DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-96-106

УДК 576.3:539.125.5

Сравнение биологической эффективности ускоренных ионов углерода и тяжёлых ядер отдачи на клетках китайского хомячка

Корякина Е.В.¹, Потетня В.И.¹, Трошина М.В.¹, Ефимова М.Н.¹, Байкузина Р.М.¹,
Корякин С.Н.¹, Лычагин А.А.¹, Пикалов В.А.², Ульяненко С.Е.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² ФГБУ «Институт физики высоких энергий им. А.А. Логунова НИЦ «Курчатовский институт», Протвино

В работе представлены результаты исследований биологической эффективности ускоренных ионов углерода при облучении клеточных культур на плато и в пике кривой Брэгга, а также тяжёлых ядер отдачи (C, N, O), индуцированных нейтронами с энергией 14,1 МэВ в монослое клеток при облучении в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц. Исследования выполняли на нормальных (линии V-79 и CHO-K1) и опухолевых (B14-150) клетках китайского хомячка. Эксперименты с ускоренными ионами углерода проводили на ускорителе У-70 (НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ, Протвино). Источником нейтронов служил портативный нейтронный генератор НГ-14 (ВНИИ автоматики им. Н.Л. Духова, Москва). Биологическую эффективность воздействия излучений оценивали по клоногенной активности клеток. Показано, что кривые выживаемости при действии ионов углерода были экспоненциальными при облучении в пике Брэгга и сигмоидными на плато, при действии нейтронов в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц были экспоненциальными. Значения коэффициентов относительной биологической эффективности (ОБЭ) при 10% уровне выживаемости клеток не отличались для разных линий и находились в диапазоне 1,3-1,4 и 4,1-4,2 для ионов углерода на плато и в пике Брэгга соответственно. Величина ОБЭ тяжёлых ядер отдачи (C, N, O) составила 3,1. Полученные значения ОБЭ ускоренных ионов углерода и тяжёлых ядер отдачи согласуются с известной зависимостью ОБЭ–ЛПЭ. Представленный в работе подход к облучению монослоев клеток нейтронами с энергией 14,1 МэВ в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц позволяет исследовать радиобиологические эффекты в условиях, моделирующих пик Брэгга ускоренных ионов ¹²C.

Ключевые слова: ЛПЭ, ОБЭ, ионы углерода, пик Брэгга, нейтроны, вторичные заряженные частицы, тяжёлые ядра отдачи, клетки китайского хомячка, клоногенная активность.

Введение

Одной из приоритетных задач радиобиологии частиц высоких энергий является определение значений относительной биологической эффективности (ОБЭ) в зависимости от их линейной передачи энергии (ЛПЭ). Это важно как при реализации адронной лучевой терапии [1], так и ионной терапии, когда отсутствие корректно оцененных значений ОБЭ может привести к занижению или переоценке «биологической» (грей-эквивалентной) поглощённой дозы [2], или для оценки рисков возникновения рака после продолжительных космических полетов [3]. Методической основой определения ОБЭ являются исследования, направленные на изучение закономерностей изменения биологической эффективности заряженных частиц по ходу их прохождения через объект облучения, в том числе в дистальной части пика Брэгга, где наблюдаются максимальные значения этого показателя, обусловленные резким возрастанием ЛПЭ. Особый интерес представляют частицы с высокими значениями ЛПЭ (200-1000 кэВ/мкм) и малой вели-

Корякина Е.В.* – ст. научн. сотр., к.б.н.; Потетня В.И. – ст. научн. сотр., к.б.н.; Трошина М.В. – научн. сотр.; Ефимова М.Н. – мл. научн. сотр.; Байкузина Р.М. – вед. инж.; Корякин С.Н. – зав. лаб., к.б.н.; Лычагин А.А. – зав. лаб., к.ф.-м.н.; Ульяненко С.Е. – зав. отд., д.б.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Пикалов В.А. – вед. инж. НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-72-76; e-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru.

чиной пробега в биологической ткани (2-5 мкм). В связи с тем, что по мере прохождения ускоренных заряженных частиц через вещество образуется целый каскад вторичного излучения, для задач системы планирования ионной терапии важна оценка биологической эффективности каждого отдельного вида частиц [4].

