

С.М. Роднева¹, Д.В. Гурьев^{1,2}**ДОЗИМЕТРИЯ ТРИТИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ**¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва

Контактное лицо: Софья Михайловна Роднева, e-mail: sontyaga@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Радиоизотоп тритий и его энергетический спектр
2. Методы расчета доз от излучения радионуклидов
 - 2.1 Общее уравнение для мощности поглощенной дозы
 - 2.2 Мощность поглощенной дозы в зависимости от средней энергии
 - 2.3 Формулы расчета дозы и S-фактора от излучения радионуклидов
 - 2.4 Метод дозовых точечных ядер
 - 2.5 Метод эффективной тормозной способности MIRD
 - 2.6 Геометрический фактор
3. Анализ расчетов S-фактора различными методами
 - 3.1 Значения диапазона CSDA при малых начальных энергиях электронов
 - 3.2 Сравнение расчета S-фактора для низкоэнергетических электронов
 - 3.3 Сравнение расчета S-фактора для трития
4. Оценка расчета S-фактора при отсутствии сферической симметрии

Заключение

Ключевые слова: радиационная дозиметрия, радионуклиды, тритий, электроны, S-фактор, клетка, математическая модель

Для цитирования: Роднева С.М., Гурьев Д.В. Дозиметрия трития на клеточном уровне // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 92–100. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

S.M. Rodneva¹, D.V. Guryev^{1,2}**Tritium Dosimetry at the Cellular Level**¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: Sofya Mikhailovna Rodneva: e-mail: sontyaga@yandex.ru

CONTENTS

Introduction

1. Tritium radioisotope and its energy spectrum
2. Methods for calculating doses from radiation of radionuclides
 - 2.1 General equation for absorbed dose rate
 - 2.2 Absorbed dose rate versus average energy
 - 2.3 Formulas for calculating dose and S-values from radiation of radionuclides
 - 2.4 Method of dose point nuclei
 - 2.5 MIRD effective stopping power method
 - 2.6 Geometric factor
3. Analysis of S-value calculations by various methods
 - 3.1 Values of the CSDA range at low initial electron energies
 - 3.2 Comparison of S-value calculations for low energy electrons
 - 3.3 Comparison of tritium S-value calculations
4. Evaluation of S-value calculations in the absence of spherical symmetry

Conclusion

Keywords: radiation dosimetry, radionuclides, tritium, electrons, S-value, cell, mathematical model

For citation: Rodneva SM, Guryev DV. Tritium Dosimetry at the Cellular Level. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):92–100. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

Введение

Тритий может иметь различное клеточное распределение в зависимости от химической формы, в которую он включен. Поскольку энергия, переносимая бета-излучением трития, имеет малый радиус действия (средняя длина трека бета-частицы трития составляет 0,56 мкм при максимальном значении в 6 мкм), то мишень для нее должна быть определена на молекулярно-клеточном уровне, а методы дозиметрии необходимо будет адаптировать к расчетам энергетических выделений именно в этом масштабе. Кроме того, накопление низкоэнергетических бета-излучателей в клетке может приводить к локальному поглощению клеточными и субклеточными структурами большей энергии. Именно поэтому расчет доз на клеточном и субклеточном уровнях является первоочередной задачей дозиметрии трития.

В радиобиологии общепризнано, что радиочувствительность клетки связана с молекулой ДНК, и радиационный риск неоднородно распределенного трития можно оценить на основе поглощенной дозы в ядре клетки. Дозиметрические модели разрабатывались для равномерного распределения радиоактивности по всему ядру и/или цитоплазме, и это позволяло рассчитать общую поглощенную долю ядра клетки на единицу кумулятивной активности. Таким образом, дозиметрические оценки на клеточном уровне обычно основаны на трех допущениях: одинаковая радиоактивность во всех вовлеченных клетках, равномерное распределение радионуклида по всему объему клетки и идентичные размеры меченых клеток.

В настоящей работе проведен обзор существующих методов расчета поглощенной дозы от бета-излучения трития и его распределения в клетке. Методы расчета на клеточном уровне предполагают однородность среды и изменение поглощенной дозы только с расстоянием в концентрических сферических оболочках от точечного изотропного источника излучения с непрерывным выделением энергии вдоль прямой линии (приближение непрерывного замедления).

Анализируется эффективность применения для трития различных методов расчета доз от внутреннего ионизирующего излучения: метод расчета поглощенной дозы от значения средней энергии, метод точечных ядер, метод тормозной способности, расчеты специализированными программными средствами полных взаимодействий электронов в воде методом Монте-Карло. Собственные расчеты сравнивались с имеющимися в литературе данными по низкоэнергетическим электронам и тритию.

В работе также были использованы сферические модели для оценки S-факторов (средней поглощенной дозы при единичном радиоактивном распаде), доставляемой ядру клетки за счет эмиссии электронов. Для моделирования различных клеточных локализаций были выбраны два распределения источников: полная сфера для радиоактивности, распределенной внутри ядра, и пустая центральная сфера, окруженная сферической оболочкой, имитирующей цитоплазматическое распределение. Также проведена оценка погрешности в расчете поглощенной дозы в случае эллипсоидной геометрии клетки.

Представлены сравнительные расчеты S-факторов в области источника электронов различными методами в энергетическом диапазоне трития. S-факторы для трития рассчитываются с учетом энергетического спектра трития. Основной собственных расчетов с использованием метода тормозной способности являлся формализм Комитета по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США (MIRD) и Международной комиссией по радиационной защите.

1. Радиоизотоп трития и его энергетический спектр

При расчетах доз от излучения на клеточном уровне бета-спектр трития обычно аппроксимируется гистограммой с шагом по энергии в 1 кэВ и соответствующей частотой (вероятностью излучения или числом распадов) излучения [1, 2]. В наших расчетах используются данные для спектра бета-распада трития (рис. 1) из базы данных Radiological Toolbox версии 3.0.0 (2013).

Для представленного приближения бета-спектра трития (рис. 1) средняя кинетическая энергия составляет 5,685 кэВ, что соответствует экспериментальным значениям с неопределенностью до 0,1 %.

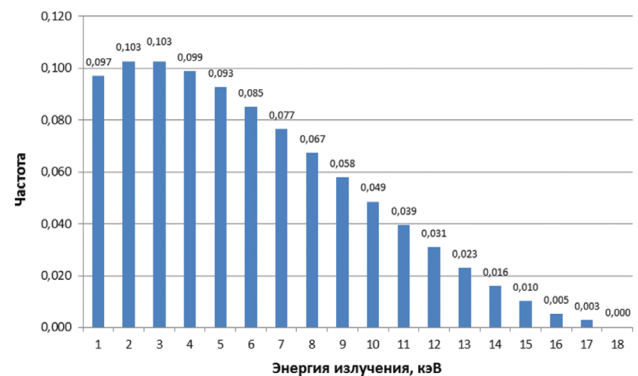


Рис. 1. Аппроксимации бета-спектра трития по данным Radiological Toolbox версии 3.0.0 (<https://www.ornl.gov/crpk/software>)

Fig. 1. Approximations of the beta spectrum of tritium according to the Radiological Toolbox version 3.0.0 (<https://www.ornl.gov/crpk/software>)

2. Методы расчета доз от излучения радионуклидов

2.1 Общее уравнение для мощности поглощенной дозы

Для оценки поглощенной дозы необходимо определить количество энергии, поглощенной на единицу массы. Общее уравнение для мощности поглощенной дозы от радионуклидов при внутреннем излучении широко представлено в литературе [3, 4]:

$$\dot{D} = \frac{k A \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}, \quad (1)$$

где \dot{D} – мощность поглощенной дозы (рад/ч или Гр/с); A – активность (мкКи или МБк); n_i – количество частиц с энергией E_i (кэВ), испускаемых за один ядерный переход, ϕ_i – поглощенная фракция, т.е. доля энергии, излучаемой из области источника, которая поглощается в целевой области для i -го компонента излучения, m – масса целевой области (кг), k – коэффициент пропорциональности, определяющий размерность величин.

