

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Мунхбаатар Батмунх

**Математическое моделирование формирования радиационных
повреждений в нервных клетках при действии ускоренных
протонов и тяжёлых ионов**

1.5.1 – «Радиобиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии
Объединенного института ядерных исследований

- Научный руководитель** – **Бугай Александр Николаевич**, доктор физико-математических наук
- Официальные оппоненты** – **Гришин Владимир Михайлович**, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории элементарных частиц и лаборатории радиационной биофизики и биомедицинских технологий, Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН
- Гольцов Алексей Николаевич**, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры Биокристаллических систем и технологий Института искусственного интеллекта, "МИРЭА – Российский технологический университет"
- Соловьев Алексей Николаевич**, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией медицинской радиационной физики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Защита диссертации состоится «1» февраля 2023 г. в 16 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, ученый секретарь диссертационного совета); batmunkh@jinr.ru (соискатель)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/513660561/>

Автореферат разослан «___» декабря 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



А.В. Северин

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Среди современных проблем, связанных с действием радиации на любое вещество, в том числе на живые организмы, качество ионизирующего излучения играет решающую роль. По сравнению с распространенными видами излучений (рентгеновскими и гамма-лучами) поражающее действие тяжёлых заряженных частиц на биологические структуры значительно выше [1]. Это связано с тем, что в отличие от ионизирующих излучений электромагнитной природы, энергия которых равномерно распределяется по объёму ядра облучаемой клетки, при прохождении тяжёлых ионов через вещество энергия распределяется вдоль трека частицы, вызывая сложные повреждения ДНК. Изучение биологической эффективности пучков ускоренных частиц чрезвычайно важно для медицины из-за расширяющегося применения адронных пучков в радиотерапии рака, в особенности, при лечении труднодоступных опухолей мозга. Кроме того, возникновение интереса к радиобиологии тяжелых ионов связано с развитием космических программ длительных полётов за пределами магнитосферы Земли, где организм космонавтов подвергается облучению тяжёлыми заряженными частицами высоких энергий, входящими в состав галактических космических лучей (ГКЛ). Традиционный подход к оценке радиационного риска для космонавтов связан с отдаленными стохастическими эффектами, такими как развитие рака и катаракты. Однако, в последнее время развивается новая концепция эргономического риска, связанного с нарушением высших интегративных функций мозга и операторской деятельности при облучении в ходе полета [2]. Таким образом, исследования действия тяжелых заряженных частиц на структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС), в настоящее время являются крайне актуальными.

Для оценки эффективности воздействия тяжёлых заряженных частиц на ЦНС необходима детальная информация не только о конечных нарушениях, но и о начальных процессах и механизмах формирования радиационных

повреждений. В наземных экспериментальных исследованиях на ускорителях заряженных частиц было выявлено, что облучение грызунов тяжёлыми ионами в низких дозах порядка 0.2 Гр, соответствующих спектру ГКЛ, вызывает нарушения пространственной ориентации и угнетение когнитивных функций [3]. Эти нарушения в основном связываются с гиппокампом, как наиболее чувствительной областью ЦНС [3; 4]. При воздействии фотонных видов излучений таких эффектов не было выявлено даже при больших дозах порядка 10 Гр. Наблюдаемые когнитивные нарушения связаны не только с гибелью радиочувствительных нервных клеток в гиппокампе, но и с повреждением синаптических контактов, участвующих в передаче межнейронных сигналов [3; 4]. Данные эффекты являются следствием комплексных повреждений генетических структур в клеточном ядре нейронов при облучении тяжёлыми ионами [5], что приводит к гибели клеток или закрепляется в виде генных и структурных мутаций, проявляющихся, в частности, в виде нарушений структуры белков синаптических рецепторов. Таким образом, пространственное микрораспределение событий передачи энергии (энерговыведения) в треках заряженных частиц играет важную роль и проецируется на все уровни ЦНС: от повреждений ДНК до нарушений в работе отдельных клеток и отделов мозга. Начальные физико-химические события во время прохождения треков заряженных частиц через чувствительные мишени ЦНС, приводящие к радиационно-индуцированным повреждениям нейронов, вплоть до настоящего времени были изучены очень слабо. Проводились лишь расчеты макроскопической дозы и статистика попаданий в различные отделы мозга при оценке радиационного риска в космосе [6]. В связи со сложностью экспериментальной оценки радиационных рисков для ЦНС при действии тяжёлых ионов требуется развитие методов моделирования, позволяющих предсказывать повреждения нервных клеток головного мозга, что представляется актуальной задачей, имеющей методическую и научно-практическую значимость.