Возможность исследовать радиобиологические характеристики короткопробежных тяжёлых заряженных частиц (ТЗЧ) в конце их пробега, где они имеют максимальные значения ЛПЭ, позволяет методика облучения монослоёв клеток быстрыми нейтронами (14-15 МэВ) в условиях отсутствия протонного равновесия. При прохождении нейтронов через биологическую среду происходит их взаимодействие с её элементами с образованием протонов (пробег 2-3 мм), α -частиц и ядер отдачи – C, N, O (пробег несколько мкм). Таким образом, разместив монослой клеток на подложке, не содержащей водород (например, стекло), на начальном пути прохождения нейтронов, можно оценить биологическую эффективность только короткопробежных ТЗЧ [5]. Ядра отдачи углерода и кислорода при облучении нейтронами с энергией 14-15 МэВ характеризуются примерно такими же энергиями и средними величинами ЛПЭ (или даже выше), как и в пике Брэгга ионных пучков (в первую очередь, ^{12}C), получаемых на ускорителях. При этом в условиях отсутствия протонного равновесия примерно половина дозы обусловлена именно ядрами отдачи (C, N, O), что даёт основание использовать их в качестве частиц, моделирующих действие ускоренных ионов (^{12}C) в пике Брэгга.

Целью данной работы являлось сравнение ОБЭ ускоренных ионов углерода и короткопробежных тяжёлых ядер отдачи (C, N, O), индуцируемых нейтронами с энергией 14,1 МэВ в условиях отсутствия протонного равновесия, по тесту клоногенной активности клеток китайского хомячка различных линий.

Материалы и методы

Клеточные культуры. В экспериментах использовали перевиваемые культуры клеток китайского хомячка трёх линий: CHO-K1 (клетки яичника, клон линии CHO), V-79 (фибробласты лёгкого), B14-150 (фибросаркома), полученные из Банка клеточных культур при Отделе клеточных культур Института цитологии РАН официально для лабораторных опытов. Клетки культивировали во флаконах в виде монослоёв без смены питательной среды (F-12 для CHO-K1 и DMEM для V-79 и B14-150 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамин и антибиотиков). После достижения клетками стационарной фазы роста флаконы с монослоями заполняли раствором Хэнкса или трипсинизировали и готовили суспензии клеток в конечной концентрации $\sim 3 \cdot 10^4$ кл/мл (для избегания гипоксических условий [6]), которые помещали в пробирки типа Эппендорф объёмом 5 мл. Для торможения процессов восстановления клеток суспензию готовили в обеднённой среде (с содержанием сыворотки менее 2%). После облучения и во время доставки в лабораторию клетки выдерживали при температуре тающего льда.

Облучение и дозиметрия. Эксперименты с ионами углерода проводили на ускорителе У-70 (НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ, Протвино) [7]. Во время импульсного (длительность импульса – 0,6 с) облучения ускоренными ионами флаконы с клетками находились в водном фантоме. Все клеточные культуры облучали в двух положениях по ходу углеродного пучка: на начальном участке кривой Брэгга (плато) и в немодифицированном пике Брэгга. Энергия ионов на входе в фантом составляла ~ 425 МэВ/нуклон, средняя ЛПЭ излучения на начальном участке составляла ~ 11 кэВ/мкм, в пике Брэгга ~ 120 -140 кэВ/мкм. Диапазон исследуемых доз

составил 1,0-8,5 и 0,5-4,5 Гр на плато и в пике Брэгга соответственно. При облучении флаконы с монослоем клеток располагали вертикально, перпендикулярно пучку ионов. Облучение проводили в воздушной камере – кессоне, снабжённом автоматической системой перемещения внутри водного фантома при температуре воздуха в помещении (20 ± 2 °C).