2.2 Мощность поглощенной дозы в зависимости от средней энергии

Если предположить, что радиоизотоп равномерно распределен в ткани, ткань имеет одинаковый состав и размер рассматриваемого объема ткани значительно больше пробега бета-частиц от радионуклида, то основное уравнение для расчета доз для ткани от бета-излучения радионуклидов [3]:

$$\dot{D} = 5,92 \cdot 10^{-4} \cdot E_{\beta} \cdot C \text{ (рад/с)}, \quad (2)$$

где единицы измерения – рад/с, средняя энергия бета-излучения на распад равна E_{β} (МэВ) или $1,60 \cdot 10^{-6}$ (эрг), концентрация активности C (мкКи/г) соответствует $3,7 \cdot 10^4 \cdot C$ (распад/с·г). Расчет по формуле (2) при сред-

ней энергии трития $5,7 \cdot 10^{-3}$ МэВ дает значение мощности дозы при 1 распаде в секунду на 1 грамм массы ткани (эквивалентной воде), равное $9,12 \cdot 10^{-13}$ Гр/Бк. При расчете дозы для частей клетки это значение умножается на соответствующую массу части (например, ядра клетки).

2.3 Формулы расчета дозы и S-фактора излучения радионуклидов

При условии однородности среды поглощенная доза будет изменяться только с изменением расстояния от источника излучения. Доза оценивается по энергии, выделяемой бета-частицами, предполагая непрерывное выделение энергии вдоль прямой линии (приближение непрерывного замедления, continuous-slowing-down-approximation – CSDA) в концентрических сферических оболочках вокруг точечного источника.

Ранее предлагались методы расчета доз от внутреннего ионизирующего излучения. Так, Международная комиссия по радиационной защите МКРЗ (International Commission on Radiological Protection – ICRP) приняла формализм, разработанный Комитетом по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США (Medical Internal Radiation Dose – MIRD). Система MIRD предлагает рассчитать поглощенную дозу после поступления радионуклидов в соответствии со следующим соотношением [3, 4]:

$$D_{r_T} = \sum_S \tilde{A}_S S(r_T \leftarrow r_S), \tag{3}$$

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i(r_T \leftarrow r_S)}{m_{r_T}}, \tag{4}$$

где r_T представляет целевую область (область мишени), а r_S представляет исходную область источника. Накопленная активность указывается в виде \tilde{A}_S , а все остальные члены основного уравнения (1) объединяются в множитель S , который представляет собой среднюю поглощенную дозу в области мишени на единицу кумулятивной активности в области источника за время t . Таким образом, S-фактор есть часть энергии, освобождаемой (испускаемой) при единичном радиоактивном распаде в области источника, которая поглощается в области мишени и нормализованная на массу области мишени m_{r_T} [3].

Для простой геометрии, например, в случае точечного источника, данные, полученные для низкоэнергетических выбросов, могут быть интегрированы в спектр излучения радионуклида. В этой ситуации можно получить для каждого радиоактивного элемента поглощенную дозу на расстоянии от точечного источника.

У трития за один ядерный переход испускается одна частица ($i = 1$) со случайным распределением по энергии. В соответствии с принятой аппроксимацией спектра трития (рис. 1) соотношение для расчета S-фактора принимает вид:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{k}{m_{r_T}} \cdot \sum_{j=1}^{18} P_j E_j \phi_j(r_T \leftarrow r_S) \Delta E = \sum P_j S_j(r_T \leftarrow r_S) \Delta E, \tag{5}$$

где P_j и E_j – частота (вероятность) и энергия соответствующего диапазона спектра, ΔE – шаг по энергетическому диапазону спектра, равный 1 кэВ, ϕ_j – доля энергии, излучаемой из области источника, которая поглощается в целевой области для j -го компонента излучения спектра трития, $S(r_T \leftarrow r_S)$ – S-фактор для электронов с энергией E_j .

Доля энергии, излучаемая из области точечного источника, которая поглощается в целевой области, может быть вычислена двумя методами: методом точечных ядер и с использованием эффективной тормозной способности.

2.4 Метод дозовых точечных ядер

В методе дозовых точечных ядер (Dose Point Kernel – DPK) для расчета доли энергии, излучаемой из области точечного источника и которая поглощается в целевой области, используются следующие соотношения [5–7]:

$$\phi(r_T \leftarrow r_S) = 4 \pi \rho \int x^2 \psi(x) \Phi(x, E) dx, \tag{6}$$

где x – расстояние от точечного источника, ρ – плотность среды, $\psi(x)$ – геометрический фактор для данной геометрии мишени и источника, $\Phi(x, E)$ – удельная поглощенная фракция, определяющая распределение энергии E на расстоянии от точечного источника x .

Вводится понятие масштабированного точечного ядра $F(\frac{x}{X(E)}, E)$, которое определяется следующим соотношением:

$$F(\frac{x}{X(E)}, E) = 4 \pi \rho \cdot x^2 \cdot X(E) \cdot \Phi(x, E), \tag{7}$$

где $X(E)$ – диапазон поглощения энергии электрона с начальной энергией E в приближении непрерывного замедления (CSDA). Масштабирование достигается путем деления расстояния x на диапазон X (CSDA), что позволяет сравнивать DPK различных энергий.

Доля энергии, излучаемой из области точечного источника, поглощаемая в целевой области, в зависимости от масштабированного точечного ядра будет следующей:

$$\phi(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{X(E)} \int \psi(x) F(\frac{x}{X(E)}, E) dx. \tag{8}$$

Разными авторами предлагались эмпирические выражения для приближенного описания функции $\Phi(x, E)$ с экспоненциальной зависимостью от коэффициента поглощения с расстоянием.

Известная формула Ловинджера [3] для расчета бета-частиц не дает адекватного описания диапазонов малой энергии трития. Отечественный модернизированный метод «единых дозовых функций» [8] также не позволяет правильно определить значения доз для трития на клеточном уровне.

В ряде работ были приведены полуэмпирические формулы для распределения дозы от точечного источника трития [1, 9–11].

В работе [9] показано, что кривая распределения дозы от точечного источника трития приблизительно представлена следующим соотношением:

$$\Phi(x) = 185 \exp(-5,55x) + 15 \exp(-1,92x), \tag{9}$$

где $\Phi(x)$ – средняя доза распада в рад, как функция расстояния x в мкм, от точечного источника.

В работе [10] предложена альтернативная формула:

$$\Phi(x) = 3 / [(0,01 + x^2)(1 + 0,1x^2)(1 + 0,2x^2)]. \tag{10}$$

В работе [11] на основе численных расчетов принято следующее приближение:

$$\Phi(x) = 572 \exp(-64,73x) + 11,7 \exp(-9,14x) + 0,134 \exp(-9,14x). \tag{11}$$

Эти уравнения могут быть интегрированы по формуле (6), с учетом геометрического фактора $\psi(x)$ для получения распределения доз.