Целью данной работы является выявление особенностей повреждающего действия разных видов ионизирующих излучений на клетки центральной нервной системы путём моделирования взаимодействия частиц с веществом. Для достижения поставленной цели решались следующие основные **задачи**:

1. Разработать модели клеток и структур головного мозга с чувствительными мишенями для дозиметрического анализа.
2. Рассчитать вероятности попаданий заряженных частиц различных типов при прохождении их через нейроны.
3. Провести количественную оценку распределения поглощённой дозы и продуктов радиолиза воды в объемных структурах нейронов при действии заряженных частиц с различными физическими характеристиками.
4. Исследовать формирование первичных молекулярных повреждений в ядрах нейронов с учётом элементарных актов передачи энергии и процесса радиолиза воды при облучении частицами различного типа и энергии.
5. Рассчитать количество поврежденных нейронов разных типов при прохождении тяжёлых ионов через гиппокамп.
6. Произвести расчет выживаемости радиочувствительных клеток в гиппокампе после облучения.

Научная новизна:

1. Впервые реализована модель переноса излучения с использованием детальных геометрических моделей нервных клеток для изучения особенностей повреждающего действия ускоренных заряженных частиц на структуры центральной нервной системы.
2. Разработана оригинальная биофизическая модель, позволяющая рассчитывать вероятности попаданий и индукции возможных радиационных повреждений в нервных клетках.

3. Впервые исследованы физические и химические параметры при прохождении заряженных частиц через детальные модели нейронов, в том числе критические структуры, такие как ДНК и синаптические рецепторы.
4. Получены новые данные о качественных и количественных закономерностях формирования молекулярных повреждений после прохождения через ДНК нейронов тяжёлых заряженных частиц в широком диапазоне энергий.
5. Сформулированы и рассчитаны распределение поглощенной дозы в гиппокампе и гибель радиочувствительных нервных клеток после облучения.

Теоретическая и практическая значимость.

- Разработанные теоретические модели могут быть использованы для дальнейшего развития методов радиационных нарушений структур ЦНС, а также для экстраполяции ограниченных радиобиологических экспериментальных данных на различные виды ионизирующих излучений в широком диапазоне физических характеристик.
- Разработан прикладной программный пакет “neuron” для моделирования радиационных повреждений нервных клеток, включенный в дистрибутив Geant4-DNA.
- Полученные данные и разработанные методы вносят вклад в оценку радиационных рисков для ЦНС космонавтов при реализации длительных космических полётов.
- Разработанные модели могут быть применены для оценки побочных эффектов в здоровых тканях и расчета гибели опухолевых клеток при планировании адронной терапии рака мозга.