Для исследования биологического действия тяжёлых ядер отдачи C, N, O, индуцированных нейтронами с энергией 14,1 МэВ в условиях отсутствия протонного равновесия, монослой клеток облучали через стеклянную подложку флакона Карреля толщиной 1 мм на расстоянии 3 см от мишени портативного нейтронного генератора НГ-14 непрерывного действия (разработчик ФГУП «ВНИИА им. Н.Л. Духова», Москва), который является прототипом установки для дистанционной нейтронной терапии клинического размещения [8]. Дозиметрию на малогабаритных генераторах нейтронного излучения осуществляли на основании ранее проведённых исследований смешанных гамма-нейтронных радиационных полей в соответствии с разработанным методологическим подходом [9]. Дозы облучения варьировали в диапазоне 0,5-5 Гр. Проведённые нами расчёты показали, что среднедозовая ЛПЭ (ЛПЭ_д) излучения в этих условиях составляла ~ 290 кэВ/мкм, ЛПЭ_д тяжёлых ядер отдачи ~ 460 кэВ/мкм при их вкладе в дозу около 52%. Кроме них ~ 17% дозы было обусловлено протонами отдачи и ~ 31% – α -частицами.

Опыты со стандартным γ -излучением проводили на установке «Луч» с источником ^{60}Co ($E_{\text{ср}}=1,25$ МэВ). Мощность дозы облучения в экспериментах составляла ~ 1 Гр/мин, дозы находились в диапазоне – 1-10 Гр.

Дозиметрию на исследуемых источниках излучения осуществляли экспериментально-расчётными методами с применением дозиметра Unidos с тканеэквивалентной ионизационной камерой ТМ30010, трековых детекторов деления со слюдяными регистраторами, радиохромных плёнок Gafromic EBT3. Расчёты физических характеристик излучения пучка ускоренных ионов углерода и спектра вторичных частиц при облучении нейтронами в неравновесных условиях проводили с помощью программного комплекса Geant4 (версия 10.2) совместно с разработанной ранее библиотекой NPLibrary [10] и согласно методике, предложенной в [11], максимально моделируя реальные условия проведения экспериментов.

Пострадиационное культивирование клеток. После серии последовательных разведений облучённых клеточных суспензий (монослой клеток после облучения также переводили в суспензию) в зависимости от дозы воздействия заданное число клеток высевали в стерильные чашки Петри ($\varnothing$ 10 см) в питательную среду с увеличенным содержанием сыворотки (15-20%) и инкубировали при 37 °C в присутствии 5% CO_2 . Подсчёт колоний проводили на 10-11 сутки, учитывали колонии, видимые невооружённым глазом. Долю выживших клеток при каждой дозе облучения определяли с учётом выживаемости клеток в контроле (эффективности посева).

Статистическая обработка. Определение среднего числа выживших клеток проводили, исходя из пуассоновского распределения колоний. Статистическую обработку результатов и определение параметров кривых доза-эффект осуществляли с помощью стандартных методов, реализованных в программных средствах Microsoft Excel, OriginLab, с использованием линейной или линейно-квадратичной моделей:

$$- \ln S = \alpha D,$$

$$- \ln S = \alpha D + \beta D^2,$$

где S – фракция выживших клеток; D – доза облучения, Гр; α , β – линейный и квадратичный коэффициенты уравнений регрессии.

Результаты и обсуждение

При действии пучка ионов ^{12}C кривые выживаемости всех линий клеток были сигмоидными в случае облучения на плато кривой Брэгга и экспоненциальными в пике Брэгга. В полулогарифмическом масштабе они описывались соответственно линейно-квадратичной и линейной моделями (рис. 1). Различий в выживаемости клеток, облучённых в монослое (CHO-K1) или в суспензии (V-79, B14-150) при одинаковых средних ЛПЭ, не обнаружено. Воздействие тяжёлых ядер отдачи (C, N, O) при облучении нейтронами в условиях отсутствия протонного равновесия также характеризовалось экспоненциальной зависимостью (рис. 2) для клеточных культур CHO-K1 и V-79 (на клетках B14-150 исследования на нейтронном генераторе не проводили).

Рис. 1. Кривые выживаемости клеток китайского хомячка при действии пучка ионов ^{12}C в области плато (кривая 2), немодифицированном пике Брэгга (кривая 3) и γ -излучения ^{60}Co (кривая 1). На клетках V-79 и B14-150 было проведено несколько серий экспериментов, результаты которых обозначены разными значками.

