

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ В СТРУКТУРАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ УСКОРЕННЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

М. Батмунх^{1,2,}, Л. Баярчимэг^{1,3}, А. Н. Бугай^{1,4}*

¹ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

² Монгольский государственный университет, Улан-Батор, Монголия

³ Институт физики и технологии Монгольской академии наук, Улан-Батор, Монголия

⁴ Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

Представлены теоретические исследования механизмов действия тяжелых ускоренных заряженных частиц на структуры центральной нервной системы с учетом их сложной геометрии. Проведен анализ закономерностей пространственного распределения поглощенной дозы и вероятности попадания частиц в различные части клетки (тело, аксон, дендриты, шипики) при действии заряженных частиц — от протонов до ионов железа с энергией от 10 до 1000 МэВ/нуклон. Рассмотрены механизмы формирования прямых и непрямых молекулярных повреждений в генетическом аппарате и синапсах нервных клеток за счет физических процессов, ведущих к разрывам связей, и химических реакций с продуктами радиолиза воды. Также обсуждаются ключевые параметры моделирования, необходимые для верификации расчетов с результатами экспериментов. Данные могут быть использованы для дальнейшего анализа радиационных рисков в межпланетных полетах и для оценки побочных эффектов адронной терапии.

Theoretical research is presented on the basic mechanisms of action of accelerated heavy charged particles on the structures of the central nervous system, taking into account their complex geometry. Analysis was conducted on the spatial distribution patterns of absorbed dose and the probability of particle hits in various parts of a cell (body, axon, dendrites, spines) following exposure to charged particles — from protons to iron ions with the energy ranging from 10 to 1000 MeV/nucleon. Mechanisms of the formation of both direct and indirect molecular damage in the genetic apparatus and synapses of neurons were considered, involving physical processes that lead to bond breakage as well as chemical reactions with products of water radiolysis. Key modeling parameters necessary for verifying

* E-mail: batmunkh@jinr.ru

the calculations against experimental results are also discussed. The data obtained can be used for further analysis of radiation risks during interplanetary missions and for evaluating the side effects of hadron therapy.

PACS: 87.53.Ay; 87.55.K-

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что ускоренные тяжелые заряженные частицы сильно отличаются от фотонных видов ионизирующих излучений по механизмам, обусловливающим их биологическое действие на живые организмы [1]. Это связано как с особенностями первичных физико-химических процессов, протекающих при прохождении частиц через клетки, так и с различиями биологических систем. В отличие от рентгеновского и гамма-излучений поглощенная энергия ускоренных тяжелых заряженных частиц распределяется вдоль их трека, вызывая более высокий поражающий эффект. Это преимущество ускоренных пучков в настоящее время широко используется в клинике лучевой терапии онкологических заболеваний путем применения протонов и ионов углерода для лечения (в особенности) труднодоступных опухолей мозга [2]. При этом ускоренные частицы на своем пути смогут повредить тысячи клеток нормальных тканей мозга вследствие возрастающей поглощенной дозы в конце пробега частицы (пик Брэгга) [3]. С учетом этого необходима детальная информация о распределении повреждений здоровых тканей на молекулярно-клеточном уровне, а не только о поглощенной дозе в опухоли. Кроме того, тяжелые заряженные частицы высоких энергий, входящие в состав галактических космических лучей (ГКЛ), представляют серьезную опасность для здоровья космонавтов во время межпланетных полетов, где отсутствует защита от ГКЛ. Традиционный подход к оценке радиационного риска для космонавтов связан с отдаленными стохастическими эффектами, такими как развитие рака и катаракты. Однако в последнее время развивается новая концепция эргономического риска, связанного с нарушением высшей нервной деятельности при облучении в ходе полета [4]. Таким образом, выявление особенностей действия тяжелых заряженных частиц высоких энергий на структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС) в настоящее время является высоко актуальным.

В отличие от традиционных объектов исследования клетки ЦНС обладают сложной структурой, в которой основной единицей является нейрон, представляющий собой дифференцированную клетку, которая включает тело, аксон и дендриты с шипиками и рецепторами, ответственные за функции ЦНС. Долгое время считалось, что нейроны наиболее устойчивы к воздействию ионизирующего излучения на основании радиобиологического закона Бергонье и Трибондо. В современных радиобиологических экспериментах на ускорителях тяжелых заряженных частиц выяснено, что большинство радиационно-индуцированных

нарушений функции ЦНС у лабораторных животных обусловлены по-враждениями структур нейронов гиппокампа, которые играют ключевую роль в формировании памяти [4]. К известным результатам можно отнести не только снижение количества незрелых нейронов, участвующих в процессе нейрогенеза гиппокампа, но и изменение морфологии зрелых нейронов, потерю дендритных ветвей и шипиков, что ограничивает передачу сигналов [5–9]. Наблюдаемые нарушения обнаружены в основном после воздействия тяжелых ионов высоких энергий в достаточно низких дозах (менее 1 Гр), соответствующих потоку ГКЛ, и не обнаружены при действии фотонных видов излучений при больших дозах (порядка 10 Гр) [10]. Молекулярный анализ также продемонстрировал, что облучение гиппокампа крыс ионами железа с энергией 1 ГэВ/нуклон в дозе 0,6 Гр вызывает значительное снижение уровня субъединиц пост-синаптических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) на дендритных шипиках CA1 пирамидальных нейронов [11]. Данные эффекты являются следствием комплексных повреждений генетических структур в клеточном ядре нейронов при облучении тяжелыми ионами, что приводит к гибели клеток или вызывает генные и структурные мутации. Такие мутации, в свою очередь, могут приводить к изменениям в структурах белков синаптических рецепторов [12]. Важным остается решение вопросов о механизмах нарушений критических структур ЦНС из-за сложности экспериментальной оценки молекулярных повреждений при действии ускоренных тяжелых ионов.

Наиболее перспективным подходом к решению подобного рода задач является сочетание методов математического и компьютерного моделирования из разных областей знаний: ядерной и радиационной физики, радиохимии, биофизики полимеров, молекулярной биологии и нейробиологии, а также использование вычислительных ресурсов компьютеров. Первоначальные взаимодействия частиц с сложными структурами ЦНС во время прохождения треков, приводящие к радиационно-индуцированным повреждениям нейронов, до настоящего времени были изучены очень слабо. Благодаря значительному увеличению скорости и общих возможностей современных компьютеров стало возможным создать более точные и реалистичные модели *in silico* на междисциплинарном уровне. Поскольку микрораспределение событий с высоким пространственным разрешением передачи энергии (энерговыделения) в треках заряженных частиц может играть важную роль и оказывать влияние на все уровни ЦНС: от повреждений ДНК до нарушений в работе отдельных клеток и отделов мозга. При моделировании транспорта частиц через вещество методом Монте-Карло весьма важным представляется создать компьютерные модели пространственной организации биологической мишени на разных уровнях ЦНС, включая сложную геометрическую форму хроматина, дендритных шипиков, синаптических рецепторов и других субклеточных структур. Применение методов математического моделирования и получение новых знаний о фундаментальных механизмах

радиационного повреждения нервных клеток путем проведения вычислительных экспериментов на суперкомпьютере представляет собой новое направление в радиобиологии и нейробиологии. Это способствует развитию принципиально инновационных технологий и позволяет экономить время, усилия, средства и ресурсы. Представленные в данном обзоре материалы касаются теоретических исследований повреждающего действия ускоренных заряженных частиц на структуры клеток ЦНС, выполненных сотрудниками Лаборатории радиационной биологии (ЛРБ) ОИЯИ на суперкомпьютере «Говорун» и локальных параллельных вычислительных серверах в последние годы.

1. МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА ЧАСТИЦ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ СРЕДУ

При моделировании фундаментальных физических процессов в различных средах широко используются многие Монте-Карло программные коды, такие как FLUKA, Phits, MCNPX, SRIM, Shield-hit, Geant4, основанные на экспериментальных данных [13–15]. Однако такие «универсальные» компьютерные коды обеспечивают низкую точность и быстрые вычисления при прохождении частиц через вещество. Для более точного моделирования взаимодействия частиц в микрообъемах применяются «специализированные» компьютерные коды, такие как PARTRAC, KURBUC, RITRACK, Geant4-DNA, которые дают высокую точность, но требуют большего времени вычислений [16–18]. В таких программных комплексах используются разнообразные теоретические модели для моделирования физических и химических процессов при прохождении ионизирующих излучений через биологическую среду в рамках микродозиметрии.

Ниже будут представлены модели фундаментальных взаимодействий заряженных частиц с веществом методом Монте-Карло в программном комплексе Geant4 и специализированном пакете Geant4-DNA. Основные этапы радиационного воздействия, такие как ионизация атомов и молекул, генерация вторичных частиц, молекулярные возбуждения, формирование и диффузионный перенос продуктов радиолиза воды и др. при прохождении заряженных частиц через вещество в биологических объектах, будут представлены на основе принципов метода Монте-Карло.

1.1. Geant4 — программный пакет реализации метода Монте-Карло. Geant4 (Geometry and Tracking) представляет собой свободно распространяемый программный пакет, написанный на объектно-ориентированном языке программирования C++, для моделирования прохождения частиц через вещество с использованием методов Монте-Карло [19, 20]. Geant4 был разработан в рамках международного сотрудничества разных лабораторий, университетов и институтов по всему миру. Область применения Geant4 — физика высоких энергий, ядерная и ускорительная физика, астрофизика, исследования в сферах медицины

Таблица 1. Главный набор библиотек данных при использовании Geant4.11.1 (взято из [21])

Версия	Название	Описание	Размер, Мб
G4NDL4.7	G4NEUTRONHpdata	Файлы нейтронных данных с тепловыми сечениями	1063
G4EMLOW8.2	G4LEDATA	Файлы данных для низкоэнергетических электромагнитных процессов	314
G4PhotonEvaporation5.7	G4LEVELGAMMADATA	Файлы данных по фотонному испарению (из ENSDF)	9,6
G4RadioactiveDecay5.6	G4RADIOACTIVE DATA	Файлы данных для адронных процессов радиоактивного распада (из ENSDF)	1,0
G4SAIDDATA2.0	G4SAIDXS DATA	Файлы данных расчетных упругих сечений в базе данных SAID	0,037
G4PARTICLEXS4.0	G4PARTICLEXS DATA	Файлы данных для сечений частиц по природному составу элементов	11,7
G4ABL3.1	G4ABLADATA	Файлы данных для ядерных оболочечных эффектов в адронной модели INCL/ABLA	0,105
G4INCL1.0	G4INCLDATA	Файлы данных для профилей плотности протонов и нейтронов в INCL	0,094
G4PII1.3	G4PIIDATA	Файлы данных для сечений ионизации оболочек	4,1
RealSurface2.2	G4REALSURFACEDATA	Файлы данных для измерения коэффициента отражения оптической поверхности	126,4
G4ENSDFSTATE2.3	G4ENSDFSTATE DATA	Файлы данных свойств нуклидов	0,284
G4TENDL1.4	G4PARTICLEHpdata	Файлы данных для падающих частиц	870

и космоса. Он обладает широкой функциональностью, включающей трекинг, построение геометрии, химический состав материалов, образующих его, типы частиц, отклик детектора, управление запусками, событиями, визуализация, пользовательский интерфейс и т. д. Такие встроенные средства и наборы библиотек данных позволяют полностью описать физический эксперимент. В табл. 1 представлены основные архивы и библиотеки, содержащие набор экспериментальных данных для сечений рассеяния при использовании Geant4. Они содержат множество физических моделей практических всех известных взаимодействий элементарных частиц с веществом: электромагнитные процессы, адронные процессы (упругое и неупругое рассеяние, захват, деление, снятие возбуждения ядер), процессы с участием оптических фотонов, моделирование распадов. Электромагнитные процессы для основных типов частиц (все стабильные и долгоживущие частицы, каоны, оптические фотоны, ядра и тяжелые ионы) включают в себя известные физические взаимодействия: ионизацию, комптоновское рассеяние, многократное кулоновское рассеяние, тормозное излучение, рождение пар, фотоэффект, аннигиляцию, фотоядерные и электроядерные процессы, синхротронное излучение, переходное излучение, излучение Вавилова–Черенкова, сцинтилляцию, оптические процессы, процессы атомной релаксации и др. Эти процессы сгруппированы в несколько пакетов, представленных в табл. 2.

Таблица 2. Физические пакеты для описания электромагнитных взаимодействий, представленные в Geant4

Пакет	Описание	Энергия
Стандартный	Все известные процессы для γ , e^\pm , адронов и ионов	1 кэВ – 100 ТэВ
Мюонный	Процессы для мюонов. Пропагатор потерь энергии	200 МэВ – 1 ПэВ
Рентгеновские лучи	Производство рентгеновских и оптических фотонов	–
Высокие энергии	Процессы при высоких энергиях. Физика экзотических частиц	> 10 ГэВ
Поляризация	Моделирование поляризованных пучков	–
Оптический	Оптические взаимодействия фотонов	–
Низкоэнергетический	Библиотека Ливермора и Пенелопа. Атомное девозбуждение (флуоресценция + Оже)	250 эВ – 1 ГэВ
Geant4-DNA	Модели взаимодействия с молекулярной структурой биологических материалов	0,025 эВ – 1 МэВ

Пользователи должны сами написать программу моделирования, используя модели и библиотеки, имеющиеся в пакете Geant4. Стандартные электромагнитные процессы Geant4 могут работать с энергиями вплоть до 1 кэВ, как и другие универсальные коды Монте-Карло. В состав рассматриваемого пакета Geant4 входят модели низкоэнергетического взаимодействия: библиотека Ливермора (параметризация экспериментальных данных) и Пенелопа (теоретическое описание, основанное на экспериментальных данных), атомное девозбуждение и микродозиметрия. Атомное девозбуждение участвует в формировании рентгеновской флуоресценции и оже-электронов, которые подробно описаны в работе [22]. Специализированный пакет Geant4-DNA отвечает за модели микродозиметрии для радиобиологии с энергиями до 0,025 эВ [23, 24]. Как и другие специализированные коды Монте-Карло, Geant4-DNA применяется в основном для заряженных частиц низкой энергии и работает с ограничениями по типам частиц, энергии и биологическим материалам. Однако в отличие от других специализированных кодов любой процесс Geant4-DNA можно скомбинировать с другими процессами универсального кода Geant4: фотонными процессами и моделями в Ливерморском пакете (EPDL97), стандартными электромагнитными пакетами, атомным девозбуждением (флуоресценция + оже-эмиссия, включая каскады), процессами и моделями радиоактивных распадов, а также адронной физикой Geant4.

1.2. Физические модели в Geant4-DNA. Основное направление Geant4-DNA — моделирование задач физики низких энергий (молекулярной физики) и радиохимии, т. е. рассмотрение случайных процессов на небольших расстояниях (нанометр) для изучения биологических повреждений, вызванных ионизирующим излучением [23, 24]. Для расчета сечений физических процессов и генерации конечных распределений состояний доступны точные модели, специализированные для материалов, типов частиц и энергетического диапазона.

Физические процессы Geant4-DNA предоставляют пользователю полный набор моделей сечений до масштаба электронвольт для взаимодействия электронов, протонов, ионов гелия и тяжелых ионов с жидкой водой на временах порядка 10^{-18} – 10^{-15} с, поскольку сечения взаимодействий связаны с молекулярными орбиталями жидкой воды. Неупругие сечения (ионизация до 11 эВ и возбуждение до 9 эВ) были рассчитаны с использованием первого приближения Борна плоских волн (Plane-Wave First Born Approximation — PWBA), описанного Ландау и Лифшицем [25]. При этом двойное дифференциальное сечение в передаче энергии E и импульса q на молекулу было представлено в следующем виде:

$$\frac{d^2\sigma}{dE dq} = \frac{1}{\pi a_0 NT q} \operatorname{Im} \left[-\frac{1}{\varepsilon(E, q)} \right], \quad (1)$$

где a_0 — радиус Бора; N — плотность молекул; T — кинетическая энергия электронов; $\varepsilon(E, q)$ — комплексная функция диэлектрического отклика молекулы-мишени (dielectric-response function — DRF), а $\text{Im}[\dots]$ обозначает мнимую часть аргумента. С помощью уравнения (1) можно определить путем интегрирования потерю энергии и передачу импульса (или угол рассеяния), которые являются основными ингредиентами при моделировании структуры треков частиц.

Описание упругого рассеяния (до 7,4 эВ), прилипания электронов (до 4 эВ) и колебательного возбуждения (0,025 эВ) реализованы с использованием экспериментальных данных на основе полуэмпирических моделей (табл. 3). Для протонов неупругие взаимодействия описываются несколькими моделями в различных диапазонах значений энергии: возбуждения — метод масштабирования скорости Миллера и Грина, основанный на электронных сечениях до 500 кэВ, и выше 500 кэВ — модели Борна и Бете в рамках первого приближения Борна плоских волн; ионизации — полуэмпирическая модель Радда (ниже 500 кэВ) и диэлектрический формализм в рамках PWBA (выше 500 кэВ). В табл. 4 показаны основные взаимодействия на молекулярном уровне для протонов и нейтральных атомов водорода. Ионизация и возбуждение являются основными механизмами потери энергии протонов высоких энергий (> 1 МэВ). В области пика Брэгга ($< 0,3$ МэВ) процессы переноса заряда все больше вносят вклад в механизм потери энергии, включая взаимодействия захвата и потери электронов [26].

