DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

С.М. Роднева¹, Д.В. Гурьев^{1, 2}

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ИЗЛУЧЕНИЯ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИТИЯ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва ² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва

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

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

- 1. Тритий и эталонное излучение
- 1.1 Изотоп тритий и его энергетический спектр
- 1.2 Эталонное излучение
 Методы определения качества излучения и ОБЭ
- методы определения качества излучения и Ог
 Качество излучения в микродозиметрии
- 2.2 ОБЭ по количеству двунитевых разрывов ДНК
- 2.3 ОБЭ по доле вторичных низкоэнергетических электронов
- Съб по доле вторичных низкоэнергетических электронов
 Анализ расчетов качества излучения и ОБЭ трития
- 3. Анализ расчетов качества излучения и ОБЭ трития 2.1. Очение изоффиционально излучения и ОБЭ трития
- 3.1 Оценка коэффициентов качества излучения трития
- 3.2 Оценка ОБЭ излучения трития при его воздействии на ДНК
- 3.3 Оценка ОБЭ трития по доле вторичных низкоэнергетических электронов
- 3.4 Коэффициенты качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям

Заключение

Ключевые слова: ионизирующее излучение, тритий, электроны, разрывы ДНК, моделирование Монте-Карло, ОБЭ

Для цитирования: Роднева С.М., Гурьев Д.В. Теоретический анализ качества излучения и относительной биологической эффективности трития // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 65–72. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

S.M. Rodneva¹, D.V. Guryev^{1, 2}

Theoretical Analysis of the Radiation Quality and the Relative Biological Efficiency of Tritium

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

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

CONTENTS

Introduction

1. Tritium and reference radiation

- 1.1 Tritium isotope and its energy spectrum
- 1.2 Reference radiation
- 2. Methods for determining the quality of radiation and RBE
- 2.1 Radiation quality in microdosimetry
- 2.2 RBE by the number of DNA double-strand breaks
- 2.3 RBE by fraction of secondary low-energy electrons
- 3. Analysis of calculations of radiation quality and tritium RBE
- 3.1 Estimation of tritium emission quality factors
- 3.2 Evaluation of the RBE of tritium radiation during its action on DNA
- 3.3 Estimation of the RBE of tritium from the fraction of secondary low-energy electrons
- 3.4 Quality factors and RBE of tritium with respect to reference emissions

Conclusion

Keywords: ionizing radiation, tritium, electrons, DNA breaks, Monte Carlo simulation, RBE

For citation: Rodneva SM, Guryev DV. Theoretical Analysis of the Radiation Quality and the Relative Biological Efficiency of Tritium. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):65–72. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-65-72

Введение

Тритий (³H) является побочным продуктом ядерной промышленности. Предполагается, что в будущем с развитием технологии ядерного синтеза будет происходить накопление трития в окружающей среде. При поступлении в организм с пищей, водой или вдыхаемым воздухом, а также через поврежденные покровы тела, тритий может стать источником риска при попадании его в клетки и ткани организма. Как изотоп водорода, тритий может входить в состав молекулы воды в виде оксида трития (HTO), а также в состав неорганически связанный тритий).

Низкие значения энергии бета-излучения трития (0–18 кэВ) приводят к высокой концентрации энергии и стохастическим проявлениям в малых объемах ядра клетки и на молекулярном уровне. Низкоэнергетические вторичные (дельта) электроны создают области высокой плотности ионизации от микрометровых до нанометровых размеров, что может приводить к повреждениям молекулы ДНК, которая как генетический носитель, является наиболее важной клеточной мишенью, а повреждения ДНК могут вызывать мутации генов или гибель клеток.

Биологические эффекты ионизирующего излучения на субклеточном уровне изучают с использованием формализма микродозиметрии, который обеспечивает количественное описание стохастических аспектов энерговыделения в облучаемых средах. Расчет микродозиметрических величин и разрывов на участках молекулы ДНК осуществляется на основе моделирования методом Монте-Карло переноса излучения в веществе. Коды Монте-Карло трековой структуры ионизирующих частиц широко используются для моделирования переноса ионизирующих частиц в биологическом веществе на малых масштабах (нм–мкм) [1, 2].

Эффективность излучения измеряется как количество энергии, выделяющейся в целевом объеме. Фундаментальной величиной, связывающей радиационные эффекты с физикой излучения, является поглощенная доза. Помимо поглощенной дозы необходимы величины, описывающие выделение энергии вдоль траектории заряженной частицы. Общая биологическая эффективность (ОБЭ) - это отношение дозы эталонного излучения линейной передачи энергии (ЛПЭ) к дозе рассматриваемого излучения, которые вызывают такой же биологический ответ. В целях радиационной защиты ОБЭ обычно заменяют коэффициентом качества Q, который используется для представления среднего значения максимальной или предельной ОБЭ для малых доз. При определении коэффициента качества Q используются подходы микродозиметрии [3, 4], которые приводят к заметным отличиям прогнозов от подходов, основанных на ЛПЭ.

