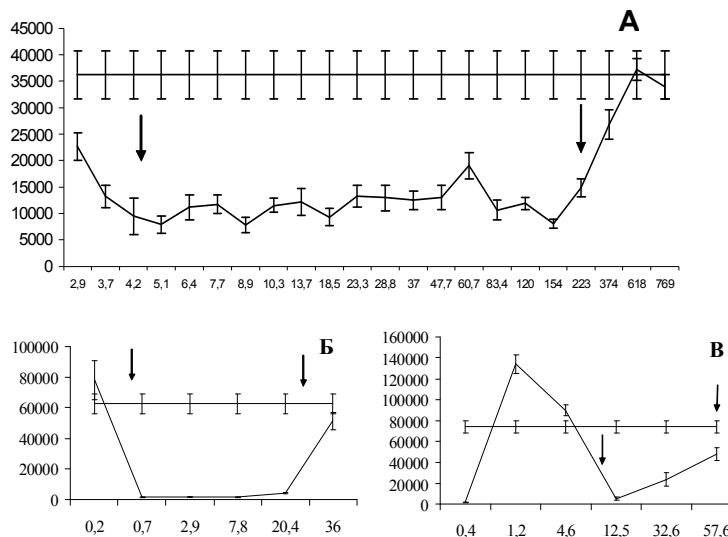


Рис. 2. Зависимость от дозы ингибирующего действия импульсно-периодического рентгеновского излучения на пролиферацию опухолевых клеток мастоцитомы Р-815 при различных частотах следования импульсов: А – частота 13 Гц; Б – частота 10 Гц; В – частота 16 Гц.

Примечание: по оси абсцисс – суммарная доза облучения за 5 мин (мГр); по оси ординат – включение Н<sup>3</sup>-тимидина в ДНК (срт); прямая линия – группа ложного облучения



увеличении рН (в штатном варианте рН < 1, а при рН = 6 – G(Fe<sup>3+</sup>) » 13) и дефиците растворенного кислорода, но может существенно возрастать в присутствии органических молекул [19]. С другой стороны, окисление активными формами кислорода аминокислотных остатков, расположенных близко к активному центру фермента, может изменять его активность. Так, дегидрогеназы, содержащие железо-серные центры, инактивируются при одноэлектронном восстановлении кислорода и последующем образовании гидропероксида и гидроксид радикала [6]. К числу инактивируемых радикалами ферментов принадле-

жат и ряд антиоксидантов. В данном контексте действие видимого света на мембранные комплексы даже в отсутствие специальных фотосенсибилизаторов [14] и порождаемый, главным образом, за счет иницирования <sup>1</sup>O<sub>2</sub> фотодинамический эффект [8] могут рассматриваться как частный случай окислительного стресса в ряду других факторов воздействия.

Таким образом, не исключено, что облучение клетки ИПРИ сопровождается окислительным стрессом со всеми сопутствующими процессами, характерными для фотодинамического эффекта [8]. Принципиальное отличие состоит в относительно высокой проникающей

способности рентгеновского излучения и, соответственно, возможности нелокального действия. Однако совершенно новое качество и количественное наполнение эффектов обусловлены тактовой частотой импульсов. Можно предполагать, что в цепи критических событий, происходящих на отдельных митохондриях клетки, повергнутой облучению импульсами ионизирующего излучения, начальными звеньями могут быть нарушения работы дыхательных ансамблей, повышенная концентрация активных радикалов и, по-видимому, обратимое повышение проницаемости внутренних мембран. В этом случае процесс возбуждения митохондриями колебаний концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме [13] мог бы стать одним из факторов вынужденной пространственно-временной самоорганизации для клетки в целом. Имея в виду важную роль митохондрий в регуляции окислительного метаболизма в клетках и известную взаимосвязь  $\text{Ca}^{2+}$  с системой циклических нуклеотидов, модуляция концентрации кальция в цитоплазме может обусловить угнетение или инициирование синтеза ДНК. По-видимому, при таком механизме возможны не только ингибирование активной пролиферации, но и стимуляция апоптоза (вероятнее всего, через активацию фосфолипаз и необратимые повреждения мембран). Подобное развитие процессов косвенно подтверждается результатами дополнительных экспериментов. Факт инициирования перекисного окисления липидов под действием ИПРИ с различной интенсивностью в зависимости от частоты повторения импульсов был установлен в опыте с эритроцитами свежей крови человека по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА). Концентрация МДА статистически значимо повышалась для частот 13 и 16 Гц ( $3,01 + 0,14$  и  $3,30 + 0,24$  мкмоль/л) и снижалась при частоте 10 Гц ( $1,18 + 0,07$  мкмоль/л) по сравнению с группой «ложного» облучения ( $2,07 + 0,13$  мкмоль/л). Имеются также предварительные данные, полученные на клетках мастоцитомы Р-815, которые указывают на появление морфологической картины, характерной для апоптотных клеток при использовании частот 13 и 16 Гц. Через 4 ч (но не через 2 ч) после облучения ИПРИ при тактовых частотах 10 и 16 Гц в опухолевых клетках мастоцитомы Р-815 происходит экспрессия мРНК гена р53. С одной стороны, это может свидетельствовать об индукции апоптоза, с другой – не исключена возможность простого торможения клеток в G<sub>1</sub> фазе клеточного цикла и включения систем репарации. Так или иначе это выразится в конечном результате – снижении включения H<sup>3</sup>-тимидина в ДНК опухолевых клеток (рис. 1).