В работе [12] предложен отечественный метод расчета моноэнергетических электронов. Он основан на представлении масштабированных точечных ядер в виде аналитической функции. Для этого авторами были проведены расчеты методом Монте-Карло распределения поглощённой энергии вокруг точечных источников электронного или квантового излучения, которые были аппроксимированы методом наименьших квадратов. Было получено следующее представление в виде полиномиальной аппроксимации:

$$F\left(\frac{x}{X_{99}}\right) = \sum_{n=1}^{n=11} P_n \cdot \left(\frac{x}{X_{99}}\right)^{n-1}, \quad (12)$$

где $F\left(\frac{x}{X_{99}}\right)$ – доля от полной энергии, излучённой точечным источником электронного или квантового излучения, поглощённая в пределах тканеэквивалентной сферы с радиусом x , окружающий точечный источник, расположенный в центре этой сферы; $\frac{x}{X_{99}}$ – отношение радиального расстояния x от точечного источника к радиусу тканеэквивалентной сферы X_{99} , где поглощается 99 % выделенной точечным источником энергии; P_n – коэффициенты полиномиальной аппроксимации; n – показатель степени в полиноме. Для электронов опубликованы значения коэффициентов полиномов (P_n) и величин (X_{99}) в широком диапазоне энергий, в том числе в диапазоне трития 0,1 кэВ до 20 кэВ [12].

2.5 Метод эффективной тормозной способности MIRD

Метод, предложенный MIRD для расчета S-факторов на клеточном уровне, имеет два основных ограничения: использование приближения непрерывного замедления и предположение о сферической геометрии клетки.

На основе работ [13, 14], комитет MIRD принял простой детерминированный подход для вычисления клеточных S-факторов с использованием аналитической формулы дальности и энергии [15] в приближении непрерывного замедления (continuous-slowing-down-approximation – CSDA). В системе MIRD поглощенная доля ϕ_i записывается в виде следующего интеграла свертки [14, 15]:

$$\phi_i(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{E_i} \int_0^{r_S} \psi_{r_T \leftarrow r_S}(x) \frac{dE}{dX} \Big|_{X(E_i-x)} dx, \quad (13)$$

где $\psi_{r_T \leftarrow r_S}$ – является геометрическим коэффициентом, $\frac{dE}{dX} \Big|_{X(E_i-x)}$ – тормозная способность, с подстановкой $X(E_i-x)$ – остаточный пробег частицы с начальной энергией E_i после прохождения расстояния x в среде).

Для электронов с энергией от 20 эВ до 20 МэВ MIRD принимает формулы из [16], полученные на основе экспериментов по поглощению электронов в пластиковой фольге, называемые еще тормозной способностью Коула:

$$\begin{cases} E = 5,9(X + 0,007)^{0,565} + 0,00413X^{1,33} - 0,367 \\ \frac{dE}{dX} = 3,333(X + 0,007)^{-0,435} + 0,0055X^{0,33}, \end{cases} \quad (14)$$

где X – диапазон частиц, определяемый как толщина поглотителя, задерживающего 95 % падающих частиц (т.е. при уровне пропускания 5 %). Единицы в уравнении (14): E в кэВ, X в 100 мкг / см² (или микрон при единичной плотности) и dE/dX в кэВ · см² / 100 / мкг (эквивалент кэВ / мкм при единичной плотности).

Совокупность соотношений (3), (13), (14) позволяет сделать относительно простой расчет дозиметрии радионуклидов на клеточном уровне, если известны размеры сферической формы клеток.

2.6 Геометрический фактор

Аналитическое представление геометрического фактора (геометрических коэффициентов) $\psi_{r_T \leftarrow r_S}(x)$ возможно в случае сферической симметрии мишени. Поэтому для оценки средней дозы облучения, доставляемой ядру клетки за счет эмиссии электронов, используется сферическое представление распределения источников: полная сфера для радиоактивности, распределенной внутри ядра ($N \leftarrow N$), пустая центральная сфера, окруженная сферической оболочкой, имитирующей цитоплазматическое (Cy) распределение (рис. 2).

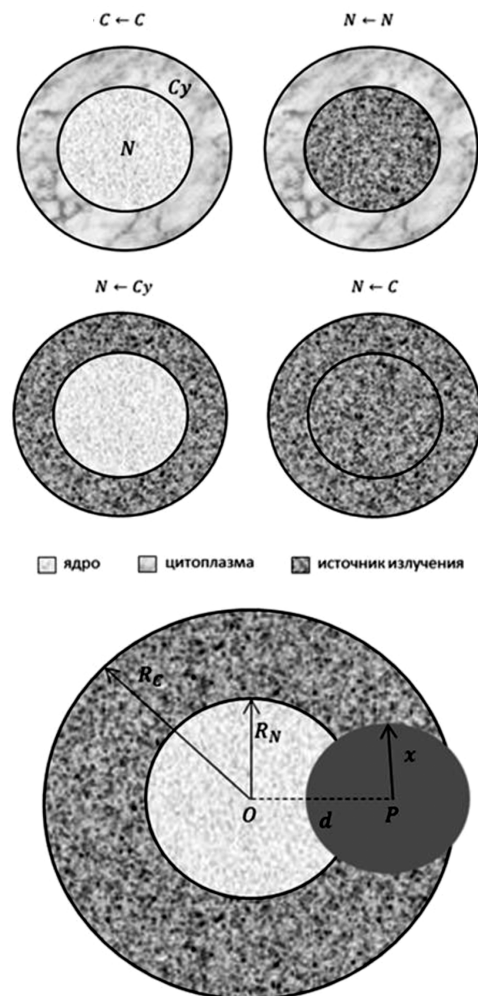


Рис. 2. Изображения расположений источника излучения и сферическая геометрия клетки с источником излучения в цитоплазме: R_N – радиус ядра, R_C – радиус клетки, x – радиус области распространения излучения
 Fig. 2. Image of the location of the radiation source and the spherical geometry of the cell with the radiation source in the cytoplasm: R_N – the radius of the nucleus, R_C – the radius of the cell, x – the radius of the radiation propagation area

Ядро клетки, в которой содержится ДНК, считается мишенью. Аналитическое решение возможно в случае сферической симметрии не только для случаев ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$), но и для соседних клеток [17], но в случае трития случай клетка-клетка не актуален из-за короткого пробега электронов.

Метод и формулы расчета геометрического фактора $\Psi_{r_1 \leftarrow r_2}(x)$ в случае сферической геометрии ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) подробно представлены в нескольких источниках литературы [13, 14, 18].

3. Анализ расчетов S-факторов различными методами

3.1 Значения диапазона CSDA при малых начальных энергиях электронов

Для количественного описания взаимодействия заряженных частиц с веществом в дозиметрии используются обычно не микроскопические сечения отдельных процессов, а макроскопические характеристики, связанные со скоростью потери частицами своей энергии на единицу пути в конкретном веществе – массовая тормозная способность.

Массовая тормозная способность определяется соотношением $S_p(E) = \frac{dE}{\rho dx}$, где dE – полные потери кинетической энергии заряженной частицей при прохождении пути dx в материале с плотностью ρ . В случае биологической ткани плотность можно принять равной плотности воды 1 г/см² без потери точности итоговых расчетов доз.

Для простоты проведения расчетов принимают приближение непрерывного замедления (CSDA). Пробег в приближении непрерывного замедления представляет собой длину пути частицы, в предположении отсутствия эффектов многократного рассеяния. Значения диапазона рассматриваются в MIRD как максимальный пробег в одном направлении, за исключением 5 % электронов с наибольшим пробегом.

Диапазон CSDA (X в г/см²) вычисляется из выражения [19–21]:

$$\rho X(E_0 \rightarrow E_f) = \rho \int_{E_f}^{E_0} \frac{1}{S_p(E)} dE, \tag{15}$$

где E_0 – начальная кинетическая энергия, а E_f – некоторая конечная кинетическая энергия, представляющая интерес (например, самый низкий потенциал ионизации атомов среды).