Популярной радиобиологической конечной точкой является двунитевый разрыв ДНК (DSB). Как простой тип кластерных повреждений, двунитевые разрывы (ДР) широко признаны важными предшественниками хромосомных аберраций, индукции мутаций и гибели клеток. На основе модельных расчетов ДР ДНК от моноэнергетических электронов [5, 6] возможна оценка ОБЭ трития по отношению к выбираемому эталонному облучению.

Существенное радиобиологическое значение приписывается воздействию низкоэнергетических вторичных электронов с диапазоном облучения, сравнимым с участками повреждения ДНК. Сравнение вклада низкоэнергетических электронов от излучения трития и эталонного излучения является еще одним способом оценки ОБЭ [7–9]. В настоящей работе оцениваются коэффициенты качества излучения трития с учетом микродозиметрии моноэнергетических электронов и оценка ОБЭ трития на основе литературных данных по расчету ДР ДНК и вклада низкоэнергетических электронов в спектре трития и эталонного излучения.

1. Тритий и эталонное излучение

1.1 Изотоп тритий и его энергетический спектр

Пробеги электронов, испускаемых при бета-распаде трития, очень короткие даже в масштабе отдельных клеток или ядер клеток. Бета-частица с максимальной энергией имеет диапазон около 7 мкм, а бета-частицы со средней энергией имеют диапазон 0,56 мкм. Для сравнения: типичные клетки (или ядра клеток) имеют диаметр примерно от 7 до 30 мкм (ядра примерно от 6 до 15 мкм); элементарное волокно хроматина имеет диаметр около 30 нм и содержит ДНК диаметром 2,4 нм.

Значения параметров для бета-излучающих радионуклидов (дозиметрические параметры, коэффициенты качества, ОБЭ и др.) рассчитываются путем свертки их бета-спектра со значениями параметров моноэнергетических электронов:

$$V = \frac{\int_0^\infty P(E) \ E \ V(E) \ dE}{\int_0^\infty P(E) \ E \ dE},$$
(1)

где P(E) – вероятность появления электрона с энергией *E* в бета-спектре, а V(E) – значение определяемого параметра как функция энергии электронов.

Для трития энергетический диапазон бета-излучения от 0 до 18 кэВ. В настоящих расчетах используются данные по тритию для спектра бета-распада (рис. 1) из базы данных Radiological Toolbox версии 3.0.0.2013.





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

1.2. Эталонное излучение

Определение качества излучения и ОБЭ трития требует сравнения с эталонным излучением с низкой линейной передачей энергии. Поскольку предполагается, что НТО и большинство форм ОСТ равномерно распределены в тканях и клетках организма, можно ожидать, что поступление трития приведет к радиационным эффектам, аналогичным эффектам облучения всего тела от других типов излучений с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ), таких как рентгеновское излучение и гамма-кванты. Оценка относительной эффективности или оценки риска бета-излучателей низкой энергии для целей радиационной защиты затруднена из-за отсутствия общепринятого стандартного эталонного излучения для сравнений. Обычно используемым эталонным излучением является ортовольтное рентгеновское излучение (~ 100–300 кВп) или гамма-излучение (от ⁶⁰Co 1,17–1,33 МэВ или ¹³⁷Cs 0,661 МэВ) [10].

При определении качества излучения и ОБЭ электронов низкоэнергетического диапазона 0-20 кэВ с использованием моделирования Монте-Карло удобно использовать в качестве эталонного излучения моноэнергетические электроны 100 кэВ [11]. Выбор в качестве эталонного излучения моноэнергетических электронов с энергией 100 кэВ по отношению к электронам низкоэнергетического диапазона позволяет сравнивать расчеты коэффициентов качества и ОБЭ с использованием различных программных средств и моделей физики взаимодействий. Каждое из около десяти программных реализаций моделирования методом Монте-Карло воздействия ионизирующего излучения содержит от 20-30 параметров, значения которых могут существенно варьироваться [12]. Несмотря на то, что количественные значения расчетных микродозиметрических величин и оценки разрывов ДНК также могут иметь существенные отличия при различном моделировании физики взаимодействий излучения со средой, ожидается, что различия в значениях ОБЭ будут находиться в достаточно малом диапазоне.

2. Методы определения качества излучения и ОБЭ

2.1. Качество излучения в микродозиметрии

Формальная связь микродозиметрии с качеством излучения была установлена в отчете [13], в котором коэффициент качества Q определяется как непрерывная функция микродозиметрического аналога ЛПЭ, линейной энергии у. Она представляет собой энергию (є), переданную одним первичным треком излучения (и его вторичным излучением) в объеме мишени, деленную на среднюю длину хорды (\bar{l}) этого объема. Линейная энергия у является стохастической величиной, и поглощенная доза всегда обусловлена спектром у. Недостатком линейной энергии у является то, что (в отличие от ЛПЭ) ее можно определить только теоретически с помощью компьютерного моделирования методом Монте-Карло и она зависит от выбранного микрообъема (его размера, формы и атомного состава). Средняя линейная энергия получается путем случайной выборки в отдельных треках в поле излучения, усреднения у либо на простой частотной основе (среднечастотная линейная энергия -*У_F*), либо на основе взвешивания по энергии (линейная средняя доза энергии – $\overline{y_D}$) [3]. Соответственно как для линейной средней дозы энергии проводится усреднение коэффициента качества \overline{O} .