Модель взаимодействия ионов гелия определяется процедурой масштабирования скорости с использованием соответствующих сечений протонов. При этом учитывается эффективный заряд падающего снаряда (He^{++} , He^+ , He). Для ионов тяжелее гелия учитывается только ионизация с использованием также сечений протонов и эффективного заряда [27]. При этом модель взаимодействия тяжелых заряженных частиц с молекулярными орбитальными жидкостями определяется полуэмпирической моделью Радда в рамках PWBA:

$$\frac{dE}{dx} = \int_{E_{\min}}^{E_{\max}} EZ^{*2} \frac{d\sigma_{\text{proton}}(v)}{dE} dE, \quad (2)$$

где $\sigma_{\text{proton}}(v)$ — сечение протонов в зависимости от скорости частиц v ; E_{\min} и E_{\max} — минимальная и максимальная энергии, которые могут быть переданы первичной частицей вторичному электрону. Кроме ионизации молекулы воды заряженные частицы также могут увлекать электроны из среды, образуя уменьшенный эффективный заряд $Z^* < Z$. Для получения эффекта заряда при прохождении частиц через биологическую среду используется формула Бута и Гранта [28]:

$$Z^*/Z = 1 - \exp(-1,316x + 0,112x^2 - 0,0650x^3), \quad (3)$$

Таблица 3. Модели и процессы в Geant4-DNA для описания физических взаимодействий с жидкой водой

Процесс	Энергия	Модель	Описание
Электроны (e^-)			
Ионизация	10 эВ – 1 МэВ	G4DNABornIonisationModel	Модель борновского приближения плоских волн (PWBA) Эмфицоглу и др. [111]
	11 эВ – 10 кэВ	G4DNAEmfietzoglou Ionisation Model	На основе нерелятивистского PWBA Кираику и др. [112]
	11 эВ – 250 кэВ	G4DNACPA100IonisationModel	Атомарная модель BEB (Binary-Encounter-Bethe) Кима и др. [113]
Возбуждение	9 эВ – 1 МэВ,	G4DNABornExcitationModel	На основе PWBA с использованием данных Эмфицоглу и др. [111]
	8 эВ – 10 кэВ	G4DNAEmfietzoglou ExcitationModel	На основе улучшенной версии ELF Кираику и др. [112]
	11 эВ – 250 кэВ	G4DNACPA100ExcitationModel	Дизлектрическая модель Дингфельдера и др. [114]
Упругое рассеяние	7,4 эВ – 1 МэВ	G4DNACHampionElasticModel	На основе модели парциальных волн Чемпиона и др. [115]
	9 эВ – 10 кэВ	G4DNAUeharaScreened RutherfordElasticModel	На основе расчетов приближения Борна [112]
	11 эВ – 250 кэВ	G4DNACPA100ElasticModel	Модель IAM (Independent Atom Method) Мотта и данные Мишо [116]
Колебательное возбуждение	2–100 эВ	G4DNASancheExcitationModel	Данные Санче [117]
Прилипание электронов	4–13 эВ	G4DNAMeltonAttachmentModel	Данные Мелтона [118]

Окончание табл. 3

Протоны (p)			
Ионизация	100 эВ – 500 кэВ	G4DNAARuddIonisationModel	Полуэмпирический метод Рулда и др. (1985) [119]
	500 кэВ – 100 МэВ	G4DNABornIonisationModel	Метод первого борновского приближения и данные Хеллера [120]
Возбуждение	100 – 300 МэВ	G4DNARPWBAlionisationModel	Релятивистская модель PWBA Домингес-Муньоса и др. [121]
	10 эВ – 500 кэВ	G4DNAMillerGreenExcitationModel	Аналитическое выражение Миллера и Грина (1973) [122]
Упругое	500 кэВ – 100 МэВ	G4DNABornExcitationModel	Метод первого борновского приближения с теорией Бете [120]
	100 – 300 МэВ	G4DNARPWBAExcitationModel	Релятивистская модель PWBA Домингес-Муньоса и др. [121]
Изменение заряда	100 эВ – 1 МэВ	G4DNAIonElasticModel	Ядерное рассеяние – классический подход Эверхарта и др. [123]
	100 эВ – 1 МэВ	G4DNADingfelderChargeDecreaseModel	Модели Дингфельдера увеличения и уменьшения заряда [120]
Альфа-частицы (α) и ионы гелия (He^+ , He)			
Ионизация	100 эВ – 400 МэВ	G4DNAARuddIonisationModel	Полуэмпирический метод Рулда и др. [119]
	1 кэВ – 400 МэВ	G4DNAMillerGreenExcitationModel	Аналитическое выражение Миллера и Грина (1973) [122]
Упругое рассеяние	100 эВ – 1 МэВ	G4DNAIonElasticModel	Ядерное рассеяние – классический подход Эверхарта и др. [123]
	100 эВ – 400 МэВ	G4DNADingfelderChargeDecreaseModel	Модели Дингфельдера увеличения и уменьшения заряда [120]
Тяжелые ионы			
Ионизация	0,5 МэВ/нуклон – 1 ТэВ/нуклон	G4DNAARuddIonisationExtendedModel	Полуэмпирический метод Рулда (1990) с учетом эффективного заряда [124]

Таблица 4. Основные взаимодействия на молекулярном уровне при воздействии протонов и нейтрального водорода на воду. p' и H' относятся к небольшому изменению энергии снарядов. H_2O^* представляет собой возбужденное состояние молекулы воды

Процесс	Протон (p)	Нейтральный водород (H)
Ионизация	$p + H_2O \rightarrow p' + H_2O^+ + e^-$	$H + H_2O \rightarrow H' + H_2O^+ + e^-$
Возбуждение	$p + H_2O \rightarrow p' + H_2O^*$	$H + H_2O \rightarrow H' + H_2O^*$
Упругое рассеяние	$p + H_2O \rightarrow p' + H_2O$	$H + H_2O \rightarrow H' + H_2O$
Захват электрона	$p + H_2O \rightarrow H' + H_2O^+$	—
Потеря электрона	—	$H + H_2O \rightarrow p' + H_2O + e^-$
Одновременный захват электрона и ионизация	$p + H_2O \rightarrow H' + H_2O^{2+} + e^-$	—
Одновременная потеря электронов и ионизация	—	$H + H_2O \rightarrow p' + H_2O^+ + 2e^-$

где Z — заряд тяжелых заряженных частиц; Z^* — эффективный заряд; $x = 100\beta Z^{-2/3}$, β — отношение скорости частицы к скорости света в вакууме.

Основной вклад в рассмотренные физические взаимодействия вносят 5 уровней ионизации ($1b_1$, $3a_1$, $1b_2$, $2a_1$ и кислородная K -оболочка) и 5 состояний возбуждения (A^1B_1 , B^1A_1 , ридберговские состояния Ryd $A + B$, Ryd $C + D$, полоса диффузии) молекулы H_2O , соответствующие энергии ионизации 10,79, 13,39, 16,05, 32,30, 539,00 эВ и энергии возбуждения 8,22, 10,00, 11,24, 12,64, 13,77 эВ. В результате ионизации K -оболочки происходят процессы атомной релаксации, которые также включены в модели G4DNAIonisation. Оже-электроны и фотоны флуоресценции образуются после ионизации атома кислорода (539,00 эВ) молекулы воды с энергиями и частотами, указанными в базе данных EADL (Evaluated Atomic Data Library) [29]. Дополнительные физические модели в неводных материалах (компонентах ДНК) доступны только для электронов. В этом случае, кроме ионизации, возбуждения и упругого рассеяния, нет моделей сечения физических взаимодействий (колебательного возбуждения, прилипания электронов, изменения заряда и др.) на молекулярном уровне. Кроме того, при взаимодействии пучков ионов тяжелее гелия с молекулярными орбиталями воды и других биологических материалов основной проблемой в программах моделирования Монте-Карло генераторов структуры трека является недостаток сечений некоторых физических процессов (упругого рассеяния, захвата зарядов и др.). Такие модели при низких энергиях (< 1 МэВ/нуклон) важны не только для радиобиологии, но и для разработки эффективных методов лучевой терапии, таких как БНЗТ.

Таблица 5. Схемы различных каналов диссоциации молекулы воды и их коэффициенты ветвления

Электронное состояние	Канал диссоциации	Фракция, %
Все состояния ионизации ($1b_1$, $3a_1$, $1b_2$, $2a_1$ и кислородная K -оболочка) молекулы воды		
Ионизация излучение $+ H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$	$H_3O^+ + \cdot OH$	100
Оже-эффект $H_2O + e^- \rightarrow H_2O^{2+} + 3e^-$	$2H_3O^+ + H_2O_2$	100
Все состояния возбуждения		
A^1B_1 ($1b_1$) \rightarrow ($4a_1/3s$)	$\cdot OH + H^*$ H_2O	65 35
B^1A_1 ($3a_1$) \rightarrow ($4a_1/3s$)	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$ $H^* + \cdot OH$ $H_2 + O(^1D)$ $2H^* + O(^3P)$ H_2O	50 25,35 3,25 ($H_2 + 2\cdot OH$) 3,9 17,5
Ридберг, диффузные полосы	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$ $H + \cdot OH$ H_2O	50 — 50
Захват электрона		
Прилипание $H_2O + e^- \rightarrow H_2O^-$	$OH^- + \cdot OH + H_2$	100
Электронно-дырочная рекомбинация $H_2O^+ + e_{aq}^- \rightarrow H_2O^*$	$H^* + \cdot OH$ $H_2 + O(^1D)$ H_2O	35,75 13,65 ($H_2 + 2\cdot OH$) 35

Поскольку живые организмы на 60–90 % состоят из воды, то ионизация (H_2O^\pm) и возбуждение (H_2O^*) при прохождении частиц через воду приводят к образованию свободных радикалов на временах порядка 10^{-14} – 10^{-12} с. В табл. 5 представлены различные каналы диссоциации молекулы воды и их коэффициенты ветвления, реализованные в Geant4-DNA. Схема диссоциации обновлена за счет диссоциации H_2O^{2+} , индуцированных оже-процессом для ионизации, различных состояний атомарного кислорода (1D и 3P) для возбуждения B^1A_1 , а также процессов диссоциативного прилипания электронов и электронно-дырочной рекомбинации для электронного захвата [30]. При этом образуется главный радикал гидроксила — $\cdot OH$, который обладает наиболее высокой реакционной способностью и может взаимодействовать с биомолекулами и компонентами окружающей их среды (молекулами воды и других веществ). Также выброшенные вторичные электроны из первой реакции взаимодействуют с окружающими молекулами воды, пока не достигнут

тепловых энергий (0,025 эВ), при этом возникает возбужденная молекула, которая диссоциирует с образованием двух радикалов — $\cdot\text{OH}$ и H^\bullet .

1.3. Моделирование диффузии и реакций продуктов радиолиза. Описание диффузии свободных радикалов и реакций друг с другом и с молекулами воды на временных масштабах пико- и микросекунды было реализовано на основе уравнений типа Эйнштейна–Смолуховского [31]. Решение данного уравнения описывает вероятность диффузионного процесса, который соответствует броуновскому движению:

$$p(r, \Delta t | r_0) = \frac{4\pi(r - r_0)^2}{(4\pi D \Delta t)^{3/2}} \exp\left\{\frac{-(r - r_0)^2}{4D\Delta t}\right\}, \quad (4)$$

где r_0 — начальное положение, а r — возможное следующее положение молекулы для вероятности $p(r, \Delta t | r_0)$ на интервале времени Δt . Эта вероятность зависит от коэффициента диффузии D в воде для каждого типа продуктов радиолиза (табл. 6). В Geant4-DNA транспорт молекулярных продуктов радиолиза воды моделируется в несколько дискретных шагов времени (Δt). Для каждого Δt движение молекул в пространстве определяется соотношением

$$\begin{aligned} x(t + \Delta t) &= x(t) + R_x \sqrt{2D\Delta t}, \\ y(t + \Delta t) &= y(t) + R_y \sqrt{2D\Delta t}, \\ z(t + \Delta t) &= z(t) + R_z \sqrt{2D\Delta t}. \end{aligned} \quad (5)$$

При использовании метода Монте-Карло машина генерирует псевдослучайные числа (R_x, R_y, R_z), моделируя данные из исследуемой совокупности. После проведения большого числа повторений выходные данные достаточно точно имитируют реальное распределение выборочной статистики.

Путем диффузии можно управлять химическими реакциями между продуктами радиолиза воды. Для незаряженных молекул реакция происходит, когда расстояние между молекулами A и B находится в пре-

Таблица 6. Коэффициенты диффузии основных продуктов радиолиза воды

Молекулярный продукт радиолиза	Коэффициент диффузии D ($10^{-9} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$) при 25 °C
e_{aq}^-	4,9
$\cdot\text{OH}$	2,8
H^\bullet	7,0
H_3O^+	9,0
H_2	4,8
OH^-	5,0
H_2O_2	2,3

Таблица 7. Химические реакции основных продуктов радиолиза воды и константы их скорости

Химическая реакция	Скорость реакции, 10^{10} моль $^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}_2$	2,65
$e_{\text{aq}}^- + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2,95
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	0,5
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	2,11
$\text{H}_2 + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	0,00417
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$	1,41
$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0,44
$\cdot\text{OH} + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1,44
$\text{H}^\bullet + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2$	1,2
$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	14,3

делах R_{AB} , которое можно определить с помощью константы реакции k (табл. 7):

$$R_e = \frac{k}{4\pi N_A (D_A + D_B)}, \quad (6)$$

где N_A — постоянная Авогадро; D_A и D_B — коэффициенты диффузии для молекул A и B соответственно. Эффективный радиус реакции равен $R_e = R_{AB}$. В случае молекул с зарядами q_A и q_B эффективный радиус определяется выражением

$$R_e = \frac{R_c}{e^{R_c/R_{AB}} - 1}, \quad (7)$$

где $R_c = q_A q_B / (\epsilon \epsilon_0 k_B T)$ — радиус Онзагера, ϵ — относительная диэлектрическая проницаемость среды, k_B — постоянная Больцмана, T — температура.

В настоящее время доступны 2 альтернативных метода молекулярного транспорта: SBS (Step-by-Step) и IRT (Independent Reaction Time). В рамках метода SBS «динамический временной шаг» t_D позволяет выбирать временные шаги в зависимости от расстояния между молекулами:

$$t_D = (d_0 - R_{AB})^2 / 64(D_A + D_B + 2(D_A D_B)^{1/2}). \quad (8)$$

При этом временной шаг определяется расстоянием разделения (d_0 при $t = 0$) и радиусом реакции (R_{AB}) между молекулами A и B до их встречи. Вероятность реакций, которые не могут произойти, с достоверностью не менее 95 %. В этом случае моделирование методом SBS включает в себя множество небольших временных шагов, что занимает очень много времени.

С другой стороны, метод IRT рассчитывает время реакции между всеми возможными парами [32]. Затем реакции происходят одна за

другой, начиная с пар, имеющих самое короткое время реакции. Если это условие соблюдено, то решение уравнения Смолуховского с учетом реакции используется для вывода вероятности реакции

$$p(t|r_0) = \frac{R_{AB}}{r_0} \operatorname{Erfc} \left[\frac{r_0 - R_{AB}}{\sqrt{4(D_A + D_B)t}} \right], \quad (9)$$

где r_0 — начальное расстояние между химическими продуктами радиолиза воды. При этом диффузия не рассчитывается и метод IRT работает очень быстро в отличие от метода SBS.

2. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ НА НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ

Типичный нейрон гиппокампа состоит из тела клетки (диаметр ~ 15 мкм), содержащего ядро, одного аксона (длиной $\sim 0,2$ см и диаметром > 1 мкм) и дендритного дерева (длина $\sim 1,3$ см и диаметр $1,0\text{--}2,5$ мкм) с $\sim 30\,000$ шипиков, которые обеспечивают анатомический субстрат для хранения памяти и синаптической передачи между нейронами [33]. Геометрическое описание клеточной морфологии и пространственной организации их субклеточных мишеней является важным аспектом для микродозиметрических расчетов распределения поглощенной дозы и радиационных повреждений в структурах центральной нервной системы. Ниже представлена разработка оригинального метода моделирования, позволяющего в едином подходе объединить радиобиологические и радиохимические процессы, идущие в нервных клетках при облучении ускоренными ионными пучками.

2.1. Моделирование и облучение клеточных структур ЦНС в Geant4. Тело клетки (или сома), содержащее ядро, имеет разный объем в зависимости от типа нейронов. Для визуализации и реконструкции сложной дендритной структуры нейронов или глиальных клеток ЦНС, созданной с помощью современных методов нейроанатомической трассировки (*neuron-tracing*) на основе изображений трехмерной конфокальной микроскопии, широко используется нейроморфометрический формат SWC [34]. Формат SWC — это стандартизованный выходной файл ASCII, который начинается с раздела заголовка с произвольным текстом (обозначается символом #) и содержит матрицу шириной 7 столбцов (табл. 8). Записи в каждой строке организованы по структуре: номер индекса, компонент нейрона (1 — сома, 2 — аксон, 3 — базальный дендрит и 4 — апикальный дендрит, а значения 5+ применяются для пользовательских параметров), координаты (x , y , z в единицах мкм), радиус (в единицах мкм) и родительская связь. Такие файлы в формате SWC можно найти в базах данных, таких как NeuroMorpho.Org [35], где хранится более 260 000 цифровых реконструкций, основанных на экспериментальных данных по изучению морфологии многих типов клеток

Таблица 8. Стандартный формат SWC для моделирования морфологии нейронов в Geant4

Столбец	Обозначение	Тип	Описание
0	Заголовок	G4String	Заголовок содержит следующую информацию: — область мозга (слой, расположение); — тип клетки; — имя архива, организация (опубликованные данные); — имя файла исходных данных (RAW и дополнительные файлы); — площадь сомы (в мкм^2); — поправочные коэффициенты x , y и z ; — тип файла и дата создания (гггг – мм – дд)
1	ID	G4int	Метка, определяющая текущую точку/структуру. Родительский компонент (первая точка в каждом файле) всегда имеет значение –1. Обычно все деревья происходят от сомы
2	Тип	G4int	Разные числовые маркеры описывают разные типы точек трассировки, определяющих компоненты нейрона: 0 — не определено; 1 — сома; 2 — аксон; 3 — базальный дендрит; 4 — апикальный дендрит; 5+ — кастом (вилки/шипики и терминалы)
3	x	G4double	x , y , z — пространственные трехмерные координаты в микрометрах
4	y	G4double	
5	z	G4double	
6	Радиус	G4double	Радиус — половина толщины структуры, также выраженная в микрометрах
7	ID связь	G4int	Связность выражается этим значением. Родительские образцы должны появляться перед дочерними образцами

головного мозга у разных животных из более 1000 лабораторий по всему миру. Также дендритную морфологию нейронов в формате SWC можно получить с помощью специализированных алгоритмов [36, 37].

