Ноябрь 2026 г. *Том 196, № 11*

УСПЕХИ ФИЗИЧЕСКИХ НАУК

КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМЫ

Моделирование механизмов воздействия ионизирующего излучения на структуры живой ткани в технологиях лучевой терапии *

М.Ю. Азаркин, И.Н. Завестовская, М.Р. Киракосян, В.А. Рябов

Широкое развитие ядерно-физических методов в медицине выдвигает на первый план вопросы обеспечения терапевтической эффективности и безопасности воздействия ионизирующего излучения на живые ткани. Обзор посвящён современному состоянию моделирования механизмов клеточной гибели под воздействием ионизирующего излучения в контексте его использования в лучевой терапии онкологических заболеваний. Рассмотрен спектр моделей от аналитических, ориентированных на формат "доза–ответ", до механистических моделей Монте-Карло, дающих картину повреждения ДНК на основании физических и физико-химических процессов взаимодействия ионизирующего излучения с биологическими тканями. Особый акцент сделан на практическом использовании вычислительных схем в задачах планирования лучевой терапии пучками фотонов и адронов. Отдельное внимание уделено новому и перспективному направлению радиосенсибилизации наночастицами в применении к современным бинарным технологиям адронной терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, бинарные технологии адронной терапии, радиационные повреждения ДНК, Монте-Карло-моделирование, системы планирования лучевой терапии, наночастицы, Geant-4-DNA

PACS numbers: 87.19.xj, **87.55.–x, 87.56.–v** DOI: https://doi.org/10.3367/UFNr.2026.03.040180

Содержание

1. **Введение. Ядерно-физические технологии в медицине, основанные на действии ионизирующего излучения (1191).**
2. **Модели клеточной гибели под действием ионизирующего излучения (1194).**
   2.1. Механизмы радиационных повреждений клеток и их репараций. 2.2. Аналитические модели. 2.3. Монте-Карло-моделирование взаимодействия радиации с биологическими объектами. 2.4. Моделирование механизмов радиосенсибилизации в бинарных технологиях лучевой терапии с использованием наночастиц.
3. **Математические модели клеточной гибели в системах планирования лучевой терапии (1206).**
4. **Заключение (1209).**

Список литературы (1210).

М.Ю. Азаркин [1, a], **И.Н. Завестовская** [1, 2, b], **М.Р. Киракосян** [1, c], **В.А. Рябов** [1, d]
[1] Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Ленинский просп. 53, 119991 Москва, Российская Федерация
[2] Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", пл. Академика Курчатова 1, 123098 Москва, Российская Федерация
E-mail: [a] azarkinmy@lebedev.ru, [b] zavest@sci.lebedev.ru, [c] kirakosyanmr@lebedev.ru, [d] ryabov@lebedev.ru

Статья поступила 28 июля 2026 г.

1. Введение. Ядерно-физические технологии в медицине, основанные на действии ионизирующего излучения

Ионизирующее излучение является естественной частью окружающего нас мира, а исследования влияния радиации на человеческий организм имеют важное практическое значение для широкого круга прикладных проблем: от задач изучения механизмов старения и освоения космоса до радиотерапии и ядерной медицины [1–4]. В терапии онкологических заболеваний ионизирующим излучением на первый план выходит реализация оптимального режима облучения для обеспечения максимального поражающего эффекта на раковые клетки при минимальном воздействии на здоровые ткани [4–6]. Для разработки систем планирования терапии ионизирующим излучением необходимо выявление механизмов и построение моделей повреждений клеток. В связи с чем в последнее время широко развиваются математические модели вычисления выживаемости живых тканей и клеточных повреждений под действием радиации.

Задача особенно актуальна в связи с тем, что несмотря на значительный прогресс в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний, достигнутый в настоящее время, в мире и РФ наблюдается

* Статья написана на основе доклада, представленного на Научной сессии Отделения физических наук Российской академии наук, 25 марта 2026 г. (см. *УФН* **196** (11) 1165 (2026)).

© М.Ю. Азаркин, И.Н. Завестовская, М.Р. Киракосян, В.А. Рябов 2026

рост количества этих заболеваний и смертности от них, являющейся второй основной причиной смертности в мире [7] и с необходимостью в связи с этим развития эффективных и доступных технологий лечения. Реализуемое в настоящее время в РФ расширение инфраструктуры медицинских ускорителей для реализации одного из наиболее перспективных методов лучевой терапии — адронной терапии (протонной терапии, терапии ионами углерода и нейтрон-захватной терапии) выдвигает задачу разработки эффективных технологий и систем планирования терапии, а также обеспечение их внедрения в клиническую практику. В НИЦ "Курчатовский институт" в рамках реализации Федеральной научно-технической программы по развитию синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу вводятся в строй установки для протонной терапии онкоофтальмологических заболеваний (установка "ОКО", НИЦ "Курчатовский институт" – ПИЯФ, Гатчина, 2027 г.) и терапии пучками ионов углерода (первая в РФ установка "ЛУЧ-ИОН", НИЦ "Курчатовский институт" – ИФВЭ, Протвино, 2028 г.), а также комплекса "ЛУЧ-ПРОТОН" в Москве в 2029 г. для лечения широкого спектра онкологических заболеваний [4–6]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ в 2028 г. в медицинскую практику войдёт медицинский ускоритель разработки ИЯФ СО РАН для лечения методами нейтрон-захватной терапии [6].

В современной медицине ядерно-физические технологии, основанные на действии ионизирующего излучения, образуют мощную междисциплинарную платформу для диагностики и лечения онкологических заболеваний [4–14]. К ним относятся технологии ядерной медицины, основанные на действии излучения радиоизотопов, вводимых в кровь пациенту в виде радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [4, 8], а также лучевая диагностика и терапия, использующая ионизирующее излучение от внешних источников излучения, генерирующих пучки фотонов, нейтронов, протонов или ионов высоких энергий [9–11]. Сюда же можно отнести стремительно развивающееся направление ядерной наномедицины и нанорадиологии, основанное на синтезе ядерно-физических методов и достижений наномедицины [12–15].

Во всех технологиях лечения рака необходимо выполнение условия минимального воздействия на здоровые ткани при максимальном поражающем воздействии на опухолевые клетки. Решение этой проблемы сталкивается с трудностями. В случае ядерной медицины введённые в кровь радионуклиды, циркулируя в крови, оседают не только в здоровых тканях, но и в почках, печени, селезёнке и других органах, при этом в целевой области аккумулируется не более 13 % радионуклидов (см., например, [16]). При облучении внешним потоком ионизирующего излучения облучаются и здоровые органы, через которые излучение проходит до попадания в целевую область. На практике применяется ключевой метод лучевой терапии — фракционирование дозы, который позволяет сбалансировать эффективность уничтожения опухоли и минимизацию вреда для здоровых тканей. Общая доза радиации, необходимая для достижения терапевтического эффекта, разбивается на отдельные фракции (части), которые подводятся пациенту в течение определённого времени. Это даёт здоровым клеткам время на восстановление между сеансами облучения, в то время как опухолевые клетки, как правило, восстанавливаются менее эффективно. Пример схемы облучения: фракция 2 Гр ежедневно, 5 дней в неделю. При общей терапевтической дозе 30–70 Гр курс лечения может занять от 5–7 недель (в зависимости от количества фракций) [17].

Решение проблемы оптимизации дозы состоит в развитии адресных технологий лечения, обеспечивающих доставку необходимой терапевтической дозы непосредственно в опухолевую (целевую) область для минимизации воздействия радиации на здоровые ткани. В случае радионуклидной диагностики и терапии последние достижения сосредоточены на разработке адресных РФЛП, состоящих из агента доставки радионуклида и инкорпорированного с ним радиоактивного изотопа. Ключевая задача агентов доставки заключается в обеспечении специфичности — дифференцированного отношения к нормальным и опухолевым тканями. Это позволяет "узнавать" и целенаправленно попадать в опухолевые ткани, минимизируя воздействие на здоровые. Агентами доставки могут выступать адресные молекулы, такие как антитела, пептиды и перспективные каркасные белки — аффибоди и дарпины [4], а также органические и неорганические наночастицы (НЧ) [12, 14, 15]. Наличие на них нацеливающих лигандов, распознающих рецепторы, которые представлены на поверхности раковых клеток в значительно большей степени, чем на здоровых, обеспечивает адресную доставку РФЛП в опухоль, лучшее проникновения в клетки, и удержание в опухоли до получения терапевтического эффекта.

Обеспечение градиента дозы в лучевой терапии связано, прежде всего, с реализацией конформности облучения, обеспечивающей соответствие максимальных значений пространственного распределения поглощённой дозы объёму, форме и расположению опухоли. Обеспечение конформности ключевым образом зависит от типа ионизирующего излучения. Применяемые традиционные методы и схемы лучевой терапии с использованием электронных ускорителей с тормозными мишенями практически достигло своего максимума по возможностям подведения целевых радикальных доз к опухолевому объёму и на данный момент исчерпали возможность дальнейшего повышения дозы в опухоли.

Достижение тумороцидных значений дозы и её высококонформная доставка при значительном снижении доз в нормальных тканях, проксимальных и дистальных по отношению к мишенному объёму наиболее оптимальным образом реализуется в технологиях протонной и ионной терапии, получивших наибольшее развитие в мире среди технологий адронной терапии [5, 10, 11, 18]. Это обусловлено фундаментальными свойствами взаимодействия протонных и ионных пучков с веществом, которые позволяют получить уникальные характеристики глубинного распределения поглощённой дозы. Протоны и ионы быстро теряют энергию на последних нескольких миллиметрах проникновения в ткани, что даёт ярко выраженный максимум дозового распределения (пик Брэгга) в локализованной области, которую можно регулировать по глубине, изменяя начальную энергию пучка. Пик Брэгга может быть точно локализован в любом месте тела пациента за счёт выбора энергии частиц, а несколько пиков Брэгга могут быть смещены по глубине для создания распределённого пика Брэгга, который и

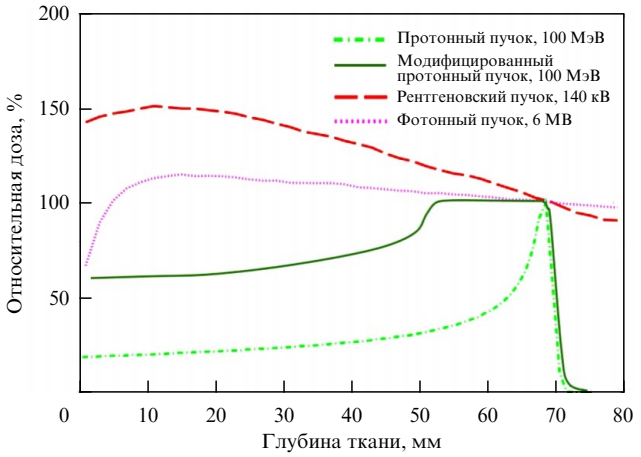


Рис. 1. Зависимость относительной поглощённой дозы от глубины в мягких тканях человека для различных типов ионизирующего излучения. За 100 % принята величина поглощённой дозы на глубине, соответствующей пику Брэгга протонного пучка с энергией 100 МэВ.

Таблица. Линейная передача энергии и относительная биологическая эффективность разных типов ионизирующего излучения

Тип ионизирующего излучения		ЛПЭ, кэВ/мкм	ОБЭ
рентген, кобальт-60		0,2	1
рентген, 250 кВ		2	
фотоны, 6 МВ		3	
электрон, 1 МэВ		0,13	1
электрон, 1 кэВ		12	> 2
протон, 50 МэВ		0,5	0,9 – 1
протон, 5 МэВ		7,2	> 2
БНЗТ	α-частица, 1,47 МэВ	150	до 3,8
	^{7}Li, 0,87 МэВ	210	
^{12}C		до 400	1,8 – 3,5

используется в терапии для облучения патогенной области (рис. 1). Протонная и ионная терапия позволяют эффективно излечивать пациентов, включая детей, с локализованными и глубоко (сложно) расположенными опухолями, существенно снижает риск развития рецидивов, возникновения сопутствующих заболеваний.

Дальнейшее увеличение эффективности лучевых технологий терапии с обеспечением максимального градиента дозы между целевой областью и здоровыми органами связано с активно развивающимися методами бинарной лучевой терапии. Значительную часть этого домена составляют фотонная и адронная терапии с применением радиосенсибилизирующих наноматериалов и систем на их основе [5, 6, 12, 13, 19]. Суть бинарных технологий заключается в том, что сначала в опухоль доставляют специальные препараты на основе НЧ, а уже затем её облучают. Исторически эффект радиосенсибилизации был обнаружен для веществ с большим атомным номером $Z > 52$ (I, Gd, Au, Bi) в рентгенотерапии, и основным механизмом предполагалось усиление поглощённой дозы за счёт высоких значений сечений фотоэффекта, пропорциональных $Z^3 - Z^5$ [20]. Идея заключалась в том, что такие элементы выполняют роль "дозоповышающих агентов", активнее поглощают фотоны, в ткани генерируются вторичные электроны (в том числе так называемые электроны ближнего действия), которые локально передают энергию и усиливают поражение именно опухолевых клеток. Однако в настоящий момент сложился консенсус, что в технологиях бинарной лучевой терапии фотонными полями мегавольтного диапазона усиление поглощённой дозы за счёт наличия сенсибилизаторов недостаточно велико, а в случае протонной бинарной терапии — мало, чтобы объяснить наблюдаемые экспериментально эффекты значительного увеличения эффективности лучевой терапии с использованием сенсибилизаторов [21 – 26]. Роль физических процессов в усилении дозы мала, а наблюдаемый эффект сенсибилизации связан с другими радиационно-индуцированными физико-химическими и биофизическими процессами. В современных работах (например, в исследованиях наночастиц) фокус сместился — помимо прямого увеличения поглощённой дозы, стали изучать и другие механизмы (например, генерацию активных радикалов в непосредственной близости от наночастиц) [27 – 30]. И хотя технологии фотон-захватной терапии внедрены в клиническую практику [31], до сих пор нет ясной количественной картины усиления эффективной биологической дозы.

Введение нерадиоактивных материалов, которые могут быть активированы извне с использованием различных внешних источников ионизирующего излучения для получения радиоактивности *in situ* — это одно из новых направлений активации нано-препаратов в месте раковой опухоли, что можно рассматривать как *in situ* производство "нано-РФЛП". Новое направление — адресная ядерная наномедицина объединяет традиционную ядерную медицину и бинарные технологии лучевой терапии, включая технологии НЗТ [12].

Во всех вышеописанных подходах успешность терапии зависит как от конформности облучения, обеспечивающей терапевтическую дозу облучения в целевой области, так и от физической и биологической эффективности действия ионизирующего излучения, которые характеризуются коэффициентами линейной передачи энергии (ЛПЭ) и относительной биологической интенсивностью (ОБЭ) (см. таблицу).

Действие ИИ вызывает цитотоксическое повреждение ДНК через многочисленные механизмы [32]. ИИ с разной величиной ЛПЭ имеют разные механизмы повреждения клеток. Для излучений с низкими значением ЛПЭ основной механизм — рождение активных форм кислорода, которые химическими и биологическими путями вызывают смерть клетки. Для излучений с высокими ЛПЭ более характерны прямые повреждения структур клетки самим излучением и эти повреждения более сложные, например двухцепочечные и кластерные повреждения ДНК. Клетки не могут защищаться от таких повреждений, а сами повреждения часто не подлежат репарации. В случае бинарных технологий добавляется эффект от влияния наночастиц на механизмы клеточной гибели. ОБЭ ионизирующего излучения в значительной степени определяется характером распределения дозы на микроскопических масштабах и характером повреждения клеток. Конволюцию поглощённой дозы и ОБЭ принято называть эквивалентной дозой (ЭД), и именно она используется при составлении плана облучения в клинической практике.

На практике для достижения наибольшего отношения ЭД в опухоли к таковой в здоровых тканях требуется суперпозиция радиационных полей с разными пространственными и энергетическими характеристиками. Определение вклада и характеристик отдельных полей требует комплексных математических расчётов, использующих физические модели взаимодействия излучения с веществом и биологические модели отклика тканей на ионизирующее излучение.