Таким образом, ИПРИ оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток. Эф-

фект зависит от частоты повторения импульсов и величины поглощенной дозы. При выборе определенных частот повторения импульсов ИПРИ подавляет пролиферацию опухолевых клеток при дозах, которые на несколько порядков меньше доз, используемых в лучевой терапии опухолей. В целом представляется необходимым расширить круг задач для последующих экспериментов как с точки зрения изучения механизмов, так и в практическом направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артёмов К.П., Ельчанинов А.А., Кутенков О.П. и др. // Приборы и техника эксперимента. 2004. № 5. С. 67–68.
2. Балмуханов С.Б., Ефимов Е.Л. Радиочувствительность опухолей в эксперименте. Алма-Ата: Наука, 1971. 170 с.
3. Бартновский А.Э., Белохвостов А.С., Абрамов А.А. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 11. С. 19–23.
4. Боднарчук И.А. // Биофизика. 2003. Т. 48, № 3. С. 474–479.
5. Боднарчук И.А. // Радиобиология. 1992. Т. 32, № 3. С. 38–41.
6. Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М.: Диалог-МГУ, 1999. 362 с.
7. Владимиров Ю.А. // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 12. С. 2–8.
8. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники // Биофизика. 1991. Т. 29. 252 с.
9. Ганасси Е.Э., Заичкина С.И., Малахова Л.В. // Структурно-функциональные аспекты репликации и репарации ДНК. Пушино, 1983. С. 176–185.
10. Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36, вып. 5. С. 659–670.
11. Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38, вып. 2. С. 223–231.
12. Григорьев Ю.Г. // Российский национальный комитет по защите от неионизирующего излучения. М., 1999.
13. Евтодченко Ю.В. // Биологические мембраны. 2000. Т. 17, № 1. С. 5–17.
14. Захаров С.Д., Иванов А.В. // Квантовая электроника. 1999. Т. 29, № 3. С. 192–214.
15. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, Интерпериодика. 2001. 343 с.
16. Красавин Е.А. Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1989. 192 с.
17. Кузин А.М., Каушанский Д.А. Прикладная радиобиология. М.: Энергоатомиздат, 1981. 223 с.

18. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М.* Биохимия окислительного стресса (оксиданты и антиоксиданты). Новосибирск, 1994.
19. *Пикаев А.К.* Дозиметрия в радиационной химии. М.: Наука, 1975. 309 с.
20. *Скулачев В.П.* // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 3. С. 4–10.
21. *Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Булдаков М.А. и др.* // Радиационная биология. Радиэкология. 2005. Т. 45, № 4. С. 460–463.
22. *Чернов З.С., Файкин Г.А., Бернашевский Г.А.* // Миллиметровые волны в биологии и медицине / Под ред. Н.Д. Девяткова. М.: ИРЭ АН СССР, 1989. С. 121–127.
23. *Яблоков А.В.* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998. Т. 43, № 1. С. 24–29.
24. *Adey W.R.* // Phys. Rev. 1981. Vol. 61, № 2. P. 435–514.
25. *Nitin Motilal Gandhi, Usulumarty Venu Gopaldaswamy and Cherupally Krishnan K. Nair* // J. Radiat Res. 2003. Vol. 44. P. 255–259.

Поступила 29.11.05