На основе файлов SWC и моделей Geant4 созданы программные средства для моделирования любой геометрии нервных и глиальных клеток и взаимодействия физико-химических процессов ускоренных частиц со структурными элементами клетки ЦНС [38]. Разработанные алгоритмы

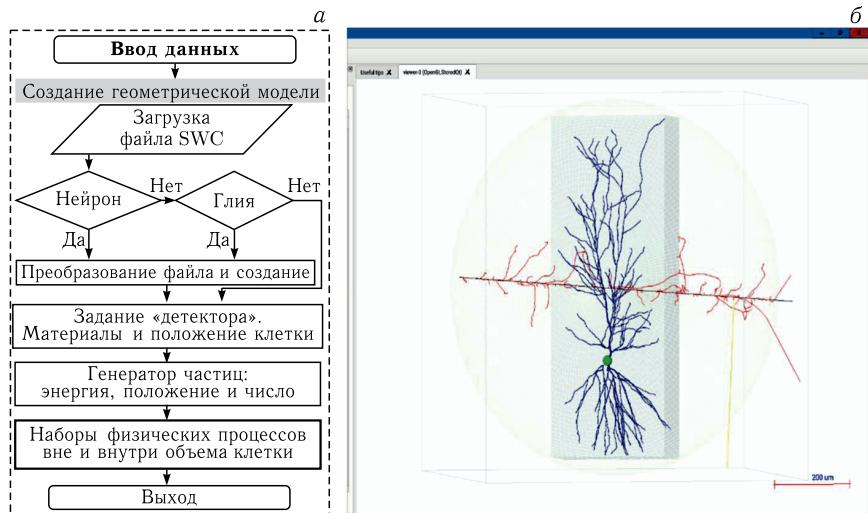


Рис. 1 (цветной в электронной версии). а) Блок-схема, описывающая реализацию геометрии нейронов в Geant4. б) Скриншот приложения «neuron» с графическим интерфейсом QT, которое включено в программный пакет Geant4: компьютерная реконструкция одиночного пирамидального нейрона (синий — дендриты и зеленый — тело клетки) в виртуальном боксе ($200 \times 300 \times 800$ мкм) при прохождении единичного трека частицы (черный — падающая частица, красный — вторичные электроны и желтый — вторичные фотоны)

(рис. 1, а) реализованы в виде приложения под названием «neuron», которое включено в актуальную версию специализированного программного пакета Geant4-DNA [39]. Первая часть исходного кода содержит реализацию объединения морфологических точек, геометрические преобразования, вращения, расчет объема и т. д., которые позволяют моделировать не только любую геометрию отдельного нейрона, но и небольшую нейронную сеть. В этом случае все деревья (дендриты и аксон) нейронной структуры смоделированы посредством комбинации небольших цилиндрических объемов (рис. 1, б), представляющих мельчайшие нейронные элементы (две взаимосвязанные морфологические точки) с использованием класса Geant4-CSG (Constructive Solid Geometry). Во избежание геометрического перекрытия цилиндрические объемы «вырезаны» так, чтобы они соответствовали друг другу без перекрытия. Тело клетки представлено геометрией эллипсоида с размером порядка 12–30 мкм. В качестве морфологических параметров общая длина и площадь дендритов на клетку составляет около (2940 ± 164) мкм и (9800 ± 518) мкм² для гранулярных нейронов и (12136 ± 894) мкм и (20681 ± 1240) мкм² для пирамидальных нейронов гиппокампа крысы на основе экспериментальных данных из архива Claiborne в NeuronMorpho.Org [35]. Радиус дендритных сегментов составляет $\sim 0,4$ – $1,9$ мкм.

Основным компонентом биологических материалов в расчетах считается вода (11,19 % водорода и 88,81 % кислорода по массе), которая содержится в клетках в наибольшем количестве из всех (70–90 %). Химическое соединение водорода с кислородом и другими элементами составляет в ткани головного мозга 11,06 % водорода, 73,77 % кислорода, 12,54 % углерода, 1,32 % азота, в тканях крови 10,18 % водорода, 75,94 % кислорода, 10,00 % углерода, 2,96 % азота, в тканях кожи 11,05 % водорода, 61,90 % кислорода, 22,82 % углерода, 4,64 % азота и в других мягких тканях организма 10,5 % водорода, 60–77 % кислорода, 12–26 % углерода, 2,6–2,7 % азота. По оценкам разница в распределении поглощенной дозы ионизирующего излучения между водой и этими тканями становится менее 1 % соответственно [38]. При моделировании Монте-Карло первичных физико-химических процессов внутри объема нейронов использовался специализированный пакет Geant4-DNA, включающий основные типы взаимодействий первичных частиц (от протонов до ионов железа) и вторичных электронов до нескольких электронвольт с использованием класса G4Region. При моделировании прохождения заряженных частиц вне клеток использовался стандартный пакет Geant4 с энергией вторичных электронов выше 1 кэВ.

2.2. Моделирование дендритных структур. Геометрия нейронов из нейроморфометрического файла SWC не включает дендритные шипики — мембранный вырост на поверхности дендрита, способный образовать синаптическое соединение. Более 90 % всех возбуждающих синапсов, возникающих в ЦНС, локализованы в дендритных шипиках. Широко признано, что регулирование количества, размера и формы дендритных шипиков имеет важное значение для пластиичности синапсов, а также для обучения и памяти.

Распределение шипиков по дендритным ветвям было смоделировано в соответствии с экспериментально измеренной плотностью позвоночника [40]. Каждый шипик представлен совместными цилиндрическими и сферическими объемами, перпендикулярными поверхности дендрита и случайно расположеными на дендритах в соответствии с нормальным (гауссовым) распределением с заданной плотностью шипиков $12,8 \pm 4$ (гранулярные клетки) и $10,5 \pm 2$ (пирамидальные нейроны) на 10 мкм. Размеры шипика были получены случайным образом из распределения Пуассона в соответствии с измеренным диаметром ($0,28 \pm 0,16$) мкм, длиной шейки шипика ($0,36 \pm 0,17$) мкм и диаметром головки шипика ($0,48 \pm 0,21$) мкм. Что касается морфологических параметров, количество дендритных шипиков на клетку составляет ~ 4000 для гранулярных нейронов и $\sim 15\,000$ для пирамидальных нейронов [41]. Также дендритные шипики можно разделить по заданным морфологическим характеристикам: грибовидные — шея короче, чем ширина, а диаметр головы больше ($> 0,6$ мкм) ширины шеи; короткие — диаметр головы почти равен общей длине шипика ($< 0,5$ мкм) и тонкие (длинные) — длина больше (> 1 мкм) диаметра шеи, а диаметры головы и шеи равны.

Разработанный метод также позволяет смоделировать мембранные радиочувствительные мишени нейронов для микродозиметрических расчетов радиационных повреждений [40]. Синаптические рецепторы NMDA и AMPA играют важную роль в передаче межнейронных сигналов. По данным [42] глутаматические ионотропные рецепторы NMDA были обнаружены практически во всех синапсах на дендритных шипиках нейронов гиппокампа, но рецепторы AMPA не обнаруживались (в среднем в 12 % синапсов). Поэтому измеренное количество (6–35) рецепторов NMDA случайным образом расположено на поверхности каждой головки шипика. При этом среднее количество NMDA-рецепторов на клетку составляет $69\,870 \pm 3948$ для гранулярных нейронов и $282\,500 \pm 15180$ для пирамидальных нейронов [44]. Необходимые для построения реалистичной полноатомной модели NMDA-рецептора структурные шаблоны взяты из базы данных PDB (Protein Data Bank) [45]. База содержит более 100 000 биологических макромолекулярных 3D-структур, включая белки и нуклеиновые кислоты. В табл. 9 приведен модифицированный формат PDB структур биомолекул для реконструкции NMDA-рецепторов в Geant4 и моделирования их взаимодействия с ионизирующими

Таблица 9. Структура файла PDB, модифицированного для моделирования взаимодействия NMDA-частиц методом Монте-Карло и для изучения структурных изменений белков методом молекулярной динамики

Столбец	Обозначение	Тип данных	Значение данных
0	Заголовок	G4String	Заголовок содержит следующую информацию: — имя, кинетическая энергия и начальное направление падающей частицы; — тип и название молекулы, детали эксперимента, разрешение, водородные связи, количество атомов и аминокислот и др.
1	Ключевое слово	G4String	Строки «ATOM» используются для описания атомов макромолекул — белков и нуклеиновых кислот; «HETATOM» — это атомы других соединений, обычно низкомолекулярных, находящихся в комплексе с макромолекулой либо просто присутствующих в составе структуры (как молекулы воды)
2	Номер атома	G4int	Серийный номер атома
3	Элемент	G4String	Идентичность атома (элемент) и положение элемента в аминокислоте

Окончание табл. 9

Столбец	Обозначение	Тип данных	Значение данных
4	Остаток	G4String	Название аминокислоты, каждый остаток состоит из нескольких атомов (элементов)
5	Цепь	G4String	Цепь (субъединица) описывает последовательность связанных остатков (аминокислот)
6	Номер остатка	G4int	Порядковый номер остатка (аминокислота)
7	x	G4double	x, y, z — координаты событий физического взаимодействия (энерговыделение) с атомами NMDA-рецептора в ангстремах
8	y	G4double	
9	z	G4double	
10	Энергия	G4double	Энерговыделение в электронвольтах
11	Расстояние	G4double	Расстояние между положениями атомов и энерговыделениями в ангстремах
12	Радиус	G4double	Радиус атомов (Ван дер Ваальса) в ангстремах
13	x	G4double	x, y, z — пространственные трехмерные координаты атомов, вызванные энерговыделениями, в ангстремах
14	y	G4double	
15	z	G4double	
16	Px	G4double	Px, Py, Pz — передача импульса частицы в событиях взаимодействия в единицах атм · Å/пс
17	Py	G4double	
18	Pz	G4double	
19	Процессы	G4String	Название физических процессов при каждом событии взаимодействия
20	Радикалы	G4String	Название продуктов радиолиза воды
21	x	G4double	x, y, z — координаты продуктов радиолиза воды вблизи молекул NMDA в ангстремах
22	y		
23	z		

излучениями [40, 46]. На рис. 2 схематично показаны распределения NMDA-рецепторов с размерами $\sim 11,8\text{--}22,6$ нм и дендритных шипиков с размерами $\sim 0,2\text{--}1,6$ мкм на дендритные структуры пирамидального нейрона. Объем NMDA-рецептора определяется объединением атомных сфер в соответствии радиусам Ван дер Ваальса. Детальный расчет энерговыделения в треках, попадающих в атомарные структуры рецепторов, был выполнен с использованием математического алгоритма [47], который предполагает вычисление попадания события в окрестность бли-

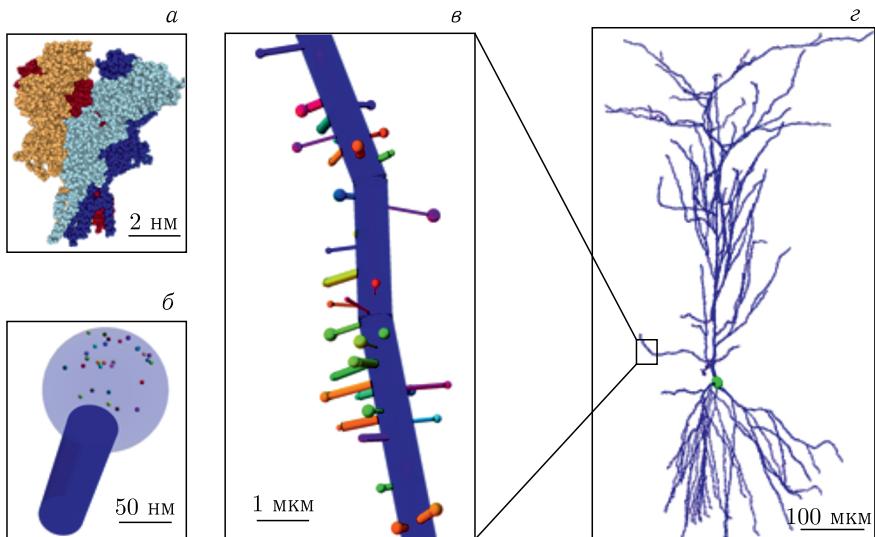


Рис. 2 (цветной в электронной версии). Схема моделирования случайного распределения структурных элементов в дендритах нейрона: а) модель глутаматного рецептора NMDA представлена атомами с радиусами Van der Ваальса в четырех субъединицах (показаны разными цветами); б) модель дендритного шипика, состоящая из двух компартментов головы (с рецепторами) и шеи; в) сегмент дендритной ветви с шипиками, которые случайно расположены на дендритах; г) *in silico* модель одного нейрона: смоделированы клеточное тело (зеленый цвет) и дендриты (темно-синий) с распределенными на них шипиками и синаптическими рецепторами

жайшего атома молекулы-мишени и дальнейший расчет разрыва связи, ионизации и других эффектов.

При помощи разработанной модели выполнена серия расчетов по оценке вероятности попадания, характера энерговыделения и продуктов радиолиза не только при прохождении тяжелых заряженных частиц через детальные модели нейронов [48], но и при моделировании радионуклидов в разных биологических объектах [47]. Ниже представлены результаты моделирования физических и химических процессов при действии излучений на нервные клетки разных типов. В качестве первичных падающих частиц выбраны протоны и ионы гелия с энергией 1–1000 МэВ/нуклон (включая область пика Брэгга) и ионы углерода и железа в широком диапазоне значений энергии (10–1000 МэВ/нуклон) как характерные компоненты спектра ГКЛ, которые могут проходить через материал космического аппарата. В отличие от фотонов для таких частиц характерно максимальное распределение поглощенной энергии в конце их пробега. Также частицы железа с энергией до 1000 МэВ/нуклон могут замедляться в теле космонавтов (толщина

30 см) и останавливаться на глубине около 27 см в тканях организма [43]. Кроме того, феномен пика Брэгга протонов и ионов углерода активно применяется в лучевой терапии.

2.3. Оценка энерговыделения в объемных структурах нейронов.

Путем моделирования стохастической структуры треков заряженных частиц вероятность попадания рассчитывалась как отношение количества сегментов, пересекаемых частицами, к общему количеству сегментов нейронов. Линейную передачу энергии (ЛПЭ) можно получить из всех энерговыделений в объемах нейронов в рамках микродозиметрической концепции [38]. Доза излучения D и ЛПЭ определяются количеством частиц N , пересекающих площадь A : $D = 0,16 \times \text{ЛПЭ} \times N/A$. На рис. 3

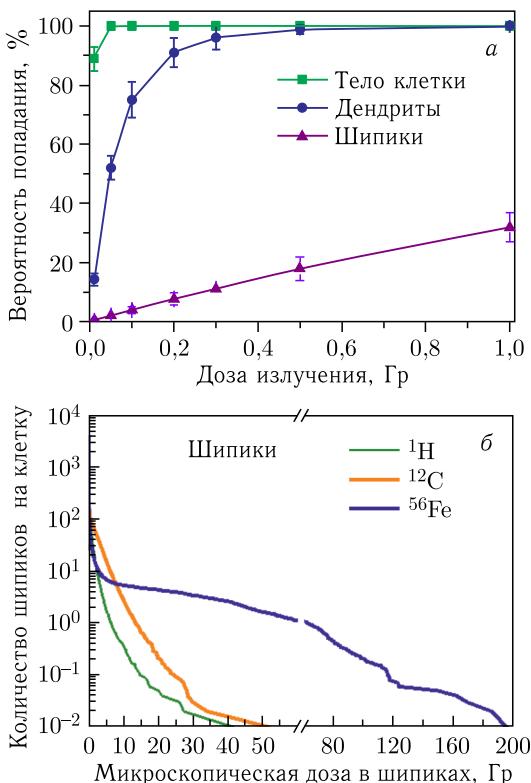


Рис. 3 (цветной в электронной версии). а) Вероятность попадания в нейрон в зависимости от дозы излучения при прохождении ионов железа с энергией 600 МэВ/нуклон через нейронную сеть, состоящую из 100 клеток. б) Количество дендритных шипиков на клетку в зависимости от локальной микроскопической дозы в шипиках при действии заряженных частиц 100 МэВ ¹H, 300 МэВ/нуклон ¹²C и 600 МэВ/нуклон ⁵⁶Fe

показана вероятность попадания тяжелых заряженных частиц при прохождении их через нейроны в зависимости от дозы излучения D . По результатам расчетов дендриты и дендритные шипики нейронов имеют меньшую вероятность попадания, чем сома. Показано, что при облучении в дозе 0,1 Гр было обнаружено относительно меньшее количество шипиков ($< 4\%$) из-за их небольших объемов ($(0,134 \pm 0,072)$ мкм³) по сравнению с телом клетки ($\sim 99\%$) и дендритами ($< 70\%$). В этом случае общее количество прошедших ионов железа (600 МэВ/нуклон) получалось $\sim 0,7$ через каждое тело клетки, $\sim 13,9$ через дендриты и $\sim 4,5$ через дендритные шипики каждого нейрона соответственно. Такие значения для протонов (100 МэВ) и ионов углерода (300 МэВ/нуклон) характеризовались 372 и 10 через тело, 2392 и 179 через дендриты и 135 и 57 через дендритные шипики соответственно. Следует также отметить, что в случае тяжелых ионов большинство дендритных структур нейронов пересекаются только треками вторичных δ -электронов, а при воздействии протонов дендриты пересекаются в основном первичными частицами.