Для адронных полей задача усложняется тем, что коэффициент линейной передачи энергии меняется с их энергией, а следовательно, меняется ОБЭ вместе с глубиной проникновения. Отдельного внимания требует планирование пациентов в терапии тяжелыми ионами, так как ЛПЭ частиц таких полей достигает очень высоких значений и, соответственно, ОБЭ становится существенно выше единицы и может достигать 3,5 (таблица). Кроме того, взаимодействие ионов с ядрами тканей приводит к образованию ядерных фрагментов, также обладающих ионизирующими свойствами. Таким образом, поле в целевой зоне является комбинированным и при этом у каждой его составляющей своё значение ОБЭ. Для корректного планирования используются сложные компьютерные программы, которые моделируют прохождение пучка через тело с учётом всех физических взаимодействий и позволяют построить пространственное распределение ОБЭ. Планирование лучевой терапии пациентов становится крайне зависимым от используемых расчётных физических и биологических моделей. Благодаря огромному прогрессу вычислительной техники в последние 2 – 3 десятилетия поиск объяснения наблюдаемым биологическим эффектам может быть существенно ускорен с помощью расчётов физических, физико-химических и биохимических процессов. Это же касается ещё одного активно развивающегося ядерно-физического метода — бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ), где значения ОБЭ сильно варьируются от типа борсодержащего агента и клеточной культуры и могут достигать 3,8 [6]. Планирование БНЗТ опирается не только на расчёт транспорта нейтронов в системе формирования поля и облучаемом объекте, но и в очень значительной степени на биологические модели, полностью определяемые микроскопической картиной распределения дозы и индуцированных повреждений ДНК.

Таким образом, задача планирования пациентов в современных ядерно-физических технологиях радиотерапии фактически замыкается на вычислении ЭД, которая в разы может отличаться от поглощённой дозы, и тесно связана с механизмами гибели клеток под действием ионизирующего излучения, в частности с микродозиметрической картиной и соответствующими ей прямыми и косвенными повреждениями ДНК, а также иными физико-химическими и биофизическими причинами. И хотя в настоящее время существует ряд устоявшихся биологических моделей, дающих ОБЭ в формате "доза – ответ", не сформирована полная и универсальная картина (модель) гибели клеток под действием ионизирующего излучения.

Обзор посвящён современному состоянию микродозиметрических моделей клеточной гибели с акцентом на их значимость в задачах планирования терапии онкологических заболеваний пучками протонов и тяжёлых ионов. Представлена история развития представлений о радиационно-индуцированных повреждениях клеток, дано краткое описание существующих механистических моделей выживаемости и численных расчётов с использованием метода Монте-Карло. Развитие Монте-Карло-методов вычисления выживаемости клеток показано на основе микроскопических физических моделей взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, физико-химических процессов рождения и эволюции активных форм кислорода (АФК), повреждения и репарации ДНК. Рассмотрены также модели механизмов клеточной гибели в бинарных технологиях лучевой терапии, вызванные физическим действием наносенсибилизаторов. Особое внимание уделено современному состоянию систем планирования технологий лучевой терапии с акцентом на возможности развития точности и эффективности систем планирования адронной терапии.

2. Модели клеточной гибели под действием ионизирующего излучения

Изучение выживаемости клеток — ключевой аспект радиобиологии, который помогает понять механизмы лучевого поражения и оптимизировать режимы лучевой терапии: чем ниже выживаемость при определённой дозе, тем выше радиочувствительность. Выбор критериев радиочувствительности крайне важен. Наиболее распространённым способом оценки является определение способности клеток к неограниченному размножению путём образования колоний из одинаковых клеток (колонообразованию) [32]. Становление количественной радиобиологии и её интенсивное развитие связано с созданием после Второй мировой войны атомного оружия и преступно проведённым США в 1946 г. его испытания на мирном населении городов Хиросима и Нагасаки в Японии. Перед мировой наукой встали практические задачи: разработать способы противолучевой защиты, а также лечения радиационных поражений. Началось детальное изучение механизмов радиобиологических эффектов и патогенеза лучевой болезни [33 – 34]. Большой объём экспериментальных данных о воздействии радиации на биологические объекты, накопленный в середине прошлого столетия позволил систематизировать описание влияния ИИ на живые организмы, что привело к первым количественным формулировкам радиационно-индуцированной клеточной гибели в начале 1980-х гг. В дальнейшем математические модели выживаемости клеток непрерывно совершенствовались вплоть до настоящего времени и сегодня развиваются вместе с активно разрабатываемыми в последние два десятилетия численными расчётами методом Монте-Карло. Помимо исключительно теоретического интереса, количественным моделям клеточной гибели нет альтернативы при составлении клинического плана радиотерапии пучками адронов.

2.1 Механизмы радиационных повреждений клеток и их репараций

Многочисленные экспериментальные исследования убедительно показывают, что основной механизм гибели эукариотических клеток, т.е. клеток, содержащих ядро, связан с повреждениями генетического материала (ДНК), заключенного в ядре и отделённого от остальной цитоплазмы мембраной (ядерной оболочкой). Повреждения ДНК являются серьёзным сигналом для запуска апоптоза — генетически запрограммированной

формы клеточной гибели, при которой клетка целенаправленно уничтожает свой собственный геном в ответ на серьёзные нарушения, особенно в случаях, когда нарушения не могут быть устранены системами репарации (восстановления) ДНК. В [35] для демонстрации этого факта использовались радионуклиды, а именно помеченные ^{135}I моновалентный конканавалин А и идоксуридин с ^{135}I, ассоциируемые с клеточной мембранной и ДНК, соответственно. В более ранней статье [36] использовались радиоактивные источники на кончиках микроскопических игл для доставки дозы в различные участки клеточных органелл. В этих исследованиях было продемонстрировано, что доза, поглощённая вне клеточного ядра, оказывает минимальное воздействие на способность клеток к делению. В последующих работах [37 – 39] были получены аналогичные результаты. Следует отметить, что не только апоптоз, но и другие сценарии гибели клетки, такие как митотическая катастрофа или некроз, также зависят от типа повреждений ДНК.

Таким образом, задача об изучении поражений клеток под воздействием ИИ в значительной степени сводится к исследованию и классификации индуцированных радиацией повреждений молекулы ДНК. Из широкого набора возможных дефектов в структуре ДНК можно выделить два основных типа поражений: повреждение оснований и разрывы. Повреждения оснований включают в себя различные дефекты в структуре спаренных оснований спиралевидной молекулы и могут быть вызваны как присоединением гидроксильных радикалов, так и повреждениями, связанными, например, с алкилированием и дезаминированием цитозина [40, 41]. Разрывы в структуре ДНК связаны с повреждением сахарофосфатного каркаса спиралевидной молекулы и, в свою очередь, разделяются на одинарные и двойные разрывы. Повреждения в структуре ДНК достаточно часты и происходят даже в отсутствие радиационного воздействия. В среднем повреждения оснований и одиночные разрывы случаются десятки тысяч раз за день на одну клетку и эукариотические клетки имеют эффективные механизмы восстановления повреждённых структур [42], для чего, по возможности, используется параллельный неповрежденный участок. Наиболее фатальными для функционирования клетки являются двойные разрывы ДНК [43]. Несмотря на то, что двойные разрывы значительно сложнее восстанавливаются, эукариотические клетки содержат в себе несколько механизмов их репарации. Действительно, на один грей ионизации рентгеновским излучением приходится примерно 30 – 40 двухцепочечных разрывов ДНК, тогда как даже для наиболее радиочувствительных клеток на один грей радиации на клетку приходится менее одной гибели клетки. Таким образом даже двойные разрывы, как правило, могут быть репарированы [44]. Реализуется несколько механизмов восстановления двухцепочечных разрывов. При этом процессы репарации происходят с разной степенью точности, на разных временных масштабах и зависят от фазы клеточного цикла [44 – 46].

Несмотря на потерю информации, бóльшая часть ошибок при репарации не приводят к клеточной смерти (хотя могут спровоцировать канцерогенез). Наиболее фатальными для клеточной жизнедеятельности, т.е. определяющими для радиационно-индуцированной клеточной смерти, являются так называемые хромосомные аберрации или перестройки (см. например, [47, 48]), хотя доля хромосомных перестроек по отношению к числу двухнитевых разрывов (ДНР) ДНК достаточно мала. В работе [49] подвергались облучению рентгеновскими лучами клетки человеческой фибробласты AG1522 и было показано, что соотношение между летальными событиями и обнаруженными хромосомными аберрациями было практически равно 1:1. Последующие работы подтвердили эти результаты [50, 51].

2.2. Аналитические модели

2.2.1. Возникновение математических моделей клеточной гибели. Количественный метод определения выживаемости клеток млекопитающих был разработан в 1956 г. Паком и Маркусом [32]. Как отмечалось выше, выживаемость клеток под действием радиации — это доля клеток, сохранивших способность к неограниченному делению (пролиферации, или клонообразованию) после облучения. В первых работах, посвященных гибели живых организмов под воздействием радиации, для определения биологического эффекта используются модели типа "доза – ответ". Вероятность летальных повреждений в единицу времени считалась пропорциональной величине поглощённой дозы, что приводит к следующей зависимости выживания от поглощённой дозы [32]:

$$S = \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right) \qquad (1)$$

здесь S — доля клеток, сохранивших способность к размножению (выживаемость) после облучения, D — поглощённая доза, D_0 — характерный параметр, называемый пороговой дозой при которой доля выживших клеток снижается в e раз. Он зависит от биологических особенностей объекта и типа излучения.

На раннем этапе исследований воздействию радиации, главным образом, подвергали простейшие организмы: бактерии, грибы и вирусы, и вышеприведённая экспоненциальная зависимость неплохо согласовывалась с имеющимися на тот момент экспериментальными данными [44, 52, 53].

Ещё одну интерпретацию формулы (1) можно получить в приближении пуассоновского распределения актов ионизации. Тогда, если предположить, что D_0 — доза, которая в среднем приводит к одному летальному повреждению в клетке, то вероятность выживания описывается вероятностью получить 0 повреждений $P_0(D)$, которая вновь определяется формулой (1). Такая модель клеточной выживаемости будет в дальнейшем именоваться *одноцелевой моделью*. Формула (1) хорошо описывает ситуацию, характерную для повреждения "одиночными ударами" — одним ионизирующим следом, при котором клетка погибает, даже если часть повреждений успевает восстановиться. Таким образом, на основе имеющейся информации была выдвинута простейшая гипотеза о механизмах гибели живых клеток. Зная D_0 и число актов ионизации можно оценить характерные линейные размеры области клетки, повреждения которой фатальны [52]. Полученные значения совпадали с размерами области, содержащими генетический материал в клетках. В работе [53] было высказано предположение, что гибель вирусов и бактерий была связана с накоплением летальных мутаций из-за повреждения генетического материала.

Последующие эксперименты с клеточными культурами как здоровых, так и раковых клеток в 1950 – 1960-е гг.

[54, 55] продемонстрировали, что клетки тканей млекопитающих оказались значительно более уязвимыми к радиационному воздействию и что простая одноцелевая модель (1) не описывает выживаемость клеток в общем случае. Особенно ярко эффект проявлялся при больших значениях поглощённой дозы. Для интерпретации результатов *in vitro* экспериментов по воздействию ИИ на клетки естественным было обобщение одноцелевой модели повреждений в *многоцелевую модель* [56, 57]. В основе модели лежит модификация формулы (1), в предположении, что клетка содержит m областей чувствительных к ИИ, и только одновременное поражение всех m целей приводит к гибели, тогда выживаемость определяется формулой:

$$S = 1 - \left(1 - \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right)\right)^m. \tag{2}$$

Несмотря на популярность и то, что модель удовлетворительно описывала данные большинства клеточных линий при $m = 2$, модель имеет недостатки. При малых значениях доз, многоцелевая модель показывает более плоскую зависимость выживаемости от дозы, которая не наблюдалась в экспериментах. При больших значениях доз, формула (2) вновь выходит на экспоненту, тогда как колоногенные эксперименты демонстрировали отклонение от экспоненты при больших значениях доз. Для некоторых видов клеток согласие с колоногенными данными удавалось достичь для очень больших значений m, вплоть до сотни.

В конце 1960-х гг. сначала при эмпирическом анализе кривых выживаемости различных клеток [58], а затем и на основе теоретических предпосылок [59–62] была получена линейно-квадратичная модель (ЛКМ) клеточной выживаемости от поглощённой дозы:

$$S = \exp\left(-\alpha D - \beta D^2\right), \tag{3}$$

где α и β — параметры модели.

Ключевой характеристикой кривых выживаемости ЛКМ (3) является отношение α/β, имеющее размерность дозы и характеризующая поглощённую дозу, при которой линейная зависимость логарифма выживаемости от дозы сменяется на квадратичную. Отношение α/β зависит как от типа клеток, так и от типа ИИ. Так, излучение, характеризующееся большой плотностью ионизации, как например, вызванное быстрыми нейтронами, ионами и, в меньшей степени протонами характеризуется большими значениями отношения α/β (малыми значениями параметра β) поскольку плотность ионизации на пути трека частиц достаточно высока, чтобы сразу вызвать летальные повреждения. Также отношение α/β варьируется в зависимости от типа тканей и различается для здоровых и раковых клеток. Например, отношение α/β характеризуется достаточно большими значениями ($\sim 7-20$ Гр) для практически всех раковых клеток, а также тканей кожи, слизистой, тогда как для тканей спинного мозга, лёгких, сердца, почек, мозга и некоторых медленно растущих раковых клеток (например, рака простаты) отношение α/β достаточно мало 0,5–6 Гр [63–66]. Клетки по-разному реагируют на радиацию в различных условиях, в частности, например выживаемость сильно зависит от парциального давления кислорода в клетках и фазы клеточного цикла. Наиболее устойчивы клетки к радиации при гипоксии, и соответственно отношение α/β растёт в условиях недостатка кислорода [44, 67, 68]. Клетки в фазе $G2$, например значительно сильнее подвержены радиации и имеют большее отношение α к β чем клетки в фазе $G1$ и S, тогда как сильнее всего подвержены радиации клетки в фазе митоза и соответственно имеют наибольшее α/β.

Несмотря на то, что полуэмпирическая линейно-квадратичная модель даёт неплохое приближение экспериментальным данным для различных типов ИИ, ЛКМ — это упрощение. Как было изложено выше в реальности параметры ЛКМ сильно зависят от условий, типа излучения, энергии, и других факторов: гипоксии (отсутствие кислорода), активация иммунных механизмов, повреждения сосудистого русла. Поэтому в клинической практике (например, при планировании лучевой терапии) к таким моделям подходят с осторожностью и всегда сверяют с экспериментальными данными. По этой причине важно иметь математические модели механизмов клеточной гибели, которые бы объясняли природу возникновения линейно-квадратичной зависимости и, в том числе, позволили бы уменьшить число параметров для практических применений.

2.2.2. Модель репараций и мисрепараций. Параллельно с ЛКМ развивались несколько механистических моделей клеточной гибели: модель летальных и потенциально-летальных повреждений (ЛПЛ), *модель репараций и мисрепараций* (*PMP*) *и микродозиметрическая кинетическая модель* (*МКМ*).

Как отмечалось выше, определяющими для гибели эукариотических клеток являются ДНР, большинство из которых впоследствии репарируются, причём процесс репарации зачастую происходит на временах, превышающих времена, на которых происходило облучение. Поэтому довольно естественно в первом приближении разделить зависящий от дозы процесс образования повреждений и последующую репарацию. Этот анзац использовался *в модели репараций и мисрепараций* ДНК [61, 69], также именуемой кинетическим подходом в оригинальной формулировке. Кинетический подход в таких моделях — это способ описать динамику двунитевых разрывов (разрывов обеих цепей ДНК) на молекулярном уровне.

Можно предположить, что число повреждений в начальный момент времени линейно зависит от набранной дозы.

$$n_0 = \delta D, \tag{4}$$

где n_0 — число повреждений в начальный момент, D — доза, δ — коэффициент пропорциональности.

Тогда как процесс репараций подчиняется простому нелинейному дифференциальному уравнению:

$$\frac{\mathrm{d}n}{\mathrm{d}t} = -\lambda n - \kappa n^2 \tag{5}$$

здесь $n = n(t)$ — число повреждений в момент времени t, λ — линейный коэффициент репарации, κ — коэффициент "коллективных репараций", включающий взаимодействие двух поврежденных участков. Также полезно для дальнейшего ввести коэффициент, характеризующий репарационное отношение $\epsilon = \lambda/\kappa$. Вышеприведённое уравнение легко можно проинтегрировать в элементар-

ных функциях с начальным условием $n(0) = n_0$. Далее предположив, что в результате линейных репараций клетка выживает, тогда как квадратичные мисрепарации приводят к клеточной гибели и, более того, количество квадратичных репараций подчиняется распределению Пуассона со средним равным N_Q — можно получить в асимптотике, при $t \to \infty$ число выживших клеток:

$$S = \exp\big(-R_Q(\infty)\big) = \exp\big(-n_0 + R_{\mathrm{L}}(\infty)\big) = \\ = \exp(-\delta D)\left\{1 + \frac{\delta D}{\epsilon}\right\}^{\epsilon}. \quad (6)$$

Уравнение определяет кривую выживаемости в модели РМР в простейшем виде. На практике, обычно делаются следующие дополнительные предположения:

1) Даже линейные репарации не всегда приводят к выживанию клетки. Вероятность того, что репарация привела к полному восстановлению, соответственно, полагается равной ϕ.