В работе [6] получена аппроксимация диапазона CSDA в виде квадратичного приближения по энергии электрона. При энергиях электрона E (в эВ) от 1 до 10 кэВ формула для диапазона CSDA (в см) следующая:

$$R_{CSDA} = a + bE + cE^2, \tag{16}$$

где $a = -1,33941 \cdot 10^{-6}$, $b = 0,006123 \cdot 10^{-6}$, $c = 2,0424 \cdot 10^{-12}$

В работе [22] представлена следующая степенная зависимость от энергии E :

$$R_{CSDA} = 0,048 \cdot E^{1,723}. \tag{17}$$

Современные оценки диапазона CSDA на основе расчетов методом Монте-Карло получены в работах [12, 23], а принятые МКРЗ значения представлены в работе [21].

Из-за погрешностей в данных и расчетах при низких значениях энергий электронов, значения диапазона CSDA следует считать точными не лучше чем $\pm 5-10\%$ для электронов от 10 до 1 кэВ [19].

В табл.1 представлены значения для воды (1 г/см²) диапазона CSDA (в мкм) электронов с энергией от 1 до 20 кэВ из различных источников литературы. Как видно из табл. 1, значения диапазона CSDA существенно различаются при низких энергиях электронов от 1 до 5 кэВ.

3.2 Сравнение расчета S-факторов для низкоэнергетических электронов

Нами была численно реализована схема MIRD с максимальным расстоянием от точечного источника в 6 мкм и с шагом в 0,01 мкм, диапазоном энергии электронов от 1 до 18 кэВ.

Для сравнения расчетов различными методами используется сферическая модель клетки с размерами ядра $R_N = 4$ мкм и клетки $R_C = 5$ мкм, так как данные размеры приняты за эталон во многих работах [15, 23, 26–28].

Мишенью считается ядро клетки. Расчеты S-факторов проводились для следующих вариантов распределения источника и мишени: клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$), цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) и клетка-ядро ($N \leftarrow C$) (рис. 2).

Нами проведены расчеты методом MIRD для различных значений диапазона CSDA из работ [6, 12, 19, 21, 22, 24, 25] (табл. 1), после чего эти расчеты сравнивались с эталонными S-факторами MIRD из данных литературы [15, 27, 28] и полученными в программном обеспечении MIRDcell [29]. На основе проведенных расчетов был выбран optimum диапазона CSDA для электронов от 1 до 18 кэВ, при котором полученные S-факторы наиболее близки к эталонным S-факторам. За оптимальные значения диапазона CSDA были приняты величины, рассчитанные по формуле (16) из работы [6] при энергиях электрона E от 1 до 10 кэВ и по формуле (17) из работы [22] при энергиях электрона E от 10 до 18 кэВ.

Расчеты по методу MIRD сравнивались с расчетами полных взаимодействий электронов в воде методом

Таблица 1

Значения диапазона CSDA (в мкм) в воде для электронов с энергией от 1 до 8 кэВ из различных источников литературы
CSDA range values (in μm) in water for electrons with energies from 1 to 8 keV from various literature sources

Литературный источник	Энергия, кэВ								
	1	3	5	8	10	13	15	16	18
[24] Berger, 1964	–	–	–	–	2,515	–	5,147	–	–
[19] ICRU16, 1970	0,053	0,322	0,770		2,500	–	–	–	–
[6] Prestwich, 1989*	0,068	0,354	0,803	1,783	2,640	–	–	–	–
[25] Akkerman, 1999	0,059	0,311	0,774	1,796	2,672	–	–	–	–
[12] Степаненко, 2015	0,053	0,319	0,756	1,679	2,471	–	5,026	–	–
[21] Seltzer ICRU90, 2016	0,042	0,310	0,754	1,714	2,537	–	5,189	–	–
[22] Siragusa, 2017*	0,048	0,319	0,768	1,727	2,537	3,986	5,101	5,701	6,984
[23] Incerti, 2018	0,069	0,365	0,754	1,714	2,537	–	5,189	–	–

Примечание: * Аппроксимация аналитической функцией

Таблица 2

Сравнение расчетов S-факторов ($N \leftarrow N$) и ($N \leftarrow Cy$) в Гр/(Бк·с) различными методами для сферической модели ($R_N = 4 \text{ мкм}$ и $R_C = 5 \text{ мкм}$) и электронов с энергией от 1 до 18 кэВ

Comparison of calculations of S-values ($N \leftarrow N$) and ($N \leftarrow Cy$) in Gy/(Bq·s) by different methods for a spherical model ($R_N = 4 \text{ }\mu\text{m}$ and $R_C = 5 \text{ }\mu\text{m}$) and electrons with energies from 1 to 18 keV

Метод расчета S-факторов	Энергия электронов E, кэВ								
	1	3	5	8	10	12	14	16	18
Излучение ядро-ядро ($N \leftarrow N$)									
[15] эталон MIRD	5,94E-04	1,72E-03	2,70E-03	3,75E-03	4,13E-03	4,19E-03	3,97E-03	3,54E-03	3,04E-03
Optimum MIRD	6,72E-04	1,71E-03	2,64E-03	3,65E-03	4,06E-03	4,21E-03	4,03E-03	3,69E-03	3,06E-03
	13,1 %	-0,7 %	-2,1 %	-2,8 %	-1,7 %	0,5 %	1,6 %	4,2 %	0,6 %
[28] Salim, 2019	5,94E-04	1,73E-03	2,75E-03	3,94E-03	4,44E-03	4,69E-03	4,69E-03	4,45E-03	3,99E-03
	0,0 %	0,7 %	1,9 %	5,0 %	7,5 %	11,9 %	18,2 %	25,7 %	31,4 %
[1] Shiragap, 1971	5,21E-04	1,71E-03	2,75E-03	3,97E-03	4,51E-03	4,90E-03	4,99E-03	4,87E-03	4,52E-03
	-12,2 %	-0,5 %	1,8 %	5,9 %	9,3 %	16,8 %	25,6 %	37,6 %	48,7 %
[12] Степаненко, 2015	2,45E-04	8,54E-04	1,42E-03	2,18E-03	2,61E-03	-	-	3,10E-03	-
	-58,7 %	-50,3 %	-47,3 %	-41,8 %	-36,9 %	-	-	-12,3 %	-
Излучение цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$)									
[15] эталон MIRD	4,58E-06	7,78E-05	3,05E-04	9,22E-04	1,32E-03	1,60E-03	1,76E-03	1,78E-03	1,64E-03
Optimum MIRD	6,19E-06	7,83E-05	2,98E-04	8,53E-04	1,24E-03	1,55E-03	1,71E-03	1,79E-03	1,38E-03
	35,4 %	0,6 %	-2,1 %	-7,5 %	-5,9 %	-2,8 %	-2,8 %	0,7 %	-15,9 %
[28] Salim, 2019	3,78E-06	6,18E-05	2,46E-04	8,26E-04	1,23E-03	1,60E-03	1,82E-03	1,96E-03	1,97E-03
	17,4 %	20,6 %	-19,2 %	-10,4 %	-6,6 %	0,3 %	3,3 %	10,1 %	19,9 %

Монте-Карло [27, 28], где использовалось упрощенное представление тормозной способности [1], и расчетом на основе полиномиального представления масштабированного точечного ядра [12]. В табл. 2 представлено сравнение расчетов S-факторов ($N \leftarrow N$) и ($N \leftarrow Cy$) электронов в диапазоне от 1 до 18 кэВ различными методами. Величина S-факторов представлена в Гр/(Бк·с).