Микрораспределение поглощенной дозы в дендритных шипиках нейронов при действии заряженных частиц показано на рис. 3, б. Установлено, что локальные плотности поглощенной дозы различны для разных типов заряженных частиц при облучении в дозе 0,1 Гр. В случае ионов железа возникают большие локальные дозы (> 100 Гр) в дендритных шипиках (< 1 мкм) нейронов, чего не достигается при воздействии протонов и ионов углерода высоких энергий [48]. Такой характер высокой локальной дозы при воздействии заряженных частиц потенциально может приводить к структурным изменениям в нейронах, например, к потере дендритных шипиков и области синаптических контактов. Интересно, что примерно для 7 % поглощенной дозы в дендритах наблюдаются дозы более 1 Гр в случае протонного облучения, а для ионов углерода и железа примерно 68 и 83 % поглощенной дозы в дендритах наблюдаются дозы более 1 Гр. Показано, что количество дендритных шипиков уменьшается приблизительно на 35, 268 и 524 при локальной дозе выше 10 Гр. Анализ накопления локальной дозы в нейронах при воздействии тяжелых ионов свидетельствует о значительном повышении вероятности повреждения различных нейронных компонентов. Количество дендритных пересечений каждые 10 мкм от сомы было оценено для определения морфологических изменений нейронов гиппокампа при действии ионов железа. Полученные результаты показывают, что базальные дендриты CA1 пирамидальных нейронов уменьшаются значительно на расстоянии 50–200 мкм от сомы, а апикальные дендриты — на расстоянии 100–500 мкм от сомы при локальной дозе выше 1 Гр. Аналогичный анализ был проведен на дендритах гранулярных клеток, и уменьшение пересечения обнаружено на расстоянии 40–240 мкм от сомы при локальной дозе выше 1 Гр [102].

Впервые предсказанное в наших предыдущих исследованиях [49–51] микрораспределение поглощенной дозы в основных структурах нейронов

нашло подтверждение в других расчетах методом Монте-Карло [52–54]. Также в радиобиологических экспериментальных исследованиях [55] было показано, что протоны и тяжелые ионы даже при низких дозах до 1 Гр вызывают уменьшение количества дендритных шипиков и значительное дозозависимое уменьшение общей площади дендритов в нейронах гиппокампа грызунов на расстоянии от 50 до 250 мкм от сомы после облучения.

В ходе расчетов установлено, что большая часть общей поглощенной дозы в нервной клетке приходится на дендриты пирамидального (82 %) и гранулярного ($\sim 76\%$) нейронов, которые являются основными клетками гиппокампа и имеют сложные дендритные структуры. Также выявлено, что основной вклад ($\sim 80\%$) поглощенной дозы вносят ионизации молекулы воды в нейронах. При этом сложная структура дендритного дерева таких нейронов является фактором, затрудняющим вычисления и понимание пространственной картины энерговыделения в нейронных сетях, а также установление связи между начальными физическими взаимодействиями частицы и дальнейшими физиологическими последствиями радиационного воздействия. Для преодоления вычислительных трудностей при моделировании радиационно-индукционных эффектов в больших нейронных сетях гиппокампа были дополнительно разработаны упрощенные модели нейронов [41, 56]. Такие модели имеют минимальное число дендритных сегментов и эквивалентны нейронам с реальной морфологией по геометрическим и электрофизиологическим свойствам. В рамках микродозиметрической концепции и электрической активности нейронов установлено, что характер энерговыделения и частота спайков в основных компонентах нейронов одинаков как в упрощенных, так и в реалистичных (детализированных) моделях гранулярных и пирамидальных нейронов гиппокампа крыс при действии заряженных частиц (рис. 4). Моделирование генерации и распространения потенциалов действия на мембранах реалистичных и упрощенных моделей нейронов были протестированы с помощью программного обеспечения NEURON [38]. При этом время расчета и затрачиваемые аппаратные ресурсы от 2 до 6 раз меньше для упрощенных моделей, что дает возможность исследовать нейронные сети из нескольких тысяч клеток. Такие упрощенные модели нейронов позволяют не только построить полномасштабную модель гиппокампа для дозиметрического анализа, но и могут быть применены для изучения изменения электрофизиологической активности нейронных сетей гиппокампа при повреждении структур нейронов. С использованием различных моделей клеток была создана объемная модель гиппокампа крыс, включая основные типы клеток (нейрональные стволовые клетки, клетки-предшественники, незрелые и зрелые гранулярные клетки, пирамидальные нейроны), при моделировании структуры треков частиц [56]. В рамках вычислительного эксперимента рассчитано количество облученных клеток разных типов гиппокампа и показано, что единичный трек иона железа при прохождении через гиппокамп крыс

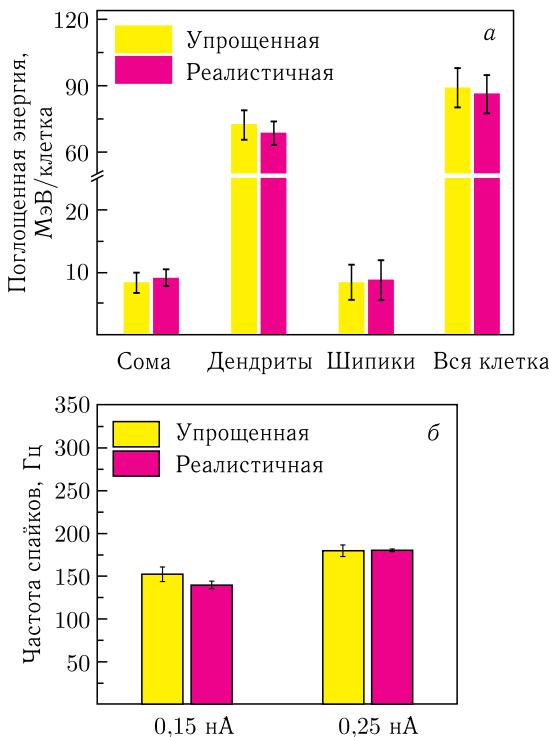


Рис. 4. *a*) Общая поглощенная энергия в реалистичной (детализированной) и упрощенной моделях пирамидальной клетки при действии ионов железа с энергией 600 МэВ/нуклон и флюенсом частиц $3,2 \cdot 10^5 \text{ см}^{-2}$. *б*) Частота спайков, возникающих на мембранных реалистичных и упрощенных моделей пирамидального нейрона после стимуляции сомы током 0,15, 0,25 нА

одновременно повреждает несколько десятков клеток разных типов в различных областях. При этом установлено, что наибольшее количество поврежденных нейронов образуется в гранулярной зоне и относительно малое — в субгранулярной зоне.

Рассмотрим в рамках микродозиметрической концепции характерные энерговыделения для тяжелых заряженных частиц. При пересечении одним треком иона железа с энергией 600 МэВ/нуклон гранулярного нейрона гиппокампа характерное энерговыделение в соме составляет 1092,5 кэВ, в дендритах 211,4 кэВ и в шипиках 38,2 кэВ. Аналогичные значения для пирамидального нейрона составляют в соме 2014,9 кэВ, в дендритах 305,6 кэВ и в шипиках 44,1 кэВ соответственно. Полученные результаты показывают, что при прохождении одного трека такой тяжелой частицы через нейрон большая часть энерговыделения приходится на сому. Выявлено, что такой характер энерговыделения

не достигается при прохождении высокоэнергетических протонов через нейрон ($\sim 2,7$ кэВ в соме, $\sim 0,91$ кэВ в дендритах). Дендритные шипики получают гораздо меньшие энерговыделения. Кроме того, в головках и грибных формах шипиков получается значительное энерговыделение, а в шейке и тонких частях — меньше всего. Количественный анализ энерговыделения, передаваемого наноструктурам, описывается на основе моделей структуры трека протонов и ионов углерода [57].

Путем применения данных расчетов к чувствительным структурным элементам нейронов установлено, что среднее энерговыделение на один трек составляет $(0,5 \pm 0,2)$ кэВ в синаптических рецепторах в дендритных шипиках и $(5,1 \pm 1,7)$ кэВ в ядерной ДНК в теле клетки. При нормировании облучения на 1 Гр поглощенной дозы на нейрон большее количество ионизаций было также обнаружено в ДНК клеточного ядра нейронов (~ 1793) и относительно мало — в синаптических рецепторах (~ 12). Таким образом, характер распределения первоначальных радиационных событий при действии тяжелых ионов указывает на более существенные радиационные повреждения в теле клетки, содержащей ДНК, чем в области синаптических рецепторов.

Развитие радиохимического повреждения и окислительного стресса происходит за счет повышения уровня реактивных форм кислорода и других продуктов радиолиза, возникающих при прохождении через клетку тяжелых заряженных частиц [58]. В наших предыдущих исследованиях выполнялась оценка накопления продуктов радиолиза воды, образующихся в нейронах (в частности, в ядре нейронов и синаптической зоне) на временных масштабах взаимодействия порядка нескольких микросекунд после прохождения заряженных частиц через нейрон [39, 41, 59–61]. Химические реакции и процессы диффузии основных продуктов радиолиза воды (e_{aq}^- , $\cdot\text{OH}$, H_3O^+ , H^\bullet , OH^- , H_2 , H_2O_2) были смоделированы впервые в объеме нейрона в целом. В результате прохождения одного иона железа с энергией 600 МэВ/нуклон через сому, дендриты и шипики нейрона среднее количество продуктов радиолиза характеризовалось значениями $\sim 1,3 \cdot 10^5$, $2,6 \cdot 10^4$ и $3,1 \times 10^3$ соответственно. При этом отношение прямого физического события и косвенного химического события составляет ~ 29 и 71 % в объеме нейрона. Путем моделирования при прохождении частиц через модели разных типов синаптических рецепторов и мембранных ионных каналов было изучено распределение частот энерговыделений (количество ионизаций) и количества гидроксильных радикалов, приводящих к косвенным повреждениям [46, 62]. Согласно результатам моделирования количества электронов и свободных радикалов на молекулярном уровне наиболее вероятными мишениями для радиационного повреждения являются синаптические рецепторы типа NMDA и GABA, а не ионные каналы на мембране нейронов. Установлено, что количество гидроксильных радикалов $(34,6 \pm 8,9)$ вблизи рецептора типа NMDA примерно в 4 раз больше, чем количество электронов $(8,2 \pm 1,9)$. С учетом этого было обнаружено [11],

что в гиппокампе крыс после облучения ионами железа с энергией 1000 МэВ/нуклон в низких дозах (0,6 Гр) отмечается значительное снижение уровня субъединиц NR1, NR2A и NR2B рецептора NMDA через 3 мес после облучения. Этот результат означает, что устойчивость мембранных нейронов (расположенных на ней ионных каналов) резко уменьшается на дистальных апикальных дендритах в окончаниях CA1 пирамидального нейрона гиппокампа. Это также может быть следствием увеличенного выхода продуктов радиолиза клеточной воды, что обеспечивает источник метаболического стресса, к которому ЦНС особенно восприимчива по сравнению с другими тканями.

Доказано, что с увеличением ЛПЭ заряженных частиц наблюдается увеличение общего количества продуктов радиолиза воды, накопленных одним нейроном сети в начале химической стадии [61]. При эволюции трека частицы количество продуктов e_{aq}^- , $^{\bullet}\text{OH}$ и H_3O^+ со временем уменьшается, а продуктов H^{\bullet} , OH^- , H_2 и H_2O_2 увеличивается. В конце химической стадии основными оставшимися продуктами являются молекулярный водород H_2 и перекись водорода H_2O_2 . Показано, что общая концентрация гидроксильных радикалов $^{\bullet}\text{OH}$ и пероксидов водорода H_2O_2 после облучения заряженными частицами одинакова как в упрощенных, так и в реалистичных моделях нейронов гиппокампа [41]. Оценка продуктов радиолиза воды в нейронах дает основание полагать, что повышение уровня реактивных форм кислорода и повреждающих химических агентов может являться одной из причин оксидативного повреждения рецепторных белков нейронов, в результате чего возможно нарушение нормальной передачи нервного импульса между клетками.

Полученные результаты по первичным эффектам физической и химической природы при взаимодействии ионизирующих излучений с нервными клетками в дальнейшем можно применить для анализа тонкой структуры радиационных повреждений, а также разделить механизмы их формирования на прямые и непрямые. В свою очередь, эти количественные данные являются базой для дальнейшей оценки развития радиационных нарушений в ЦНС, таких как клеточная гибель, нарушение нейрогенеза, формирование генных и структурных мутаций, развитие оксидативного стресса и т. д. При анализе повреждающего действия заряженных частиц на нервные структуры были выбраны нейроны гиппокампа грызунов из-за их ключевой роли в ЦНС. У грызунов гиппокамп в основном отвечает за кратковременную и долговременную память, пространственную память и навигацию, которые были нарушены после воздействия тяжелых заряженных частиц в низких дозах [63]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что воздействие фотонных видов излучений не приводит к нарушениям пространственной памяти при больших дозах порядка 10 Гр [10]. Нарушение высших интегративных функций мозга является следствием повреждений структур нейронов гиппокампа на молекулярном уровне при действии тяжелых заряженных частиц.

Хотя молекулярный механизм воздействия таких частиц на синаптические структуры пока неясен, можно предположить, что нарушение синаптической передачи происходит либо за счет прямого взаимодействия тяжелых заряженных частиц с чувствительными структурами нейронов, либо за счет непрямого воздействия на мембранные белки нейронов в результате генных мутаций. Результаты микродозиметрических расчетов показывают, что дендритные шипики нейронов и их морфология являются важным фактором, определяющим их способность накапливать энерговыделения из поглощенной дозы при воздействии тяжелых ионов. Несмотря на способность ионизирующего излучения повреждать липиды напрямую, исследования липидных бислойных миметиков показывают, что косвенное повреждение при воздействии продуктов радиолиза является основным фактором общей модификации липидов [64, 65]. Расчетным путем в наших работах предположено, что при воздействии тяжелых ионов продукты радиолиза воды также эффективно накапливаются в нейронах из-за сложной морфологии дендритов и их шипиков. Кроме того, при воздействии тяжелых ионов нарушение генетической информации нейронов может иметь серьезные последствия для их функциональной активности, включая изменение экспрессии генов, необходимых для синтеза макромолекул, участвующих в процессах нейротрансмиссии [66]. Это может привести к дегенерации нейронов, характеризуемой изменениями транспорта клеточных органелл в дистальных отделах нейронов, а также морфологическими изменениями, связанными с нарушением структуры цитоскелета [67, 68]. Особую значимость представляет изучение характера повреждения ядерной ДНК нейронов, являющейся мишенью прямого и косвенного воздействия ускоренных заряженных частиц.

3. МЕХАНИЗМЫ РАДИАЦИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В НЕЙРОНАХ

Все проявления на высоком уровне биологической организации являются следствием характера энерговыделения и последующего индуцирования изменений на молекулярном уровне. В результате процессов взаимодействия частиц с молекулами и реакции свободных радикалов с другими молекулами происходит формирование первичных структурных повреждений клеток и тканей ЦНС. Одной из наиболее важных молекулярных мишеней в нервных клетках является ДНК, поскольку она играет ключевую роль в правильном функционировании клетки ЦНС и в передаче генетической информации потомству. Ранее с использованием известных подходов радиобиологических исследований (*in vivo* и *in vitro*) хорошо исследовано повреждение ДНК в традиционных объектах исследований, примерами которых являются фибробласты кожи, лимфоциты периферической крови, некоторые виды раковых клеток, бактериальных клеток и др. [1, 69–71]. Кроме того, на основе концепции радиального распределения поглощенной энергии в треках заряженной

частицы [72] и известных методов кластерного анализа [73–76] были разработаны модельные подходы для анализа характера первоначальных повреждений ДНК. В настоящее время на основании метода Монте-Карло фундаментальных физико-химических процессов транспорта частиц через вещество компьютерное моделирование (*in silico*) индукции и reparации повреждений ДНК заряженными частицами представляет собой наиболее активно развивающуюся область. Изучение закономерности формирования повреждений ДНК различного типа и летального действия излучений на клетки гиппокампа будет представлено ниже в рамках микродозиметрической и основной радиобиологической концепции.