2) Время, отведённое клеткам на репарацию конечно. Репарации прекращаются, например, после перехода в следующую фазу клеточного цикла. Время, отведённое на репарацию, будет обозначаться через t_{r}.

Тогда легко показать, что в приближении малых доз, т.е., когда $D \ll (\phi\epsilon)/\delta$ можно получить линейно-квадратичную зависимость логарифма выживаемости от дозы с параметрами:

$$\alpha = \delta\big(1 - \phi\,(1 - \exp(-\lambda t_{\mathrm{r}}))\big) \\ \beta = \frac{\delta^2\phi^2\big(1 - \exp(-\lambda t_{\mathrm{r}})\big)^2}{\epsilon}. \quad (7)$$

2.2.3. Модель летальных и потенциально летальных повреждений. Несмотря на свою элегантность модель репараций и мисрепараций имела существенный недостаток. В кинетической формулировке разделялся процесс накопления дозы и повреждений клеток и последующий процесс репараций повреждений, хотя процессы зачастую проходят на одних временных масштабах. Примерно в то же время, что и РМР параллельно разрабатывалась модель летальных и потенциально-летальных повреждений (ЛПЛ), в рамках которой сделана попытка избавиться от этого недостатка.

Модель была разработана в начале 1980-х гг. и опубликована в 1986-м г. [62]. В основе ЛПЛ лежит предположение, что все повреждения клетки можно разделить на два широких класса: нерепарируемые (летальные) повреждения n_{L} и репарируемые (потенциально летальные) повреждения n_{PL}. Кроме того, предполагалось выполнение следующих условий:

1) Потенциально летальные повреждения постоянно репарируются, причём доля репараций в единицу времени k_{r} постоянна. Также потенциально летальные повреждения способны взаимодействовать между собой рождая летальные повреждения. Причём скорость взаимодействий также не зависит от времени.

2) Ещё один процесс сопровождающий репарируемые повреждения — процесс "фиксации", т.е. её преобразование в летальную, например, после перехода клетки в следующую фазу клеточного цикла, введения веществ, ингибирующих репарацию или трипсинизации (снятия слоёв клеточной культуры с пластиковой подложки после окончания эксперимента). Модель предполагает, что все потенциально летальные повреждения, которые не были репарированы в течение некоторого времени, преобразуются в летальные.

3) Предполагается, что после окончания стадии репараций число летальных повреждений в клетках подчиняется распределению Пуассона.

4) Среднее число повреждений в клетках изменяется со временем по тому же закону как число повреждений в отдельно взятой клетке.

5) Предполагается, что доза ИИ является источником как летальных, так и потенциально летальных повреждений и образование летальных и потенциально летальных доз пропорционально интенсивности излучения.

6) Скорость репараций не зависит от числа имеющихся повреждений и вероятность взаимодействия потенциально летальных повреждений никак не привязана к реальной пространственной-временной картине их расположения, а всего лишь пропорциональна квадрату концентрации повреждений в каждое конкретное время.

Таким образом из 1) 4) 5) и 6) следует следующая система уравнений для числа летальных и потенциально летальных повреждений n_{L} и n_{PL} рождающихся в течение времени облучения:

$$\frac{\mathrm{d}n_{\mathrm{pl}}}{\mathrm{d}t} = \eta_{\mathrm{pl}}\frac{\mathrm{d}D}{\mathrm{d}t} - \varepsilon_{\mathrm{pl}} n_{\mathrm{pl}} - \varepsilon_{\mathrm{pll}} n_{\mathrm{pl}}^2 \\ \frac{\mathrm{d}n_{\mathrm{l}}}{\mathrm{d}t} = \eta_{\mathrm{l}}\frac{\mathrm{d}D}{\mathrm{d}t} + \varepsilon_{\mathrm{pll}} n_{\mathrm{pl}}^2, \quad (8)$$

где $\eta_{\mathrm{pl(l)}}$ — характеризуют скорость рождения, соответственно, потенциально летальных и летальных повреждений под действием радиации; D — доза излучения; $\varepsilon_{\mathrm{pl}}$ и $\varepsilon_{\mathrm{pll}}$ параметры характеризующие, соответственно, репарацию потенциально летальных повреждений и конверсию двух потенциально летальных повреждений в летальные.

Начальные условия выбираются следующие, $n_{\mathrm{pl(l)}}(0) = 0$, т.е. в отсутствие радиации клетки не содержат повреждений. После окончания процесса облучения по прежнему происходит процесс репарации и преобразование потенциально летальных повреждений в летальные, т.е. в моменты времени $t > t_{\mathrm{f}}$ (где t_{f} — время время окончания набора дозы) число потенциально летальных и летальных повреждений подчиняются уравнению (8) без источников (отмечены прямоугольными границами).

В предположении постоянной интенсивности дозы ($\mathrm{d}D/\mathrm{d}t \equiv I$) первое уравнение системы (8) является уравнением Рикатти с постоянными коэффициентами. Подставив его решение во второе уравнение системы, можно получить выражение также для $n_{\mathrm{l}}(t)$. Затем, после окончания облучения в момент времени $t = T$, как уже было описано выше, n_{pl} и n_{l} подчиняются системе уравнений (8) без членов, выделенных в рамку. Начальные условия, очевидно, определяются решениями (8) в момент времени $t = T$. Далее, будут введены обозначения $n_{\mathrm{pl}}(T) \equiv N_{\mathrm{pl}}$ и $n_{\mathrm{l}}(T) \equiv N_{\mathrm{l}}$. После интегрирования уравнения (8) без источников можно получить также решения для $n_{\mathrm{pl}}(t_{\mathrm{r}})$ и $n_{\mathrm{l}}(t_{\mathrm{r}})$ в момент времени $t = T + t_{\mathrm{r}}$.

Согласно условию 2) после окончания времени на репарацию, все нерепарированные потенциально летальные повреждения становятся летальными и общее число летальных повреждений в моменты времени $t > t_{\mathrm{r}} + T$ задается выражением $n_{\mathrm{tot}} = n_{\mathrm{l}}(t_{\mathrm{r}}) + n_{\mathrm{pl}}(t_{\mathrm{r}})$. Далее, воспользовавшись предположениями 3) и 4) вероятность

выживания (т.е. нулевого количества летальных повреждений после окончания стадии репараций) задаётся выражением:

$$S = \exp\left(-n_{\text{tot}}\right). \tag{9}$$

После элементарных вычислений можно, наконец, получить:

$$S(I,T,t_{\text{r}}) = \exp\left[-\left(N_{\text{pl}}+N_{\text{l}}\right)\right]\times \\ \times\left(1+\frac{N_{\text{pl}}\,\varepsilon_{\text{pll}}}{\varepsilon_{\text{pl}}}\left(1-\exp\left(-\varepsilon_{\text{pll}}t_{\text{r}}\right)\right)\right)^{\varepsilon_{\text{pl}}/\varepsilon_{\text{pll}}}. \tag{10}$$

Далее, несложно получить (см. [62]), что в приближении больших скоростей набора дозы, $I\eta_{\text{pl}} \gg \varepsilon_{\text{pl}}^2/4\varepsilon_{\text{ppl}}$, т.е. когда квадратичные эффекты образования новых летальных повреждений из потенциально летальных должны быть достаточно велики, приближенно получается линейно-квадратичная зависимость логарифма выживаемости от дозы. Выражения для коэффициентов α и β при этом принимают вид:

$$\alpha = \eta_{\text{l}} + \eta_{\text{pl}}\exp\left(-\varepsilon_{\text{pl}}t_{\text{r}}\right) \\ \beta = \frac{\eta_{\text{pl}}^2\,\varepsilon_{\text{pll}}}{2\varepsilon_{\text{pl}}}\left(1-\exp\left(-\varepsilon_{\text{pl}}t_{\text{r}}\right)\right). \tag{11}$$

2.2.4. Модель репараций и мисрепараций с фиксацией. Модель репараций и мисрепараций с фиксацией (РМРФ), во многом представляющая собой синтез модели летальных и потенциально-летальных повреждений и модели репараций и мисрепараций, была разработана в середине 2000-х гг. [70] и используется в планировании терапии пучками ионов [71]. Авторы модели в явном виде используют язык двунитевого разрыва ДНК, тогда как процесс мисрепараций связывается с хромосомными аберрациями. Авторы исходят из необходимости разделять ДНР, вызванные ионизацией одной и той же частицы, так называемые внутритрековые повреждения и разрывы, вызванные ионизацией разных частиц пучка, соответственно, межтрековые ДНР. Более того предполагается, что репарации внутритрековых и межтрековых повреждений происходят на разных временных и пространственных масштабах и по этой причине процесс репараций протекает с различной скоростью. Образование внутритрековых ДНР приводит к возникновению дополнительного линейного члена для дисперсии составного распределения Пуассона, который можно учесть в приближении среднего поля.

Как и в модели ЛПЛ, РМРФ делит повреждения на те, которые потенциально могут быть репарированы и те, которые сразу фатальны. А именно, предполагается, что если в ДНК клетки образовано более $L-1$ ДНР, то клетка получила летальное повреждение. То есть доля потенциально репарируемых повреждений в клетке равна:

$$f_R = \frac{1}{\Sigma}\sum_{i=1}^{L-1}\Sigma_i, \tag{12}$$

где Σ_i — ожидаемое число i ДНР, Σ — полное число ДНР на клетку на единицу дозы в Гр.

Кроме того, фактически модель РМРФ формулируется в приближении главного поля. Аналогично РМР, РМРФ предполагает, что среднее число мисрепараций в единицу времени квадратично по числу ДНР с коэффициентом пропорциональности κ. Также используется тот факт, что начальное число ДНР в клетках подчиняются распределению Неймана, среднее и дисперсия которого известны (см. [72]). Далее предполагается, что имеется четыре механизма преобразования сублетальных повреждений в летальные:

1) Изначально, повреждения с более чем $L-1$ ДНР являются летальными (см. (12)).

2) Существует вероятность того, что одиночный процесс репарации сопровождается летальной ошибкой. Эта вероятность равна $(1-a)*\phi*\lambda_{\text{R}}$, здесь (используются обозначения оригинальной статьи [70]) $(1-a)$ — вероятность того, что репарация произошла с ошибкой, тогда как ϕ — вероятность того, что ошибка летальна, тогда как $\lambda_{\text{R}} = \lambda - \lambda_{\text{F}}$ доля репараций без фиксации.

3) Существует вероятность фиксации репарируемых повреждений за счёт внешних факторов (переход в другую фазу клеточного цикла, например), которая равна λ_{F}.

4) Преобразование квадратичных мисрепараций в летальные с вероятностью γ.

Тогда для среднего числа летальных повреждений можно написать систему уравнений, аналогичную уравнениям ЛПЛ. Как и в ЛПЛ и РМР, в "пуассоновском" приближении и приближении малых доз и скоростей набора дозы, решение сводится к линейно-квадратичной модели с коэффициентами α и β:

$$\alpha = \left[1-f_{\text{R}}(1-\theta)\right]\Sigma + \frac{\kappa}{\lambda}(\gamma-\theta)\bar{z}_{\text{F}}(f_{\text{R}}\Sigma)^2 \\ \beta = \frac{\kappa}{2\lambda}(\gamma-\theta)(f_{\text{R}}\Sigma)^2. \tag{13}$$

Как видно, РМРФ содержит в качестве параметров как величины, характеризующие клетку (L, κ, θ, λ_{F}, λ_{R}), так и величины, связанные с характеристиками ИИ — доза D, f_{R} (для фиксированного L), Σ, $\bar{z}_{\text{F}}$. Теоретически, после определения клетко-специфичных параметров для конкретного типа клеток и излучения модель позволяет предсказать зависимость кривых выживания от дозы для различных типов излучения используя Монте-Карло-моделирование микродозиметрических величин.

2.2.5. Микродозиметрическая кинетическая модель. Микродозиметрическая кинетическая модель (МКМ) была окончательно сформулирована в конце 1990-х гг. и объединяет в себе идеи теории дуального действия радиации (см. [73, 74]) и РМР. На сегодняшний день МКМ наиболее широко применяется в задачах планирования лучевой терапии. Обзор теоретических аспектов МКМ можно найти в [75]. В оригинальной формулировке в основе МКМ лежит несколько предположений [76–79]:

1) Чувствительной областью при воздействии радиации на эукариотические клетки является содержащее генетический материал клеточное ядро. В МКМ ядро клетки разбивается на некоторое количество N доменов, радиус субдоменов является одним из параметров модели и как правило выбирается размером от 0,5 до 1 мкм.

2) Как и в ЛПЛ предполагается (см. 2.2.3), что радиация создаёт два типа повреждений. Повреждения типа I являются летальными, тогда как повреждения типа II считаются потенциально летальными. Потенциально летальные повреждения могут быть как репарированы, так и преобразованы в летальные спонтанно или посред-

ством квадратичного взаимодействия с другими потенциально летальными повреждениями.

3) Повреждения типа II взаимодействуют между собой в пределах домена, где они образованы. Это условие обосновывается тем, что взаимодействие между парами повреждений происходит на коротких временных масштабах и вероятность процесса взаимодействия повреждений значительно выше для близких повреждений. Таким образом размер выбираемого домена крайне важный параметр и фактически, задаёт радиус взаимодействия повреждений.

4) Начальное количество повреждений типа I и II пропорционально энергии, выделившейся в домене.

5) Если хотя бы один домен получил летальное повреждение (типа I), он считается мертвым и, соответственно, если в клетке содержится хотя бы один мёртвый домен, она считается мёртвой. Как и в остальных моделях предполагается, что летальное повреждение отвечает сложным, нерепарируемым поражениям ДНК, приводящим к хромосомным аберрациям.

6) Распределение числа летальных повреждений в домене подчиняется распределению Пуассона.

Выражение для выживаемости клеток под воздействием радиации в модели МКМ [76]:

$$S(t_{\mathrm{r}}) = \exp\left(-(\alpha_{\mathrm{r}} + z_{\mathrm{D}}\beta_{\mathrm{r}})D - \beta_{\mathrm{r}}D^2\right), \qquad (14)$$

где параметры α_{r} и β_{r} определяются начальным числом летальных и сублетальных повреждений, а также коэффициентами, отвечающими за преобразование сублетальных повреждений в летальные и репарацию сублетальных повреждений. Коэффициент z_{D} представляет собой приведённое на дозу среднее энерговыделение в одном событии:

$$z_{\mathrm{D}} = \frac{1}{z_{\mathrm{F}}}\int_0^\infty \mathrm{d}z z^2 f_1(z) \qquad (15)$$

здесь $f_1(z)$ — распределение удельной поглощённой энергии в одном событии, а z_{F} — первый момент распределения $f_1(z)$.

В работе [80] рассматривались так называемые *сатурационные поправки МКМ*. Они также фактически связаны с отклонением от распределения Пуассона при больших значениях переданного импульса. А именно с тем фактом, что при больших значениях z_{D} наблюдается отклонение от линейно-квадратичной зависимости. Применялся феноменологический подход и для вычисления коэффициента z_{D} вместо формулы (15) использовалось следующее выражение:

$$z_{\mathrm{D}} = \frac{l}{m}y^* \equiv \frac{l}{m}\frac{y_0^2\int_0^\infty \mathrm{d}y f(y)\left[1-\exp\left(-y^2/(y_0^2)\right)\right]}{\int_0^\infty \mathrm{d}y f(y)} \qquad (16)$$

здесь l — длина средней хорды в домене, y — линейная передача энергии, m — масса домена, а y_0 — коэффициент сатурации.

Как видно при малых ЛПЭ выражение для z_{D} совпадает со стандартным выражением для z_{D}, тогда как при больших ЛПЭ член с экспонентой приводит к уменьшению значения z_{D}. Оценить коэффициент сатурации можно в приближении, когда коэффициентом α можно пренебречь, а функция распределения y представляет собой дельта-функцию $\delta(y - y_{\mathrm{D}})$. Тогда y_0 можно оценить через микродозиметрические переменные и получить [80]:

$$y_0 = \frac{\rho\pi r_{\mathrm{d}}R_{\mathrm{n}}^2}{\sqrt{\beta(r_{\mathrm{d}}^2 + R_{\mathrm{n}}^2)}}, \qquad (17)$$

где r_{d} — радиус домена, а R_{n} — радиус ядра.