Методы, основанные на микродозиметрии, позволяют определить коэффициенты качества \overline{O} . [11]. К ним относятся рекомендации отчета 40 ICRU 1986 [13] и приближение Келлерера–Хана [14]. Другими методиками определения ОБЭ на основе микродозиметрии являются теория двойного радиационного действия (ТДРД) [15] и микродозиметрическая кинетическая модель (МКМ) выживания клеток [16].

Параметры модели МКМ получены из исследований 10 %-го уровня выживания клеток, что предполагает

высокие дозы облучения. Значения коэффициентов качества МКМ получаются обычно меньше, чем в других методах расчета, что обусловлено их применением при относительно низких дозах. В [11] показано, что существует отличное согласие (с погрешностью до 1–2 %) для коэффициента качества *Q* между отчетом 40 ICRU1986, приближения Келлерера–Хана и ТДРД в диапазоне энергий от 0,1 до 1000 кэВ.

В [11] отмечается, что при линейной энергии *у* ниже 40 кэВ / мкм значения коэффициентов качества из отчета 40 ICRU 1986, приближения Келлерера–Хана и ТДРД соответствуют значениям линейной средней дозе энергии $\overline{Y_D}$.

Средняя линейная энергия моноэнергетических электронов всегда ниже 40 кэВ/мкм (достигает максимальных значений при энергиях ниже 1 кэВ), поэтому для них можно использовать следующее соотношение:

$$\overline{Q}(E) = \frac{y_D(E)}{y_D(E = 100 \text{ k})}.$$
(2)

Здесь расчетные значения качества излучения электронов с энергией E нормируются на соответствующие значения эталонного излучения, в нашем случае на $\overline{y_D}$ электронов в 100 кэВ.

Значения коэффициента качества Q (далее Q) трития получается путем осреднения значений $\overline{Q}(E)$ (или $\overline{y_D(E)}$) по спектру трития в соответствующем диапазоне энергий.

2.2. ОБЭ по количеству двунитевых разрывов ДНК

ДНК имеет структуру в нанометровом масштабе двойной спирали диаметром примерно 2 нм, при этом двунитевыми разрывами (ДР) считаются разрывы противоположных нитей, разделенные примерно двумя витками или меньше, что соответствует от 10 до 20 пар оснований или 4–8 нм в длину. Поэтому вариации при депонировании энергии в этом масштабе приводят к различиям в биологическом эффекте [1].

В настоящее время существует ряд программ моделирования методом Монте-Карло трековых структур (Monte Carlo track structure – MCTS), которые позволяют рассчитать взаимодействие частиц в среде, обычно в воде, и сформировать трековую структуру частиц на миро- и нано- метровом уровне. Отдельные версии программ также включают материал и структуру нуклеотидов ДНК [1, 2, 4, 5]. Программные реализации предназначены для моделирования вторичных электронов субкэВ, которые связаны с высокой радиобиологической эффективностью. В целом, программные средства моделирования различаются своими исходными параметрами, описывающих физические, физико-химические и химические процессы, разными эффектами переноса частиц и моделями ДНК. Поэтому важно, чтобы моделирование разрывов ДНК от тестового и эталонного излучения осуществлялась по единой методологии, программной реализацией и с одинаковыми значениями исходных параметров моделирования.

Относительная биологическая эффективность для двунитевых разрывов (ДР) определяется как:

$$OE\Theta = \frac{\Box P_{\text{rect}}}{\Box P_{\text{угалон}}},$$
(3)

где ДР_{тест} и ДР_{эталон} обозначают абсолютное количество ДР ДНК на клетку и на единицу поглощенной дозы для тестового и эталонного излучений соответственно.

При теоретическом определении ОБЭ электронов различной энергии (расчетах количества ДР ДНК) в качестве эталонного излучения также в целях единого подхода следует использовать моноэнергетические электроны в 100 кэВ.

2.3. ОБЭ по доле вторичных низкоэнергетических электронов

Все формы излучения с невысокими значениями ЛПЭ генерируют большое количество вторичных электронов низкой энергии во всем объеме облучения. Это утверждение применимо к фотонам всех энергий ионизации, а также к другим электронным излучениям. В работах [8, 17] показано, что значительная часть дозы, выделяемой при воздействии гамма-квантов ⁶⁰Со, рентгеновского излучения 220–250 кВп или электронных пучков, приходится на низкоэнергетические вторичные электроны, подобные тем, которые образуются в качестве первичных или вторичных электронов при бетараспаде трития.

Считается, что относительно высокая плотность ионизации низкоэнергетических электронов делает их особенно эффективными при генерации ДР ДНК и влияет на величину качества излучения и ОБЭ. В [7, 17] представлены зависимости кумулятивных доз от энергии вторичных электронов для первичных монохроматических электронов (100 кэВ, 1МэВ, 2 МэВ), гамма-излучения ⁶⁰Со, рентгеновского излучения 250 кВп и бетачастиц трития.