Проведенный нами расчет Optimum с хорошей точностью соответствует эталонным значениям MIRD, представленных в литературе [15, 27, 28], за исключением расчета для 1 кэВ. Приведенные в работах [27, 28] расчетные S-факторы в диапазоне 1–5 кэВ хорошо соответствуют эталонным значениям MIRD, но для электронов с энергией выше 10 кэВ отличие уже существенное. Расчеты S-факторов электронов по формуле (4) с учетом (12) со значениями коэффициентов полиномов (P_n) и величин (X_{99}), представленных в работе [12], показывают расхождение в среднем до 50 % с эталонными значениями MIRD в энергетическом диапазоне 1–5 кэВ, далее разница в расчетах постепенно уменьшается и составляет порядка 15 % при 16 кэВ.

3.3 Сравнение расчета S-факторов для трития

Расчеты для трития различными методами в сферической геометрии клетки ($R_N = 4 \text{ мкм}$ и $R_C = 5 \text{ мкм}$) представлены в табл. 3. Расчеты S-факторов (Гр/(Бк·с)) выполнены с учетом геометрического фактора для излучения ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$). За исключением методов [9–11] использовались формулы (5) и соответствующий энергетический спектр трития (рис. 1).

Для излучения трития ядро-ядро ($N \leftarrow N$) эталонные значения MIRD хорошо согласуются с нашими расчетами Optimum (0,42 %). Соответственно, значения, полученные с использованием современных программ на основе метода Монте-Карло [27, 28] при моделировании взаимодействия электронов в процессе движения по траектории, выше на 6,5 %. Метод с использованием упрощенного представления тормозной способности [1] показывает почти те же значения, что и расчеты с кодами Монте-Карло [27, 28]. Значение для $N \leftarrow N$ дозы трития при расчете по методу [1] и по формуле (11) [11] совпадает со значением средней дозы на эталонное ядро в $2,7 \cdot 10^{-3}$ Гр/(Бк·с) для одного распада трития из [26].

Таблица 3

Сравнение для трития S-факторов (Гр) ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) в сферической геометрии клетки ($R_N = 4 \text{ мкм}$ и $R_C = 5 \text{ мкм}$) при использовании различных методов расчета

Comparison for tritium S-values (Gy) nucleus-nucleus ($N \leftarrow N$) and cytoplasm-nucleus ($N \leftarrow Cy$) in spherical cell geometry ($R_N = 4 \text{ }\mu\text{m}$ and $R_C = 5 \text{ }\mu\text{m}$) using different calculation methods

Метод расчета S-фактора, Гр/Бк·с	Ядро-Ядро ($N \leftarrow N$)	Цитоплазма-Ядро ($N \leftarrow Cy$)
[15] MIRD	2,55E-03	5,55E-04
Optimum MIRD	2,54E-03	5,26E-04
[9] Robertson, 1959	2,33E-03	-
[10] Goodheart, 1961	1,88E-03	-
[1] Shiragap, 1971	2,73E-03	-
[11] Saito, 1989	2,78E-03	-
[28] Salim, 2019	2,70E-03	5,14E-04

Использование же полуаналитических приближений для трития [9, 10] по формулам (9) и (10) с учетом геометрического фактора дают заниженные оценки доз на клеточном уровне.

Для излучения трития цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) эталонные значения MIRD отличаются от нашего расчета Optimum на ~5,3 %. Соответственно, значения, полученные с использованием современных программ на основе метода Монте-Карло [27, 28] при моделировании взаимодействия электронов в процессе их движения по траектории, меньше эталона MIRD на 7,5 %.

В работе [30] представлен расчет S-факторов для трития с размерами клетки с $R_N = 5 \text{ мкм}$ и $R_C = 10 \text{ мкм}$ с использованием кода MC Penelope. Разница с нашими расчетами составляет для случаев ядро-ядро соответственно с MC Penelopa [30] (-6,1 %) и эталоном MIRD [15] (-4,0 %), цитоплазма-ядро 15,2 % и -22,1 % соответственно.

В работе [31] были проведены расчеты для трития с использованием полуаналитической аппроксимации расчетов с использованием кода MC Penelope для сферической модели клетки линии V79 с размерами $R_N = 5,2 \text{ мкм}$ и $R_C = 7,1 \text{ мкм}$. Получено значение $6,08 \cdot 10^{-4}$ Гр на распад для случая клетка-ядро ($N \leftarrow C$). Проведенный в данной работе расчет дает значения для сферической модели клетки V79 в $5,77 \cdot 10^{-4}$ Гр на распад и, следовательно, различие полученных значений составляет ~5 %.

Результаты собственных расчетов Optimum методом MIRD и с использованием значения средней энергии (2) представлены в табл. 4 для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и для радиусов ядра клетки от 2 до 7 мкм. Наблюдается большое различие в расчетах при малых значениях размера ядра клетки, но при увеличении размера ядра разница в S-факторах снижается. Можно сделать вывод, что использование для трития стандартного метода средней энергии на клеточном уровне не корректно.

4. Оценка расчета S-факторов при отсутствии сферической симметрии

Клеточная геометрия может влиять на среднюю поглощенную дозу в ядре и, таким образом, на биологический эффект. Ряд авторов [27, 28–35] отмечают различия между расчетами S-факторов в сферической и эллипсоидальной геометрии клетки. Учитывая, что многие клетки имеют неправильную геометрию и эксцентричное расположение клеток и ядер, доза в ядре может быть завышена или занижена при использовании расчетных S-факторов по схеме MIRD. В работах [36–38] предложены методы и аппроксимации для расчета доз для масс от 10^{-5} грамм при воздействии электронов с минимальной энергией 10 кэВ. Показано, что поглощенные доли для несферических тел всегда меньше, чем для сфер одинаковой массы [36], а также что поглощенные фракции энергии внутреннего излучения одинаковы для эллипсоида и сферы, имеющей такое же отношение объём/поверхность как у исходного эллипсоида [37]. В работе [38] представлена упрощенная схема для расчёта поглощённых фракций электронного излучения как в сферах, так и в эллипсоидах.

В работах [27, 28, 35] оценивалось влияние эллипсоидности клеток на S-факторы электронов с использованием современных программ моделирования взаимодействия электронов методом Монте-Карло. В этих работах также были проведены оценки несферичности расположения ядра по отношению к центру клетки. Вычислялись отношения S-факторов для эллипсоида и сферы ($S_{\text{ellipsoid}} / S_{\text{sphere}}$) электронов с энергией в 1, 5 и 10 кэВ для случаев клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$). S-факторы рассчитывались для форм с одинаковой массой для сферической геометрии клетки (радиусы клетки 5 мкм и ядра 4 мкм) и эллиптической геометрии клетки (полуоси клетки 10,5 и 2,5 мкм; полуоси ядра 8, 4 и 2 мкм). При линейной аппроксимации для отношений S-факторов электронов из [27, 28, 35] в диапазоне от 1 кэВ до 18 кэВ и дальнейшего расчета S-фактора для трития, то для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) отношение ($S_{\text{ellipsoid}} / S_{\text{sphere}}$) составит 0,956, т.е. относительная погрешность будет 4,4 %, а для случая цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) аналогичное отношение составит 1,11 с относительной погрешностью в 10,9 %. Это заключение согласуется с расчетами, проведенными для трития в работе [32], где показано, что изменение дозы из-за вариации геометрических факторов находится в пределах 5 % для большинства клеток тканей органов,

и основным определяющим фактором для накопления дозы в ДНК является средний диаметр ядер клеток. Отношения S-факторов трития при сферической геометрии и смещения ядра относительно центра клетки в пределах 1 мкм для эталонных размеров клетки (радиусы клетки 5 мкм и ядра 4 мкм) и случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) относительная погрешность составит менее 1 %, а случая цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) – менее 10 % [27, 28, 35].