При усреднении по клеткам и получении уравнения (14) использовалось предположение, что среднее число событий в ядре достаточно велико. В [81] используется последовательный статистический подход для усреднения экспоненты для получения (14). Этот подход в литературе принято называть *стохастической МКМ* (*СМКМ*). Необходимую для вычислений функцию распределения повреждений в клетках $f_{\mathrm{N}}^{(1)}(z)$ можно получить методом Монте-Карло. В оригинальных работах [81, 82] использовался генератор PHITS.

В [81] отмечено, что согласно некоторым исследованиям [83, 84], комплексные повреждения ДНК сложным образом зависят от типа излучения и при больших значениях переданного импульса комплексных повреждений ДНК становится меньше на единицу дозы. Для учёта этого факта использовалась поправка к z_{D} с учётом насыщения по формуле (16), где y_0 определял "насыщение" комплексных повреждений ДНК, а не отклонением от распределения Пуассона повреждений клеток как в [80]. В связи с чем параметр y_0 не вычислялся формулой (17), а являлся независимым параметром модели. СМКМ с поправкой на насыщение в литературе принято называть *двойной стохастической микродозиметрической моделью* (*ДСМКМ*).

Представленные выше макроскопические модели отклика биологической системы типа "доза – ответ" основаны на качественных феноменологических предположениях о механизмах повреждений и репарации ДНК и их кинетике. Модели позволяют определять общую динамику, но не дают тонкую картину повреждений в клетке на молекулярном уровне. Второй важный момент — параметры моделей, которые определяются путём аппроксимации экспериментально измеренных кривых "доза – ответ" для конкретной клеточной линии, типа радиационного поля и других условий. Клеточные линии различаются по набору репарационных механизмов, тип излучения влияет на спектр повреждений, а внешние условия (состояние клетки, наличие других стрессоров) меняют кинетику процессов. Поэтому получаемые результаты достаточно трудно обобщить.

Ниже на основе развития Монте-Карло (МК) методов моделирования будет представлен переход от макроскопического к микроскопическому моделированию, которое обеспечивает не только улучшенное пространственное разрешение, но и новые вычислительные возможности.

2.3. Монте-Карло-моделирование взаимодействия радиации с биологическими объектами

2.3.1. Современное состояние области. "Золотым стандартом" для расчёта распределения дозы на макроуровне (в тканях, органах) и в клинической дозиметрии мегавольтных пучков электронов и фотонов, а также в адронной терапии стал метод Монте-Карло (МК), который используется в ряде коммерческих систем планирования лечения пациентов в радиотерапии [85]. В их основе лежат программы расчёта методом МК прохождения элементарных частиц через вещество, такие как MONACO,

MCNP, FLUKA, PENELOPE, EGS, и GEANT [86–90]. Стандартные версии всех перечисленных дозиметрических МК кодов имеют пространственное разрешение порядка 0,1 мм [91]. Для задачи "нарисовать карту дозы в опухоли и здоровых тканях" в клиническом планировании (куда направить пучок, чтобы перекрыть опухоль и щадить здоровые ткани) макроскопического МК-расчёта достаточно. Однако, исход радиотерапии зависит не только от пространственного распределения дозы на макроскопических масштабах, но и на масштабах от микрометрового вплоть до нанометрового. Биологический эффект во многом определяется тем, сколько энергии попало в ДНК, являющуюся основной мишенью радиотерапии, где именно и как это привело к повреждениям (разрывам цепей, кластерам повреждений). Таким образом, чтобы понять, почему разные типы излучения ведут к разным клиническим исходам, или чтобы оптимизировать новые терапевтические стратегии (например, бинарные технологии с использованием наночастиц, адронная терапия, технологии сочетанного действия различных типов ИИ), нужно углубиться на микро- и наноуровень — и тут уже требуются специализированные программные инструменты. В данном разделе будут рассмотрены возможности современных МК программ моделирования радиационных эффектов в биологических объектах на микроскопическом уровне.

Пространственное разрешение программных МК моделей зависит от порога обрезания энергии электронов, ниже которого их треки не рассматриваются как самостоятельные. Типичным и рациональным подходом при вычислении распределения доз на макроскопических масштабах является использование так называемого метода конденсированной истории (МКИ), который группирует множество подпороговых процессов рождения электронов (обычно с энергией < 1 кэВ) на определённой фиксированной длине пути (так называемом шаге) в один, т.е. испускается один электрон с энергией, равной средней энергетической потере первичной частицы ИИ за один шаг выбранной длины. Однако, чтобы достичь субклеточного масштаба и масштаба ДНК, необходимо моделировать прохождение через вещество электронов до энергий, приближающихся к порогу ионизации среды (около 10 эВ для тканеподобных материалов), используя так называемый подход с трековой структурой (ТС), в котором отслеживается путь и каждое взаимодействие первичных и вторичных частиц и учитываются процессы ионизации, возбуждения атомов и молекул, упругого рассеяния. Для расчётов на таких пространственных и энергетических масштабах был разработан ряд специализированных низкоэнергетических МК кодов: KURBUC [92], PARTRAC [93], RITRACKS/RETRACKS [94], PHITS [95], IONLYS-IRT [96], Geant4-DNA [97]. Такие *Монте-Карло модели с трековой структурой* (*МКТС*) требуют большого объёма входных данных для моделирования каждого радиационного взаимодействия как первичных, так и вторичных частиц, а сами расчёты требуют на порядки больше времени в сравнении с МК программами на основе МКИ. Хотя точность МКТС не ограничена фиксированными искусственными шагами вдоль трека, однако лежащие в их основе сечения взаимодействий измерены (часто косвенными методами) в ограниченных кинематических диапазонах для ограниченного числа материалов. Все это затрудняет их внедрение в клиническую практику.

В противоположность макроскопическим моделям, микроскопическое моделирование может дать информацию о механизмах действия излучения на молекулярном уровне и, следовательно, позволяет прогнозировать ОБЭ исходя из фундаментальных законов, без знания кривых "доза – ответ".

Особенно важно рассмотрение микроскопической картины физических и физико-химических процессов в адронной терапии, где частицы полей обладают значительными ЛПЭ (и оно растёт $\sim Z^2$) и индуцируют большее число труднорепариируемых комплексных повреждений ДНК. Стоит отметить, что для излучений с высокими ЛПЭ возрастает не только сложность повреждений, но и их количество на единицу дозы, что связано с возрастающей вероятностью ионизации относительно квазиупругих процессов. Кроме того, характеристики (средняя энергия и ЛПЭ) адронных полей в зоне интереса крайне гетерогенны, что делает важным использование мультимасштабного подхода для получения биологически оптимизированных планов лечения пациентов [91, 98]. Отдельно стоит отметить, что в настоящее время активно развиваются и начинают входить в медицинскую практику бинарные методы лучевой терапии, совмещающие действие ионизирующего излучения с применением радиосенсибилизирующих наночастиц (РНЧ) [5, 12, 13, 19], где, как предполагается, повышение чувствительности клеток к радиации связано со значительным локальным усилением доз, радиационно-индуцированными каталитическими свойствами в отношении рождения активных форм кислорода (АФК), а также изменением физико-химических свойств.

В силу этих причин предпринимаются значительные усилия по созданию единых вычислительных платформ (комплексных МК программ), позволяющих выполнить расчёты физических процессов взаимодействия радиации с тканями как на макроскопических, так и на субклеточном масштабах, а также следующих за ними физико-химических и химических процессов, и установить их связь с повреждениями клеток и конечным биологическим ответом.

Можно выделить следующие фундаментальные компоненты, которые должны присутствовать в комплексных программах МК моделирования воздействия ИИ на биологические объекты:

- Модель физического взаимодействия ИИ с тканью. Исследуются процессы передачи энергии от потоков частиц (фотоны, электроны, адроны) тканям. Учитываются разные механизмы: ионизация и возбуждение атомов, комптоновское рассеяние, рождение пар частиц и т.д. Важно моделировать это как на макроскопическом масштабе (в объёме органа или ткани), так и на микроскопическом — (суб)клеточном уровне вплоть до траектории каждой первичной и вторичной частицы и каждого взаимодействия.
- Физико-химические и химические модели, описывающие молекулярные перестройки, процессы диссоциации молекул, образование свободных радикалов, рекомбинацию продуктов радиолиза и их дрейф.
- Геометрические модели клеток и ДНК. Программа должна учитывать, как эти химически активные частицы взаимодействуют с ДНК, какие повреждения возникают.
- Модели клеточного и тканевого ответов. Программа не просто моделирует процессы в вакууме, а пытается связать выявленные повреждения (например, двуцепо-

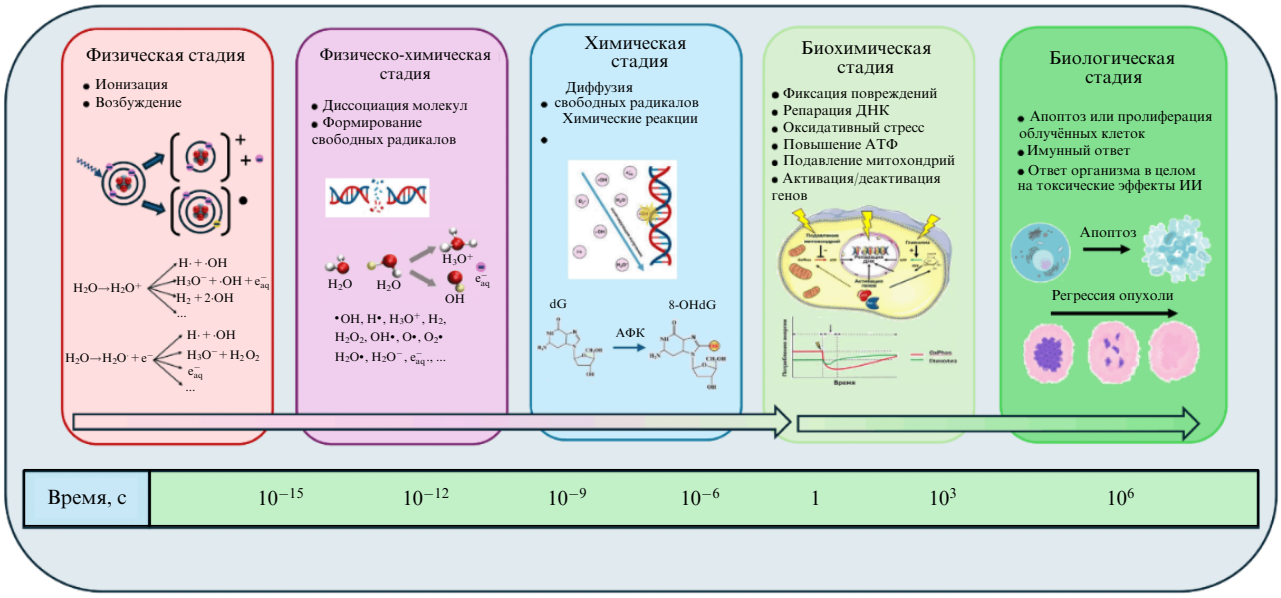


Рис. 2. Этапы повреждения клеток во времени после облучения ИИ: Физический — возникает в результате ионизации и возбуждения при взаимодействии заряженных частиц с веществом, Физико-химический — образование радиолитических продуктов, таких как свободные радикалы; Химический — гетерогенные и гомогенные реакции и диффузия внутри клетки; Биохимический — фиксация повреждений ДНК и её репарация, повреждение, нарушение функций органелл и окислительно-восстановительного баланса; Модели клеточного и тканевого ответов и отдалённых последствий.

чечные разрывы ДНК) с конкретными биологическими эффектами: остановкой клеточного цикла, активацией репарационных систем, гибелью клетки и др.

Конечным результатом вычислений с использованием вышеобозначенных компонент является количество повреждений и характеристика повреждений ДНК, которые в конечном счёте используются для определения ОБЭ. Стоит также отметить, что цепочка определения биологического ответа на повреждения ДНК и повышение уровня АФК может быть дополнена моделями, включающими процессы позднего ответа, а соответствующие биологические модели постепенно реализуются в виде программных компонент [99 – 103] для комплексных программ МК моделирования воздействия ИИ на биологические объекты. Обозначенные выше этапы повреждения клеток во времени после облучения ИИ проиллюстрированы на рис. 2.

В настоящий момент существует ряд программных продуктов, включающих МКТС и другие вышеописанные компоненты, и которые могут быть отнесены к комплексным программам, например: PARTRAC [93], RITRACKS [94], TRAX-CHEM [104], CHEMKURBUC [105], IONLYS-IRT [96], PHITS [85], Geant4\Geant4-DNA [97]. В качестве основной среды в данных МКТС используется вода, что обусловлено её обилием в клетках (70 – 80 % по весу) и её роли как источника АФК. А вероятность повреждения структур клетки определяется на основе энерговыделения, количества и вида активных радикалов в водном объёме, содержащем данную структуру, например участка ДНК, звена нити, или даже основания в зависимости от детализации геометрической модели. Прямое воздействие ИИ и АФК на биологические молекулы (их отдельные атомы) пока ещё недостаточно изучены даже на экспериментальном уровне, а МК с таким уровнем детализации для всей клетки не могут быть реализованы при текущем уровне развития вычислительной техники. Тем не менее ведутся работы по внедрению ТС для других веществ, значимых для исследований в области радиационной биофизики, например для тимина, гуанина, аденина, цитозина, триметилфосфата [106], Au, C, Al, Si, Ti, Ni, Cu, Ge, Ag, W, SiO_2 [107, 108], а также создаются универсальные модели для органических соединений [109].

2.3.2. Программные проекты в рамках Geant4-DNA. Наибольшим разнообразием используемых микроскопических физических, химических и биологических процессов обладают модели на основе Geant4-DNA [97], являющегося одновременно расширением и частью программного пакета Geant4 [90, 110], благодаря значительному числу вовлеченных учёных, поддержке со стороны крупных научных организаций, например CERN и Европейского космического агентства, и многих университетов по всему миру, а также из-за открытого программного кода и возможности создания программных моделей всеми заинтересованными исследователями. Кроме того, весь программный пакет Geant4 и официально развиваемые в рамках него модели и приложения по радиационной биофизике, проходят регулярную валидацию в рамках проекта G4-Med [111]. По этой причине описание возможностей Geant4-DNA будет представлено более подробно в сравнении с другими расчётными программами в области радиационной биофизики.

Стоит отметить, что поскольку Geant4-DNA является составной частью Geant4, то возможно выполнение мультимасштабных расчётов в рамках одной задачи с использованием как стандартных макроскопических моделей электромагнитных и ядерных взаимодействий, так и микроскопических, принимая во внимание границы их применимости. Такой подход позволяет учитывать все значимые при радиотерапии процессы и при этом предоставляет значительную экономию расчётного времени. К таким задачам, например, можно отнести расчёты

планов облучения в терапии ионами, где требуется учёт ядерных процессов, проявляющихся на макроскопических масштабах, но при этом продукты таких реакций (фрагменты или нейтроны) обладают высокой передачей энергии биологической ткани и, следовательно, высокой ОБЭ.

Как уже было сказано в рамках Geant4-DNA создано довольно большое число программных проектов, построенных с использованием микроскопических моделей взаимодействия частиц ИИ с веществом, имеющих значение для радиационной биофизики. Эти программные модули имеют открытый программный код, а заложенные в них модели и функционал самих программ описаны в литературе, что делает возможным и относительно простым построение расчётной программы под новые задачи с использованием различных комбинаций уже существующих физических, физико-химических, химических, и биологических процессов, а также геометрических моделей. Краткое описание наиболее значимых моделей для микроскопической картины облучения приведено ниже.