Методология и методы исследования. В работе использовались общенаучные и специальные методы. При проведении исследований в рамках одного модельного подхода был использован самосогласованный набор современных количественных методов: метод Монте-Карло в программном комплексе Geant4 и специализированном коде Geant4-DNA для моделирования фундаментального взаимодействия излучения с веществом на физической и

химической стадии; дополнительные архивы и библиотеки, содержащие набор экспериментальных данных для сечений рассеяния; метод реконструкции детальной геометрии нервных клеток разных типов ЦНС и их молекулярных структур на основе экспериментальных данных; язык программирования C++ для описания программ и алгоритмов; программные инструменты QT и Blender с графическим пользовательским интерфейсом (GUI) для трехмерной визуализации структуры треков частиц и геометрии нейронов; метод анализа Шолля для измерения количества дендритных пересечений нейронов после облучения. Для анализа и визуализации полученных данных использовались статистические методы, реализованные в ROOT и Python, а также программные пакеты Wolfram Mathematica и OriginLab. Моделирование электрической активности различных моделей нейронов было реализовано в программной среде NEURON. Для проведения вычислительных экспериментов использовался суперкомпьютер «Говорун».

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный алгоритм позволяет смоделировать любую геометрию нервных клеток и областей мозга в программном пакете Geant4 для микродозиметрических расчетов и вычисления повреждений ДНК при действии тяжелых заряженных частиц.
2. Результаты микродозиметрических расчетов показывают, что большая часть поглощенной дозы в нервной клетке приходится на дендриты, что существенно зависит от геометрии клеток и типа частиц, а вероятность попадания в клетку уменьшается с ростом линейной передачи энергии при одинаковой поглощенной дозе излучения в заданной области мозга.
3. Предложенный модельный подход позволяет детально произвести расчет количества и степени кластеризации повреждений оснований, однонитевых и двунитевых разрывов ДНК в нервных клетках с учетом вкладов прямых

ионизаций и реакций со свободными радикалами при действии тяжелых заряженных частиц в широком диапазоне энергий.

4. Модель на основе расчета повреждений ДНК, индуцированных тяжелыми заряженными частицами, позволяет предсказать выживаемость радиочувствительной популяции клеток субгранулярной зоны гиппокампа крыс.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается применением корректных теоретических расчётных методов Монте-Карло моделирования транспорта заряженных частиц через вещество, радиационной химии в треках, нейробиологии, а также каждого этапа их моделирования и все параметры на основе экспериментальных данных. Полученные результаты находятся в согласии с известными экспериментами в области радиобиологии.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на следующих международных и российских научных конференциях и совещаниях: VIII Съезд по радиационным исследованиям (2021, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва; устный доклад); 1st Workshop «AI for Hyperspectral Image Processing» (2021, Slănic-Moldova, Romania; устный доклад); Международная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии» (2019, МГУ, Москва; устный доклад); International conference «Mathematics. Computing. Education» (2013, 2016, 2018-2020, Pushchino, Dubna, Russia; устный и стендовый доклад); «JINR Young Scientists and Specialists Association Workshop» (2020, Alushta, Crimea; устный доклад); «Geant4 International Tutorial and Workshop» (2019, Ulaanbaatar, Mongolia; устный доклад); «ESA-FAIR Space Radiation School» and workshop on heavy ion applications in physics, biology and medicine (2019, Darmstadt, Germany; устный доклад); Школа-конференция молодых ученых «Ильинские чтения», (2018, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва; устный доклад); International Conference «Modern Trends in Natural Sciences and Advanced Technologies in Science Education» (2018, Ulaanbaatar, Mongolia; устный доклад); International Conference «Topical Issues in

Space Radiobiology and Astrobiology» (2018, Dubna, Russia; устный доклад); International Baldin Seminar on High Energy Physics Problems «Relativistic Nuclear Physics and Quantum Chromodynamics» (2018, Dubna, Russia; устный доклад); International Conference «Mathematical Modeling and Computational Physics» (2017, Dubna, Russia; устный доклад); Российская научная конференция с международным участием «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии» (2015, Санкт-Петербург, Россия; устный доклад); Международная научная конференция «Объединения молодых ученых и специалистов» ОИЯИ (2014-2016, 2020, Дубна, Россия; устный и стендовый доклады); 6th International Conference on «Contemporary Physics (2016, Ulaanbaatar, Mongolia; устный доклад); IV International conference «Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology, and evolution» (2015, St. Petersburg, Russia; стендовый доклад); «ICTP-ICTS Winter School-Workshop on Quantitative Systems Biology: Neuroscience» (2014, Trieste, Italy; устный и стендовый доклады); International Workshop «Computational and Theoretical Modeling of Biomolecular Interactions» (2013, Dubna, Russia; устный доклад).