Заключение

Изложенные методы и представленные формулы позволяют проводить сравнительные расчеты S-факторов электронов в энергетическом диапазоне трития. Основой собственных расчетов являлся метод MIRD Комитета по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США. В случае точечного источника данные, полученные для моноэнергетических электронов, могут быть интегрированы в спектр излучения радионуклида, в том числе трития, и соответственно можно рассчитать S-факторы при различных размерах клетки. Бета-спектр трития был аппроксимирован с шагом по энергии в 1 кэВ и соответствующей частотой излучения. Использовались данные по тритию для спектра бета-распада из базы данных Radiological Toolbox.

Метод MIRD для расчета S-факторов на клеточном уровне основан на предположении о сферической геометрии клетки, приближении непрерывного замедления CSDA и эмпирической формулы Коула для распределения энергии от точечного источника. В методе MIRD поглощенная доля от излучения радионуклида записывается в виде интеграла свертки геометрических коэффициентов и тормозной способности Коула.

Для сравнения расчетов S-факторов различными методами, была принята сферическая модель клетки с радиусами ядра в 4 мкм и клетки в 5 мкм. Мишенью считалось ядро клетки, и расчеты S-факторов проводились для вариантов распределения источника и мишени: клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$), цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) и клетка-ядро ($N \leftarrow C$).

Собственные расчеты методом MIRD выполнены для различных значений диапазона CSDA из 7 литературных источников, эталоном сравнения являлись опубликованные в 1997 г. S-факторы MIRD электронов энергетического диапазона трития. На основе этих расчетов были выбраны значения диапазона CSDA, при которых собственные расчетные S-факторы наиболее точно соответствуют эталону сравнения, т.е. получен Optimum диапазона CSDA для электронов от 1 до 18 кэВ. Собственные расчеты S-факторов для трития при разных размерах сферической модели клетки показывают максимальное различие ~5 % по отношению к значениям, опубликованным MIRD, когда источник и мишень расположены в ядре. В случае, когда источник расположен в цитоплазме, различие может достигать ~10–20 %, но следует отметить, что для этого случая различие между современными расчетами методами Монте-Карло и опубликованными данными MIRD может составить и ~30 %.

Таблица 4

S-факторы трития для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$), полученные методом средней энергии и Оптимум методом MIRD при различных размерах ядра клетки

Tritium S-values for the nucleus-nucleus case ($N \leftarrow N$) obtained by the average energy method and the Optimum by the MIRD method for various sizes of the cell nucleus

Расчет S-факторы, Гр/(Бк·с)	Радиус ядра клетки, мкм					
	2	3	4	5	6	7
Метод ср. энергии (5,7 кэВ)	2,72E-02	8,06E-03	3,40E-03	1,74E-03	1,01E-03	6,35E-04
Optimum методом MIRD	1,56E-02	5,50E-03	2,54E-03	1,38E-03	8,25E-04	5,33E-04
Различие, %	42,6 %	31,8 %	25,2 %	21,0 %	18,1 %	16,0 %

Был проведен расчет S-факторов моноэнергетических электронов различными методами с соответствующими геометрическими коэффициентами и с радиусами ядра 4 мкм и клетки 5 мкм. Использовались различные эмпирические выражения из различных источников литературы как с экспоненциальной зависимостью энергии от коэффициента поглощения с расстройством, так и в виде полиномиальной аппроксимации. Использовались работы как зарубежных, так и отечественных авторов. Проведено также сравнение S-факторов моноэнергетических электронов из данных литературы, рассчитанных с применением методом Монте-Карло с дискретным представлением взаимодействия частиц на физической, физико-химической и химической стадиях.

Сравнительные оценки S-факторов современными кодами Монте-Карло для эллипсоидной (отношение осей 2,1 и 4,2 к наибольшей оси) и сферической геометрий эталонных клеток равной массы показывают различия в пределах 5 %, когда источник и мишень расположены в ядре и ~10 %, когда источник расположен в цитоплазме. Оценка влияния положения ядра по отношению к центру клетки и эффект вращения ядра составляет менее 1 % для случая расположения источ-

ника и мишени в ядре и менее 10 % при расположении источника в цитоплазме при смещении центра ядра и клетки до 1 мкм. Можно сделать вывод, что форма ядра клетки имеет второстепенное значение при определении средней поглощенной дозы на ядро. Объем ядра клетки является основным определяющим дозу фактором для ядер клеток, которые имеют одинаковое содержание ДНК и такую же удельную активность трития в ДНК.