Физическая модель транспорта низкоэнергетических электронов. Geant4-DNA позволяет проводить моделирование трека электрона и лёгких ионов через воду и некоторые другие вещества на нанометровых масштабах. Так, транспорт электронов в них реализован типичным для Монте-Карло моделей с трековой структурой образом, а именно через дифференциальное сечение взаимодействия электронов с конденсированными средами по переданной энергии E и импульсу q, которое определяется в борновском приближении с помощью данных о комплексной диэлектрической проницаемости среды:

$$\frac{\mathrm{d}^2\sigma(E,q;T)}{\mathrm{d}E\,\mathrm{d}q} = \frac{1}{\pi\alpha_0 NTq}\,\mathrm{Im}\left[\frac{-1}{\epsilon(E,q)}\right], \qquad (18)$$

где α_0 — боровский радиус, N — плотность атомов или молекул в среде, T — кинетическая энергия частицы. Получение значений мнимой части диэлектрической проницаемости при $q > 0$ получается с помощью предположений о дисперсионных соотношениях. Реальная часть $\mathrm{Re}\,[\epsilon(E,q)]$ восстанавливается из $\mathrm{Im}\,[\epsilon(E,q)]$, представляющую собой функцию поглощения, с использованием соотношений Крамерса – Кронига. Экспериментальные измерения $\mathrm{Im}\,[\epsilon(E,0)]$ обычно охватывают область E от нескольких эВ до 100 эВ – 1 кэВ (в зависимости от вещества), в которых возможны лишь процессы ионизации и возбуждения внешних орбиталей и коллективные эффекты среды. Поэтому, значения $\mathrm{Im}\,[\epsilon(E,0)]$ при больших энергиях, связанных с процессами ионизации внутренних орбиталей, вычисляются теоретически из первых принципов. В настоящий момент экспериментальные данные фрагментарны и выполнены для многих веществ лишь в одной из фаз, например для воды лишь в состоянии льда [112]. Поэтому при определении сечения рассеяния с помощью данного подхода существуют ошибки, связанные с нелинейностями при масштабировании плотности веществ при переходе между их фазами. Кроме того, существует и модельные теоретические неопределённости, связанные с получением сечений процессов ионизации и возбуждений отдельных орбиталей. Тем не менее, построенные таким образом МКТС и, в частности, Geant4-DNA хорошо описывают данные по средней длине свободного пробега, среднему потенциалу ионизации по базам данных NIST и ICRU. В настоящий момент Geant4-DNA может моделировать трек электрона в следующих веществах: в жидкой воде, золоте [113], а также в C, Al, Si, Ti, Ni, Cu, Ge, Ag, W, SiO_2 [109]. Возможность проводить вычисления с нанометровой точностью не только в воде, но и в золоте, особенно важна в контексте исследований активно развивающегося направления бинарных технологий лучевой терапии с применением наночастиц.

Физическо-химические и химические модели. Физико-химические и химические процессы, индуцированные в биологической среде ИИ, являются одними из главных источников косвенных повреждений ДНК и биологических макромолекул. Поскольку биологическая среда в основном состоит из воды, поэтому основную роль в этих процессах играют продукты радиолиза воды, и по этой причине Geant4-DNA содержит модели формирования продуктов радиолиза воды и их поведения во времени [112].

Различие между физической и физико-химической стадиями не имеет чёткой границы, однако общепринято считать, что последняя наступает, когда энергия исходных частиц ИИ и вторичных электронов снизилась за счёт процессов возбуждения и ионизации атомов ниже ≈ 8 эВ.

Дальнейшая потеря энергии электронами в Geant4-DNA представлена следующими тремя процессами:

1. Процесс колебательного возбуждения молекул воды;
2. Процесс упругого рассеяния;
3. Процесс диссоциативного присоединения электрона к молекулам воды и продуктам её радиолиза.

Завершающим этапом является термализация всех электронов и диссоциация молекул воды с образованием активных радикалов.

Таким образом, ионизированные и возбуждённые молекулы воды, образующиеся в результате первичных и вторичных взаимодействий частиц, участвуют в процессе диссоциации воды, быстро образуя первичные продукты радиолиза воды, которые в Geant4-DNA представлены следующими формами: H_2O^+, H_3O^+, OH^-, H_2, $\bullet OH$, $H\bullet$, e^-. Кроме того, в Geant4-DNA реализован процесс диссоциативного присоединения электрона, а также процессы рекомбинации иона H_2O^+ с сольватированным электроном, который обычно происходит в областях с высокой концентрацией продуктов радиолиза вдоль треков электронов, в так называемых шпорах, имеющих поперечный размер не более нескольких нм.

Считается, что образование всех первичных продуктов радиолиза воды и сольватированных электронов завершается через 1 пс после физической стадии, и затем начинается процесс их диффузии посредством броуновской динамики и дальнейшей химической эволюции. Из-за исходного гетерогенного распределения продуктов радиолиза на микроскопическом уровне вдоль треков эти процессы невозможно описать с помощью стандартного подхода к гомогенным реакциям. В Geant4-DNA для описания эволюции шпор на химической стадии используются микроскопические модели, в которых сделано допущение, согласно которому продукты радиолиза воды являются частицами (или рассматриваются как частицы), тогда как вода (растворитель) считается континуумом, а количество реагентов, участвующих в химической стадии, должно быть намного меньше ко-

личества молекул растворителя. В настоящий момент в Geant4-DNA реализованы четыре модели подобного типа, отличающиеся детальностью описания пространственно-временной картины диффузии: модель пошагового переноса SBS (Step-by-Step), время-независимая модель IRT (Independent Reaction Time), время-независимая модель с синхронизацией IRT-syn (synchronous IRT) и гибридная мезоскопическая модель.

В модели пошагового переноса SBS частицы переносятся дискретными шагами. Процесс диффузии соответствует броуновскому движению, которое описывается уравнением Смолуховского, решение которого можно представить в следующем виде:

$$p(\mathbf{r}, \Delta t|\mathbf{r}_0) = \frac{4\pi(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^2}{(4\pi D\Delta t)^{3/2}} \exp\left(-\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^2}{4D\Delta t}\right), \qquad (19)$$

где $\mathbf{r}_0$ — начальное положение, а $\mathbf{r}$ — следующее возможное положение частицы с вероятностью $p(\mathbf{r}, \Delta t|\mathbf{r}_0)$ за интервал времени Δt, D — коэффициент диффузии. Для каждого Δt смещение частицы может быть вычислена по формулам:

$$\mathbf{r}_i(t+\Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{R}_i\sqrt{2D\Delta t}\,, \qquad (20)$$

где $\mathbf{R}_i$ — случайный вектор, компоненты которого подчиняются распределению Гаусса с нулевым средним и единичной дисперсией. Время шага диффузии для каждой частицы выбирается отдельно и динамически, таким образом, чтобы вероятность взаимодействия на конце шага была меньше 5 %, после чего либо происходит взаимодействие, либо частица продолжает диффузию.

Поскольку SBS может оказаться крайне медленной при большом количестве частиц, в Geant4-DNA имплементирована модель с независимым временем реакции. Вместо вычисления времени диффузии на основе вероятности отсутствия реакции в SBS, в модели IRT напрямую рассчитывается вероятность реакции. В модели предполагается, что реакции независимы и что диффузия реагентов от их начальных положений к месту реакции не подвержена влиянию других химических частиц или границ объёма, и вместо вычисления вероятности отсутствия реакции на каждом из шагов в модели SBS в модели IRT фактически оценивается время до реакции и, соответственно, её координата. В модели Geant4-DNA IRT-syn так же, как и в IRT, вычисляются времена реакций для всех частиц–реагентов, затем они сортируются от меньшего к большему, далее реализуется реакция с наименьшим временем и рассчитывается пространственное положение для всех других частиц–реагентов; процедура повторяется до тех пор, пока не прореагируют все частицы–реагенты.

Модели SBS, IRT и IRT-syn эффективны при малом количестве частиц, но медленны (иногда значительно) при большом их числе или на длительных временах. Для расчётов систем с большим числом частиц-реактантов и большим временем эволюции в Geant4-DNA реализована мезоскопическая (компартментная) модель, где молекулы одного типа собираются в ячейках (вокселях) и считаются равномерно перемешанными. Диффузия моделируется как переходы между соседними вокселями, а реакции происходят внутри них. Для описания системы используется уравнение RDME (Reaction-Diffusion Master Equation)[114]. Поскольку сразу после облучения распределение неравномерно, модель не подходит для первых наносекунд. Поэтому в гибридной модели SBS-RDME химическая стадия делится на три этапа: микроскопический (рассматривается система с отдельными частицами-реактантами и временем эволюции до 5 нс), затем мезоскопический (сетка с переменным размером ячеек) и, наконец, гомогенный, где действует уравнение химической кинетики. Это позволяет моделировать процессы продолжительностью вплоть до нескольких секунд и в объёмах значительно больших, чем средняя человеческая клетка.

В Geant4-DNA существуют дополнительные возможности химического модуля, позволяющие учитывать pH среды и уровень кислорода, а также принимать во внимание процессы взаимодействия молекул-скавенджеров с продуктами радиолиза. Модель, учитывающая влияние pH и содержание O_2 может использоваться при определении уровней биологически значимых H_2O_2, $H_2O\bullet$, O_2^- на масштабах времён от мкс до мс, что необходимо при исследовании флэш-терапии [115]. Учёт процессов взаимодействия скавенджеров с АФК позволяет проводить более точные оценки косвенных повреждений и окислительно-восстановительных процессов.

Геометрические и биохимические модели. Существует множество путей гибели клеток под действием ИИ, не все из которых хорошо изучены, однако наиболее летальными и понятными являются ранние повреждения ДНК, вызванные прямыми разрушениями её структуры в процессах ионизации или возбуждения её атомов, что приводит к диссоциации в месте взаимодействия, или химическим воздействием продуктами радиолиза, среди которых наибольшую роль играет гидроксильный радикал. В рамках Geant4-DNA созданы геометрические модели клеток и ДНК, позволяющие оценить количество и характер последних, а также предпринята попытка реализовать модель репарации. На настоящий момент (в версии Geant4 11.4) наиболее проработанным и комплексным проектом по исследованию повреждений ДНК под действием ИИ является molecularDNA[116]. В нём созданы несколько геометрических моделей клеток и ДНК, построена вся последовательность процессов, лежащих в основе радиотерапии, — от фундаментальных физических взаимодействий до фактически биологического ответа. Ниже кратко опишем геометрические характеристики базовой модели человеческой клетки и дадим значения ключевых параметров модели повреждения ДНК под действием ИИ.

Базовая модель человеческой клетки (рис. 3), представляет собой параметризованный эллипс, аппроксими-

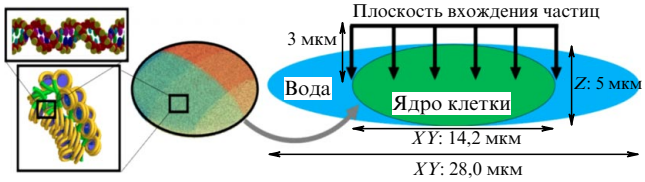


Рис. 3. Геометрия базовой модели человеческой клетки в проекте molecularDNA [116] на разных масштабах: структура ДНК (слева), укладка хроматина в ядре (в центре), структура клетки (справа). ДНК представляет собой двухнитевую цепочку нуклеотидов (сверху слева), обвивающую гистоны (фиолетовые кружки на рисунке снизу слева) и составляющую таким образом нуклеосомы. Хроматин, состоящий из нуклоусом, уложен в ядре клетки на основе фрактала в виде кривой Гильберта. Клетка представляет собой эллипсоид, заполненный водой, в центре которого размещено эллипсоидное ядро (выделено зелёным цветом).

рующий основной её объём, с эллиптическим ядром (с полуосями 7,1 мкм × 2,5 мкм × 7,1 мкм), заполненный непрерывной цепью хроматина (включающего ДНК и гистоны) на основе фрактала в виде кривой Гильберта, состоящей из прямых и изогнутых участков. Непрерывная структура цепи ДНК имеет длину приблизительно 6,4 млрд *пар оснований* (п.о.), что соответствует реальной человеческой клетке. Такая конфигурация приводит к эффективной плотности ядра $\approx 0{,}15$ п.о. нм^3. Для возникновения прямого повреждения ДНК энергия (E_{nct}), выделенная во время физического взаимодействия, должна находиться в пределах 3,5 Å от основания ДНК. Это расстояние соответствует радиусу нуклеотидных молекул и учитывает эффект переноса заряда в гидратной оболочке. Вероятность возникновения прямого повреждения ДНК линейно нарастает в диапазоне E_{nct} от 5 эВ до 37,5 эВ от 0 до 100 % . Вероятность разрывов цепей ДНК гидроксильными радикалами при нахождении в гидратной оболочке нуклеотида была установлена в 40 %, при этом максимальное время их диффузии установлено в 5 нс с момента рождения (что в среднем соответствует 9 нм). Гистоны рассматриваются как идеальные акцепторы свободных радикалов, что означает уничтожение свободных радикалов, попадающих в область гистонов. Стоит обратить внимание на то, что в molecularDNA используется недавно внедренная химическая модель IRT-sync, что позволяет выполнять детальные расчёты повреждений ДНК, на уровне отдельных нуклеотидов, учитывая процессы, происходящие во всем объёме клетки, на порядок быстрее, чем при пошаговом подходе.

Результаты моделирования могут быть проанализированы не только для расчёта количества одноцепочечных разрывов (SSB), двуцепочечных разрывов (DSB), сложных повреждений и фрагментов ДНК, но и для изучения раннего ответа на повреждение ДНК с учётом кинетики повреждений на основе конкретных моделей (NHEJ, HR, SSA, Alt-NHEJ) [44 – 46]. Поскольку результаты моделирования повреждений в molecularDNA могут быть сохранены в универсальном формате SSD [117], то они могут далее использоваться для сравнения с экспериментальными данными и *in silico* расчётами в других программных моделях, например Medras [118] и NanOx [119]. Кроме того, такие данные могут служить как основа для *in silico* расчётов отклика клеток и тканей на ИИ с помощью биологических моделей, созданных независимо и вне пакета моделирования Geant4.

Ещё одним новым достижением на пути к более реалистичным расчётам является надстройка complexDNA [120], в которой модель человеческой клетки явным образом включает геометрию всех 23 пар хромосом. Моделирование с использованием хромосомной модели выявило минимальные и теоретически ожидаемые расхождения в выходе повреждений ДНК и распределении фрагментов по размерам в сравнении со стандартной моделью человеческой клетки в molecularDNA.

Получаемая в результате моделирования комплексная оценка повреждений ДНК может быть использована при определении ОБЭ конкретного вида ИИ, включая комбинированные подходы, и последующей оптимизации протоколов радиотерапии, и, таким образом, применяться в клинической практике для планирования лучевой терапии.

2.4. Моделирование механизмов радиосенсибилизации в бинарных технологиях лучевой терапии с использованием наночастиц

Современные технологии лучевой терапии достигли значительных успехов благодаря использованию сложного оборудования, позволяющего достигать высокой конформности облучения опухоли, что особенно явно проявляется в технологиях терапии адронными пучками [121]. Однако, поглощённая доза в смежных здоровых тканях остается значимой величиной, что накладывает ограничения на план облучения в случае прохождения радиационных полей через критически важные органы. Данный факт не позволяет в достаточной мере использовать все преимущества адронной терапии. Как отмечалось во Введении, одним из способов решения проблемы, обеспечивающим увеличение градиента поглощённой дозы между целевой областью и окружающими здоровыми тканями, является развитие метода бинарных технологий лучевой терапии с использованием радиосенсибилизаторов. Активный поиск расширения "терапевтического интервала", т.е. увеличение разницы в радиочувствительности между опухолью и нормальными тканями за счёт использования различных радиосенсибилизирующих веществ, которые могут целенаправленно усилить повреждение именно опухолевых клеток без повышения общей дозы, был начат с 1960-х гг. [122]. Такие вещества либо специально вводят в организм, либо они естественным образом накапливаются в ткани опухоли. Одни усиливают прямое повреждение ДНК излучением, другие подавляют системы репарации ДНК в опухолевых клетках, третьи меняют микроокружение опухоли, влияющее на радиочувствительность.

Ключевую роль в бинарных технологиях лучевой терапии играют наночастицы размером от нескольких нанометров до примерно 100 нм. Такие НЧ, как правило, обладают повышенной способностью проникать через кровеносные сосуды в окружающие ткани и демонстрируют высокую степень поглощения клетками [123]. Среди таких НЧ наиболее широко изучены золотые наночастицы (ЗНЧ) благодаря высокой биосовместимости, относительной простоте приготовления и функционализации, уникальным физико-химическим свойствам, обеспечивающим широкий спектр применения [25, 124].

Несмотря на значительный прогресс в создании НЧ и исследовании их свойств, а также широкий спектр экспериментальных подтверждений значительного увеличения терапевтической эффективности бинарных форм лучевой терапии (см., например, [22 – 26]), их применение в клинической практике в качестве радиосенсибилизаторов представлено единичными случаями [31, 125]. Так, междисциплинарным творческим коллективом ФИАН, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии МЗ РФ, НИЯУ МИФИ, НИЦ "Курчатовский институт" – ИФВЭ, ИБХ РАН ведутся активные исследования радиосенсибилизации в бинарных технологиях протонной терапии с использованием широкого спектра перспективных наночастиц и адресных наносистем на их основе (проект "Развитие научно-технологической инфраструктуры и комбинированных технологий адронной терапии и ядерной наномедицины на базе ускорительных комплексов отечественного производства", Соглашение с Министерством науки и высшего образования РФ в рамках ФНТП развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструк-

туры на период до 2030 г. и последующую перспективу). Получены многообещающие результаты повышения терапевтической эффективности, однако их перевод в клинические протоколы требует выявления всех механизмов, ответственных за повышение терапевтической эффективности.