Распределения кумулятивной поглощенной дозы различных излучений в зависимости от фракций энергии низкоэнергетических электронов представлены в [18] на основе численного моделирования (код Монте-Карло NOREC). Кривые кумулятивной дозы, полученные с помощью кода NOREC [18], согласуются с кривыми, полученными [17] с использованием кода MOCA8b. На рис. 2 представлено схематичное изображение из [17] кумулятивной доли общей дозы от вторичных электронов различных фотонных и электронных излучений (отмечены значения при 1,5 кэВ).



Рис. 2. Кумулятивная доля общей дозы от вторичных электронов различных фотонных излучений и трития, отмечены значения при 1,5 кэВ (схематичное изображение)

Fig. 2. Cumulative fraction of the total dose from secondary electrons of various photon radiations and tritium, values at 1.5 keV are marked (schematic representation) Относительная биологическая эффективность вторичного электрона с начальной энергией E_0 , принимается равной [18]:

$$OE\Theta(E_0) = \frac{F(E_C, E_0)}{F(E_C, E_R)},$$
(3)

где числитель представляет собой распределение кумулятивной поглощенной дозы для интересующего излучения (энергия E_0), а знаменатель представляет собой соответствующее распределение эталонного излучения с энергией E_R .

В [18] представлены таблицы значений ОБЭ (в том числе для трития) с пороговыми энергиями вторичных электронов E_c , равных 1,5; 2; 3; 4; 5 и 6 кэВ. В качестве эталонного излучения принимаются электроны с энергией 1 МэВ.

3. Анализ расчетов качества излучения и ОБЭ трития

3.1. Оценка коэффициентов качества излучения трития

Расчеты микродозиметрических величин проводились для различных фаз состояния воды [1, 2]. Первоначально принимались параметры сечений взаимодействий, полученные экспериментально в газообразной фазе состояния воды. В последующих реализациях использовались теоретические соображения при определении параметров сечений взаимодействий уже в жидкой воде. Отличие в моделировании также заключается в принятых теоретических моделях ионизации, возбуждения и упругого рассеяния электронов в низкоэнергетическом диапазоне. Поэтому расчеты микродозиметрических величин могут существенно различаться в зависимости от принятых физических походов к моделированию.

С целью определения микродозиметрических величин сначала осуществляется моделирование переноса излучения частицами и рассчитывается распределение энергии в треках первичных и вторичных частиц. Далее производится подсчет значений линейной энергии у в случайно выбранных микрообъемах (фиксированного размера) и осреднение значений линейной энергии по всему треку ($\overline{y_F}$ и $\overline{y_D}$).

В ряде работ представлены результаты расчетов для электронов средней по дозе линейной энергии $\overline{y_p}$, которая определяет коэффициент качества Q (максимальные значения ОБЭ) в случае относительно низких доз. В ранних программных реализациях исходные параметры приняты для водяного пара, в более поздних – для воды в жидком состоянии. Используя значения $\overline{\mathcal{Y}_D}$ для электронов в диапазоне 0,1-100 кэВ из этих работ для объемов размером 2-1000 нм и осуществив усреднение в соответствии с энергетическим спектром трития (0,1-18 кэВ), нами получены значения $\overline{y_D}$ трития, соответствующие разным физическим подходам моделирования. Если значения $\overline{y_{D}}$ для электронов в энергетическом диапазоне трития (0,1–18 кэВ) отсутствовали в использованных источниках литературы, то осуществлялась соответствующая линейная аппроксимация (при этом погрешность оценки значений не превышала 5 %).

На рис. З представлены значения $\overline{y_D}$ для трития, на рис. 4 – значения $\overline{y_D}$ для эталонного излучения, а на рис. 5 – значения коэффициента качества Q трития по отношению к эталонному излучению (излучению электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ⁶⁰Со).



Рис. 3. Сравнение средних дозовых распределений (V_D) для трития в зависимости от размера целевых объемов, рассчитанных с использованием данных из различных литературных источников по микродозиметрическим величинам низкоэнергетических электронов
 Fig. 3. Comparison of the average dose distribution (V_D) for tritium depending on the size of the target volumes, calculated using data from various literature sources on microdosimetric quantities of low-energy electrons



Рис. 4. Сравнение средних дозовых распределений $(\overline{y_D})$ для эталонного излучения (электронов 100 кэВ и гамма-излучения ⁶⁰Co) в зависимости от размера целевых объемов из различных литературных источников Fig. 4. Comparison of the average dose distribution $(\overline{y_D})$ from various literature sources for reference radiation (100 keV electrons and 60Co gamma radiation) depending on the size of the target volumes



Рис. 5. Сравнение коэффициентов качеств (Q) в зависимости от размера целевых объемов, полученных на основе данных среднего дозового распределения ($\overline{V_D}$) для трития (рис. 3) и эталонного излучения (рис. 4) Fig. 5. Comparison of the quality factor (Q) depending on the size of the target volumes, obtained from the data of the average dose distribution ($\overline{V_D}$) for tritium (Fig. 3) and reference radiation (Fig. 4)