3.1. Модели ДНК и их организации в клеточном ядре. Структура ДНК в клеточном ядре организована на различных уровнях, включая двойную спираль ДНК, нуклеосомы, фибрillы хроматина, домены хроматина и хромосомные территории [78]. Одной из пионерских работ в области Монте-Карло расчетов радиационных повреждений является работа [79], в которой была применена атомарная модель ДНК, открытая Уотсоном и Криком. При этом учитывались два уровня организации ДНК (пары нуклеотидов и двойная спираль фрагмента) и каждый атом фрагмента В-ДНК был представлен в виде шара с радиусами Ван дер Ваальса (Н – 1,2, С – 1,7, О – 1,4, N – 1,5 и Р – 1,9 Å соответственно). В настоящее время атомарный уровень детализации ДНК и их организации в клеточном ядре широко используются в специализированных кодах Монте-Карло, таких как Partrac, Kurbis, Rittrack, Geant4-DNA, для точной оценки прямого и косвенного воздействия излучения на ДНК [80–84]. С другой стороны, Чарльтон и др. [85] разработали упрощенные объемные модели ДНК, в которых каждое азотистое основание и сахарофосфатный остов представлены в виде цилиндрических субобъемов радиусами 10 и 6,5 Å. Пространственное и угловое расстояния между двумя парами нуклеотидов спиральной формы ДНК – 3,4 Å и 36°. Кроме цилиндров, молекулы ДНК также можно смоделировать в форме сферических или эллиптических субобъемов с указанными параметрами [86, 87]. Упрощенные объемные модели ДНК также можно использовать для изучения выхода повреждений ДНК в иерархической организации от нескольких пар нуклеотидов до полногеномных представлений [88–90].

В рамках данной работы координаты отдельных атомов в нуклеотидах ДНК можно получить из баз данных PDB [45] и NDB [91], в которых публикуются экспериментально определенные трехмерные структуры различных белков с использованием методов современной рентгеновской кристаллографии, ЯМР и электронной микроскопии. Далее крупномасштабную структуру ДНК и их пространственную организацию в клеточном ядре можно смоделировать набором параметров в табл. 10, включая угол между двумя соседними нуклеосомами, длину

Таблица 10. Геометрические параметры структуры ДНК в различных формах ее организации в клеточном ядре

Параметр	Значение
Двойная спираль фрагмента ДНК	
Шаг спирали P_{hel} , нм	0,33
Угол спирали, $^{\circ}$	36
Радиус R_{hel} , нм	1,185
Фрагмент/поворот NBP_{hel} , п. н.	9
ДНК-нуклеосома	
Шаг суперспирали P_{nucl} , нм	2,370
Радиус RC_{nucl} , нм	4,045
Фрагмент/поворот NBP_{nucl} , п. н.	18–54
Фрагмент/нуклеосома, п. н.	147
Фибриллы хроматина	
Шаг спирали P_{chro} , нм	4,740
Угол спирали, $^{\circ}$	36
Количество нуклеосом/шаг	5
Радиус RC_{nucl} , нм	9,5–18
Домены хромосом	
Количество хромосом	42
Содержание гуанина и цитозина, %	42
Хроматины в домене	Случайное
Количество доменов в ядре	21586

нуклеосомного повтора, радиус хроматина, количество нуклеосом на длину фибриллы и др. [84]. Полная модель ДНК включает в себя $5,45 \times 10^9$ пар нуклеотидов с длиной нуклеосомного повтора 165 и 201 пара нуклеотидов для нейронов и глиальных клеток крысы соответственно. Другие геометрические параметры взяты из работы [92]. На рис. 5 показана модель ДНК-нуклеосомы и фибриллы хроматина, их случайное распределение в сферических доменах (вокселях), представляющих хромосомные территории в клеточном ядре. Модель ядра гранулярных и пирамидальных нейронов представляется в виде сферических объемов диаметрами $(8,22 \pm 0,13)$ мкм и $(11,35 \pm 0,18)$ мкм, которые получены из экспериментальных данных клеток гиппокампа крысы [93].

3.2. Формирование повреждений ДНК при облучении. Радиационно-индуцированные повреждения ДНК в клеточном ядре формируются как прямым действием энерговыделения на мишени при взаимодействии с первичными и вторичными частицами, так и косвенным действи-

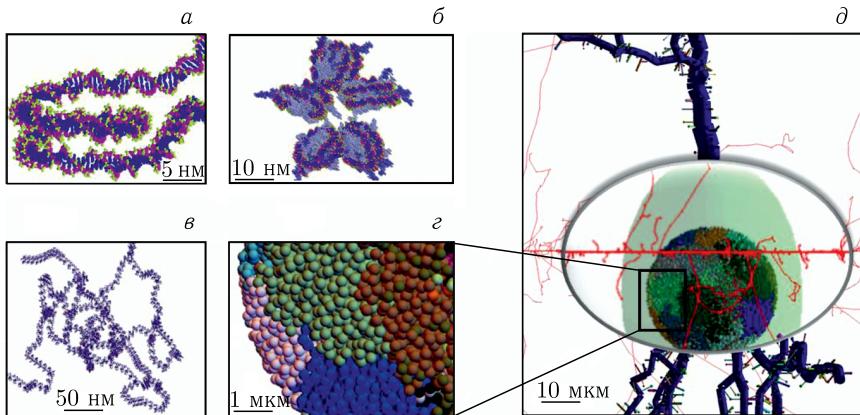


Рис. 5 (цветной в электронной версии). Схема моделирования организации структур ДНК в ядре нейрона: *а*) модель двойной спирали ДНК в нуклеосоме; *б*) модель 5 нуклеосом, представляющих 1 шаг хроматина; *в*) модель хроматина, состоящая из 13 810 нуклеосом; *г*) модель доменов хроматина, представляющих 21 пару хромосомных территорий; *д*) модель клеточного тела (зеленый цвет), содержащего ядерную ДНК, при прохождении трека заряженной частицы, а без увеличения — дендриты (темно-синий) с распределенными на них шипиками

ем свободных радикалов, образующихся в водной среде, окружающей молекулярную мишень.

Расчеты с учетом геометрии ДНК на клеточном уровне были основаны на суперпозиции точек энерговыделений в треках частиц и координат мишени, которые можно получить при прохождении частиц через клеточное ядро [92]. Известно, что суммарное энерговыделение в пределах радиусов атомов (1,7–4,56 Å) или молекулы (2,7–4,5 Å) нуклеотида выше определенного порога вызывает в ней разрыв нуклеотида ДНК за счет прямого повреждающего действия [79, 80, 85–87]. Такое значение является одним из основных параметров для согласования расчетов и экспериментов. Исторически из-за различий моделей физических сечений разных Монте-Карло программ генерации структуры треков рассматривались разные значения пороговой энергии [83, 85, 89]: 8,22, 12,5, 17,5, 30, 57,6 эВ, или зависимость вероятности разрыва нуклеотида ДНК от энерговыделения. В работе [94] выявлено, что наибольшее количество разрывов нитей ДНК наблюдается при пороговом значении от 8,22 до 17,5 эВ, и изменения были незначительными при энергии выше 17,5 эВ. Это связано с тем, что большинство событий энерговыделения в ДНК имеют энергию ниже 18 эВ. Электроны такой энергии (5–18 эВ) от оже-эмиттеров вносят существенный вклад в поглощенную дозу и молекулярное повреждение [95]. Поэтому в наших работах [48] вероятность образования хотя бы одного разрыва сахарофосфатного остава или

азотистого основания ДНК равна $1 - e^{-n}$, где $n = (\varepsilon/\varepsilon_0)^2$, ε — общее энерговыделение (эВ) на участке молекулы ДНК и ε_0 — минимальная энергия возбуждения молекулы воды (8,22 эВ).

После образования продуктов радиолиза воды радикалы e_{aq}^- , $\cdot\text{OH}$ и H^\bullet взаимодействуют с сахарофосфатными и азотистыми основаниями нуклеотидов ДНК (табл. 11). По сравнению с радикалами e_{aq}^- и H^\bullet высокой реакционной способностью обладают гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$), которые могут вызывать повреждение ДНК с вероятностью 0,65, если попадают в молекулы воды вблизи ДНК [96]. Вероятность взаимодействия гидроксильного радикала с азотистым основанием и сахарофосфатом составляет 80 и 20 % соответственно. Длина свободного пробега радикалов $\cdot\text{OH}$ в биологическом материале характеризовалась значениями 4–9 нм при времени жизни порядка 1–5 нс в экспериментальных и теоретических исследованиях [97, 98]. Гистоны в нуклеосомах ДНК могут действовать как поглотители (перехватчики) радикалов. Если $\cdot\text{OH}$ входит в область гистона, то предполагается, что он удален и следующей реакции не будет [83].

Таблица 11. Скорость реакции ($10^9 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) между радикалами и молекулами ДНК (взята из работы [99])

Компонент ДНК	$\cdot\text{OH}$	e_{aq}^-	H^\bullet
Сахарофосфатный остаток ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_5\text{P}$)	2,50	0,01	0,03
Аденин ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$)	6,10	9,00	0,09
Тимин ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$)	6,40	17,0	0,10
Гуанин ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5\text{O}$)	9,20	14,0	0,50
Цитозин ($\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{O}$)	6,10	13,0	0,50
Гистон (H2A, H2B, H3 и H4)	—	—	—

Поскольку события энерговыделения носят дискретный характер, образующиеся свободные радикалы могут приводить к потере основания или к вырезанию сахарофосфатного остава, включая одну или обе цепи ДНК. Разрыв одной из нитей называют однонитевым разрывом (ОР). Совпадение разрывов противоположных нитей ДНК в одной точке или на небольшом расстоянии друг от друга (< 10 нуклеотидов) приводит к появлению двунитевых разрывов (ДР). ДР ДНК — тяжелые повреждения, которые приводят клетки к гибели и хромосомным aberrациям. Принято считать, что также «косые» ДР образуются при возникновении двух ОР, разнесенных друг от друга на большее расстояние, достигающее 20 нм (около 60 нуклеотидов) [69]. В работе [94] 40 и 30 п. н. вызывают на 147 и 111 % больше ДР ДНК, чем 10 п. н., а 3 п. н. вызывают до 139 % меньше ДР ДНК, чем 10 п. н. соответственно.

Кластерные ОР и ДР ДНК образуются в результате двух или более ОР и ДР, включающих повреждения основания (ПО) за счет прямого и косвенного воздействий излучения. Рис. 6 иллюстрирует прямое и кос-

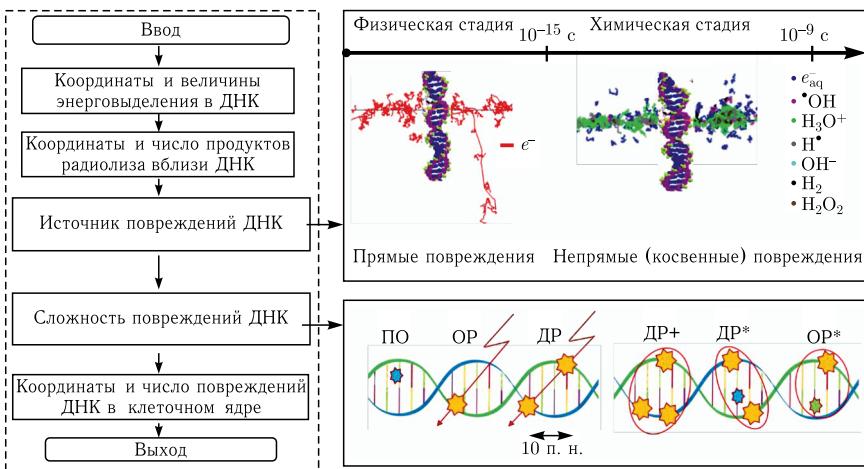


Рис. 6. Схема прямого и косвенного действия ионизирующего излучения на молекулу ДНК и классификация типов повреждений после прохождения ионизирующих излучений через клеточное ядро

венное действия ионизирующего излучения на молекулу ДНК и классификацию типов повреждений.

3.3. Закономерности формирования повреждений ДНК разного типа. На основе первичных быстропротекающих физико-химических процессов при прохождении ускоренных заряженных частиц с различными физическими характеристиками рассчитан спектр возникающих молекулярных повреждений ядерной ДНК нейронов [84, 100–102]. С учетом прямого и косвенного действий излучений анализ распределения и классификации установившихся молекулярных повреждений и их количественного и качественного состава в зависимости от ЛПЭ приведены на рис. 7. Выход индукции повреждений оснований и однонитевых разрывов ДНК значительно больше в широком диапазоне ЛПЭ частиц. При анализе вклада источников повреждений более 80% повреждений оснований и более 60% однонитевых разрывов ДНК вызваны непрямым действием свободных радикалов. В этом случае гистоны защищают ядерную ДНК от повреждений, снижая их количество примерно на 40% и обеспечивая дополнительную защиту в участках гетерохроматина. При воздействии протонов количество ДР примерно в 20 раз меньше, чем ОР, и более чем в 50 раз меньше, чем ПО. Однако эти повреждения (ОР и ПО) не являются летальными для клетки, и их вклад уменьшается с ростом ЛПЭ частиц. А кластерные повреждения ДНК именно ДР и их сложности увеличиваются и достигают локального максимума при увеличении ЛПЭ. Выход кластерных ОР ДНК достигает максимума при небольших значениях ЛПЭ (20–50 кэВ/мкм в зависимости от ти-

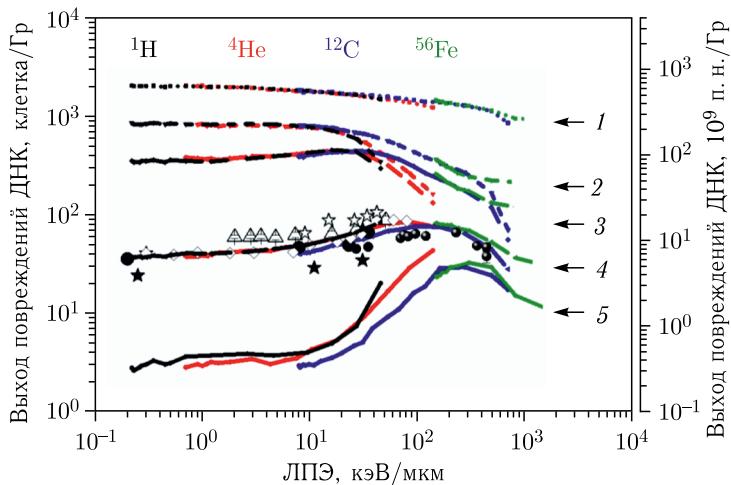


Рис. 7. Выход первичных повреждений ДНК разного типа в ядрах нервных клеток гиппокампа крыс в зависимости от ЛПЭ различных частиц. Основные типы повреждений ДНК, такие как ПО (1), ОР (2), кластерный ОР (3), ДР (4) и кластерный ДР (5), нормированы на единицу поглощенной дозы. Крупные точки представляют экспериментальные данные ДР ДНК на пару нуклеотидов ДНК [38]

па частиц). Максимальный выход ДР ДНК наблюдается при больших значениях ЛПЭ в пределах 100–200 кэВ/мкм, а максимальный выход кластерных ДР ДНК реализуется в области ЛПЭ 300–400 кэВ/мкм соответственно. По экспериментальным данным мутагенного действия ускоренных ионов на традиционные объекты исследования ранее выявлено, что наибольшая эффективность генных и структурных мутаций наблюдалась при ЛПЭ ~ 20 и 50 кэВ/мкм, а летальные эффекты изменились при $\text{ЛПЭ} \geq 100$ кэВ/мкм [1].

Это связано с микрораспределениями локальных кластеров энерговыделения при прохождении тяжелых ионов через ядро клеток. При действии ионов железа большая часть ОР ДНК (60%) возникает за счет прямых событий энерговыделения и более 80% ДР ДНК находятся в составе кластеров, состоящих из более 20 ОР и более 40 повреждений оснований. Такие двунитевые разрывы ДНК являются летальными и приводят к гибели клеток. Среднее энерговыделение для сложных ДР ДНК составляет около 106 и 283 эВ при низких и высоких ЛПЭ. На рис. 8 представлено пространственное микрораспределение энерговыделения в клеточном ядре при облучении протонами 200 МэВ, ионами железа 200 МэВ/нуклон. При поглощенной дозе 1 Гр в клеточном ядре 1032 протона и 1 ион железа пересекают ядра клеток, и их распределение энерговыделения совершенно различается. ЛПЭ составляет

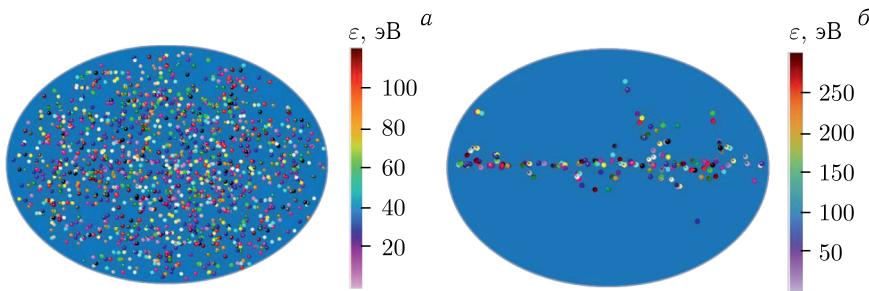


Рис. 8 (цветной в электронной версии). Пространственное распределение поглощенной энергии в клеточном ядре при облучении протонами 200 МэВ (а), ионами железа 200 МэВ/нуклон (б) в дозе 1 Гр. На панели значение энерговыделения в ДНК представлено в виде шкалы, которая состоит из «смеси» различных цветов

0,42 кэВ/мкм для протонов и 320 кэВ/мкм для иона железа. Важно отметить, что единичный трек иона железа с энергией 10 МэВ/нуклон, проходящий через ядро клетки, может увеличить поглощенную дозу до 7 Гр и ЛПЭ до 2300 кэВ/мкм. Показано, что для протонов плотности энерговыделения в ДНК распределяются относительно равномерно и 95 % их обусловлено событиями менее 100 эВ. При анализе повреждений ДНК примерно 86 % ПО и 55 % ОР ДНК находятся в виде изолированных повреждений, а также примерно 18 % ДР находятся в составе кластеров. Для иона железа наблюдаются высокие энерговыделения более 200 эВ в ДНК, которые показаны красными областями цветовой полосы. При этом более 60 и 90 % ДР находятся в составе кластеров с дополнительными разрывами нитей и повреждениями оснований ДНК. Выявлено, что количество ДР примерно в 4 раза меньше, чем ОР, и в 15 раз меньше, чем ПО. Интересно также сравнить относительный вклад различных физических процессов в общее энерговыделение в клеточном ядре, вызывающее повреждение ДНК. Анализ микродозиметрических расчетов показывает, что основной частью общего энерговыделения является ионизация молекул воды, на долю которой приходится 80 % (без учета вторичных электронов — 50%). Другие процессы вносят меньший вклад: сольватация электронов составляет 13 %, электронные возбуждения 4 %, колебательные возбуждения 2,5 % и прилипание электронов 0,5 %. Эти вклады не зависят от энергии ионов железа в диапазоне 10–1000 МэВ/нуклон. Для протонов 200 МэВ основной вклад также вносят ионизации молекул, которые приходятся на 76 % (без учета вторичных электронов — 43%). Остальные вклады составляются следующим образом: сольватация электронов 14 %, электронные возбуждения 7 %, колебательные возбуждения 2,5 % и прилипание электронов 0,5 %.