Одним из главных ограничивающих факторов является недостаточное понимание вкладов физических, физико-химических, и связанных с ними биологических процессов повышения радиочувствительности и, как следствие, невозможность объяснения в полной мере экспериментальных данных и разработки систем планирования бинарных форм лучевой терапии.

В последнее время предпринимаются последовательные шаги, позволяющие количественно оценить соответствующие процессы методами Монте-Карло с использованием различных физических моделей и допущений [28, 126 – 130]. Было показано, что усиление эквивалентной дозы в бинарных терапиях не может быть объяснено увеличением поглощённой дозы. Так, в [28] с помощью МК расчётов в среде Geant4-DNA были получены коэффициенты усиления пространственного распределения поглощённой дозы в окрестности сферических ЗНЧ в зависимости от их размера (10 нм, 20 нм, 40 нм и 80 нм) и типа ИИ (рентгеновское излучение и протонный пучок). Пример коэффициента усиления дозы вокруг ЗНЧ диаметром $D = 20$ нм в зависимости от расстояния от её центра продемонстрирован на рис. 4а. Было показано, что значительное усиление дозы в окрестности ЗНЧ (до нескольких десятков на поверхности ЗНЧ), а также наибольшие размеры зоны усиления (от десятков до сотен нм в зависимости от размера НЧ) получаются для киловольтного рентгеновского облучения. В разы меньшие размеры зоны усиления и на порядок меньшие факторы получаются для фотонного излучения мегавольтного диапазона, а для протонного поля усиление поглощённой дозы в 2 – 3 раза наблюдается только в пределах 5 нм от поверхности НЧ. Также получено, что при реалистичной для терапии концентрации ЗНЧ в 10 мг л$^{-1}$ дополнительная добавка к средней (нелокальной) дозе составляет всего 10^{-4} для рентгеновского излучения, 10^{-5} — для фотонного поля мегавольтного диапазона и пренебрежима мала для протонного поля. Это означает, что макроскопические коэффициенты усиления при реальных терапевтических концентрациях наночастиц оказываются довольно низкими для всех сценариев радиотерапии. Наблюдаемые эффекты радиосенсибилизации могут быть связаны со значительным локальным (на масштабах до 100 нм) усилением поглощённой дозы при облучении рентгеновским излучением и радиационно-индуцированными физико-химическими свойствами НЧ, а также дополнительным синергетическим биохимическим действием [28, 129, 130].

В настоящее время широко обсуждается усиление радиационно-индуцированных каталитических свойств в присутствии НЧ, способствующих повышенному уровню АФК, что приводит к окислительному стрессу и нарушению метаболизма [131]. В [129] предложена цепочка физико-химических и биологических процессов, связанных с высвобождением положительных ионов золота из НЧ, приводящих к значительному снижению производства аденозинтрифосфата, изменению внутриклеточного pH, и последующему подрыву механизмов репарации повреждений ДНК, вызванных ИИ. Современные концепции рассматривают токсическое действие радиационно-индуцированных электростатических полей около НЧ [129, 132]. Экспериментально установлено, что положительно заряженные НЧ обладают повышенной проницаемостью через клеточные мембраны, а также оказывают большее цитотоксическое действие по сравнению с НЧ с отрицательными и нейтральными поверхностными зарядами [133 – 138].

Предположение о возможности приобретения НЧ положительного заряда, значимого для биологических процессов, вследствие воздействия ИИ может быть верифицировано с помощью численного моделирования. В [139] с помощью МК расчётов в среде Geant4-DNA было показано, что при взаимодействии с γ-излучением медицинских источников на базе рентгеновских трубок и линейных ускорителей до 10 % ЗНЧ могут значительно изменять свой заряд (рис. 4б) и, соответственно, поверхностный потенциал в среднем на несколько сотен мВ, а для отдельных ЗНЧ в разы выше. Таким образом, даже типично анионные ЗНЧ могут на некоторое время перезарядиться до значительных положительных значений, сравнимых или превосходящих по модулю потенциалы биологических макромолекул, и, поэтому, оказать сильное влияние на работу клетки. А принимая во внимание, что такое сильное изменение поверхностного потенциала НЧ сопровождается очень значительным ло-

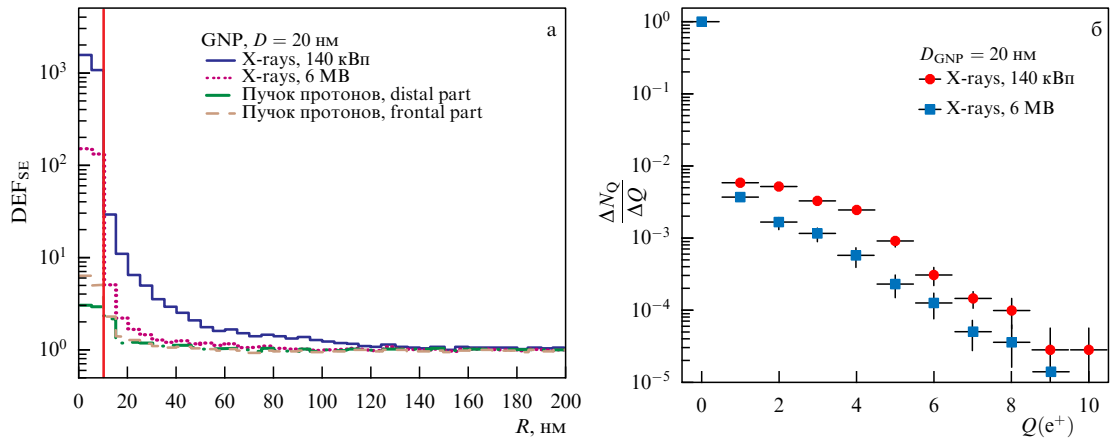


Рис. 4. Коэффициент усиления поглощённой дозы вокруг ЗНЧ (а) [28, 130] в зависимости от расстояния от её центра и получаемого заряда, выраженного в элементарном заряде позитрона (б) [139].

кальным усилением дозы, которое, как показано, может доходить до 10^2 у поверхности НЧ, можно предположить, что вокруг НЧ будут возникать очень сильные локальные разрушения и изменения структуры биологических макромолекул и клеточных структур, что в свою очередь запускает механизмы клеточной гибели. Стоит отметить, что близкие по физической и физико-биологической сути эксперименты, в которых НЧ TiO_2 были облучены ультрафиолетом, показали, что НЧ изменяют свой заряд и значительно усиливают свою цитотоксичность [140, 141].

Таким образом, Монте-Карло расчёты на микро- и наномасштабах вносят определяющий вклад в понимание механизмов радиосенсибилизации, позволяя количественно разделить вклад физического усиления поглощённой дозы, радиационно-индуцированных электростатических эффектов и генерации активных форм кислорода. Показано, что макроскопическое усиление дозы при клинически значимых концентрациях наночастиц не может объяснить наблюдаемое повышение эффективности бинарной терапии, что смещает фокус исследований в сторону локальных биофизических процессов на субклеточном и молекулярном уровнях и физико-химических модификаций самих наночастиц. Перспективы развития данного направления связаны с интеграцией в МК-коды моделей химической кинетики на длительных временах, электростатических взаимодействий наночастиц с биомакромолекулами, учётом распределения НЧ в клетке, а также процессов, связанных с микроокружением опухоли. Включение этих механизмов в единую вычислительную платформу позволит в будущем перейти от качественного объяснения радиосенсибилизирующего эффекта к количественному прогнозированию отклика клеток *in silico* и созданию систем планирования бинарных модальностей лучевой терапии.

3. Математические модели клеточной гибели в системах планирования лучевой терапии

Современные системы планирования лучевой терапии (СПЛТ) позволяют достичь максимальной конформности облучения опухоли, по возможности минимизируя повреждение здоровых тканей. Для достижение этих целей используются сложные математические алгоритмы оптимизации параметров системы доставки ИИ в зону опухоли. Следует отметить, что вследствие нелинейности зависимости биологического воздействия радиации от поглощённой дозы для различных тканей, описанного в разделе 2.1, встаёт вопрос учёта эквивалентной дозы при оптимизации процесса лучевой терапии. Однако, в системах планирования радиотерапии γ-квантами с фиксированной фракцией в 2 Гр оптимизация, как правило, производится с учётом физической поглощённой дозы. Так, в одной из самых используемых СПЛТ программ "Varian Eclipse" оптимизация режима облучения реализуется с учётом именно физической дозы в тканях. Учёт же биологических эффектов производится за счёт параметра неоднородности в алгоритме вычисления обобщённой эквивалентной однородной дозы (ОЭОД) [142 – 144]. Последнее связано с тем, что ЛПЭ и, соответственно, ОБЭ излучения γ-квантов с заданным энергетическим спектром практически не меняется по глубине. Таким образом, ОБЭ пучка с большой точностью можно считать постоянным и оптимизировать терапию с учётом допустимых ОЭОД в органах риска (ОР). Однако даже в терапии γ-квантами существуют системы планирования, которые используют биологические модели для вычисления биологической дозы и возможности проводить оптимизацию терапии, например СПЛТ "RayStation" [145].

В случае терапии протонами и тем более ионами ситуация сильно отличается от терапии фотонами. Как отмечалось выше, ЛПЭ протонов и ионов значительно изменяется вдоль трека частиц, достигая максимальных значений на конечных участках траектории. Это приводит к неоднородному распределению доз в элементарных объёмах, а относительная биологическая эффективность в терапии частицами не является постоянной величиной и нелинейным образом зависит от дозы. Распределение дозы при облучении протонами и ионами крайне неоднородно как по глубине из-за зависимости поглощённой дозы от энергии частицы (пик Брэгга), так и в поперечном направлении вследствие того, что энерговыделение сосредоточено вдоль треков заряженных частиц.

На рисунке 5 [146] проиллюстрировано различие в пространственном распределении поглощённой дозы в области с линейным масштабом порядка размера клетки при облучении ионами и γ-квантами соответственно. Как можно видеть из рисунка значение микроскопической дозы на нанометровом масштабе при одинаковых значениях макроскопической дозы в терапии ионами углерода может превышать локальную дозу на тех же масштабах при облучении γ-квантами в десятки тысяч раз. По этой причине, принимая во внимание нелинейную зависимость выживаемости от дозы, большая часть систем планирования протонной и ионной радиотерапии включают в себя оптимизацию с учётом биологической дозы. Важно отметить, что биологические модели клеточной гибели учитывают воздействие радиации на отдельные клетки тканей. При этом и органы человеческого тела и злокачественные опухоли представляют собой не простую совокупность клеток, из которых они состоят, а например, включают в себя строму и систему сосудов, которые также подвергаются воздействию радиации, что, соответственно, влияет на выживаемость органа или опухоли при облучении [147]. Известно, что различные органы по разному реагируют на радиацию, что определяется их структурой. В органах с параллельной структурой (parallel organs), таких как, например, лёгкие, поражение отдельных участков не сказывается на функционирование остальных частей органа, тогда как в так называемых последовательных органах (serial organs), например, спинном мозге или глазном нерве, поражение отдельного участка может оказаться критическим для всего органа. Частично эту особенность реакции различных органов риска на радиационное воздействие можно учесть, используя упомянутую выше ОЭОД. Важна также роль опухолевого микроокружения. В последние 15 лет при лечении рака применяются антиангиогенные препараты, блокирующие образование новых сосудов в окрестности опухоли. Математическая модель воздействия блокирования опухолевой неоваскуляризации на рост злокачественных образований рассматривается в [148]. Кроме того, существует значительное количество исследований, демонстрирующих значимость иммунного ответа при облучении организма радиацией [149, 150]. Однако эффекты такого рода все ещё не учитываются при планировании лучевой терапии [151].

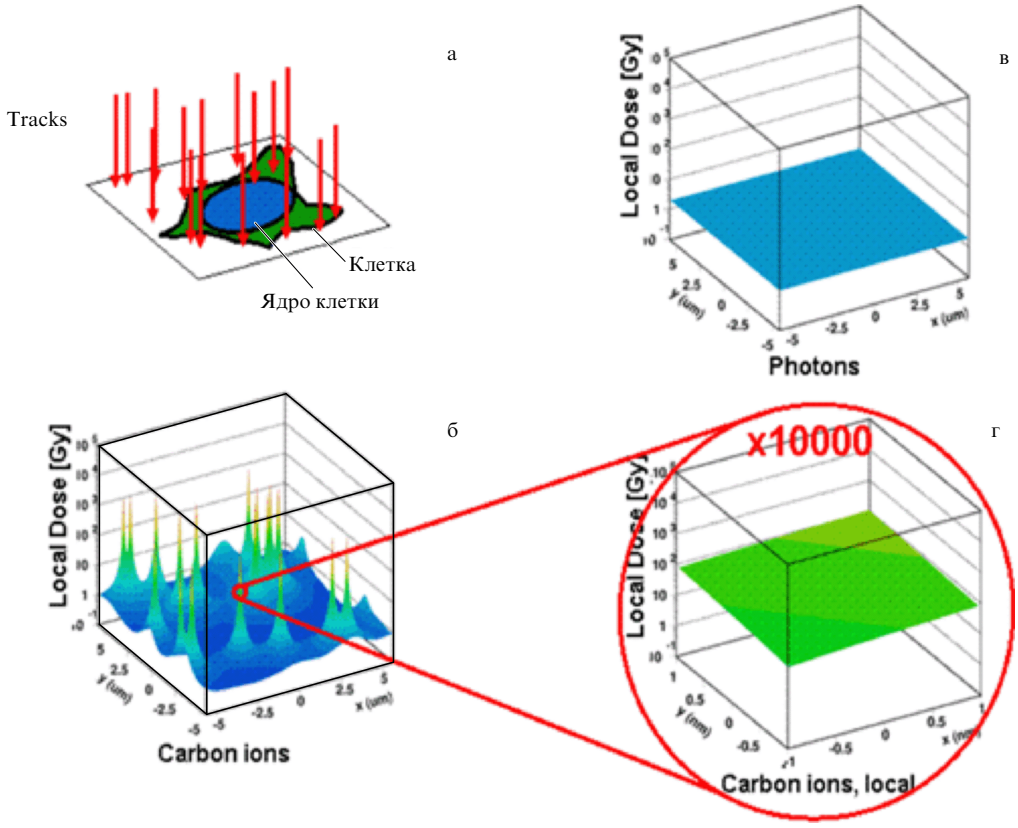


Рис. 5. Сравнение микроскопического распределения дозы при облучении клетки γ-квантами и ионами углерода при одинаковой макроскопической дозе в 2 Гр [146]: (а) Треки проходящих сквозь клетку ионов углерода. (б) Соответствующее двухмерное пространственное распределение дозы в плоскости поперечной к плоскости пучка. (в) Локальное распределение дозы при облучении γ-квантами. (г) Локальное распределение дозы на масштабе нм при облучении ионами.

Биологическая доза в системах планирования. *Обобщённая эквивалентная однородная доза.* ОЭОД представляет собой простую параметризацию, которая позволяет учитывать неоднородность в распределении дозы по объёму, как в опухолевых, так и в здоровых тканях [143]:

$$\mathrm{gEUD}(D) = \left(\sum_i v_i (D_i)^a \right)^{1/a} \qquad (21)$$

здесь v_i — относительный объём вокселя i, D_i — поглощённая доза в вокселе i и наконец, зависящий от типа ткани "биологический" параметр a определяет степень реакции органа на неоднородность облучения. Легко заметить, что:

$$\mathrm{gEUD}(D) = \begin{cases} D_{\max}, & a \to \infty \\ D_{\min}, & a \to -\infty \\ \langle D \rangle, & a = 1 \end{cases}. \qquad (22)$$

Параметр a полагается положительным для здоровых тканей и отрицательным для опухолей. Тем самым учитывается, что опухолевые ткани, как правило, более подвержены поражающему действию радиации и есть возможность учесть эффект локальной дозы для последовательных органов.

Несмотря на то, что ОЭОД не базируется на механистических моделях клеточной гибели, формула (21) часто используется в системах планирования лучевой терапии. Даже в терапии ионами рассматривается возможность совмещения концепции ОЭОД с биологическими моделями для учёта объёмных эффектов [144].

Биологическая эффективная доза (БЭД). Задача оценки повреждений злокачественных опухолей, а также окружающих их здоровых тканей имеет ключевое значение в клинических применениях пучков ИИ. Причём нелинейная зависимость логарифма выживаемости от радиационной дозы с хорошей точностью описывается линейно-квадратичной моделью, а параметры, α и β существенно зависят от типа клеток (см. раздел 2.1). Быстро делящиеся клетки (как, например, клетки кожи или слизистой) характеризуются большими значениями отношения α/β (порядка 7 – 10 Гр) и быстрее реагируют на радиационное воздействие, тогда как клетки наиболее важных органов человеческого организма (например, лёгких, сердца, или почек) характеризуются меньшими значениями отношения α/β порядка 3 – 5 Гр [152].