Значения $\overline{y_{D}}$ (рис. 3, 4), полученные методами с сечениями взаимодействий водяного пара [9, 19, 20, 21], значительно выше значений, полученных методами с сечениями взаимодействий в жидкой воде [4, 11, 23, 24], особенно в оценочных микрообъемах, меньших 20 нм. Тем не менее, значения коэффициентов качества (рис. 5) очень близки при оценочных микрообъемах, меньших 100 нм (при 2-20 нм меньше 5 %, при 20-100 нм меньше 8 %). Значительные расхождения коэффициентов качества проявляются в микрообъемах диаметром более 100 нм, но только при использовании разных эталонных облучений (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения 60Со). Причем отличия в значениях коэффициентов качества составляют меньше 8 % при эталонном излучении электронов в 100 кэВ и моделировании в микрообъемах вплоть до 1 мкм.

Из проведенного анализа можно констатировать, что коэффициент качества трития при моделировании различными методами и программными реализациями показывает вариации в пределах 6 % на субклеточном уровне при депонировании энергии в участках, сравнимых с размером биологически значимых структур ДНК (сегменты ДНК ~2 нм, нуклеосомы ~10 нм, хроматиновые волокна ~30 нм). На этом структурном уровне ДНК конкретное использование физической модели и эталонного излучения (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ⁶⁰Со) не влияет существенно на оценку качества излучения, а его значения зависят в основном от размеров оценочных объемов распределения линейной энергии в треке.

3.2. Оценка ОБЭ излучения трития при его воздействии на ДНК

Оценка ОБЭ заключается в сравнении абсолютного количества ДР ДНК от излучения трития по отношению к эталонному излучению. В табл. 1 представлены оценочные значения ДР ДНК и ОБЭ для трития, рассчитанные на основе данных из литературных источников по компьютерному моделированию воздействия излучения моноэнергетических электронов на ДНК [11, 25, 26].

Отличия в оценке ОБЭ трития при использовании данных, полученных разными методами моделирования, находятся в пределах 10 %. Сравнивая полученные значения ОБЭ (табл. 1) со значениями коэффициента качества Q (рис. 5), можно отметить, что при эталонном излучении электрона в 100 кэВ значения ОБЭ соответствуют значениям Q в случае диаметра сферического микрообъема 10–20 нм. Указанный диаметр оценочного микрообъема корреспондирует с диапазоном в 5–15 нм, соответствующем размеру мишени ДНК [11] для индукции ДР за счет комбинированного прямого (~ 3–4 нм) и непрямого (расстояние диффузии свободных радикалов ~ 1–10 нм) воздействия излучения на ДНК.

3.3. Оценка ОБЭ трития по доле вторичных низкоэнергетических электронов

В работе [18] представлены значения ОБЭ, которые представляют сравнение доли в кумулятивной поглощенной дозе от низкоэнергетических электронов рассматриваемого и эталонного излучения в диапазоне от 1,5 до 6 кэВ. Проведя пересчет значений ОБЭ из таблиц [18] (для вторичных электронов энергией менее 1,5 кэВ) относительно эталонного излучения электронов в 100 кэВ получим для трития ³Н значение 1,43. При этом электроны с энергией 1,5 кэВ имеют глубину проникновения 70 нм. Полученное значение 1,43 для трития хорошо согласуется с коэффициентом качества $Q \sim 1,44$ относительно того же эталонного излучения для микрообъема диаметром в 20 нм и со средней оценкой ОБЭ $\sim 1,41$ (табл. 1) на основе количества двунитевых разрывов ДНК.

3.4. Коэффициенты качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям

Проведенные расчеты качества излучения и ОБЭ трития относятся к выбранному эталонному излучению в 100 кэВ. Такое эталонное излучение используется из-за наличия литературных данных моделирования моноэнергетических электронов, относящихся к микродозиметрии и расчетам количества разрывов ДНК. Но в большинстве экспериментальных работ для определения ОБЭ проводится сравнение с эталонным ортовольтным рентгеновским излучением (~ 200–250 кВп) или гамма-излучением ⁶⁰Со (в отдельных работах с излучением ¹³⁷Cs). В некоторых теоретических оценках ОБЭ за эталон принимается излучение электронов в 1 МэВ.

В диапазоне энергий от 50 кэВ до 1 МэВ расчетные коэффициенты качества Q и ОБЭ для электронов очень близки к единице и согласие между физическими моделями для всех методов лучше 1 %. В работе [11] расчет проводился при учете концентраций энергий в целевых объемах диаметром от 5 до 15 нм. В таких масштабах наблюдается слабое различие Q между эталонными излучениями электронов в 100 кэВ и 1 МэВ, а также гамма-излучения ⁶⁰Со с характерными энергиями фотонов 1,17 и 1,33 МэВ (рис. 4), даже при моделировании разными методами с принятыми значениями сечений взаимодействий в воде (в газообразном и в жидком состоянии). Существенное различие коэффициентов качества трития по отношению к разным эталонным излучениям проявляется в целевых объемах диаметром от 0,1 до 1 мкм. Представленные в табл. 2 величины Q по отношению к электронам 100 кэВ являются средними значениями (рис. 4), к гамма-излучению 60Со и к рентгеновскому излучению 250 кВп из [20, 21].