Соискатель руководил образовательными проектами международной студенческой практикой Учебно-научного центра ОИЯИ (1 этап 2015, 2 и 3 этап 2018) «Моделирование радиационно-индуцированных эффектов на молекулярно-клеточном уровне», а также исследовательскими грантами ОИЯИ № 14-092-04 и № 18-702-02. Соискатель был удостоен III премии ОИЯИ для молодых учёных за 2020 год в номинации «Научно-методические работы».

Личный вклад. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам и этапам работы доля участия соискателя составила не менее 80%. Основные научные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, получены автором самостоятельно.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 20 опубликованных работах, в том числе в 9 статьях [A1-A9] в рецензируемых научных журналах (Web of Sciences, Scopus и RSCI), определенных п. 2.3

Положения о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова и 1 статье [A10] в журнале, входящем в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы. Диссертация объемом 164 страниц состоит из введения, 4 глав и выводов, включает 46 рисунков, 12 таблиц, 24 формул, 1 приложение и список цитируемой литературы из 156 наименований.

Содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность решаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, дана характеристика научной новизны, обоснована практическая значимость полученных результатов, а также изложены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору научной литературы о современном состоянии исследований биологических эффектов тяжёлых ионов на структуры ЦНС. Обсуждаются радиочувствительные структуры нервных клеток головного мозга на основе современных экспериментальных данных. Рассмотрены фундаментальные основы механизмов формирования молекулярных повреждений, индуцированных факторами физической и химической природы. Представлены теоретические основы моделирования процесса прохождения заряженных частиц через вещество методом Монте-Карло и принципы количественной радиобиологии в рамках микродозиметрической концепции.

В **Главе 2** представлена разработка модели взаимодействия ионизирующего излучения с клеточными структурами гиппокампа головного мозга крыс, включая основные типы клеток (нейрональные стволовые клетки и глиальные клетки, клетки-предшественники, незрелые и зрелые гранулярные клетки, пирамидальные нейроны). С использованием программного пакета Geant4 на основе принципов метода Монте-Карло смоделированы основные этапы радиационного воздействия (ионизация атомов и молекул, генерация вторичных частиц, молекулярные возбуждения, формирование и диффузионный перенос продуктов радиолитической воды и др.) при прохождении заряженных частиц через

нервные клетки. В этом случае удалось воспроизвести детальную пространственную геометрию нейронов разных типов ЦНС и их молекулярную структуру на основе экспериментальных данных (с использованием баз данных neuromorpho.org, rcsb.org и др.) и различного программного обеспечения (C++, python, root, blender, qt и др.). При этом дендриты и аксон моделируются комбинациями нескольких тысяч маленьких цилиндрических сегментов, а клеточное тело (сома) представлено эллипсоидом с площадью в диапазоне 142.2 – 418.6 мкм². На уровне отдельных нейронов учтено распределение критических структурных элементов (дендритных шипиков, синаптических рецепторов и ДНК в ядре клетки) для микродозиметрических расчетов. В случае гранулярных и пирамидальных клеток гиппокампа крыс смоделированы 3000 – 20000 дендритных шипиков, 61000 – 350000 синаптических NMDA-рецепторов и 27 миллионов нуклеосом в ядерной ДНК. На рисунке 1 схематично показаны структурные элементы ЦНС на разных масштабах при моделировании прохождения трека иона железа с энергией 600 МэВ/нуклон.