Таким образом, биологическая доза, получаемая различными клетками, не равна физической дозе. В связи с этим уже в первых работах по клиническим применениям начали использовать то, что быстро делящиеся раковые клетки имеют большие значения отношения α/β. Тогда фракционирование общей дозы повышает эффективность терапии [152]. Действительно, определив логарифм выживаемости через $E(d)$ и используя линейно-квадратичную модель, легко видеть, что при облучении n независимыми фракциями с дозой d в каждой и общей поглощённой дозе D:

$$E(d) = -\ln\left(S(d)\right) = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \qquad (23)$$

Несмотря на то, что все типы клеток при фракционировании получают меньшую эффективную дозу по сравнению со случаем, когда вся доза получена единоразово, для клеток с малым отношением α/β этот эффект особенно силен. В радиотерапии часто используется величина, называемая *биологической эффективной дозой* [153]:

$$\mathrm{BED} = \frac{E(d)}{\alpha} = D\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \tag{24}$$

Вышеприведённое выражение для БЭД применимо в случае, когда доза во фракции доставляется мгновенно. В случае же, когда доза доставляется в течение некоторого времени, то, как показно в разделе 2.2, квадратичная зависимость связана с взаимодействием сублетальных повреждений, которые легко репарируются, поэтому можно ввести поправку и выражение для БЭД модифицируется с учётом коэффициента пролонгирования дозы [154]. При длительной терапии значения выживаемости также зависят от репопуляции клеток опухоли между фракциями и в выражение для БЭД вносятся дополнительные поправки [155]. Концепция БЭД широко применяется в терапии γ-квантами и протонами.

Модель локальных эффектов (МЛЭ) для терапии ионами. Вследствие больших значений градиентов в распределении дозы в области интереса при облучении частицами, особенно ионами, как в продольном, так и в поперечном направлении, необходимо учитывать локальное распределение дозы. Одним из методов такого учёта является метод локальных эффектов, предложенный в [156, 157] и развитый в дальнейшем в [158 – 161].

Основное предположение, используемое при построении МЛЭ, — гипотеза о локальной дозе, согласно которой одинаковая локальная доза приводит к одинаковому биологическому эффекту вне зависимости от типа излучения. Таким образом, зная микроскопическое пространственное распределение дозы в клеточном ядре при облучении ионами можно пересчитать биологическую дозу используя большое количество экспериментальных данных о зависимости клеточной гибели от дозы при облучении клеток γ-квантами.

Действительно, пусть $d(x, y, z)$ распределение локальных доз в клеточном ядре при облучении ионами. Среднее число летальных поражений в ядре $\langle N_\mathrm{I}\rangle$ согласно гипотезе о локальной дозе задаётся формулой:

$$\langle N_\mathrm{I}\rangle = \int_{V_n} \mathrm{d}V\, \frac{-\ln S_\mathrm{X}\big(d(x,y,z)\big)}{V_n}, \tag{25}$$

где V_n — объём клеточного ядра; $S_\mathrm{X}(D)$ — выживаемость клеток при облучении γ-квантами дозой D; $\mathrm{d}V = \mathrm{d}x\,\mathrm{d}y\,\mathrm{d}z$ — элемент объёма. В вычислениях также учитывается эффект насыщения при больших дозах путём перехода к линейной зависимости вместо линейно-квадратичной при значениях дозы больше пороговой D_t в выражении для $S_\mathrm{X}(D)$.

Разумеется, полное интегрирование в уравнении (25) слишком затратно для использования в системах планирования. В связи с чем используются приближения [162, 163]. Несмотря на то, что подход, основанный на гипотезе о локальной дозе, даёт неплохое соответствие с экспериментальными кривыми в области расширенного пика Брэгга в пучках ионов углерода и ошибка не превышает 10 – 20 %, было показано, что имеются значительные систематические расхождения при высоких энергиях частиц углерода (и соответственно, меньших значений ЛПЭ) и в вычислениях с пучками лёгких частиц при расчётах с параметрами, использованными для планирования терапии с ядрами углерода. По этой причине модель локальных эффектов многократно дорабатывалась для более точного учёта картины распределения двойных разрывов ДНК при облучении различными типами излучения (см. более подробно [146] и представленные в статье ссылки). Модель локальных эффектов на сегодня используется в системе планирования TRiP (TReatment Planning for Particles) [164, 165].

Модель РМРФ в СПЛТ. Математический формализм модели репараций и мисрепараций с фиксацией представлен в разделе 2.2.5. Из уравнений (13) следует, что величины, зависящие от качества излучения в РМРФ: f_R, доля ДНР, которые потенциально могут быть репарированы, и два параметра, зависящие от качества излучения, — Σ, число двухчастичных разрывов на клетку на единицу дозы, и физический микродозиметрический параметр $\bar{z}_\mathrm{F}$. В приложениях часто f_R полагается близкой к 1. Σ сильно зависит от типа излучения, однако практически не зависит от типа клеток и микроокружения. $\bar{z}_\mathrm{F}$ представляет собой удельную ионизацию при прохождении одной частицы в ядре. Он хорошо определён и может быть получен как экспериментально, так и с использованием метода Монте-Карло. В предположении сферического ядра, состоящего из воды, прямолинейной траектории частиц пучка, случайным образом пересекающих сферический объём и непрерывных, не изменяющихся на масштабе размеров клеточного ядра потерь энергии, $\bar{z}_\mathrm{F}$ может быть выражен через линейную передачу энергии по формуле [166]:

$$\bar{z}_\mathrm{F} = 0{,}204\,\frac{l}{d^2} \tag{26}$$

здесь, l — ЛПЭ, d — диаметр клеточного ядра. Коэффициент 0,204 связан с усреднением по длинам хорд при случайном прохождении частиц сквозь сферический объём. Следует отметить, что вышеприведённые условия могут нарушаться для частиц с низкой энергией, но и в этом случае $\bar{z}_\mathrm{F}$ можно определить с помощью моделирования методом Монте-Карло.

Если параметры РМРФ α_X, β_X, Σ_X, $\bar{z}_\mathrm{FX}$ известны для одного референсного типа излучения (как правило, излучение γ-квантов), то несложно выразить α и β данного типа излучения через референсные значения:

$$\begin{aligned}\alpha &= \alpha_\mathrm{X}\,\frac{\Sigma}{\Sigma_\mathrm{X}}\left(1 + \frac{2}{R\Sigma_\mathrm{X}}\left(\Sigma\bar{z}_\mathrm{F} - \Sigma_\mathrm{X}\bar{z}_\mathrm{FX}\right)\right)\\ \beta &= \beta_\mathrm{X}\left(\frac{\Sigma}{\Sigma_\mathrm{X}}\right)^2,\end{aligned} \tag{27}$$

где $R = \alpha_\mathrm{X}/\beta_\mathrm{X}$. Таким образом удаётся избавиться от биологических параметров κ, λ, γ и θ (зависимость от этих величин имплицитно вшита в зависимость от R). И α, β выражаются через отношение Σ/Σ_X.

Таким образом, на практике получить биологическую дозу при проведении оптимизации в системе планирования можно, имея базу табличных значений $\mathrm{RBE}_\mathrm{DSB} \equiv \Sigma/\Sigma_\mathrm{X}$ для различных частиц и энергий, проходящих через заданных элементарный объём [166]. Таблица $\mathrm{RBE}_\mathrm{DSB}$ составляется с помощью Монте-Карло-

моделирования [167]. Для численных расчётов авторы [168] использовали программный код для вычислений методом Монте-Карло MCDS.

МКМ и СМКМ в СПЛТ. Математический формализм МКМ и её расширений был изложен в разделе 2.2.6. В оригинальной версии МКМ коэффициент β [169, 170] не зависит от качества излучения. Зависящей от типа излучения величиной является только линейная часть ЛКМ. Это приближение часто оказывается разумным, хотя во многих экспериментах было показано нарушение инвариантности β. В современных приложениях все чаще используется модель СМКМ, в которой появляется дополнительная зависимость от типа излучения. На сегодняшний день в приложениях часто пренебрегают сатурационным членом в выражении для z_{D}, т.е. используется модель СМКМ, а не ДСМКМ.

Для упрощения выражения для выживаемости клеток при терапии пучками ионов [171, 172] также производится разложение экспоненты в подынтегральном выражении вокруг значения $z = D$ до второго порядка включительно. Тогда после сокращений, выражение для выживаемости принимает вид:

$$S(D) = \exp\left(-\alpha_{\mathrm{MKM}} D - \beta_{\mathrm{MKM}} D^2\right) \times \left[1 + \left(-\beta_{\mathrm{MKM}} + \frac{1}{2}\left(\alpha_{\mathrm{MKM}} + 2\beta_{\mathrm{MKM}} D^2\right)\right) D z_{\mathrm{N,D}}\right]. \quad (28)$$

Используя известные данные для облучения клеток γ-квантами, можно получить α и β в МКМ. Далее, производится определение микродозиметрических параметров z_{D}, z_{D}^{*} (в случае, когда учитывается эффект насыщения), $z_{\mathrm{N,D}}$ для каждого из сканирующих карандашных ионных пучков [172], что позволяет получить для каждого из них биологическую дозу [173]. Помимо терапии ионами (Д)СМКМ также находит применение в системах планирования бор-нейтрон захватной терапиии [82] и радионуклидной терапии [173].

4. Заключение

Математическое моделирование воздействия ионизирующего излучения на клеточные структуры живой ткани представляет собой активно развивающуюся междисциплинарную область, находящуюся на стыке ядерной физики, радиационной химии и биологии, нанотехнологий, вычислительной математики и клинической медицины. За прошедшие десятилетия произошла эволюция моделей от простых аналитических феноменологических описаний формата "доза – ответ" к сложным механистическим Монте-Карло подходам с трековой структурой. Это отражает современный уровень понимания механизмов воздействия ионизирующего излучения на живые ткани: биологический эффект радиационного воздействия определяется не только макроскопической поглощённой дозой, но и её микроскопическим распределением на масштабах от микрометров до нанометров, а также соответствующими радиационно-индуцированными физико-химическим процессами.

Ключевым результатом развития этой области является переход от универсальных, но ограниченных моделей (одноцелевая, многоцелевая, линейно-квадратичная) к более физически обоснованным кинетическим моделям (РМР, ЛПЛ, РМРФ) и микродозиметрическим подходам (МКМ, СМКМ), учитывающим динамику образования и репарации двуцепочечных разрывов ДНК, а также стохастический характер радиационно-индуцированных повреждений. Эти модели, несмотря на сохраняющиеся неопределённости параметров, уже нашли практическое применение в системах планирования лучевой терапии, особенно в планировании адронной терапии, где наличие изменения относительной биологической эффективности вдоль траектории частиц требует биологически-оптимизированного подхода к распределению дозы.

Особо следует отметить прогресс в области Монте-Карло-моделирования с трековой структурой, реализованный в рамках программного пакета Geant4-DNA, который позволяет проследить всю цепочку событий — от первичного физического воздействия ионизирующих частиц до образования активных форм кислорода и повреждения молекулы ДНК на нанометровом масштабе. Появление детализированных геометрических моделей клеток, включая хромосомную архитектуру, а также моделей физико-химических и химических стадий радиолиза воды, открывает возможности для *in silico* предсказания радиочувствительности клеток без привязки к эмпирическим кривым выживаемости. Это направление является перспективным для создания персонализированных систем планирования радиотерапии, учитывающих индивидуальные особенности пациента.

Таким образом, математическое моделирование в радиационной биофизике прошло путь от описательных статистических подходов к конструктивным инструментам, способным предсказывать биологический ответ на клеточном уровне. Дальнейшее развитие этой области будет определяться, с одной стороны, ростом вычислительных мощностей, позволяющих выполнять масштабное моделирование с атомистической детализацией, а с другой — интеграцией экспериментальных данных на всех уровнях организации живой материи: от молекулярного до тканевого и органного.

В обзоре представлены современные экспериментальные исследования механизмов, включенных в клеточный отклик на воздействие ионизирующего излучения, в том числе в технологиях бинарных форм лучевой терапии с использованием наночастиц. Фотон-захватные бинарные технологии и бинарные формы протонной терапии не только расширяют терапевтический интервал, но показывают многообразие механизмов клеточной гибели в присутствии наночастиц. Перевод бинарных форм адронной терапии в клиническую практику крайне актуален в связи с расширением применения адронных технологий в мире и РФ для лечения широкого спектра нозологий онкологических заболеваний, и невозможен без дальнейшего развития и валидации математических моделей, описывающих сложные физико-химические и биофизические механизмы усиления их эффективности в присутствии наночастиц. Экспериментально установленная роль локальных электростатических эффектов, радиационно-индуцированных каталитических свойств наночастиц и их влияния на производство активных форм кислорода, а также на целостность клеточных мембран требует разработки комплексных моделей, объединяющих электродинамику, радиационную химию и молекулярную биологию. Включение этих механизмов в расчётные схемы и разработка на их основе систем планирования бинарных форм адронной терапии представляет собой цель будущих исследований.

Создание унифицированных вычислительных платформ, способных связать физическую картину воздействия ионизирующего излучения с биологическим откликом, позволит не только оптимизировать существующие системы планирования радиотерапии онкологических заболеваний, но и создавать базовые модели новых стратегий лучевой терапии, включая реализуемые в выше обозначенном проекте подходы с применением различных типов ионизирующего излучения (протоны – ионы, протоны – нейтроны), а также комбинированные технологии с использованием адронных частиц в сочетании с адресными рекомбинантными иммунотоксинами и ряд других. Системный подход, объединяющий физику, химию и биологию в едином вычислительном пространстве, является ключом к повышению терапевтической эффективности лечения онкологических заболеваний.

Таким образом, разработка и внедрение универсальных вычислительных платформ для масштабного моделирования радиационного воздействия становятся не только фундаментальной научной задачей, но и насущной практической необходимостью для реализации полного потенциала современных радиотерапевтических комплексов России и обеспечения доступности перспективных технологий лучевой терапии.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения № 075-15-2025-453 от 30.05.2025.