Результаты ОБЭ моделирования двунитевых разрывов ДНК для фотонного излучения есть в [25, 27–29]. Расчеты в [27, 29] проведены с использованием кода

Таблица 1

Количество ДР ДНК (прямые + косвенные) от излучения (трития и эталонного излучения в 100 кэВ) и ОБЭ, соответствующие расчетам литературные источники и программы расчета низкоэнергетических электронов

The number of DSBs of DNA (direct + indirect) from radiation (tritium and reference radiation of 100 keV) and RBE, literature sources and programs for calculating low-energy electrons corresponding to the calculations

Источник	Программа	Тритий, ДР/Гр/Клетка	Электрон 100 кэВ, ДР/Гр/Клетка	ОБЭ	Вариации ОБЭ, %
Kyriakou (2021) [11]	Geant4-DNA opt2	77	54	1,42	2,4 %
	Geant4-DNA opt4	75	54	1,39	-6,9 %
	Geant4-DNA opt6	81	54	1,49	10,7 %
Friedland (1998) [26]	PARTRAC	87	64	1,35	-3,8 %
Matsuya (2019) [25]	PHITS	83	59	1,40	-0,5 %
Среднее значение	-	81	57	1,41	0,0

Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Том 69. № 2

70

Таблица 2

Значения коэффициентов качества и ОБЭ трития по отношению к эталонным излучениям (электроны 100 кэВ, гамма-кванты ⁶⁰Со, рентген 250 кВп)

The values of the quality factors and the RBE of tritium in relation to the reference radiations (electrons 100 keV, gamma rays ⁶⁰Co, X-rays 250 kVp)

	Эталонное излучение						
Параметры	Электроны 100 кэВ	Гамма- кванты ⁶⁰ Со	Рентген 250 кВп				
Коэффициент качества Q							
d=2 m	1.07	0.05	(100)				
U-2 HM	1,07	0,93	0,92				
d=5 нм	1,17	1,02	1,06				
d=10 нм	1,29	1,2	1,11				
d=20 нм	1,43	1,39	1,20				
d=30 нм	1,51	1,52	1,27				
d=50 нм	1,66	1,74	1,35				
d=100 нм	1,86	2,16	1,50				
d=200 нм	2,02	2,60	1,58				
d=300 нм	-	2,84	1,60				
d=500 нм	2,10	3,20	1,57				
d=1000 нм	1,84	3,41	1,50				
d=2000 нм	-	3,26	1,28				
ОБЭ (отношение количества двунитевых разрывов ДНК)							
ДР ДНК	1,41	1,34	1,02				
ОБЭ (отношение долей вторичных							
низкоэнергетических электронов в общей дозе)							
электроны до 1,5 кэВ	1,43	1,55	1,20				
электроны до 5 кэВ	1,72	1,89	1,35				

Примечание: d – диаметр целевого сферического объема

РАКТАG, в [25] использован код PHITS. В [25] представлена сводная таблица ОБЭ при воздействии различного фотонного излучения на ДР ДНК. Данные в табл. 2 величины ОБЭ трития являются средними значениями (табл. 1) по отношению к электронам 100 кэВ, к гаммаизлучению ⁶⁰Со и к рентгеновскому излучению 250 кВп на основании данных из [25].

В [18] есть таблицы значений ОБЭ, где в качестве эталонного излучения принимаются электроны с энергией 1 МэВ. Сравниваются доли в кумулятивной поглощенной дозе от низкоэнергетических электронов рассматриваемого и эталонного излучения в диапазоне от 1,5 кэВ до 6 кэВ. Проведя пересчет значений ОБЭ (для вторичных электронов менее 1,5 кэВ и 5 кэВ) получим соответствующие значения ОБЭ трития по отношению к электронам 100 кэВ, гамма-излучению ⁶⁰Со и рентгеновскому излучению 250 кВп (табл. 2).

Заключение

На основе проведенного анализа можно сделать следующие выводы.

В малых целевых объемах диаметром 10–30 нм значения коэффициентов качества (~ 1,4), полученных миродозиметрическим моделированием, соответствуют значениям ОБЭ на основе моделирования двунитевых разрывов и доли вторичных низкоэнергетических электронов в спектре излучения трития и эталонного излучения (электронов в 100 кэВ и гамма-излучения ⁶⁰Со).

В масштабах 10–15 нм, соответствующих размеру мишени для индукции ДР ДНК, наблюдается слабое различие (меньше 6 %) между эталонными излучениями электронов в 100 кэВ и 1МэВ, а также гамма-излучения ⁶⁰Со с характерными энергиями фотонов 1,17–1,33 МэВ, даже при моделировании разными методами. Существенное же различие коэффициентов качества эталонных излучений (больше 10 %) проявляется в целевых объемах диаметром от 0,1 мкм.