Величины ОБЭ исследованных видов излучения по уровню выживаемости клеток 10% представлены в табл. 1. Показано, что наименее биологически эффективными являются ускоренные ионы углерода в области плато (ЛПЭ 11-12 кэВ/мкм), наиболее эффективен спектр частиц в пике Брэгга. Полученные результаты согласуются с данными литературы и, в целом, с известной закономерностью ОБЭ-ЛПЭ [12-14]. Также отмечена высокая биологическая эффективность короткопробежных тяжёлых ядер отдачи с пробегами порядка 2-5 мкм, индуцируемых нейтронами, которая примерно в 2 раза выше эффективности ускоренных ионов ^{12}C на плато и в 1,5 раза ниже их эффективности в пике Брэгга.

Рис. 2. Кривые выживаемости клеток китайского хомячка при действии нейтронного излучения в условиях отсутствия протонного равновесия (кривая 2) и γ -излучения ^{60}Co (кривая 1).

Таблица 1

Значения коэффициентов ОБЭ (10% уровень выживаемости клеток) воздействия ускоренных ионов углерода и нейтронов в условиях отсутствия протонного равновесия на клетки китайского хомячка разных линий

Линия клеток	Ускоренные ионы ^{12}C		Нейтроны с энергией 14,1 МэВ в условиях отсутствия протонного равновесия
	область плато кривой Брэгга	область пика Брэгга	
CHO-K1	1,4	4,2	2,8
V-79	1,3	4,2	2,8
B14-150	1,3	4,1	—

При анализе полученных результатов необходимо учитывать сложный состав излучения в обоих случаях. В пике Брэгга пучка ионов углерода 80% суммарной дозы обусловлено ионами ^{12}C (остальные 20% – высокоэнергетическими вторичными частицами H, He, Li, Be, B с энергиями до 2-4 ГэВ и низкими значениями ЛПЭ). При этом 60-70% ионов ^{12}C характеризуются ЛПЭ в диапазоне 60-200 кэВ/мкм. Таким образом, почти половина дозы в пике Брэгга выделена частицами с ЛПЭ, соответствующими максимуму на зависимости ОБЭ-ЛПЭ.

В экспериментах с короткопробежными частицами примерно 50% дозы так же формируется за счёт ядер отдачи (C, N, O), средняя ЛПЭ которых составляет ~ 460 кэВ/мкм. Исходя из дозового состава излучения, и в предположении независимого действия частиц в условиях отсутствия протонного равновесия можно расчётным путём оценить величину ОБЭ тяжёлых ядер отдачи (табл. 2).

Таблица 2

Относительный дозовый вклад (D , %), и среднедозовые величины ЛПЭ (ЛПЭ_д) вторичных заряженных частиц разных типов при облучении моно слоя клеток толщиной 5 мкм нейтронами с энергией 14,1 МэВ через стекло толщиной 1 мм

Тип частиц	D , %	ЛПЭ _д , кэВ/мкм
Электроны	0,57	0,73
Протоны	16,4	31,5
α -частицы	30,8	141
Ядра C,N,O	52,2	461

В проведённых нами ранее экспериментах [15] была определена величина ОБЭ α -частиц ^{239}Pu с энергией 4 МэВ (и средней ЛПЭ_д 115 кэВ/мкм). Она оказалась равной 2,8. Принимая такую же величину ОБЭ для спектра α -частиц (ОБЭ _{α}) при нейтронном облучении (ЛПЭ_д $\approx$ 140 кэВ/мкм), и величину ОБЭ протонов (ОБЭ_р) для ЛПЭ 30 кэВ/мкм, равную 1,8 – из работы [16], значение коэффициента ОБЭ нейтронного облучения в условиях отсутствия протонного равновесия (ОБЭ_{н(ОР)}) 2,8 (табл. 1) получим:

$$\text{ОБЭ}_{\text{C,N,O}} = (\text{ОБЭ}_{\text{н(ОР)}} - 0,308 \cdot \text{ОБЭ}_{\alpha} - 0,164 \cdot \text{ОБЭ}_{\text{р}}) / 0,522 = 3,1.$$

Таким образом, проведённая оценка биологической эффективности короткопробежных ядер отдачи С, N, O показала величину 3,1.