Список литературы

1. Анисимов В Н *Молекулярные и физиологические механизмы старения* (СПб.: Наука, 2003)
2. Щеглов А И и др. "Радиоэкология: прошлое, настоящее, будущее" *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 17. Почвоведение* **78** (4) 44 (2023) DOI:10.55959/MSU0137-0944-17-2023-78-4-44-54; Shcheglov A I et al. "Radioecology: Past, present, future" *Moscow Univ. Soil Sci. Bull.* **78** 352 (2023) DOI:10.3103/S0147687423040051
3. Ушаков И Б *Радиационная безопасность дальних космических полетов* (London: LAMBERT Academic Publ., 2020)
4. Ковальчук М В, Деев С М, Сергунова К А *Российские нанотехнологии* **18** 436 (2023); Kovalchuk M V, Deyev S M, Sergunova K A *Nanobiotechnol. Rep.* **18** 524 (2023)
5. Завестовская И Н, Колобов А В, Рябов В А *УФН* **194** 917 (2024); Zavestovskaya I N, Kolobov A V, Ryabov V A *Phys. Usp.* **67** 866 (2024)
6. Завестовская И Н и др. *УФН* **196** 726 (2026); Zavestovskaya I N et al. *Phys. Usp.* **69** 681 (2026)
7. Каприн А Д и др. (Ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость)* (М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2025)
8. Zhang S et al. *Signal Transduct. Target. Therapy* **10** 1 (2025)
9. Webster M et al. *Cancers* **17** (12) 1980 (2025)
10. Mohan R *Precis. Radiat. Oncol.* **6** (2) 164 (2022)
11. McNamara A, Willers H, Paganetti H *Br. J. Radiol.* **93** 20190334 (2020)
12. Roy I et al. *ACS Nano* **16** (4) 5036 (2022)
13. He M et al. *iScience* **28** (1) 111602 (2025)
14. Kabashin A V et al. *ACS Nano* **13** (9) 9841 (2019)
15. Petriev V M et al. *Sci. Rep.* **9** 2017 (2019)
16. Лунёв А С, Лунёва К А, Клементьева О Е *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств* **12** (4) 395 (2022)
17. Черняев А П *УФН* **195** 982 (2025); Chernyaev A P *Phys. Usp.* **68** 923 (2025)
18. Valable S et al. *Cancers* **17** 1580 (2025)
19. Hu Y et al. *J. Nanobiotechnol.* **22** 597 (2024)
20. Плотникова О С и др. *Тихоокеанский медицинский журн.* (2) 14 (2021)
21. Jackson N et al. *Molecules* **29** 2438 (2024)
22. Zavestovskaya I N et al. *Nanomaterials* **13** 2167 (2023)
23. Zavestovskaya I N et al. *Mater. Today Nano* **27** 100508 (2024)
24. Popov A L et al. *Molecules* **29** 3936 (2024)
25. Филимонова М В и др. *Докл. РАН. Науки о жизни* **516** (1) 59 (2024); Filimonova M V et al. *Dokl. Biochem. Biophys.* **516** 111 (2024)
26. Ryabtseva M S et al. *Pharmaceutics* **17** 515 (2025)
27. Azarkin M, Kirakosyan M, Ryabov V *Int. J. Mol. Sci.* **24** 13400 (2023)
28. Azarkin M, Kirakosyan M, Ryabov V *Int. J. Mol. Sci.* **25** 9525 (2024)
29. Завестовская И Н и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* **50** (7) 22 (2023); Zavestovskaya I N et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** 279 (2023)
30. Rusetskii A S et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **563** 165651 (2025)
31. Bonvalot S et al. *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **114** (3) 422 (2022)
32. Бак З, Александер П *Основы радиобиологии* (М.: ИЛ, 1963); Пер. с англ.: Bacq Z M, Alexander P *Fundamentals of Radiobiology* (Oxford: Pergamon Press, 1961) DOI:10.1016/C2013-0-05269-3
33. Ярмоненко С П *Отечественная радиобиология. История и люди* (М.: РАДЭКОН, 1997)
34. Кузин А М "Развитие радиобиологии в СССР", в кн. *Развитие биологии в СССР* (Советская наука и техника за 50 лет. 1917–1967, Авт.-сост. С Р Микулинский и др., гл. ред. Б Е Быховский) (М.: Наука, 1967) с. 543
35. Warters R L, Hofer K G *Radiat. Res.* **69** (2) 348 (1977)
36. Munro T R *Radiat. Res.* **42** (3) 451 (1970)
37. Kaplan M I, Morgan W F *Radiat. Res.* **150** 382 (1998)
38. Miller R C et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96** (1) 19 (1999)
39. Wu L-J et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96** (9) 4959 (1999)
40. Ward J *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* **35** 95 (1988)
41. Huffman J L, Sundheim O, Tainer J A *Mutation Res. Fundament. Mol. Mechanisms Mutagenesis* **577** (1–2) 55 (2005)
42. Bauer N C, Corbett A H, Doetsch P W *Nucleic Acids Res.* **43** (21) 10083 (2015) DOI:10.1093/nar/gkv1136
43. Ward J F, Blakely W F, Joner E I *Radiat. Res.* **103** (3) 383 (1985)
44. McMahon S J *Phys. Med. Biol.* **64** 01TR01 (2019) DOI:10.1088/1361-6560/aaf26a
45. Chang H H Y et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **18** 495 (2017)
46. Krejci L et al. *Nucleic Acids Res.* **40** 5795 (2012)
47. Durante M, Formenti S C *Front. Oncol.* **8** 192 (2018)
48. Hlatky L et al. *BioEssays* **24** (8) 714 (2002)
49. Bedford J S, Cornforth M N *Radiat. Res.* **111** (3) 406 (1987)
50. Bedford J S, Brown M J *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **109** 73 (2021)
51. Asana Marican H T, Shen H *Environ. Sci. Technol.* **58** 2204 (2024)
52. Crowther J A *Proc. R. Soc. London B* **96** (4) 207 (1924)
53. Lea D E *Actions of Radiations on Living Cells* (Cambridge: The Univ. Press, 1946)
54. Puck T T, Marcus P I *J. Exp. Med.* **103** 653 (1956)
55. Puck T T et al. *J. Exp. Med.* **106** 485 (1957)
56. Alper T, Gillies N E, Elkind M M *Nature* **186** 1062 (1960)
57. Fowler J F *Phys. Med. Biol.* **9** 177 (1964)
58. Sinclair W K *Radiat. Res.* **33** (3) 620 (1968)
59. Kellerer A M, Rossi H H *Radiat. Res.* **47** (1) 15 (1971)
60. Chadwick K H, Leenhouts H P *Phys. Med. Biol.* **18** 78 (1973)
61. Tobias C A *Radiat. Res.* **104** (2) S77 (1985)
62. Curtis S B *Radiat. Res.* **106** (2) 252 (1986)
63. Thames H D et al. *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **9** 127 (1983)
64. Vogelius I R, Bentzen S M *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **85** 89 (2013)
65. Joiner M, van der Kogel A (Eds) *Basic Clinical Radiobiology* 5th ed. (Boca Raton, FL: CRC Press, 2018)
66. Garcia L M et al. *Phys. Med. Biol.* **51** 2813 (2006)
67. Hill R P et al. *Seminars Radiat. Oncol.* **25** (4) 260 (2015)
68. Carlson D J, Stewart R D, Semenenko V A *Med. Phys.* **33** (9) 3105 (2006)
69. Albright N *Radiat. Res.* **118** (1) 1 (1989)
70. Carlson D J et al. *Radiat. Res.* **169** (4) 447 (2008)
71. Kamp F et al. *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **93** (3) 557 (2015)
72. Gudowska-Nowak E et al., physics/0011071
73. Kellerer A M, Rossi H H *Radiat. Res.* **75** (3) 471 (1978)
74. Rossi H H, Zaider M *Microdosimetry and Its Applications* (Berlin: Springer, 1996) DOI:10.1007/978-3-642-85184-1
75. Bellinzona V E et al. *Front. Phys.* **8** 578492 (2021)
76. Hawkins R B *Radiat. Res.* **140** (3) 366 (1994)
77. Hawkins R B *Int. J. Radiat. Biol.* **69** (6) 739 (1996)
78. Hawkins R B *Med. Phys.* **25** (7) 1157 (1998)
79. Hawkins R B *Radiat. Res.* **160** (1) 61 (2003)
80. Kase Y et al. *Radiat. Res.* **166** (4) 629 (2006)
81. Sato T, Furusawa Y *Radiat. Res.* **178** (4) 341 (2012)
82. Sato T et al. *Sci. Rep.* **8** 988 (2018)
83. Friedland W et al. *Radiat. Protect. Dosimetry* **122** (12) 116 (2006)
84. Hada M, Georgakilas A G *J. Radiat. Res.* **49** (3) 203 (2008)

85. Chetty I J et al. *Med. Phys.* **34** 4818 (2007)
86. Snyder J E et al. *J. Appl. Clinical Med. Phys.* **20** 184 (2019)
87. Goorley T et al. *Ann. Nucl. Energy* **87** (3) 772 (2016)
88. Battistoni G et al. *Ann. Nucl. Energy* **82** 10 (2015)
89. Baró J et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **100** (1) 31 (1995)
90. Allison J et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **835** 186 (2016)
91. El Naqa I, Pater P, Seuntjens J *Phys. Med. Biol.* **57** R75 (2012)
92. Nikjoo H et al. *Rep. Prog. Phys.* **79** 116601 (2016)
93. Friedland W et al. *Radiat. Res.* **159** (3) 401 (2003)
94. Plante I, Cucinotta F A *New J. Phys.* **11** 063047 (2009)
95. Ogawa T et al. *EPJ Nucl. Sci. Technol.* **10** 13 (2024) DOI:10.1051/epjn/2024012
96. Cobut V *Radiat. Phys. Chem.* **51** (3) 229 (1998)
97. Incerti S et al. *Int. J. Model., Simulat. Sci. Comput.* **01** (02) 157 (2010)
98. Lindborg L, Nikjoo H *Radiat. Protect. Dosimetry* **143** (2–4) 402 (2011)
99. Warmenhoven J W et al. *DNA Repair* **85** 102743 (2020)
100. McMahon S J et al. *Sci. Rep.* **7** 10790 (2017)
101. Sakata D et al. *Sci. Rep.* **10** 20788 (2020)
102. Tuan Anh L et al. *Phys. Med.* **124** 103422 (2024)
103. Pereira E J, Smolko C M, Janes K A *Front. Pharmacology* **7** 457 (2016) DOI:10.3389/fphar.2016.00457
104. Krämer M, Kraft G *Radiat. Environ Biophys.* **33** (2) 91 (1994)
105. Uehara S, Nikjoo H J *Radiat. Res.* **47** (1) 69 (2006)
106. Bug M U et al. *Radiat. Phys. Chem.* **130** 459 (2017)
107. Sakata D *Phys. Med.* **63** 98 (2019)
108. Zein S A et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **488** 70 (2021)
109. de Vera P, Abril I, Garcia-Molina R *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23** 5079 (2021) DOI:10.1039/d0cp04951d
110. Agostinelli S et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **506** (3) 250 (2003)
111. Arce P et al. *Med. Phys.* **52** (5) 2707 (2025)
112. Tran H N et al. *Med. Phys.* **51** (9) 5873 (2024)
113. Polopetrakis I et al. *Phys. Med. Biol.* **70** 165019 (2025)
114. Gillespie D T, Hellander A, Petzold L R *J. Chem. Phys.* **138** 170901 (2013)
115. Chappuis F et al. *Phys. Medica* **110** 102601 (2023)
116. Chatzipapas K P et al. *Precision Radiat. Oncol.* **7** (1) 4 (2023)
117. Schuemann J et al. *Radiat. Res.* **191** (1) 76 (2018)
118. McMahon S J, Prise K M *Front. Oncol.* **11** 689112 (2021)
119. Cunha M et al. *Phys. Med. Biol.* **62** 1248 (2017)
120. Chatzipapas K P et al. *Phys. Med.* **127** 104839 (2024)
121. Chang J Y *Int. J. Radiat. Oncology, Biol., Phys.* **68** (4) 1272 (2007)
122. Mello R S et al. *Med. Phys.* **10** (1) 75 (1983)
123. Augustine R et al. *Mater. Today Commun.* **25** 101692 (2020)
124. Дементьева О В, Карцева М Е *Коллоидный журн.* **85** 424 (2023); Dement'eva O V, Kartseva M E *Colloid J.* **85** 500 (2023)
125. Verry C et al. *Radiotherapy Oncology* **160** 159 (2021)
126. Vlastou E, Diamantopoulos S, Efstathopoulos E P *Phys. Med.* **80** 57 (2020)
127. Rosa S et al. *Cancer Nanotechnol.* **8** 2 (2017)
128. Zygmanski P, Sajo E, Brivio D *Z. Med. Phys.* **33** (2) 119 (2023)
129. Penninckx S et al. *Cancers* **12** (8) 2021 (2020)
130. Liu J et al. *Mater. Today Bio* **38** 103150 (2026)
131. Gerken L R H et al. *Nature Commun.* **13** 3248 (2022)
132. Шматов М *Письма в ЭЧАЯ* **14** (3) 330 (2017); Shmatov M L *Phys. Part. Nucl. Lett.* **14** 533 (2017)
133. Fröhlich E *Int. J. Nanomed.* **7** 5577 (2012)
134. Sun H et al. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **7** 414 (2019)
135. Adabi M et al. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **45** (4) 833 (2016)
136. Bhattacharjee S et al. *Part. Fibre Toxicology* **7** 25 (2010)
137. Schaeublin N M et al. *Nanoscale* **3** 410 (2011)
138. May S et al. *Nanoscale* **10** (33) 15723 (2018)
139. Азаркин М Ю, Киракосян М Р *Письма в ЖЭТФ* **122** 538 (2025); Azarkin M Yu, Kirakosyan M R *JETP Lett.* **122** 562 (2025)
140. Sun J et al. *Environ. Sci. Technol.* **48** (20) 11962 (2014)
141. Petković J et al. *J. Hazardous Mater.* **196** 145 (2011)
142. Henríquez C P, Castrillón S V *J. Med. Phys.* **36** (3) 126 (2011)
143. Niemierko A *Med. Phys.* **24** (1) 103 (1997)
144. Battestini M et al. *Front. Oncol.* **12** 826414 (2022)
145. Bodensteiner D *Med. Dosimetry* **43** 168 (2018)
146. Friedrich T, Durante M, Scholz M, The Health Risks Extraterrestrial Environments (2013), https://three.jsc.nasa.gov/articles/LEM_20130426.pdf
147. Park H J et al. *Radiat. Res.* **177** (3) 311 (2012)
148. Kuznetsov M B, Kolobov A V *Russ. J. Numer. Analysis Math. Model.* **32** (5) 293 (2017)
149. Stone H B, Milas L *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **60** (4) 887 (1978)
150. Pilones K A, Vanpouille-Box C, Demaria S *Seminars Radiat. Oncol.* **25** (1) 28 (2015)
151. Siva S et al. *Cancer Lett.* **356** (1) 82 (2015)
152. Fowler J F *Br. J. Radiol.* **62** 679 (1989)
153. Barendsen G W *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **8** 1981 (1982)
154. Brenner D J *Seminars Radiat. Oncol.* **18** (4) 234 (2008)
155. Scholz M, Kraft G *Adv. Space Res.* **18** (1–2) 5 (1996)
156. Scholz M et al. *Radiat. Environ. Biophys.* **36** 59 (1997)
157. Elsässer T, Scholz M *Radiat. Res.* **167** (3) 319 (2007)
158. Elsässer T, Krämer M, Scholz M *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **71** 866 (2008)
159. Elsässer T et al. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78** 1177 (2010)
160. Friedrich T et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **88** (1–2) 103 (2012)
161. Friedrich T et al. *J. Radiat. Res.* **54** (3) 494 (2013)
162. Krämer M, Scholz M *Phys. Med. Biol.* **45** 3319 (2000)
163. Scholz M, Matsufuji N, Kanai T *Radiat. Protect. Dosimetry* **122** (1–4) 478 (2006)
164. Schlampp I et al. *Int. J. Radiat., Oncology, Biol., Phys.* **80** (3) 815 (2011)
165. Sheng Y et al. *Z. Med. Phys.* **35** (2) 218 (2025)
166. "Microdosimetry", ICRU Report 36 (Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1983)
167. Frese M C et al. *Int.l J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **83** (1) 442 (2012)
168. Wang C-C et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **88** (1–2) 158 (2012)
169. Prise K M et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **74** (2) 173 (1998)
170. Anderson J A et al. *Radiat. Res.* **174** (2) 195 (2010)
171. Inaniwa T, Kanematsu N *Phys. Med. Biol.* **63** 095011 (2018)
172. Inaniwa T et al. *Phys. Med. Biol.* **65** 045005 (2020)
173. Sato T et al. *EJNMMI Phys.* **12** 28 (2025)

Modeling the mechanisms of ionizing radiation damage to living tissue structures in radiotherapy technologies

M.Yu. Azarkin [(1, a)], **I.N. Zavestovskaya** [(1, 2, b)], **M.R. Kirakosyan** [(1, c)], **V.A. Ryabov** [(1, d)]

[(1)] *Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 53, 119991 Moscow, Russian Federation*

[(2)] *National Research Center 'Kurchatov Institute', pl. Akademika Kurchatova 1, 123182 Moscow, Russian Federation*

E-mail: [(a)] *azarkinmy@lebedev.ru*, [(b)] *zavest@sci.lebedev.ru*, [(c)] *kirakosyanmr@lebedev.ru*, [(d)] *ryabov@lebedev.ru*

The widespread development of nuclear physics methods in medicine has brought to the light the challenges of ensuring both therapeutic efficacy and safety of the effects of ionizing radiation on living tissues. This review addresses the current state of modeling the mechanisms of radiation-induced cell death in the context of its application in radiotherapy for oncological diseases. It covers a range of models, from analytical dose–response models to mechanistic Monte Carlo simulations that provide a detailed picture of DNA damage based on the physical and physicochemical processes of ionizing radiation interaction with biological tissues. Particular emphasis is placed on the practical use of computational schemes in treatment planning for photon and hadron beam radiotherapy. Special attention is given to the emerging and promising field of nanoparticle radiosensitization, specifically in the context of modern binary technologies in hadron therapy.

Keywords: radiotherapy, binary hadron therapy technologies, radiation-induced DNA damage, Monte Carlo modeling, radiotherapy treatment planning systems, nanoparticles, Geant4-DNA.

PACS numbers: 87.19.xj, **87.55. – x, 87.56. – v**
Bibliography — 173 references
Uspekhi Fizicheskikh Nauk **196** (11) 1191 – 1211 (2026)
DOI: https://doi.org/10.3367/UFNr.2026.03.040180

Received 28 July 2026
Physics – Uspekhi **69** (11) (2026)
DOI: https://doi.org/10.3367/UFNe.2026.03.040180