При анализе в области низких энергий протонов (менее 1 МэВ) вклад ионизации молекул в энерговыделение уменьшается и составляет 48–65 %, из которых 17–43 % только от вторичных электронов. В этом случае увеличивается вклад процессов упругого рассеяния и изменения (потеря и захват) заряда, которые составляют 10 и 20 % соответственно. Следовательно, количество процессов на 1 Гр поглощенной дозы характеризуется следующим образом: упругое рассеяние 29 789–422 481, колебательные возбуждения 115 026–654 258, возбуждения молекул 12 020–18 383, сольватация электронов 118 583–129 516, ионизация 85 495–120 669, изменение заряда 26–90063, прилипание электронов 435–2084. В этом случае вклад ионизации молекул очень мал (10–13 %). Выполненные расчеты показывают значительное увеличение количества процессов упругого рассеяния (до 50 %) и потери/захвата заряда в конце пробега ускоренных протонов (пик Брэгга). Следует отметить, что при упругом рассеянии вторичных электронов и фотонов не происходит изменения энергии, т. е. это не вносит вклад в энерговыделение; однако изменяется пространственное распределение энерговыделения, что определяет спектр повреждений ДНК. При анализе событий физических процессов установлено, что только 1–2 % этих процессов в клеточном ядре вызывают повреждения ДНК.

При ЛПЭ свыше \sim 10 и 100 кэВ/мкм наблюдаются по меньшей мере один или несколько ДР ДНК и кластерные ДР ДНК, индуцированные одним треком заряженной частицы. При прохождении одного трека частицы железа с энергией 200 МэВ/нуклон через ядро нейрона образуются примерно 22 и 14 ДР ДНК, находящихся в составе сложноорганизованных кластеров, состоящих из 2 и 3–11 индивидуальных ДР. Для протонов с энергией 200 МэВ формируются примерно 3,5 ДР в составе кластеров, состоящих из 2–3 индивидуальных ДР соответственно. Аналогичные оценки были получены экспериментально в ядрах нейронов гиппокампа крыс, индуцированных одним треком тяжелых заряженных частиц (\sim 250 кэВ/мкм иона криптона) методом фосфорилирования гистона H2A (гамма-Н2АХ) в работе [103]. После облучения тяжелыми ускоренными ионами с такой высокой ЛПЭ длительное время остаются невосстановленными приблизительно 15–25 кластерных ДР ДНК, которые являются основной причиной хромосомных аберраций и инициации апоптоза клеток. Путем моделирования в наших работах полученные закономерности индукции первичных ДР ДНК в ядрах нейронов гиппокампа крысы в широком диапазоне ЛПЭ находятся в согласии с экспериментальными данными на клетках млекопитающих [70, 71, 103] и другими расчетами по моделированию структуры треков заряженных частиц с учетом полноатомной и объемной модели мишени ДНК [81, 83, 89, 90, 98, 104].

Расчетные данные по выходу первичных повреждений ДНК можно использовать для оценки относительной биологической эффективности (ОБЭ) различных заряженных частиц при одинаковой поглощенной

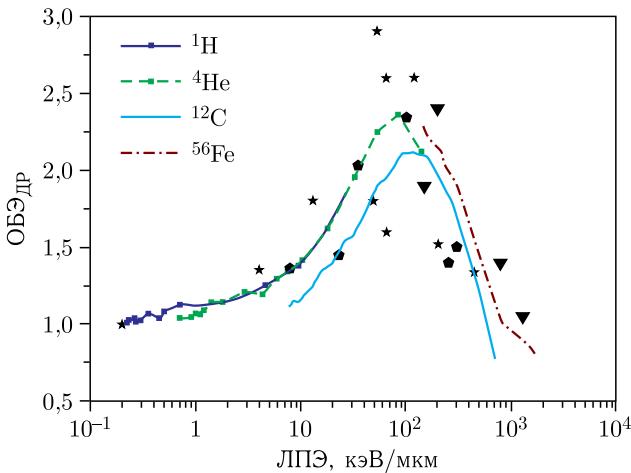


Рис. 9. Зависимость ОБЭ от ЛПЭ заряженных частиц по критерию индукции ДР ДНК: сравнение результатов моделирования (линии) и экспериментальных данных (символы) [38]

дозе в клеточном ядре [84]. Так, по критерию индукции ДР ДНК эффективность тяжелых заряженных частиц более чем в 2 раза выше (зависит от сложности кластеров ДР), чем при облучении протонами высоких энергий ($\sim 0,4$ кэВ/мкм). Интересно отметить, что повреждающее действие протонов высоких энергий (25–645 МэВ), оцениваемое по совокупности биологических эффектов, практически не отличается от действия «стандартных» рентгеновских лучей и гамма-квантов [4]. Максимальные значения ОБЭ частиц по индукции ДР локализуются в области ЛПЭ около 120 кэВ/мкм (рис. 9).

После проведения классификации установившихся молекулярных повреждений и их количественного и качественного состава был рассчитан выход премутационных повреждений ДНК в отдельных генах гиппокампа крыс при действии тяжелых заряженных частиц [38, 105]. Расчетным путем показано, что энерговыделения и повреждения ДНК более эффективно индуцируются в гене GRIN2b по сравнению с геном GRIN1 после облучения ионами железа. Выявлено, что выход кластерных ДР ДНК, включающих ПО в гене GRIN2b, наблюдается как $1,4 \cdot 10^{-3}$ на клетку и на единицу поглощенной дозы излучения, а в гене GRIN1 кластерных ДР ДНК не наблюдается. В этом случае повреждение содержимого Г-Ц наблюдается как $(60,8 \pm 3,9)\%$ и $(51,2 \pm 3,1)\%$ для GRIN1 и GRIN2b после облучения. После прохождения единичного трека частицы железа через критические структуры нейрона распределение частоты энерговыделения в гене GRIN2b наблюдалось в более широком диапазоне, чем в случае NMDA-рецепторов [105]. Количество повреждений гуанина

примерно в 14 раз и повреждений тимина примерно в 20 раз больше в гене GRIN2b, чем в гене GRIN1 соответственно.

Корреляция снижения когнитивных функций в связи с тяжелыми повреждениями ДНК, в особенности двунитевыми разрывами, а также изменением в профиле экспрессии генов была изучена в работе [68]. Поскольку кластерные нарушения в критических генах нервных клеток могут обусловливать структурные мутации ионного канала рецепторов, это может повлиять на функциональные свойства синаптической передачи нервной системы [12]. С использованием метода молекулярной динамики выявлено эффективное изменение проводимости ионного канала рецептора, включающего мутантные формы белковых субъединиц NR2 в гене GRIN2b [106, 107]. Было выявлено негативное влияние сложных дефектов (двойных точковых мутаций, коротких делеций) в генах белков данного рецептора на проводимость его ионного канала. Предполагается, что радиационные повреждения в ядрах нервных клеток, в особенности в генах GRIN2b в результате формирования кластерных повреждений ДНК, могут повлиять на функциональные свойства синаптических рецепторов нейронов головного мозга [107].

Путем моделирования изучено повреждающее действие адронной компоненты спектра галактических космических лучей на детальные модели критических структур мозга. Показано, что единичный трек иона железа при прохождении через гиппокамп крыс может одновременно пересекать множество клеток разных типов в различных областях гиппокампа [56]. При этом наибольшее количество поврежденных нейронов образуется в зубчатой извилине, а в субгранулярной зоне — относительно мало. Однако делящиеся радиочувствительные клетки в субгранулярной зоне имеют особое значение для реализации процесса нейрогенеза в гиппокампе. После облучения ионами железа с флюенсом $1,7 \cdot 10^5 \text{ см}^{-2}$, соответствующим потоку ГКЛ, приблизительно в 11% клеток-предшественников и в 9% незрелых нейронов модели гиппокампа наблюдается по крайней мере более одного кластерного ДР ДНК (рис. 10) [101]. В основных клеточных слоях правого полушария гиппокампа крысы было смоделировано 0,6 млн пирамидальных нейронов и 1,15 млн гранулярных нейронов. Также выявлено, что эффективность индукции ДР ДНК в ядрах клеток гиппокампа линейно зависит от поглощенной дозы при воздействии заряженных частиц. Показано, что более 70% однонитевых разрывов ДНК вызвано действием протонов, в то время как сложные кластеры ДР ДНК формируются преимущественно за счет действия ионов железа. Такие тяжелые кластерные двунитевые разрывы ДНК в клеточном ядре остаются не репарированными и являются основной причиной клеточной гибели на молекулярном уровне. Первичное повреждение клеток ЦНС при облучении представляет собой тяжелое повреждение генетических структур, приводящих к дальнейшему развитию многих радиационно-индукционных эффектов на высших уровнях биологической организации, поскольку из-за уменьшения количества

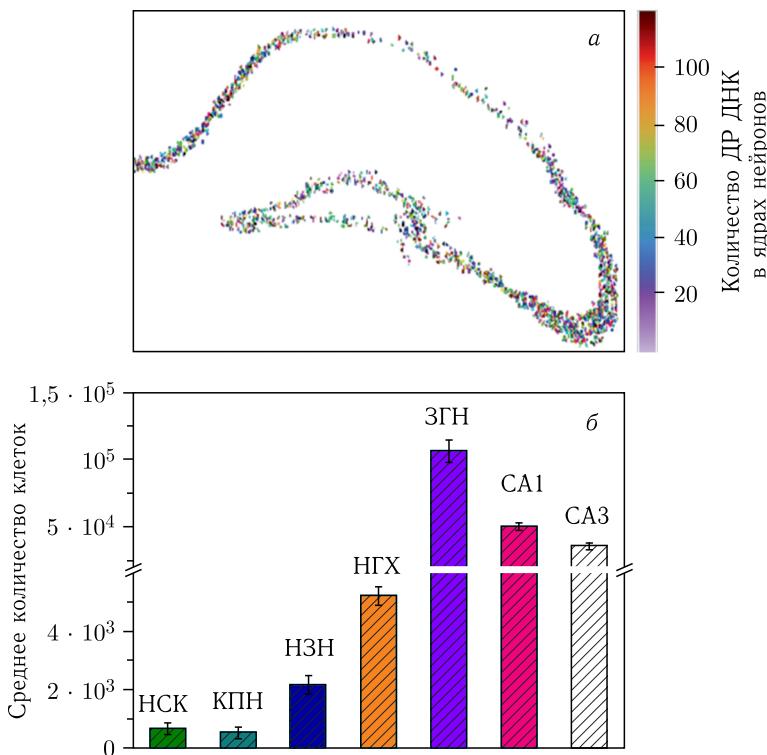


Рис. 10 (цветной в электронной версии). а) Случайное распределение индукции ДР ДНК в ядрах нервных клеток в различных областях гиппокампа крысы при воздействии ионов железа с энергией 600 МэВ/нуклон и флюенсом $1,7 \cdot 10^5 \text{ см}^{-2}$. б) Среднее количество пораженных клеток различного типа гиппокампа после облучения. Цветные столбцы представляют нейронные стволовые клетки (HCK), клетки-предшественники нейронов (KPN), незрелые гранулярные нейроны (HZN), астроциты хилюса (HGX), зрелые гранулярные нейроны (ZGN) и пирамидальные клетки в области рога аммония (CA1/CA3)

нейронов в субгранулярной зоне и в области рога аммония гиппокампа может нарушаться нормальное функционирование ЦНС [107].

Выполненные в наших работах расчеты показывают, что примерно 10 % незрелых и зрелых нейронов в различных областях гиппокампа могут получить тяжелые повреждения в их генетических структурах при действии тяжелых ионов высоких энергий в низких дозах, соответствующих реальным потокам галактических ядер железа во время полета к Марсу. По другим оценкам 2–13 % нервных клеток космонавтов будут пересекаться как минимум одним ионом железа [108]. Также около 20 млн нервных клеток из примерно 43 млн, входящих в структуры

гиппокампа, будут пересекаться одной и более частицами ($Z > 15$). Через ядро каждой клетки космонавта раз в три дня будет проходить один протон, ион гелия — каждые три недели, а тяжелые ионы — каждые несколько месяцев.

Конечный эффект облучения является результатом не только первичного повреждения клеточных структур ЦНС, но и последующих процессов их восстановления — это естественный механизм биологических систем, чтобы исправлять разрывы химических связей между молекулами [63]. Четырьмя основными путями, ответственными за репарацию повреждений ДНК, являются эксцизионная репарация оснований (base excision repair, BER), эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER), гомологичная рекомбинация (homologous recombination, HR) и негомологичное соединение концов (non-homologous end-joining, NHEJ) [69]. BER и NER специфично удаляют поврежденную часть оснований из одной цепи ДНК и заменяют здоровыми нуклеотидами. Однако ДР ДНК восстанавливаются двумя путями. HR заменяет поврежденный фрагмент ДНК, используя неповрежденную сестринскую хроматиду в качестве матрицы для репарации. Считается, что NHEJ — это основной путь восстановления ДР ДНК, функционирующий на протяжении всего клеточного цикла и предлагающий легирование концов ДНК с минимальной ферментной обработкой в сайте соединения концов. Когда механизмы репарации ДНК оказываются неуспешными, происходит гибель клеток по механизмам апоптоза — это также естественный процесс программируемой смерти клеток, при котором клетки самоуничтожаются, чтобы предотвратить угрозу для других здоровых клеток. Из-за эндогенных источников на Земле ежедневно образуются десятки тысяч ПО и ОР, а также несколько ДР ДНК в каждой клетке. В целом организме погибают сотни миллиардов клеток и образуются столько же новых ежедневно. В условиях длительных полетов к Марсу оценка уровней риска смерти от рака превышает 3 % (ограничения НАСА), так как космонавты получают дозы космического излучения в среднем 1000 мЗв (до 750 раз больше, чем на Земле) [109]. При этом особую опасность представляет воздействие на организм тяжелых заряженных частиц высокой энергии, входящих в состав ГКЛ. В наземных экспериментах на ускорителе нуклонов (Дубна) было изучено формирование *in vivo* ДР ДНК и их репарации в нейронах гиппокампа крыс при действии тяжелых ионов ^{78}Kr с энергией 2,58 ГэВ/нуклон с помощью методов фосфорилирования гистона H2A (гамма-Н2АХ) и электрофореза в одноклеточном геле (кометный анализ) [103]. При воздействии ускоренных тяжелых ионов с различными физическими характеристиками также была рассчитана временная динамика формирования и репарации ключевых типов повреждений ДНК (ПО, ОР, ДР) через механизмы BER, NER и NHEJ, работающие в клеточном ядре нейронов [110].

Следует отметить, что текущее состояние математического моделирования в области радиационной нейробиологии находится на начальной стадии, поскольку для дальнейшего развития модели структурных повреждений нейронов, вызывающих нарушение функций ЦНС, требуется больше экспериментальных данных о радиационно-индуцированных эффектах в нейронах при облучении не только одиночными ускоренными тяжелыми ионами, но и смешанными ионами в спектре ГКЛ с различными дозами, соответствующими межпланетному пространству. Действительно, остается неясным повреждающее действие широкого спектра ГКЛ, состоящих из сложного многокомпонентного смешанного излучения, на формирование повреждений хроматина и других субклеточных структур при прохождении их через ЦНС внутри космического аппарата.

Приведенные выше факты свидетельствуют о важности геометрической модели мишени ЦНС и структуры треков ускоренных тяжелых заряженных частиц с учетом продуктов радиолиза воды при исследовании радиационного воздействия в ранние периоды в сложных структурах ЦНС, включая высшие формы пространственной организации молекулы ДНК, NMDA-рецепторы, дендриты и шипики, а также клетки различного типа в разных областях гиппокампа. В рамках математического моделирования можно сделать вывод, что модельный подход *in silico*, учитывающий геометрию клеток и их гетерогенную популяцию в нервных тканях с возможностью предсказания поглощенной дозы и радиационных повреждений, основанный на физических и химических процессах, может стать эффективным инструментом для оценки радиационно-индуцированных биологических эффектов и выяснения их механизмов на молекулярном уровне. При этом суперкомпьютер играет важную роль в многомасштабном моделировании междисциплинарных систем, охватывающем все от математики и физики атомных и молекулярных взаимодействий до химических реакций в биологии. Однако моделирование имеет ограничения, как и эксперименты. В нервных тканях, где деление клеток ограничено, существуют другие механизмы радиационного повреждения, такие как окисление липидного бислоя клеточных мембран, митохондриальное повреждение, вызывающее дополнительный оксидативный стресс, обрезка и восстановление дендритов и повреждение цитоскелета, которые влияют на плотность и морфологию дендритных шипиков — важных субклеточных мишней для треков тяжелых заряженных частиц. Также остается в основном невыясненной роль первоначального радиационного повреждения в гибели глиальных клеток, таких как астроциты, олигодендроциты и их предшественники, богатые кислородом, а также в устойчивости миелинизации аксонов, активации микроглии, изменениях экспрессии генов и рибосом, нарушениях нейрогенеза и эндокринных процессов адаптации, которые практически не исследованы. Эти механизмы в значительной степени определяют развитие нейровоспаления, лучевого некроза и отдаленных когнитивных и поведенческих изменений. При этом такие изменения на высоком уровне биологической организации мо-

гут быть объяснены с помощью компьютерного моделирования с высоким пространственным разрешением фундаментальных физико-химических процессов в треках тяжелых заряженных частиц.