Несмотря на то, что у трития абсолютные значения микродозиметрических величин и количества ДР ДНК, полученные разными методами и с разными параметрами моделирования, могут значительно отличаться (вариации $\overline{y_D}$ от 60–20 % при малых масштабах от 2–20 нм), но по отношению в аналогичным величинам эталонного излучения, различие между коэффициентами качества и ОБЭ, рассчитанными разными методами и программными средствами, становится меньше 10 %.

Проведенные расчеты качества излучения и ОБЭ трития относится к выбранному эталонному излучению в 100 кэВ. Данное эталонное излучение используется из-за наличия литературных данных моделирования моноэнергетических электронов относящихся к микродозиметрии и расчетам количества разрывов ДНК. При моделировании в малых масштабах, сравнимых с сегментами ДНК, значения качества излучения и ОБЭ трития при эталонном излучении в 100 кэВ и однородном гамма-излучении ⁶⁰Со очень близки.

Большинство экспериментальных определений ОБЭ излучения трития показывают более высокие значения ОБЭ по отношению к эталонным фотонным излучениям (рентген и гамма-излучение), чем представленные теоретические оценки. Это можно объяснить тем, что концентрация энергии излучения в малых объемах и генерируемые разрывы ДНК имеют опосредованное отношение к другим конечным точкам, т. е. более масштабным мутациям в клетках, их гибели и раковым заболеваниям. В теоретических оценках ОБЭ не принимаются во внимание важные временные параметры жизнедеятельности клеток. В экспериментальных исследованиях определение доз трития и эталонных излучений может быть некорректно, например эталонное излучение в экспериментах in vivo и in vitro зачастую доставляется в короткий промежуток времени в острой форме, тогда как облучение тритием имеет более длительный хронический характер, дополнительно эксперименты in vivo осложняются кинетикой распределения трития в организме.

При оценке ОБЭ следует учитывать процессы репарации и генерации более сложных, чем двунитевые разрывы, кластерных повреждений ДНК. Для электронов с низкой энергией примерно 20–30 % повреждений ДР ДНК имеют дополнительные разрывы (сахаро-фосфатов и базовые повреждения), и процессы репарации в ДНК имеют разный характер у простых ДР и кластерных повреждений. Анализ влияния процессов репарации и кластерных повреждений ДНК на оценку ОБЭ трития представляет тему для отдельного исследования.

Следует отметить, что теоретические исследования и расчеты ОБЭ трития также не объясняют, почему в экспериментах органически связанный тритий (ОСТ) вызывает больший биологический ответ, чем эквивалентные дозы тритиевой воды (НТО). Поэтому важным открытым вопросом является количественная оценка меченных тритием ОСТ (предшественников ДНК и аминокислот), которые включаются в клеточные белки и ДНК за исследуемые периоды времени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- McMahon S.J., Prise K.M. Mechanistic Modelling of Radiation Responses (Review). Cancers. 2019;11:205. DOI: 10.3390/ cancers11020205.
- Bernal M.A., Bordage M.C., Brown J.M.C., Davfdkova M., Delage E., Bitar Z., et al. Track Structure Modeling in Liquid Water: a Review of the Geant4-DNA Very Low Energy Extension of the Geant4 Monte Carlo Simulation Toolkit. Phys. Med. 2015;31:861–874. DOI:10.1016/j.ejmp.2015.10.087.
- Kellerer A., Chmelevsky D. Concepts of Microdosimetry II. Probability Distributions of the Microdosimetric Variables. Radiat Environ Biophysics. 1975;12:321–335. DOI: 10.1007/ BF01327348.
- Famulari G., Pater P., Enger S.A. Microdosimetry Calculations for Monoenergetic Electrons Using Geant4-DNA Combined with a Weighted Track Sampling Algorithm. Phys. Med. Biol. 2017;62:5495–5508. DOI: 10.1088/1361-6560/aa71f6.
- Chatzipapas K.P., Papadimitroulas P., Emfietzoglou D., Kalospyros S.A., Hada M., Georgakilas A.G., Kagadis G.C. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: Quantifying the Radiobiological Damage Using Monte Carlo Simulations. Cancers. 2020;22:799. DOI: 10.3390/cancers12040799.
- Kyriakou I., Sakata D., Tran H.N., Perrot Y., Shin W.G., Lampe N., et al. Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level. Cancers. 2021;14:35. DOI: 10.3390/cancers14010035.
- Goodhead D.T. Biological Effectiveness of Lower-Energy Photons for Cancer Risk. Radiat Protect Dosim. 2018;183:197– 202. DOI: 10.1093/rpd/ncy246.
- Goodhead D.T. The Relevance of Dose for Low-Energy Beta Emitters. J. Radiol Prot. 2009;29:321–333. DOI: 10.1088/0952-4746/29/3/S01.
- Goodhead D.T. Energy Deposition Stochastics and Track Structure: what about the Target? Radiat Protect Dosim. 2006;122:3-15. DOI: 10.1093/rpd/ncl498.
- UNSCEAR 2016 Report. Annex C: Biological Effects of Selected Internal Emitters-Tritium. New York, 2016. P. 241_359.
- Kyriakou I., Tremi I., Georgakilas A.G., Emfietzoglou D. Microdosimetric Investigation of the Radiation Quality of Low-Medium Energy Electrons Using Geant4-DNA. Appl. Radiat Isot. 2021;172:109654. DOI: 10.1016/j.apradiso.2021.109654.
- 12. Lai Y., Tsai M.Y., Tian Z., Qin N., Yan C., Hung S., et al. A New Open-Source GPU-Based Microscopic Monte Carlo Simulation Tool for the Calculations of DNA Damages Caused by Ionizing Radiation. Part II: Sensitivity and Uncertainty Analysis. Med. Phys. 2020;47;4:085015. DOI: 10.1002/mp14036.
- 13. ICRU 40. The Quality Factor in Radiation Protection. J. Int. Comm. Radiat Units Meas. 1986;21.
- Kellerer A.M., Hahn K. Considerations on a Revision of the Quality Factor. Radiat Res. 1988;114:480–488. DOI: 10.2307/3577119.
- Kellerer A.M., Rossi H.H. The Theory of Dual Radiation Action. Curr. Top. Radiat. Res. 1972:8:85–158.
- Hawkins R.B. A Microdosimetric-Kinetic Theory of the Dependence of the RBE for Cell Death on LET. Med. Phys. 1998;25:1157–1170. DOI: 10.1118/1.598307.