Более низкие значения ОБЭ тяжёлых ядер отдачи (С, N, O) по сравнению с ОБЭ ионов ^{12}C в одинаковом диапазоне ЛПЭ (50-1000 кэВ/мкм), вероятно, объясняются разными средними значениями ЛПЭ_д – 460 и 120-140 кэВ/мкм соответственно. Как известно из зависимости ОБЭ-ЛПЭ, максимальные величины ОБЭ для заряженных частиц наблюдаются при ЛПЭ 100-200 кэВ/мкм, при дальнейшем увеличении ЛПЭ биологическая эффективность снижается [12-14].

Из особенностей воздействия углеродного пучка можно отметить два фактора: импульсный характер и сложный состав излучения. Первый фактор, скорее всего, не мог повлиять на полученные результаты, как было показано ранее в экспериментах с импульсным источником нейтронов [17, 18]. При рассмотрении второго фактора следует отметить, что остаётся неизученным вопрос о возможном проявлении эффектов синергизма при воздействии компонентов излучения углеродного пучка, что, например, было показано при одновременном гамма-нейтронном воздействии [19]. В пике Брэгга значительная часть дозы выделяется достаточно быстрыми первичными ионами углерода, и она в значительной степени (до 30-50%) обусловлена дельта-электронной «шубой». Около 20% дозы выделяют быстрые фрагменты – ядра протонов, гелия, лития, бериллия, бора, с ЛПЭ меньше 10 кэВ/мкм. Взаимодействие однотипных повреждений, индуцируемых этими двумя редкоионизирующими компонентами излучения углеродного пучка, при одновременном действии, может вызывать эффект синергизма. Этот механизм также мог привести к различиям в значениях ОБЭ ионов углерода в пучке и ядер отдачи при нейтронном облучении.

Заключение

В рамках проведённых исследований определены значения коэффициентов ОБЭ ускоренных ионов углерода для нормальных и опухолевых клеток китайского хомячка: ОБЭ на плато кривой Брэгга и непосредственно в пике Брэгга не отличались для использованных типов клеток и составили 1,3-1,4 и 4,1-4,2 соответственно. Экспериментально-расчётным путём оценена величина коэффициента ОБЭ короткопробежных тяжёлых ядер отдачи (С, N, O), индуцированных нейтронами с энергией 14,1 МэВ в монослое клеток при облучении в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц, которая составила 3,1. Сравнение биологического действия ускоренных ионов углерода и ядер отдачи показало, что ускоренные ионы углерода характеризуются в 1,5 раза большей эффективностью. Полученные оценки ОБЭ ускорен-

ных ионов ^{12}C и тяжёлых ядер отдачи в целом согласуются с зависимостью ОБЭ-ЛПЭ с учётом их физических характеристик и сложного дозового состава излучения в обоих исследованных случаях.

Представленный в работе подход к облучению монослоёв клеток нейтронами с энергией 14,1 МэВ в условиях отсутствия протонного равновесия позволяет исследовать радиобиологические эффекты в условиях, моделирующих пик Брэгга ускоренных ионов ^{12}C . Кроме того, описанная методика даёт возможность исследовать эффекты смешанного действия тяжёлых ядер отдачи и редкоионизирующего излучения, меняя их соотношение разной величиной степени отсутствия протонного равновесия. При этом следует отметить важность расчётных методов, которые позволяют с высокой долей точности определять состав излучения как на пучке ускоренных ионов, так и быстрых нейтронов.