Действительно, для выяснения точных молекулярно-клеточных механизмов радиационно-индуцированных эффектов в ЦНС необходимо иметь информацию не только о пространственном предсказании поглощенной дозы и продуктов радиолиза воды на физико-химической стадии, но и о характере первоначальных молекулярных повреждений и их восстановлении на биохимической стадии. Получение такого рода данных является крайне трудной задачей в радиобиологических экспериментах на клетках ЦНС на ускорителях заряженных частиц. Результаты настоящего исследования будут чрезвычайно ценны для интерпретации экспериментальных данных о воздействии радиации на когнитивные функции, а также для разработки будущих вычислительных моделей изменений высших интегративных функций при разных уровнях и дозах радиации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены особенности повреждающего действия ускоренных протонов и тяжелых ионов с разными физическими характеристиками на структуры клеток центральной нервной системы путем моделирования с высоким пространственным разрешением взаимодействия частиц с веществом. Реализована модель генератора структуры треков заряженных частиц с помощью метода Монте-Карло при детализированной геометрии нервных клеток различного типа и их субклеточных структур. Специализированные коды Монте-Карло для отдельных материалов, типов частиц и энергетического диапазона в среде Geant4-DNA позволяют создавать модули для точного моделирования физических и радиохимических процессов для реконструкции треков заряженных частиц в рамках микродозиметрии. Описаны теоретические модели сечений процессов низкоэнергетической электромагнитной физики и методы моделирования диффузии/реакции продуктов радиолиза воды. Благодаря объектно-ориентированной технологии Geant4 разработаны программные приложения, расширяющие возможности среды моделирования, включая реалистичные описания нейронной сети, субклеточных структур и их пространственных связей, получаемых в машиночитаемом формате на базе большого ряда экспериментальных данных. Продемонстрированы возможности Geant4 как мощного и универсального инструмента для моделирования радиационно-индуцированных эффектов ЦНС в рамках одного пакета.

Проведенные теоретические расчеты показали, что разработанные модели нейронов можно использовать не только для дозиметрического анализа, но и для изучения электрической активности нейронных сетей. На основе различных моделей клеток создана объемная модель гиппокампа крыс, включая основные типы клеток (нейрональные стволовые клет-

ки, клетки-предшественники, незрелые и зрелые гранулярные клетки, пирамидальные нейроны) при моделировании структуры треков частиц. В рамках микродозиметрии получен закономерный результат, свидетельствующий об уменьшении вероятности попадания частицы в мишень с увеличением величины ЛПЭ, а также оценены показатели зависимости вероятности попадания от дозы излучения и заряда частиц. По результатам расчетов установлено, что облучение ускоренными тяжелыми ионами вызывает неравномерное микрораспределение поглощенной дозы по сравнению с протонами. При облучении ионами железа ($Z = 26$) в дозе 0,1 Гр в отдельных клетках возникают большие локальные дозы (> 100 Гр) в дендритных шипиках (< 1 мкм) нейронов, чего не достигается при воздействии протонов ($Z = 1$). Анализ взаимодействий между заряженными частицами и объемной структурой нейронов свидетельствует о существенной роли дендритных шипиков и их морфологии в процессе накопления энерговыделения и образования продуктов радиолиза. В ходе расчетов выявлено, что большая часть поглощенной дозы и продуктов радиолиза в нервной клетке приходится на дендриты и существенно зависит от геометрии клеток и типа частиц. При пересечении одним треком тяжелых ионов отдельного нейрона гиппокампа характер распределения физических и химических событий указывает на более значительные радиационные повреждения в теле клетки, содержащем ДНК, чем в дендритах с синаптическими рецепторами.

Воздействие ускоренных протонов и тяжелых ионов на структуры клеток ЦНС изучалось не только по распределению количественной информации о физико-химических процессах в дендритных шипиках, но и по повреждениям генетических структур, индуцированных в результате облучения объемной модели нейронов, включая ДНК в различных формах ее организации. Предложенный модельный подход позволяет с высокой точностью предсказывать поглощенную дозу и продукты радиолиза в ядрах нейронов, а также рассчитывать количество и уровень сложности повреждений оснований, однонитевых и двунитевых разрывов ДНК в нервных клетках с учетом вклада прямых ионизаций и реакций со свободными радикалами при действии тяжелых заряженных частиц в широком диапазоне значений энергии (10–1000 МэВ/нуклон). Определено, какие физические и химические процессы играют важную роль в радиационно-индуцированных эффектах на уровне отдельных нейронов. Обнаружено, что процесс ионизации молекул играет основную роль в накоплении энерговыделения, особенно при высоких энергиях, и что другие процессы практически не влияют на результат. Значительный вклад в количество физических событий вносят процессы упругого рассеяния, оказывающие влияние на пространственное распределение энерговыделений и повреждений ДНК в области низких энергий ускоренных протонов (пик Брэгга). Обсуждены основные параметры структуры треков частиц (включая физические и химические процессы) и биологической геометрии клеточной морфологии (включая пространственную

организацию субклеточных мишеней), а также вероятности повреждений при прямом и косвенном воздействиях. Эти параметры существенно влияют на характер первоначальных радиационных повреждений, особенно двунитевых разрывов ДНК.

Полученные расчетным путем материалы по закономерности образования первичных нарушений структуры ДНК (премутационных повреждений) различной природы позволяют понять основные механизмы повреждающего действия излучений широкого диапазона ЛПЭ и объяснить различия в положении максимумов зависимостей экспериментального мутагенного и летального действия излучения от ЛПЭ. Получены новые данные не только об абсолютном выходе различного типа повреждений, но и о степени их кластеризации после прохождения через ДНК нейронов тяжелых заряженных частиц в широком диапазоне ЛПЭ. На шкале ЛПЭ включена область пика Брэгга протонов и ионов гелия, что в будущем может быть использовано для изучения эффективности адронной терапии опухолей мозга на молекулярном уровне. Помимо этого путем моделирования показано, что единичный трек иона железа при прохождении через гиппокамп крыс одновременно повреждает множество клеток разных типов в различных областях, а наибольшее количество поврежденных нейронов наблюдается в гранулярной зоне. Установлено, что при воздействии ускоренных тяжелых ионов большая часть разрывов цепи ДНК возникает за счет прямого взаимодействия с частицей и более 80 % двунитевых разрывов ДНК находятся в составе кластеров, включающих повреждения оснований. По результатам исследования можно сделать вывод о том, что наиболее опасными для структуры ЦНС являются ионы железа, если они проходят через клетку. На основании этих подходов возможно проведение дальнейшего теоретического анализа последующих радиационных эффектов. Получение такого рода данных является крайне трудной задачей, требующей моделирования и проведения экспериментов в одинаковых условиях для сравнения стандартного излучения с тяжелыми ионами высоких энергий.

Разработка иерархии математических моделей радиационно-индукционных патологий на различных уровнях организации и временных масштабах представляет собой новый метод для решения как фундаментальных научных вопросов, так и прикладных задач радиобиологии. Единый подход, включающий методы Монте-Карло и вычислительные методы из различных областей знаний, позволил создать модели, которые с высокой точностью предсказывают распределение поглощенной дозы и образование активных радикалов радиолиза воды в нейронах, а также характер радиационных повреждений на субклеточном уровне. В Лаборатории радиационной биологии было инициировано и продолжается моделирование радиационных повреждений структур ЦНС, а также было получено свидетельство о государственной регистрации программы. Рассмотренные данные и модели могут быть применены для создания новых методов установления корреляции между первичными поврежде-

ниями клеточных структур ЦНС и снижением когнитивных функций, а также экстраполяции ограниченных экспериментальных данных на различные виды ионизирующих излучений в широком спектре физических характеристик.

Авторы выражают искреннюю признательность научному руководителю Лаборатории радиационной биологии члену-корреспонденту РАН Е. А. Красавину за интересную тему исследования, помочь в работе и многочисленные обсуждения. Работа выполнена в рамках научной темы Лаборатории радиационной биологии № 04-9-1077-2009/2023 «Исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц различных энергий». Расчеты проводились с использованием гетерогенной вычислительной платформы HybriLIT ОИЯИ и локальных параллельных серверов Лаборатории радиационной биологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борейко А. В., Красавин Е. А. Мутагенное действие ускоренных тяжелых ионов на бактериальные клетки // ЭЧАЯ. 2011. Т. 42. С. 1865.
2. Durante M. New Challenges in High-Energy Particle Radiobiology // Brit. J. Radiol. 2014. V. 87. P. 1035.
3. Shulz-Ertner D., Tsujii H. Particle Radiation Therapy Using Proton and Heavier Ion Beams // J. Clinic. Oncol. 2007. V. 25. P. 953–964.
4. Григорьев А. И., Красавин Е. А., Островский М. А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // Рос. физиол. журн. 2013. Т. 99. С. 273–280.
5. Deng W., Aimone J. B., Gage F. H. New Neurons and New Memories: How Does Adult Hippocampal Neurogenesis Affect Learning and Memory? // Nat. Rev. Neurosci. 2010. V. 11, No. 5. P. 339–350.
6. Rola R. et al. Indicators of Hippocampal Neurogenesis Are Altered by ^{56}Fe -Particle Irradiation in a Dose-Dependent Manner // Radiat. Res. 2004. V. 4, No. 162. P. 442–446.
7. Sapetsky A. O. et al. Radiation Neurobiology of Long-Term Spaceflights // Biol. Bull. Rev. 2017. V. 6, No. 7. P. 443–468.
8. Parihar V. K. et al. Persistent Changes in Neuronal Structure and Synaptic Plasticity Caused by Proton Irradiation // Brain Struc. Fun. 2014. V. 220. P. 1161.
9. Vlkolinsky R. et al. Exposure to ^{56}Fe -Particle Radiation Accelerates Electrophysiological Alterations in the Hippocampus of APP23 Transgenic Mice // Radiat. Res. 2010. V. 173. P. 342–352.
10. Britten R. A. et al. Low (20 cGy) Doses of 1 GeV/u ^{56}Fe -Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Spatial Learning Ability of Rats // Radiat. Res. 2012. V. 177. P. 146151.
11. Machida M. et al. Low (60 cGy) Doses of ^{56}Fe HZE-Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Glutamatergic Readily Releasable Pool in Rat Hippocampal Synaptosomes // Radiat. Res. 2010. V. 174. P. 618–623.

12. *Boreyko A. V. et al.* Clustered DNA Double-Strand Breaks and Neuroradiobiological Effects of Accelerated Charged Particles // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2018. V. 15. P. 551.
13. *McKinney G. et al.* Review of Monte Carlo All-Particle Transport Codes and Overview of Recent MCNPX Features // *Proc. Sci.* 2017. V. 25.
14. *Kirk B. L.* Overview of Monte Carlo Radiation Transport Codes // *Radiat. Meas.* 2010. V. 45. P. 1318–1322.
15. *Fielding A. L.* Monte-Carlo Techniques for Radiotherapy Applications. I: Introduction and Overview of the Different Monte-Carlo Codes // *J. Radiother. Pract.* 2023. V. 22. P. e80.
16. *Nikjoo H. et al.* Track-Structure Codes in Radiation Research // *Radiat. Meas.* 2006. V. 41. P. 1052–1074.
17. *Dingfelder M.* Track-Structure Simulations for Charged Particles // *Health Phys.* 2012. V. 103, No. 5. P. 590–595.
18. *Incerti S. et al.* Review of Geant4-DNA Applications for Micro and Nanoscale Simulations // *Phys. Med.* 2016. V. 32, No. 10. P. 1187–1200.
19. *Agostinelli S. et al.* GEANT4 — A Simulation Toolkit // *Nucl. Instr. Meth.* 2003. V. 506. P. 250–303.
20. *Allison J. et al.* GEANT4 Developments and Applications // *IEEE Trans. Nucl.* 2006. V. 56. P. 270–278.
21. https://geant4-internal.web.cern.ch/support/data_files_citations
22. *Guatelli S. et al.* Geant4 Atomic Relaxation // *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 2007. V. 54, No. 3. P. 585–593.
23. *Incerti S. et al.* The Geant4-DNA Project // *Intern. J. Model. Simul. Sci. Comput.* 2010. V. 1. P. 157–178.
24. *Bernal M. A. et al.* Track Structure Modeling in Liquid Water: A Review of the Geant4-DNA Very Low Energy Extension of the Geant4 Monte Carlo Simulation Toolkit // *Phys. Med.* 2015. V. 31. P. 861–874.
25. *Incerti S., Ivanchenko A., Karamitros M. et al.* Comparison of GEANT4 Very Low Energy Cross Section Models with Experimental Data in Water // *Med. Phys.* 2010. V. 37. P. 4692–4708.
26. *Liamsuwan T. et al.* Physical and Biophysical Properties of Proton Tracks of Energies 1 keV to 300 MeV in Water // *Intern. J. Radiat. Biol.* 2011. V. 87, No. 2. P. 141–160.
27. *Francis Z. et al.* Monte Carlo Simulation of Energy-Deposit Clustering for Ions of the Same LET in Liquid Water // *Phys. Med. Biol.* 2011. V. 57. P. 209–224.
28. *Booth W., Grant I. S.* Energy Loss of Oxygen and Chlorine Ions in Solid // *Nucl. Phys.* 1965. V. 63. P. 481–495.
29. *Perkins S. T. et al.* Tables and Graphs of Atomic Subshell and Relaxation Data Derived from the LLNL Evaluated Atomic Data Library (EADL), $Z = 1–100$. Lawrence Livermore National Lab., 1991. V. UCRL-50400-V30.
30. *Shin W. G. et al.* Geant4-DNA Simulation of the Pre-Chemical Stage of Water Radiolysis and Its Impact on Initial Radiochemical Yields // *Phys. Med.* 2021. V. 88. P. 86–90.
31. *Karamitros M. et al.* Diffusion-Controlled Reactions Modeling in Geant4-DNA // *J. Comput. Phys.* 2014. V. 274. P. 841–882.

32. *Ramos-Méndez J. et al.* Independent Reaction Times Method in Geant4-DNA: Implementation and Performance // *Med. Phys.* 2020. V. 47, No. 11. P. 5919–5930.
33. *Anderse P., Morris R., Amaral D.* The Hippocampus Book (Oxford Neuroscience Series) / Eds.: T. Bliss, J. O'Keefe. 1st ed. 2007.
34. *Stockley E. W. et al.* A System for Quantitative Morphological Measurement and Electronic Modelling of Neurons: Three-Dimensional Reconstruction // *J. Neurosci. Meth.* 1993. V. 47. P. 39–51.
35. *Ascoli G. A. et al.* NeuroMorpho.Org: A Central Resource for Neuronal Morphologies // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 9247–9251.
36. *Chou Z. Z., Yu G. J., Berger T. W.* Generation of Granule Cell Dendritic Morphologies by Estimating the Spatial Heterogeneity of Dendritic Branching // *Front. Comput. Neurosci.* 2020. V. 9. P. 14–23.
37. *Torben-Nielsen B., De Schutter E.* Context-Aware Modeling of Neuronal Morphologies // *Front. Neuroanat.* 2014. V. 8. P. 1662–5129.
38. *Батмунх М.* Математическое моделирование формирования радиационных повреждений в нервных клетках при действии ускоренных протонов и тяжелых ионов. Дис. ... канд. физ-мат. наук. Дубна: ОИЯИ, 2022. 164 с.
39. *Bayarchimeg L. et al.* Simulation of Radiation Damage to Neural Cells with Geant4-DNA // *Eur. Phys. J.* 2017. V. 173. P. 05005.
40. *Bayarchimeg L. et al.* Modeling of Synaptic Receptors under Irradiation with Charged Particles // *Mong. J. Phys.* 2016. V. 2. P. 470–474.
41. *Batmunkh M., Bugay A. N., Bayarchimeg L., Lkhagva O.* Radiation Damage to Nervous System: Designing of Optimal Models for Realistic Neuron Morphology in Hippocampus // *Eur. Phys. J.* 2018. V. 173. P. 05004.
42. *Racca C. et al.* NMDA Receptor Content of Synapses in Stratum Radiatum of the Hippocampal CA1 Area // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 2512–2522.
43. *Chancellor J. et al.* Everything You Wanted to Know about Space Radiation but Were Afraid to Ask // *J. Env. Sci. Health. Part C.* 2021. V. 39. P. 113–128.
44. *Batmunkh M., Bayarchimeg L., Bugay A. N., Lkhagva O.* Monte Carlo Track Structure Simulation in Studies of Biological Effects Induced by Accelerated Charged Particles in the Central Nervous System // *Eur. Phys. J.* 2019. V. 204. P. 04008.
45. *Berman H. M. et al.* The Protein Data Bank // *Nucl. Acids Res.* 2000. V. 28. P. 235–242.
46. *Bayarchimeg L., Batmunkh M., Bugay A. N., Lkhagva O.* Evaluation of Radiation-Induced Damage in Membrane Ion Channels and Synaptic Receptors // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2019. V. 16. P. 54–62.
47. *Bayarchimeg L.* Study of Radiation-Induced Damage Formation in Biological Targets Using Computer Simulation. PhD Thesis in Physics. Nat. Univ. of Mongolia. Ulaanbaatar, 2023.
48. *Батмунх М.* Математическое моделирование формирования радиационных повреждений в нервных клетках при действии ускоренных протонов и тяжелых ионов. Автореф. дис. ... канд. физ-мат. наук. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, 2022. 30 с.
49. *Bayarchimeg L. et al.* Reconstruction of the Neural Cell Morphology for Microdosimetric Calculations // Intern. Workshop on “Hands-On Research in Complex Systems”, ICTP, Trieste, Italy, 2013. P. 21–22.