Основным компонентом биологических материалов в расчетах считается вода. При Монте-Карло моделировании первичных физико-химических процессов внутри структур нейронов использовался специализированный пакет Geant4-DNA, включающий основные типы взаимодействий первичных частиц (от протонов до ионов железа) и вторичных электронов. Описание диффузии и реакций между продуктами радиолиза на химической стадии в Geant4-DNA реализовано на основе уравнений типа Эйнштейна–Смолуховского. При моделировании прохождения заряженных частиц вне клеток использовался стандартный код Geant4 с расчетом ионизационных потерь на основе формулы Бете-Блоха.

В данной работе в качестве первичных частиц выбраны протоны, ионы углерода и железа в широком диапазоне энергий (1–1000 МэВ/нуклон) как характерные компоненты спектра ГКЛ. Кроме того, протоны и ионы углерода применяются в лучевой терапии. Путем моделирования стохастической

структуры треков заряженных частиц, вероятность попадания рассчитывалась как отношение количество сегментов, пересекаемых частицами к общему количеству сегментов нейронов. Поглощённая доза и линейная передача энергии (ЛПЭ) получаются из всех энерговыделений в микрообъёмах компонентов нейрона в рамках микродозиметрической концепции. Радиационно-химический выход (G) продуктов радиолиты воды в зависимости от времени, физические характеристики частиц и морфологические свойства клеток, рассчитывается как количество продуктов радиолиты на 100 эВ энерговыделения в нейроне.