Литература

1. **Каприн А.Д., Ульяненко С.Е.** Адронная терапия – точки развития //Медицина: целевые проекты. 2016. № 23. С. 56-59.
2. **Dale R.G., Jones B., Carabe-Fernandez A.** Why more needs to be known about RBE effects in modern radiotherapy //Appl. Radiat. Isot. 2009. V. 67, N 3. P. 387-392.
3. **Федоренко Б.С., Шевченко В.А., Новицкая Н.Н., Снигирева Г.П., Акатов Ю.А., Дружинин С.В., Репина Л.А.** Цитогенетические исследования лимфоцитов крови космонавтов после длительных полетов //Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40, № 5. С. 596-602.
4. **Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С.** Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.
5. **Broerse J.J., Zoetelief J.** Dose inhomogeneities for photons and neutrons near interfaces //Radiat. Prot. Dosim. 2004. V. 112, N 4. P. 509-517.
6. **Rini F.J., Hall E.J., Marino S.A.** The oxygen enhancement ratio as a function of neutron energy with mammalian cells in culture //Radiat. Res. 1979. V. 78, N 1. P. 25-37.
7. **Антипов Ю.М., Бритвич Г.И., Иванов С.В., Костин М.Ю., Лебедев О.П., Людмирский Э.А., Максимов А.В., Пикалов В.А., Солдатов А.П., Хитев Г.В., Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Трошина М.В.** Формирование поперечно-плоского дозового поля и первые радиобиологические эксперименты на углеродном пучке, выведенном из У-70 //Приборы и техника эксперимента. 2015. № 4. С. 107-116.
8. Устройство для лучевой терапии быстрыми нейтронами. Патент на изобретение № 2442620, 20.02.2012 г. Авторы: Литяев В.М., Ульяненко С.Е., Горбушин Н.Г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.allpatents.ru> (дата обращения 12.02.2019).
9. **Лычагин А.А., Корякина Е.В., Ульяненко С.Е.** Дозиметрия смешанных гамма-нейтронных радиационных полей на малогабаритных генераторах импульсного и непрерывного нейтронного излучения //Медицинская физика. 2015. Т. 67, № 3. С. 15-23.
10. **Solovev A.N., Stepanova U.A., Ulyanenko S.E., Chernukha A.E., Fedorov V.V.** Geant 4-based framework for hadronic radiotherapy simulations //Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. 2015. V. 10, S. 1. P. 201.
11. **Соловьев А.Н.** Компьютерное моделирование взаимодействия ионизирующего излучения и вещества //Информационные и телекоммуникационные технологии. 2013. № 20. С. 25-33.
12. **Говорун Р.Д.** Цитогенетические нарушения и мутагенез в клетках млекопитающих и человека, индуцированные ионизирующими излучениями с различной ЛПЭ //Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37, № 4. С. 539-548.
13. **Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T., Ando K.** Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -ion beams //Radiat. Res. 2000. V. 154, N 5. P. 485-496.
14. **Friedrich T., Scholz U., Elsässer T., Durante M., Scholz M.** Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation //J. Radiat. Res. 2013. V. 54, N 3. P. 494-514.
15. **Корякина Е.В., Потетня В.И., Клыков С.А., Пугачев Р.М.** Биологическая эффективность нейтронов и альфа-излучения с близкой ЛПЭ //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. Т. 59, № 12. С. 39-40.
16. **Folkard M., Prise K.M., Vojnovic B., Davies S., Roper M.J., Michael B.D.** The irradiation of V79 mammalian cells by protons with energies below 2 MeV. Part I: Experimental arrangement and measurements of cell survival //Int. J. Radiat. Biol. 1989. V. 56, N 3. P. 221-237.

17. **Корякина Е.В., Потетня В.И., Ульяненко С.Е.** Влияние импульсного характера нейтронного излучения с энергией 14,5 МэВ на реакцию клеток млекопитающих // Медицинская физика. 2015. Т. 68, № 4. С. 69-74.
18. **Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е.** Сравнение биологической эффективности импульсного и непрерывного нейтронного излучения с энергией 14 МэВ на культуре клеток мышинной меланомы В16 // Радиация и риск. 2012. Т. 21, № 2. С. 83-90.
19. **Бекетов Е.Е., Исаева Е.В., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е.** Зависимость эффективности одновременного воздействия гамма-квантов и нейтронов с энергией 14 МэВ от вклада плотноионизирующего компонента // Радиация и риск. 2012. Т. 21, № 3. С. 81-90.