50. *Batmunkh M. et al.* Estimation of Radiation Energy Deposition in a Pyramidal Neuron // Proc. Intern. Conf. Radiat. Biol. and Radiat. Protect. 2013. P. 23–28.
51. *Batmunkh M. et al.* Estimation of the Spatial Energy Deposition in CA1 Pyramidal Neurons under Exposure to ^{12}C and ^{56}Fe Ion Beams // Radiat. Res. Appl. Sci. 2015. V. 8. P. 498–507.
52. *Alp M. et al.* Irradiation of Neurons with High-Energy Charged Particles: An In Silico Modeling Approach // PLoS Comput. Biol. 2015. V. 11. P. e1004428.
53. *Alp M. et al.* Biophysics Model of Heavy-Ion Degradation of Neuron Morphology in Mouse Hippocampal Granular Cell Layer Neurons // Radiat. Res. 2018. V. 189. P. 312.
54. *Peter J. S. et al.* Nano-Scale Simulation of Neuronal Damage by Galactic Cosmic Rays // Phys. Med. Biol. 2022. V. 67, No. 23. P. 235001.
55. *Allen A. R. et al.* ^{56}Fe Irradiation Alters Spine Density and Dendritic Complexity in the Mouse Hippocampus // Radiat. Res. 2015. V. 184. P. 586.
56. *Batmunkh M., Aksanova S. V., Bayarchimeg L., Bugay A. N., Lkhagva O.* Optimized Neuron Models for Estimation of Charged Particle Energy Deposition in Hippocampus // Phys. Med. 2019. V. 57. P. 88–94.
57. *Batmunkh M., Lkhagva O., Bayarchimeg L., Erdenebaatar D., Tuul T.* Simulation and Modeling of Radiation Effects in Nanometric Volumes of Silicon and Water // Physics. 2017. V. 25, No. 478. P. 94–100.
58. *Tseng B. P. et al.* Functional Consequences of Radiation-Induced Oxidative Stress in Cultured Neural Stem Cells and the Brain Exposed to Charged Particle Irradiation // ARS. 2014. V. 20. P. 1410–1422.
59. *Batmunkh M. et al.* Radiation Effects in the Central Nervous System: Simulation Technique and Practical Applications // Mong. J. Phys. 2016. V. 2. P. 317–323.
60. *Togotokhtur T., Lkhagva O., Batmunkh M., Bayarchimeg L., Lkhagvajav T.* The Use of Einstein–Smoluchowski Equation to Study the Chemical Reaction–Diffusions in Neurons Induced by a Charged Particle // Mong. J. Phys. 2019. V. 5. P. 72–75.
61. *Belov O. V., Batmunkh M., Incerti S., Lkhagva O.* Radiation Damage to Neuronal Cells: Simulating the Energy Deposition and Water Radiolysis in a Small Neural Network // Phys. Med. 2016. V. 32. P. 1510–1520.
62. *Bayarchimeg L., Bugay A. N., Batmunkh M., Lkhagva O.* Analysis of Track Structure in Ion Channels and Receptors Irradiated with Charged Particles // Proc. Intern. Conf. “Modern Trends in General and Space Radiobiology”. 2017. P. 17–18.
63. *Григорьев А. И., Красавин Е. А., Островский М. А.* К вопросу о радиационном барьере при пилотируемых межпланетных полетах // Вестн. РАН. 2017. Т. 87. С. 65–69.
64. *Corre I., Niaudet C., Paris F.* Plasma Membrane Signaling Induced by Ionizing Radiation // Mutat. Res. Rev. 2010. V. 704. P. 61–67.
65. *Benderitter M. et al.* The Cell Membrane as a Biosensor of Oxidative Stress Induced by Radiation Exposure: A Multiparameter Investigation // Radiat. Res. 2003. V. 159. P. 471–483.
66. *Impey S. et al.* Short- and Long-Term Effects of ^{56}Fe Irradiation on Cognition and Hippocampal DNA Methylation and Gene Expression // BMC Genomics. 2016. V. 17. P. 825.

67. *Rosi S. et al.* Trauma-Induced Alterations in Cognition and Arc Expression Are Reduced by Previous Exposure to ^{56}Fe Irradiation // *Hippocampus*. 2012. V. 22. P. 544–554.
68. *Zhang L. et al.* Effects of Expression Level of DNA Repair-Related Genes Involved in the NHEJ Pathway on Radiation-Induced Cognitive Impairment // *J. Radiat. Res.* 2013. V. 54. P. 235–242.
69. Красавин Е. А. Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1989. 192 с.
70. *Frankenberg D. et al.* Induction of DNA Double-Strand Breaks by ^1H and ^4He Ions in Primary Human Skin Fibroblasts in the LET Range of 8 to 124 keV/micron // *Radiat. Res.* 1999. V. 151. P. 540–549.
71. *Belli M. et al.* DNA Fragmentation in Mammalian Cells Exposed to Various Light Ions // *Adv. Space Res.* 2001. V. 27. P. 393.
72. Черненко Л. П., Козубек С., Красавин Е. А. Модель образования предмутационных повреждений ДНК при действии излучений с разной линейной передачей энергии. Препринт ОИЯИ Р19-88-646. Дубна, 1988.
73. *Nikjoo H., Uehara S., Wilson W. E., Hoshi M., Goodhead D. T.* Track Structure in Radiation Biology: Theory and Applications // *Intern. J. Radiat. Biol.* 1998. V. 73, No. 4. P. 355–364.
74. *Batmunkh M. et al.* Cluster Analysis of HZE Particles Tracks as Applied to Space Radiobiology Problems. JINR Preprint E19-2013-31. Dubna, 2013. 11 p.
75. *Francis Z., Villagrasa C., Clairand I.* Simulation of DNA Damage Clustering after Proton Irradiation Using an Adapted DBSCAN Algorithm // *Comput. Meth. Prog. Biomed.* 2011. V. 101. P. 265–270.
76. *Batmunkh M., Bayarchimeg L., Lkhagva O., Belov O.* Cluster Analysis of HZE Particle Tracks as Applied to Space Radiobiology Problems // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2013. V. 10. P. 854–859.
77. *Batmunkh M. et al.* Simulations of Radioactive Decays: An Application of Low-Energy Electromagnetic Packages for the Nuclear Medicine // *Mong. J. Biol. Sci.* 2015. V. 13. P. 55–64.
78. *Misteli T.* The Self-Organizing Genome: Principles of Genome Architecture and Function // *Cell*. 2020. V. 183. P. 10.
79. *Pomplun E.* A New DNA Target Model for Track Structure Calculations and Its First Application to I-125 Auger Electrons // *Intern. J. Radiat. Biol.* 1991. V. 59. P. 625–642.
80. *Friedland W. et al.* Ottolenghi, Simulation of DNA Fragment Distributions after Irradiation with Photons // *Radiat. Environ. Biophys.* 1999. V. 38. P. 39–47.
81. *Nikjoo H., Girard P.* A Model of the Cell Nucleus for DNA Damage Calculations // *Intern. J. Radiat. Biol.* 2011. V. 88, No. 1–2. P. 87–97.
82. *Ponomarev A. L., Cucinotta F. A.* Chromatin Loops Are Responsible for Higher Counts of Small DNA Fragments Induced by High-LET Radiation, While Chromosomal Domains Do Not Affect the Fragment Sizes // *Intern. J. Radiat. Biol.* 2006. V. 82. P. 293–305.
83. *Rosales D. F. et al.* Accounting for Radiation-Induced Indirect Damage on DNA with the Geant4-DNA Code // *Phys. Med.* 2018. V. 51. P. 108–116.
84. Батмунх М., Баярчимэг Л., Бугай А. Н., Лхагва О. Компьютерное моделирование формирования повреждений ДНК в нервных клетках при воз-

- действии тяжелых заряженных частиц // Актуальные вопр. биол. физики и химии. 2019. Т. 4. С. 214–219.
85. Charlton D. E., Nikjoo H., Humm J. L. Calculation of Initial Yields of Single- and Double-Strand Breaks in Cell Nuclei from Electrons, Protons and Alpha Particles // Intern. J. Radiat. Biol. 1989. V. 56, No. 1. P. 1–19.
 86. Meylan S., Vimont U., Incerti S., Clairand I., Villagrassa C. Geant4-DNA Simulations Using Complex DNA Geometries Generated by the DnaFabric Tool // Comput. Phys. Commun. 2016. V. 204. P. 159–169.
 87. Lampe N., Karamitros M., Breton V., Brown J. M., Kyriakou I., Sakata D., Sarramia D., Incerti S. Mechanistic DNA Damage Simulations in Geant4-DNA. Part 1: A Parameter Study in a Simplified Geometry // Phys. Med. 2018. V. 48. P. 135–147.
 88. Dos Santos M. et al. Influence of the DNA Density on the Number of Clustered Damages Created by Protons of Different Energies // Nucl. Instr. Meth. B. 2013. V. 298. P. 47–54.
 89. Meylan S., Incerti S., Karamitros M., Tang N., Bueno M., Clairand I., Villagrassa C. Simulation of Early DNA Damage after the Irradiation of a Fibroblast Cell Nucleus Using Geant4-DNA // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 11923.
 90. Sakata D. et al. Fully Integrated Monte Carlo Simulation for Evaluating Radiation Induced DNA Damage and Subsequent Repair Using Geant4-DNA // Sci. Rep. 2020. V. 10. P. 20788.
 91. Berman H. M. et al. The Nucleic Acid Database — A Comprehensive Relational Database of Three-Dimensional Structures of Nucleic Acids // Biophys. J. 1992. V. 63, No. 3. P. 751–759.
 92. Bernal M. A. et al. An Atomistic Geometrical Model of the B-DNA Configuration for DNA-Radiation Interaction Simulations // Comput. Phys. Commun. 2013. V. 184. P. 2840–2847.
 93. Kafa I. M. et al. Morphometric Investigation of Neurons in the Hippocampal CA1, CA3 Areas and Dentate Gyrus in a Rat Model of Sepsis // Morphology. 2010. V. 28, No. 1. P. 183–192.
 94. Zhu K. et al. Nanoscale Calculation of Proton-Induced DNA Damage Using a Chromatin Geometry Model with Geant4-DNA // Intern. J. Mol. Sci. 2022. V. 23, No. 11. P. 6343.
 95. Rezaee M. et al. Correlation between Energy Deposition and Molecular Damage from Auger Electrons: A Case Study of Ultra-Low Energy (5–18 eV) Electron Interactions with DNA // Med. Phys. 2014. V. 41. P. 072502.
 96. Aydogan B. et al. Monte Carlo Simulations of Site-Specific Radical Attack to DNA Bases // Radiat. Res. 2008. V. 169. P. 223–231.
 97. Roots R., Okada S. Estimation of Life Times and Diffusion Distances of Radicals Involved in X-Ray-Induced DNA Strand Breaks of Killing of Mammalian Cells // Radiat. Res. 1975. V. 64. P. 306–320.
 98. Nikjoo H. et al. Computational Approach for Determining the Spectrum of DNA Damage Induced by Ionizing Radiation // Radiat. Res. 2001. V. 156. P. 577.
 99. Buxton G. et al. Critical Review of Rate Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals in Aqueous Solution // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1988. V. 17. P. 513–886.

100. *Баярчимэг Л., Батмунх М., Бугай А. Н.* Моделирование основных механизмов повреждения нервных клеток при действии заряженных частиц // Математика и мат. моделирование. 2021. С. 123–124.
101. *Batmunkh M., Bayarchimeg L., Bugay A. N., Lkhagva O.* Computer Simulation of Radiation Damage Mechanisms in the Structure of Brain Cells // AIP Conf. Proc. 2021. V. 2377. P. 050001.
102. *Batmunkh M., Bugay A. N., Bayarchimeg L., Lkhagva O.* Multiscale Simulation of Radiation Damage to Complicated Cells and Tissue // Appl. Nucl. Radiat. 2022. P. 45–52.
103. *Bulanova T. S. et al.* Formation of DNA Double-Strand Breaks in Rat Brain Neurons after Irradiation with Krypton Ions (^{78}Kr) // Phys. Part. Nucl. Lett. 2019. V. 16. P. 402.
104. *Friedland W. et al.* Comprehensive Track-Structure Based Evaluation of DNA Damage by Light Ions from Radiotherapy-Relevant Energies Down to Stopping // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 45161.
105. *Batmunkh M., Bugay A. N., Bayarchimeg L., Aksanova S. V., Lkhagva O.* Computer Modeling of Radiation-Induced Damage to Hippocampal Cells // Mong. J. Phys. 2019. V. 5. P. 76–82.
106. *Batova A. S., Bugay A. N., Dushanov E. B.* Effect of Mutant NMDA Receptors on the Oscillations in a Model of Hippocampus // J. Bioinf. Comput. Biol. 2019. V. 17. P. 1940003.
107. *Bugay A. N., Aksanova S. V., Batova A. S., Batmunkh M., Bayarchimeg L., Dushanov E. B., Kolesnikova E. A., Panina M. S., Parkhomenko A. Yu., Vasiljeva M. A.* Computer Modelling of Radiation-Induced Disorders in Central Nervous System // Nonlin. Phenom. Complex Syst. 2018. V. 24. P. 33–40.
108. *Curtis S. B. et al.* Cosmic Ray Hits in the Central Nervous System at Solar Maximum // Adv. Space Res. 2000. V. 25. P. 2035–2040.
109. *Durante M., Cucinotta F.* Heavy Ion Carcinogenesis and Human Space Exploration // Nat. Rev. Cancer. 2008. V. 8. P. 465–472.
110. *Васильева М. А., Бугай А. Н., Душанов Э. Б.* Моделирование reparации повреждений ДНК, индуцированных тяжелыми ионами в клетках млекопитающих // Актуальные вопр. биол. физики и химии. 2022. Т. 7. С. 557–564.
111. *Emfietzoglou D., Nikjoo H.* Accurate Electron Inelastic Cross Sections and Stopping Powers for Liquid Water over the 0.1–10 keV Range Based on an Improved Dielectric Description of the Bethe Surface // Radiat. Res. 2007. V. 167. P. 110–120.
112. *Kyriakou I., Incerti S., Francis Z.* Technical Note: Improvements in GEANT4 Energy-Loss Model and the Effect on Low-Energy Electron Transport in Liquid Water // Med. Phys. 2015. V. 42. P. 3870–3876.
113. *Kim Y.-K., Rudd M. E.* Binary Encounter Dipole Model for Electron-Impact Ionization // Phys. Rev. A. 1994. V. 50. P. 3954–3967.
114. *Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Paretzke H. G.* Electron Inelastic-Scattering Cross Sections in Liquid Water // Radiat. Phys. Chem. 1998. V. 53. P. 1–18.
115. *Champion C. et al.* A Free-Parameter Theoretical Model for Describing the Electron Elastic Scattering in Water in the Geant4 Toolkit // Radiat. Phys. Chem. 2009. V. 78. P. 745–750.

116. *Michaud M., Sanche L.* Total Cross Sections for Slow-Electron (1–20 eV) Scattering in Solid H₂O // Phys. Rev. A. 1987. V. 36. P. 4672–4683.
117. *Michaud M., Wen A., Sanche L.* Cross Sections for Low-Energy (1–100 eV) Electron Elastic and Inelastic Scattering in Amorphous Ice // Radiat. Res. 2003. V. 159. P. 3–22.
118. *Melton C. E.* Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH[−], O[−], and H[−] in H₂O // J. Chem. Phys. 1972. V. 57. P. 4218–4225.
119. *Rudd M. E., Kim Y. K., Madison D. H., Gallagher J. W.* Electron Production in Proton Collisions with Atoms and Molecules: Total Cross-Sections // Rev. Mod. Phys. 1985. V. 57. P. 965–994.
120. *Dingfelder M., Inokuti M., Paretzke H. G.* Inelastic-Collision Cross-Section of Liquid Water for Interactions of Energetic Protons // Radiat. Phys. Chem. 2000. V. 59. P. 255–275.
121. *Dominguez-Munoz D. et al.* A Model for Geant4-DNA to Simulate Ionization and Excitation of Liquid Water by Protons Travelling above 100 MeV // Radiat. Phys. Chem. 2022. V. 199. P. 110363.
122. *Miller J. H., Green A. E. S.* Proton Energy Degradation in Water Vapour // Radiat. Res. 1973. V. 54. P. 343–363.
123. *Tran H. N. et al.* Modeling Proton and Alpha Elastic Scattering in Liquid Water in Geant4-DNA // Nucl. Instr. Meth. B. 2015. V. 343. P. 132–137.
124. *Rudd M. E.* Cross Sections for Production of Secondary Electrons by Charged Particles // Radiat. Prot. Dosim. 1990. V. 31. P. 17.