В случае размеров субклеточной мишени менее 1 мкм вплоть до молекулярного уровня необходимо отдельное исследование применения существующих математических моделей микродозиметрии, соответствующих методов вычисления S-факторов и воздействия бета-излучения трития на молекулы ДНК. На уровнях ниже 1 мкм для низкоэнергетических электронов может быть некорректно использование эффективной тормозной способности Коула, допущения CSDA и геометрических коэффициентов, которые использовались при расчете на клеточном уровне. Данные вопросы требуют отдельного анализа и будут рассмотрены в дальнейшей работе по исследованию радиоактивного воздействия трития на биологические структуры.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Shiragap A. Comment on Estimation Methods of Absorbed Dose Due to Tritium // Journal of Radiation Research. 1971. V.2, No. 2. P. 73-86. DOI: 10.1269/jrr.12.73.
- Alloni D., Cutaia C., Mariotti L., Friedland W., Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy β -Emitters // Radiat. Res. 2014. No. 182. P. 322-330. DOI: 10.1667/RR13664.1.
- Климанов В.А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В.В. Дозиметрия ионизирующих излучений: Учебное пособие / Под ред. Климанова В.А. М.: НИЯУ МИФИ, 2015. 740 с.
- Stabin M. Nuclear Medicine Dosimetry II // Phys. Med. Biol. 2006. V.51, No. 1. P. 187-202. DOI:10.1088/0031-9155/51/13/R12.
- Berger M., Cloutier R., Edwards C., Snyder W. Beta-Ray Dosimetry Calculations with the Use of Point Kernels // Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects. Washington: DC, US Atomic Energy Commission, 1970. P. 63-86.
- Prestwich W., Nunes J., Kwok C.S. Beta Dose Point Kernels for Radionuclides of Potential Use in Radioimmunotherapy // J. Nucl. Med. 1989. No. 51. P. 1036-1046.
- Simpkin D., Mackie T. EGS4 Monte Carlo Determination of the Beta Dose Kernel in Water // Med. Phys. 1990. No. 17. P. 79-186. DOI: 10.1118/1.596565.
- Тимофеев Л.В. Расчётные методы дозиметрии бета-излучения. М.: Типография «Ваш формат», 2017. 240 с.
- Robertson J., Hughes W., Quastler H., Morowitz H. Intranuclear Irradiation with Tritium-Labeled Thymidine // Proc. 1st. Natl. Biophys. Conf. New Haven: Yale University Press, 1959. P. 278-283.
- Goodheart C. Radiation Dose Calculation in Cells Containing Intranuclear Tritium // Rad. Res. 1961. No. 15. P. 767-773. DOI: 10.2307/3571113.
- Saito M., Ishida M., Travis C. Dose-Modification Factor for Accumulated Dose to Cell Nucleus Due to Protein-Bound ^3H // Health. Phys. 1989. V.56, No. 6. P. 869-874. DOI: 10.1097/00004032-198906000-00004.
- Степаненко В.Ф., Яськова Е.К., Белуха И.Г., Петриев В.М., Скворцов В.Г., Кольженков Т.В., Петухов А.Д., Дубов Д.В. Расчёты доз внутреннего облучения нано-, микро- и макро-биоструктур электронами, бета-частицами и квантовым излучением различной энергии при разработках и исследованиях новых РФП в ядерной медицине // Радиация и риск. 2015. Т.24, № 1, С. 35-60.
- Howell R., Rao D., Sastry K. Macroscopic Dosimetry for Radioimmunotherapy: Nonuniform Activity Distributions in Solid Tumors // Med. Phys. 1989. No. 16. P. 66-74. DOI: 10.1118/1.596404.
- Goddu S., Howell R., Rao D. Cellular Dosimetry: Absorbed Fractions for Monoenergetic Electron and Alpha Particle Sources and S-Values for Radionuclides Uniformly Distributed in Different Cell Compartments // J. Nucl. Med. 1994. No. 35. P. 303-316.
- Goddu S., Howell R., Bouchet L., Bolch W., Rao D. MIRD Cellular S Values: Self-Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA, USA: Society of Nuclear Medicine, 1997.
- Cole A. Absorption of 20-eV to 50.000-eV Electron Beams and Plastic // Radiat. Res. 1969. No. 38. P. 7-33.
- Sastry K., Haydock C., Basha A., Rao D. Electron Dosimetry for Radioimmunotherapy: Optimal Electron Energy // Radial. Prot. Dosim. 1985. No. 13. P. 249-252. DOI: 10.1093/rpd/13.1-4.249.
- Gardin I., Faraggi M., Hue E., Bok B. Modelling of the Relationship between Cell Dimensions and Mean Dose Delivered to the Cell Nucleus: Application to Five Radionuclides Used in Nuclear Medicine // Phys. Med. Biol. 1995. No. 40. P. 1001-1014. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/003.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Linear Energy Transfer. ICRU Report 16. 1970.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Powers for Electrons and Positrons. ICRU Report 37. 1984a.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. ICRU Report 90. 1996.
- Siragusa M., Baioeco G., Fredericia P., Friedland W., Gser T., Ottolenghi A., et al. The COOLER Code: A Novel Analytical Approach to Calculate Subcellular Energy Deposition by Internal Electron Emitters // Radiat. Res. 2017. V.188, No. 2. P. 204-220. DOI: 10.1667/RR14683.1.
- Incerti S., Kyriakou I., Bernal M., Bordage M., Francis Z., Guatelli S., Geant4-DNA Example Applications for Track Structure Simulations in Liquid Water: a Report from the Geant4-DNA Project // Med Phys. 2018. No. 45. P. 722-739. DOI: 10.1002/mp.13048.
- Berger M., Seltzer S. Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons. NASA SP-3012. 1964.
- Akkerman A., Akkerman E. Characteristics of Electron Inelastic Interactions in Organic Compounds and Water over the Energy Range 20-10000 eV // Journal of Applied Physics. 1999. V.86, No. 10. P. 5809-5816. DOI: 10.1063/1.371597.
- NCRP. Tritium and Other Radionuclide Labeled Organic Compounds Incorporated in Genetic Material. NCRP Report No. 63. Bethesda: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1979.
- Sefl M., Incerti S., Papamichael G., Emfietzoglou D. Calculation of Cellular S-Values Using Geant4-DNA: The Effect of Cell Geometry // Appl. Radial. Isot. 2015. No. 104. P. 113-123. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.06.027.
- Salim R., Taherparvar P. Monte Carlo Single-Cell Dosimetry Using Geant4-DNA: the Effects of Cell Nucleus Displacement and Rotation on Cellular S Values // Radial. Environ Biophys. 2019. No. 58. P. 353-371. DOI: 10.1007/s00411-019-00788-z.
- Vaziri B., Wu H., Dhawan A., Du P., Howell R. MIRD Pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 Software Tool for Dosimetric Analysis of Biologic Response of Multicellular Populations // J. Nucl. Med. 2014. No. 55. P. 1557-1564. DOI: 10.2967/jnumed.113.131037.
- Chao T., Wang C., Li J., Li C., Tung C. Cellular- and Micro-Dosimetry of Heterogeneously Distributed Tritium // Int. J. Radiat. Biol. 2011. V.88, No. 1-2. P. 151-157. DOI: 10.3109/09553002.2011.595876.
- Siragusa M., Fredericia P., Jensen M., Groesser T. Radiobiological Effects of Tritiated Water Short-Term Exposure on V79 Clonogenic Cell Survival // Int. J. Radiat. Biol. 2018. V.94, No. 2. P. 157-165. DOI: 10.1080/09553002.2018.1419301.
- Saito M., Ishida M., Streffer C., Molls M. Estimation of Absorbed Dose in Cell Nuclei Due to DNA-Bound ^3H // Health Phys. 1985. No. 48. P. 465-473. DOI: 10.1097/00004032-198504000-00009.
- Nettleton J., Lawson R. Cellular Dosimetry of Diagnostic Radionuclides for Spherical and Ellipsoidal Geometry // Phys. Med. Biol. 1996. No. 41. P. 1845-1854. DOI: 10.1088/0031-9155/41/9/018.
- Falzone N., Fernandez-Varea J., Flux G., Vallis K. Monte Carlo Evaluation of Auger Electron-Emitting Theranostic Radionuclides // J. Nucl. Med. 2015. No. 56. P. 1441-1446. DOI: 10.2967/jnumed.114.153502.