Comparison of biological efficiency of accelerated carbon ions and heavy recoils in Chinese hamster cells

**Koryakina E.V.¹, Potetnya V.I.¹, Troshina M.V.¹, Efimova M.N.¹, Baykuzina R.M.¹,
Koryakin S.N.¹, Lychagin A.A.¹, Pikalov V.A.², Ulyanenko S.E.¹**

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² IHEP named by A. A. Logunov of NRC «Kurchatov Institute», Protvino

The article presents results of study of relative biological efficiency (RBE) of accelerated carbon ions at a plateau and the peak of the Bragg curve, as well as RBEs of C, N, O heavy recoils induced by 14.1 MeV neutrons in the cell monolayer irradiated in the absence of secondary charged particles equilibrium (SCPE). Normal (V-79 and CHO-K1) and tumor (B14-150) Chinese hamster cells were irradiated by accelerated carbon ions from the U-70 accelerator (NRC «Kurchatov Institute» – IHEP, Protvino, Russia) and 14.1 MeV neutrons from the portable neutron generator NG-14 (Dukhov Research Institute of Automatics, Moscow, Russia). To assess biological efficiency of different radiations clonogenic survival assay was used. For carbon ions the survival curves were exponential at the Bragg peak and sigmoid at the Bragg curve plateau, while the curves for neutrons in the SCPE absence were exponential. The RBE values at 10% survival did not differ for different cell lines, they amounted to 1.3-1.4. RBEs of carbon ions in the plateau and the Bragg peak were 4.1 and 4.2, respectively. RBE of heavy recoils (C, N, O) was 3.1. RBEs of the accelerated carbon ions and heavy recoils were consistent with the well-known LET-RBE relationship. The used method for exposure of cell monolayers to 14.1 MeV neutrons in the SCPE absence allows researchers to study radiobiological effects under conditions simulating the Bragg peak of accelerated ¹²C ions.

Key words: *LET, RBE, carbon ions, Bragg peak, neutrons, secondary charged particles, heavy recoils, Chinese hamster cells, clonogenic survival.*

References

1. **Kaprin A.D., Ulyanenko S.E.** Adronnaya terapiya – tochki razvitiya [Hadron therapy – development point]. *Medicina: celevye proekty – Medicine: Targeted Projects*, 2016, no. 23, pp. 56-59.
2. **Dale R.G., Jones B., Carabe-Fernandez A.** Why more needs to be known about RBE effects in modern radiotherapy. *Appl. Radiat. Isot.*, 2009, vol. 67, no. 3, pp. 387-392.
3. **Fedorenko B.S., Shevchenko V.A., Snigireva G.P., Druzhinin S.V., Repina L.A., Novitskaia N.N., Akatov I.A.** Cytogenetic studies of blood lymphocytes of cosmonauts after long-term, space flights. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2000, vol. 40, no. 5, pp. 596-602. (In Russian).

Koryakina E.V.* – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; **Potetnya V.I.** – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; **Troshina M.V.** – Researcher; **Efimova M.N.** – Research Assistant, **Baykuzina R.M.** – Lead. Engineer; **Koryakin S.N.** – Head of Lab, C. Sc., Biol.; **Lychagin A.A.** – Head of Lab., C. Sc., Phys.-Math.; **Ulyanenko S.E.** – Head of Dep., D.Sc., Biol. A. Tsyb MRRC. **Pikalov V.A.** – Lead. Engineer. IHEP.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-72-76; e-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru.

4. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Sintez fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy – osnova obespecheniya vysokogo urovnya nauchnykh rezul'tatov i vnedreniya ikh v meditsinskuyu praktiku [Synthesis of basic and applied research is the basis for providing high-level scientific results and their introduction in medical practice]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40.
5. **Broerse J.J., Zoetelief J.** Dose inhomogeneities for photons and neutrons near interfaces. *Radiat. Prot. Dosim.*, 2004, vol. 112, no. 4, pp. 509-517.
6. **Rini F.J., Hall E.J., Marino S.A.** The oxygen enhancement ratio as a function of neutron energy with mammalian cells in culture. *Radiat. Res.*, 1979, vol. 78, no. 1, pp. 25-37.
7. **Antipov Y.M., Britvich G.I., Ivanov S.V., Kostin M.Y., Lebedev O.P., Lyudmirskii E.A., Maksimov A.V., Pikalov V.A., Soldatov A.P., Khitev G.V., Ul'yanenko S.E., Lychagin A.A., Isaeva E.V., Beketov E.E., Troshina M.V.** Transversally-flat dose field formation and primary radiobiological exercises with the carbon beam extracted from the U-70 synchrotron. *Pribory i tekhnika eksperimenta – Instruments and Experimental Techniques*, 2015, no. 4, pp. 552-561. (In Russian).
8. **Ustroystvo dlya luchevoi terapii bystryimi neytronami nejtronami** [Device for radiation therapy with fast neutrons]. Patent na izobretenie [Patent for invention], N 2442620, 20.02.2012. Avtory [Authors]: Lityaev V.M., Ulyanenko S.E., Gorbushin N.G. Available at: <http://www.allpatents.ru> (Accessed 12.02.2019).
9. **Lychagin A.A., Koryakina E.V., Uliyanenko S.E.** Dozimetriya smeshannykh gamma-neytronnykh radiatsionnykh poley na malogabaritnykh generatorakh impul'snogo i nepreryvnogo neytronnogo izlucheniya [Some features of dosimetry and radiobiological reactions of impulse neutron irradiation]. *Meditsinskaya fizika – Medical Physics*, 2015, vol. 67, no. 3, pp. 15-23.
10. **Solovev A.N., Stepanova U.A., Ulyanenko S.E., Chernukha A.E., Fedorov V.V.** Geant 4-based framework for hadronic radiotherapy simulations. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 2015, vol. 10, s. 1, p. 201.
11. **Soloviev A.N.** Komp'yuternoe modelirovanie vzaimodejstviya ionizirujushhego izlucheniya i veshhestva [Computer simulation of ionizing radiation and matter interaction]. *Informatsionnye i telekommunikatsionnye tehnologii – Information and Telecommunications Technology*, 2013, no. 20, pp. 25-33.
12. **Govorun R.D.** Cytogenetic damage and mutagenesis in mammalian and human cells induced by ionizing radiation with varying LET. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 1997, vol. 37, no. 4, pp. 539-548. (In Russian).
13. **Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T., Ando K.** Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -ion beams. *Radiat. Res.*, 2000, vol. 154, no. 5, pp. 485-496.
14. **Friedrich T., Scholz U., Elsässer T., Durante M., Scholz M.** Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation. *J. Radiat. Res.*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 494-514.
15. **Koryakina E.V., Potetnya V.I., Klykov S.A., Pugachev R.M.** Biologicheskaja effektivnost' nejtronov i al'fa-izlucheniya s blizkoj LPE [The biological effectiveness of the neutrons and alpha-particles with similar LET]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk – Actual Problems of the Humanities and Natural Sciences*, 2013, vol. 59, no. 12, pp. 39-40.
16. **Folkard M., Prise K.M., Vojnovic B., Davies S., Roper M.J., Michael B.D.** The irradiation of V79 mammalian cells by protons with energies below 2 MeV. Part I: Experimental arrangement and measurements of cell survival. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1989, vol. 56, no. 3, pp. 221-237.
17. **Koryakina E.V., Potetnya V.I., Ulyanenko S.E.** Vliyaniye impul'snogo kharaktera neytronnogo izlucheniya s energiyey 14,5 MeV na reaktsiyu kletok mlekoopitayushchikh [The influence of impulse 14.5 MeV neutron

- irradiation on mammalian cells reactions]. *Meditinskaya fizika – Medical Physics*, 2015, vol. 68, no. 4, pp. 69-74.
18. **Isaeva E.V., Beketov E.E., Koryakin S.N., Lychagin A.A., Ulianenko S.E.** Sravneniye biologicheskoy effektivnosti impul'snogo i nepreryvnogo neytronnogo izlucheniya s energiyey 14 MeV na kul'ture kletok myshinoy melanomy B16 [Comparison of biological effectiveness of pulse and continuous radiation of 14 MeV neutrons on murine melanoma B-16 cell culture]. *Radiatsiya i risk – Radiation and risk*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 83-90.
19. **Beketov E.E., Isaeva E.V., Koryakin S.N., Lychagin A.A., Ulianenko S.E.** Zavisimost' effektivnosti odnovermennogo vozdeystviya gamma-kvantov i neytronov s energiyey 14 MeV ot vklada plotnoioniziruyushchego komponenta [The dependence of the efficiency of the simultaneous action of gamma rays and neutrons with 14 MeV the contribution plotnoioniziruyushchego component]. *Radiatsiya i risk – Radiation and risk*, 2012, vol. 21, no. 3, pp. 81-90.