

# ОЦЕНКА ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

## ASSESSMENT OF THE RELATIVE BIOLOGICAL EFFICIENCY OF PROTON RADIATION

**В. С. Рыжкова<sup>1</sup>, Е. А. Насонова<sup>2</sup>, П. В. Куцало<sup>2</sup>**  
**V. Ryzhkova<sup>1</sup>, E. Nasonova<sup>2</sup>, P. Kutsalo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь,  
veraryzkova@gmail.com

<sup>2</sup>Объединенный институт ядерных исследований,  
г. Дубна, Российская Федерация

<sup>1</sup>Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>The Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russian Federation

Проведена оценка относительной биологической эффективности протонного излучения, путем изучения цитогенетических эффектов действия ионизирующего излучения на лимфоциты периферической крови человека *in vitro*.

The relative biological efficiency of proton radiation was assessed by studying the cytogenetic effects of the action of ionizing radiation on human peripheral blood lymphocytes *in vitro*.

**Ключевые слова:** ОБЭ, относительная биологическая эффективность, протонная терапия, радиационно-индуцированные хромосомные aberrации

**Keywords:** RBE, relative biological effectiveness, proton therapy, radiation-induced chromosomal aberrations

Стремительно растущее использование ионизирующих излучений (ИИ) в медицине для диагностики и терапии рака в различных областях науки, промышленности и сельского хозяйства приводит к нерегулируемому повышению естественного радиационного фона на Земле, вызываемое радиоактивным загрязнением биосферы. Поэтому особую важность приобретает исследование биологического действия различных видов ИИ. В частности, знание цитогенетического действия излучений разного качества необходимо для эффективного планирования лучевой терапии, решения проблем радиозащиты и радиационной безопасности работников атомной энергетики, а также космонавтов при планируемых длительных полетах в дальний космос.

Исследование радиационно-индуцированных биологических эффектов (биомаркеров облучения), для соотношения их с дозой, является основной задачей биодозиметрии. Наиболее распространенными, апробированными и корректными биологическими маркерами облучения, используемыми в биодозиметрии, остаются специфические радиационно-индуцированные цитогенетические нарушения – стабильные и нестабильные aberrации хромосомного типа.

**Цель исследования** – изучение цитогенетических эффектов действия  $\gamma$ -лучей, протонов терапевтического пучка фазотрона Объединенного института ядерных исследований на входе в объект и протонов в области модифицированного пика Брегга на лимфоциты периферической крови человека *in vitro*.

Образцы цельной крови, полученные от здоровых доноров, были облучены  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -лучами установки РОКУС-М в диапазоне доз от 0,5 до 5 Гр (с мощностью дозы 0,82 Гр/мин), а также протонами терапевтического пучка фазотрона медико-технического комплекса Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Дзелепова, ОИЯИ. Часть образцов цельной крови в пробирках была облучена немодифицированным пучком протонов на входе в объект с энергией 150 МэВ, подготовленного для проведения лучевой терапии пациентов. Средняя величина ЛПЭ и мощность дозы в объеме мишени составили 0,57 кэВ/мкм и 0,7 Гр/мин, соответственно. Вторая часть образцов была облучена в пике Брегга, который с помощью гребенчатого фильтра был дополнительно модифицирован с образованием плато, расширенного до 10 мм. Энергия протонов в этом участке варьировала от 30 до 0 МэВ, ЛПЭ от 0,7 до 3,0 кэВ/мкм с максимальным вкладом при значении 1,4 кэВ/мкм. Мощность дозы составила 1,3 Гр/мин. Во всех экспериментах клетки облучали в диапазоне доз от 0,5 до 5 Гр.

Последующие процедуры культивирования и фиксации лимфоцитов периферической крови человека проводили согласно стандартизированному протоколу, рекомендованному МАГАТЭ. Спектр и частоту хромосомных aberrаций (ХА) нестабильного типа, обнаруживаемых без кариотипирования, оценивали в первом пострадиационном митозе через 48 ч от начала культивирования.

В ходе исследования было установлено, что общее число возникающих ХА нелинейно возрастало с увеличением дозы ИИ и характеризуется степенной зависимостью от дозы, приближающейся к линейно-квадратичной.