- Nikjoo H., Goodhead D.T. Track Structure Analysis Illustrating the Prominent Role of Low Energy Electrons in Radiobiological Effects of Low-LET Radiations. Phys. Med. Biol. 1991;36:229–238. DOI: 10.1088/0031-9155/36/2/007.
- Bellamy M., Eckerman K. Relative Biologieal Effectiveness of Low-Energy Electrons and Photons. Letter Report. Oak Ridge National Laboratory. Washington, U.S. Environmental Protection Agency, 2013. https://www.epa.gov/sites/production/ files/2015-05/ documents/epa-rbe-report-1 l-04-2013.pdf.
- Olko P. Microdosimetric Modelling of Physical and Biological Detectors. Report No 1914/D. The Henryk Niewodniczanski Institute of Nuclear Physics. Poland, Kraków, 2002. www.ifj. edu.pl/reports/2002.html.
- Chen J., Nekolla E., Kellerer A.M. A Comparative Study of Microdosimetric Properties of X Rays, γ -Rays, and β-Rays. Radiat Environ Biophys. 1996;35:263-266. DOI: 10.1007/ s004110050038.
- 21. Chen J. Radiation Quality of Tritium: A Comparison with 60Co Gamma Rays. Radiat Prot. Dosim. 2013;56:372–375. DOI:10.1093/rpd/nct068.
- Morstin K., Kopec M., Olko P., Schmitz T., Feinendeged L.E. Microdosimetry of Tritium. Health Phys. 1993;65;6:648–656. DOI: 10.1097/00004032-199312000-00004.
- Lund C.M. Microdosimetric Analysis of the Interactions of Mono-Energetic Neutrons with Human Tissue. Degree of Master of Science in Medical Physics. McGill University. Montreal, 2019. https://escholarship.mcgill.ca/concern/ theses/8910jz75m.
- Margis S., Magouni M., Kyriakou I., Georgakilas A.G., Incerti S., Emfietzoglou D. Microdosimetric Calculations of the Direct DNA Damage Induced by Low Energy Electrons Using the Geant4-DNA Monte Carlo Code. Phys. Med. Biol. 2020. DOI: 10.1088/1361-6560/ab6b47.
- 25. Matsuya Y., Kai T., Yoshii Y., Yachi Y., Naijo S., Date H., Sato T. Modelling of Yield Estimation for DNA Strand Breaks Based on Monte Carlo Simulations of Electron Track Structure in Liquid Water. Appl. Phys. 2019;126:124701. DOI: 10.1063/1.5115519.
- 26. Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Stork T. Monte Carlo Simulation of the Production of Short DNA Fragments by Low-Linear Energy Transfer Radiation Using Higher Order DNA Models. Radial Res. 1998;150:170-182. DOI: 10.2307/3579852.
- Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Merzagora M., Ottolenghi A. Simulation of DNA Fragment Distributions after Irradiation with Photons. Radiat Environ Biophys. 1999;38:39–47. DOI: 10.1007/s004110050136.
- Nikjoo H., Lindborg L. RBE of Low Energy Electrons and Photons. Phys. Med. Biol. 2010;55:65–109. DOI: 10.1088/0031-9155/55/10/R01.
- Hsiao Y., Stewart R.D. Monte Carlo Simulation of DNA Damage Induction by X-Rays and Selected Radioisotopes. Phys. Med. Biol. 2008;53:233-244. DOI: 10.1088/0031-9155/53/1/016.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов. Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023. 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: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.

Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Том 69. № 2

72