35. Salim R., Taherparvar P. Cellular S Values in Spindle-Shaped Cells: a Dosimetry Study on more Realistic Cell Geometries Using Geant4-DNA Monte Carlo Simulation Toolkit // *Annals of Nuclear Medicine*. 2020. No. 34. P. 742-756. DOI:10.1007/s12149-020-01498-z.
36. Ulanovsky A., Pröhl G. A Practical Method for Assessment of Dose Conversion Coefficients for Aquatic Biota // *Radiat. Environ. Biophys.* 2006. V.45, No. 3. P. 203-214. DOI: 10.1007/s00411-006-0061-4.
37. Amato E., Lizio D., Baldari S. Absorbed Fractions for Electrons in Ellipsoidal Volumes // *Phys. Med. Biol.* 2011. V.56, No. 2. P. 357-365. DOI: 10.1088/0031-9155/56/2/005.
38. Сазыкина Т.Г., Крышев Л.И. Модель расчёта поглощения энергии от инкорпорированных излучателей моноэнергетических электронов в объектах природной биоты // *Радиация и риск*. 2021. Т.30, № 2. С. 113-122.
1. Shiragap A. Comment on Estimation Methods of Absorbed Dose Due to Tritium. *Journal of Radiation Research*. 1971;2:2:73-86. DOI: 10.1269/jrr.12.73.
2. Alloni D., Cutaia C., Mariotti L., Friedland W., Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy β -Emitters. *Radiat. Res.* 2014;182:322-330. DOI: 10.1667/RR13664.1.
3. Klimanov V.A., Kramer-Ageyev Ye.A., Smirnov V.V. *Dozimetriya Ioniziruyushchikh Izlucheniy* = Dosimetry of Ionizing Radiation. Tutorial. Ed. Klimanov V.A. Moscow Publ., 2015. 740 p. (In Russ.).
4. Stabin M. Nuclear Medicine Dosimetry II. *Phys. Med. Biol.* 2006;51:1:187-202. DOI:10.1088/0031-9155/51/13/R12.
5. Berger M., Cloutier R., Edwards C., Snyder W. Beta-Ray Dosimetry Calculations with the Use of Point Kernels. Medical radionuclides: Radiation Dose and Effects. Washington, DC, US Atomic Energy Commission, 1970. P. 63-86.
6. Prestwich W., Nunes J., Kwok C.S. Beta Dose Point Kernels for Radionuclides of Potential Use in Radioimmunotherapy. *J. Nucl. Med.* 1989;51:1036-1046.
7. Simpkin D., Mackic T. EGS4 Monte Carlo Determination of the Beta Dose Kernel in Water. *Med. Phys.* 1990;17:179-186. DOI: 10.1118/1.596565.
8. Timofeyev L.V. *Raschetnyye Metody Dozimetrii Beta-Izlucheniya* = Calculated Methods of Beta Radiation Dosimetry. Moscow Publ., 2017. 240 p. (In Russ.).
9. Robertson J., Hughes W., Quastler H., Morowitz H. Intranuclear Irradiation with Tritium-Labeled Thymidine. *Proc. 1st. Natl. Biophys. Conf.* New Haven, Yale University Press, 1959. P. 278-283.
10. Goodheart C. Radiation Dose Calculation in Cells Containing Intranuclear Tritium. *Rad. Res.* 1961;15:767-773. DOI: 10.2307/3571113.
11. Saito M., Ishida M., Travis C. Dose-Modification Factor for Accumulated Dose to Cell Nucleus Due to Protein-Bound ^3H . *Health Phys.* 1989;56:6:869-874. DOI: 10.1097/00004032-198906000-00004.
12. Stepanenko V.F., YAskova YE.K., Belukha I.G., Petriyev V.M., Skvortsov V.G., Kolyzhenkov T.V., Petukhov A.D., Dubov D.V. The Calculation of Internal Irradiation of Nano-, Micro- and Macro-Biostructures by Electrons, Beta Particles and Quantum Radiation of Different Energy for the Development and Research of New Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2015;24;1:35-57 (In Russ.).
13. Howell R., Rao D., Sastry K. Macroscopic Dosimetry for Radioimmunotherapy: Nonuniform Activity Distributions in Solid Tumors. *Med. Phys.* 1989;16:66-74. DOI: 10.1118/1.596404.
14. Goddu S., Howell R., Rao D. Cellular Dosimetry: Absorbed Fractions for Monoenergetic Electron and Alpha Particle Sources and S-Values for Radionuclides Uniformly Distributed in Different Cell Compartments. *J. Nucl. Med.* 1994;35:303-316.
15. Goddu S., Howell R., Bouchet L., Bolch W., Rao D. MIRD Cellular S Values: Self-Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA, USA, Society of Nuclear Medicine, 1997.
16. Cole A. Absorption of 20-eV to 50.000-eV Electron Beams and Plastic. *Radiat. Res.* 1969;38:7-33.
17. Sastry K., Haydock C., Basha A., Rao D. Electron Dosimetry for Radioimmunotherapy: Optimal Electron Energy. *Radial. Prot. Dosim.* 1985;13:249-252. DOI: 10.1093/rpd/13.1-4.249.
18. Gardin I., Faraggi M., Hue E., Bok B. Modelling of the Relationship between Cell Dimensions and Mean Dose Delivered to the Cell Nucleus: Application to Five Radionuclides Used in Nuclear Medicine. *Phys. Med. Biol.* 1995;40:1001-1014. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/003.
19. International Commission on Radiation Units and Measurements. Linear Energy Transfer. ICRU Report 16. 1970.
20. International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Powers for Electrons and Positrons. ICRU Report 37. 1984a.
21. International Commission on Radiation Units and Measurements. Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. ICRU Report 90. 1996.
22. Siragusa M., Baioeco G., Fredericia P., Friedland W., Gser T., Ottolenghi A., et al. The COOLER Code: A Novel Analytical Approach to Calculate Subcellular Energy Deposition by Internal Electron Emitters. *Radiat Res.* 2017;188:2:204-220. DOI: 10.1667/RR14683.1.
23. Incerti S., Kyriakou I., Bernal M., Bordage M., Francis Z., Guatelli S., Geant4-DNA Example Applications for Track Structure Simulations in Liquid Water: a Report from the Geant4-DNA Project. *Med Phys.* 2018;45:722-739. DOI: 10.1002/mp.13048.
24. Berger M., Seltzer S. Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons. NASA SP-3012. 1964.
25. Akkerman A., Akkerman E. Characteristics of Electron Inelastic Interactions in Organic Compounds and Water over the Energy Range 20-10000 eV. *Journal of Applied Physics*. 1999;86;10:5809-5816. DOI: 10.1063/1.371597.
26. NCRP. Tritium and Other Radionuclide Labeled Organic Compounds Incorporated in Genetic Material. NCRP Report No. 63. Bethesda, National Council on Radiation Protection and Measurements, 1979.
27. Sefl M., Incerti S., Papamichael G., Emfietzoglou D. Calculation of Cellular S-Values Using Geant4-DNA: The Effect of Cell Geometry. *Appl. Radial. Isot.* 2015;104:113-123. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.06.027.
28. Salim R., Taherparvar P. Monte Carlo Single-Cell Dosimetry Using Geant4-DNA: The Effects of Cell Nucleus Displacement and Rotation on Cellular S Values. *Radial. Environ Biophys.* 2019;58:353-371. DOI: 10.1007/s00411-019-00788-z.
29. Vaziri B., Wu H., Dhawan A., Du P., Howell R. MIRD Pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 Software Tool for Dosimetric Analysis of Biologic Response of Multicellular Populations. *J. Nucl. Med.* 2014;55:1557-1564. DOI: 10.2967/jnumed.113.131037.
30. Chao T., Wang C., Li J., Li C., Tung C. Cellular- and Micro-Dosimetry of Heterogeneously Distributed Tritium. *Int. J. Radiat. Biol.* 2011;88;1-2:151-157. DOI: 10.3109/09553002.2011.595876.
31. Siragusa M., Fredericia P., Jensen M., Groesser T. Radiobiological Effects of Tritiated Water Short-Term Exposure on V79 Clonogenic Cell Survival. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018;94;2:157-165. DOI: 10.1080/09553002.2018.1419301.
32. Saito M., Ishida M., Streffer C., Molls M. Estimation of Absorbed Dose in Cell Nuclei Due to DNA-Bound ^3H . *Health Phys.* 1985;48:465-473. DOI: 10.1097/00004032-198504000-00009.
33. Nettleton J., Lawson R. Cellular Dosimetry of Diagnostic Radionuclides for Spherical and Ellipsoidal Geometry. *Phys. Med. Biol.* 1996;41:1845-1854. DOI: 10.1088/0031-9155/41/9/018.
34. Falzone N., Fernandez-Varea J., Flux G., Vallis K. Monte Carlo Evaluation of Auger Electron-Emitting Theranostic Radionuclides. *J. Nucl. Med.* 2015;56:1441-1446. DOI: 10.2967/jnumed.114.153502.
35. Salim R., Taherparvar P. Cellular S Values in Spindle-Shaped Cells: a Dosimetry Study on more Realistic Cell Geometries Using Geant4-DNA Monte Carlo Simulation Toolkit. *Annals of Nuclear Medicine*. 2020;34:742-756. DOI:10.1007/s12149-020-01498-z.
36. Ulanovsky A., Pröhl G. A Practical Method for Assessment of Dose Conversion Coefficients for Aquatic Biota. *Radiat. Environ. Biophys.* 2006;45;3:203-214. DOI: 10.1007/s00411-006-0061-4.
37. Amato E., Lizio D., Baldari S. Absorbed Fractions for Electrons in Ellipsoidal Volumes. *Phys. Med. Biol.* 2011;56;2:357-365. DOI: 10.1088/0031-9155/56/2/005.
38. Sazykina T.G., Kryshev L.I. Model for Calculating Energy Absorption from Incorporated Emitters of Monoenergetic Electrons in Natural Biota. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30;2:113-122 (In Russ.).

REFERENCES

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. **Принята к публикации:** 25.11.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.09.2022. **Accepted for publication:** 25.11.2022.