Как показал статистический анализ достоверности различий с использованием таблиц сопряженности 2x2, выход радиационно-индуцированных ХА в клетках, облученных в расширенном пике Брегга, достоверно выше показателей, полученных при  $\gamma$ -облучении и облучении протонами с энергией 150 МэВ ( $\chi^2=4,269$ ;  $p<0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в повреждающем действии протонов на входе и  $\gamma$ -лучей. В то время как протоны в области модифицированного пика Брегга являются более эффективными по своему повреждающему действию. Оценка ОБЭ протонов терапевтического пучка, проведенная по соотношению доз протонного и  $\gamma$ -излучения при равных уровнях эффектов, показала, что величина ОБЭ протонов исходного пучка на входе в объект близка к  $0,97\pm 0,07$  в диапазоне доз 0,5–5 Гр. При действии протонов в области модифицированного пика Брегга в том же дозовом диапазоне ОБЭ составляла в среднем  $1,11\pm 0,01$ . Относительная биологическая эффективность, рассчитанная с помощью программы SABAS, составила 1,0 для протонов на входе и 1,1 для протонов в пике Брегга. Полученные данные ОБЭ протонов соответствуют результатам, полученным в других исследованиях действия протонов на клетки человека и млекопитающих [1–3].

Тем не менее, полученные значения ОБЭ отражают различия только физических характеристик исследуемого излучения, поскольку результаты были получены на лимфоцитах периферической крови человека, находящихся в стадии  $G_0$  клеточного цикла на момент облучения. Реакция неделящихся лимфоцитов на облучение вполне может быть использована для изучения реакции неделящихся клеток нормальных тканей на пути терапевтического пучка протонов до локализованной опухоли. Однако в опухолевой ткани, характеризующейся процессами активного деления клеток, стоит ожидать более высокой радиочувствительности, а соответственно величина ОБЭ протонов в области пика Брегга в облучаемой опухоли может отличаться.

В настоящее время существует большая неопределенность в значении величин ОБЭ для различных тканей, дозы/фракции, энергии и т. д. Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo*, а также клинические результаты, указывают на целесообразность продолжения использования стандартного значения ОБЭ протонов в пике Брегга равного 1,1 [4].

В результате проделанной работы по изучению цитогенетических эффектов действия  $\gamma$ -лучей, протонов терапевтического пучка фазотрона на входе в объект и протонов в области модифицированного пика Брегга на лимфоциты периферической крови человека *in vitro* были сделаны следующие выводы:

1. При анализе радиационно-индуцированных ХА в лимфоцитах, был выявлен высокий уровень ХА обменного типа, а именно дицентрических хромосом. Во всех облученных образцах, независимо от типа используемого излучения, дицентрики составляли около 50 % от общего числа ХА.

2. Был выявлен линейный характер дозовой зависимости частоты образования клеток с ХА при действии  $\gamma$ -лучей и протонов. Линейная зависимость отмечалась в диапазоне доз до 3 Гр при воздействии протонами и  $\gamma$ -лучами до уровня 70–80 % поврежденных клеток. При последующем увеличении дозы облучения происходило отклонение от линейности с выходом на уровень насыщения. Общее число возникающих ХА нелинейно возрастало с увеличением дозы ИИ и характеризуется степенной зависимостью от дозы, приближающейся к линейно-квадратичной.

3. Оценка ОБЭ протонов терапевтического пучка, проведенная по соотношению доз протонного и  $\gamma$ -излучения при равных уровнях эффектов, показала, что величина ОБЭ протонов исходного пучка на входе в объект близка к  $0,97\pm 0,07$  в диапазоне доз 0,5–5 Гр. При действии протонов в области модифицированного пика Брегга в том же дозовом диапазоне ОБЭ составляла в среднем  $1,11\pm 0,01$ .

Таким образом, в ходе исследования было показано, что выход радиационно-индуцированных ХА в клетках, облученных в расширенном пике Брегга достоверно выше показателей, полученных при  $\gamma$ -облучении и облучении протонами с энергией 150 МэВ ( $\chi^2=4,269$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о более эффективном повреждающем действии протонов в области модифицированного пика Брегга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues / S. M. Bentzen [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – № 76. – P. 3–9.
2. Rorvik, E. A phenomenological biological dose model for proton therapy based on linear energy transfer spectra / E. Rorvik, S. Thörnqvist, C. Stokkevåg // *Med. Phys.* – 2017. – Vol. 44. – P. 94–109.
3. Systematics of relative biological effectiveness measurements for proton radiation along the spread-out Bragg peak: experimental validation of the local effect model / R. Grün [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 62. – P. 890–908
4. Relative biological effectiveness of therapeutic proton beams for HSG cells at Japanese proton therapy facilities / M. Aoki-Nakano [et al.] // *J. Radiat. Res.* – 2014. – № 55. – P. 812–815.