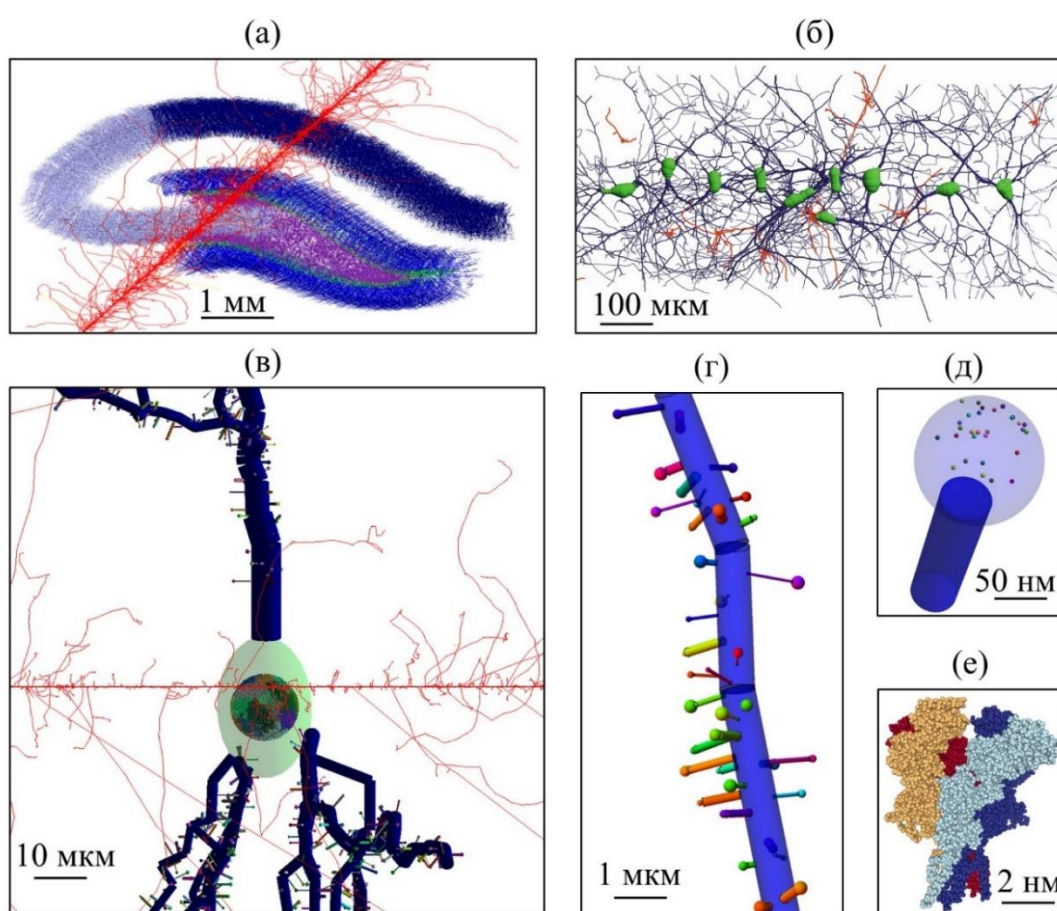


Рис. 1 – Схема Geant4 моделирования взаимодействия заряженных частиц со структурными элементами ЦНС: (а) – 3D модель гиппокампа крысы, включающая популяции клеток разных типов, (б) – детальная пространственная модель элемента нейронной сети из 10 пирамидальных клеток, (в) – модель отдельного нейрона, (г) – сегмент дендритной ветви с шипиками, (д) – модель дендритного шипика, (е) детальная модель синаптического рецептора NMDA. Красным цветом показаны участки трека иона железа с энергией 600 МэВ/нуклон.

После прохождения заряженных частиц через критические структуры нейрона анализируется формирование радиационных повреждений с помощью распределения Пуассона. Основное внимание уделяется повреждённым участкам ДНК в клеточном ядре, которые могут быть вызваны как прямым энерговыделением на мишени при взаимодействии с первичными и вторичными заряженными частицами, так и косвенным действием окислительных свободных радикалов, образующихся в водной среде, окружающей молекулярную мишень. Вероятность образования хотя бы одного разрыва цепи ДНК равна $(1 - e^{-n})$, где $n = (\varepsilon/\varepsilon_0)^2$, ε – общее энерговыделение (эВ) на участке молекулы ДНК и ε_0 – относительная энергия разрушения ковалентных связей (8.22 эВ). После образования продуктов радиолиза воды высокой реакционной способностью обладают гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$), которые могут вызывать повреждение ДНК с вероятностью 0.65. Гибель клеток-предшественников и незрелых нейронов в субгранулярной зоне гиппокампа, вызванная облучением, моделировалась на основе линейно-квадратичной модели выживаемости клеток, параметры которой рассчитываются в рамках молекулярной модели. Начальными условиями в ней служили зависимости выхода труднорепарируемых двунитевых разрывов (ДР) ДНК от энергии, флюенса и типа заряженных частиц.

Чтобы построить мишени нервных клеток, смоделировать взаимодействия ионизирующего излучения со структурными элементами клетки, а также провести анализ данных, требуются значительные вычислительные мощности. Расчёты проводились с использованием суперкомпьютера «Говорун» Объединенного института ядерных исследований.

Разработанные в работе алгоритмы для моделирования геометрии клеток и физико-химических процессов взаимодействия треков частиц со структурами ЦНС реализованы в виде приложения под названием «neuron», которое включено в свободно распространяемый программный пакет Geant4 (версия 10.4 с 2017 года, <http://geant4.cern.ch>).

В Главе 3 представлены результаты моделирования физических и химических процессов при действии излучений на нервные клетки разных типов. При помощи разработанной модели выполнена серия расчетов по оценке вероятности попадания, характера энерговыделения и продуктов радиолитиза при прохождении тяжёлых заряженных частиц через детальные модели нейронов, в том числе критические структуры, такие как ДНК и синаптические рецепторы.

На рисунке 2 показана вероятность попадания заряженных частиц при прохождении их через нейроны в зависимости от ЛПЭ и дозы излучения. В случае протонного облучения вероятность близка к 100%, а для тяжёлых ионов она уменьшается. Такая закономерность является следствием неравного количества частиц при одинаковой дозе излучения. По результатам расчётов дендриты нейронов имеют меньшую вероятность попадания, чем сома. Следует также отметить, что в случае тяжелых ионов большинство дендритных структур нейронов пересекаются только треками вторичных δ -электронов, а при воздействии протонов дендриты пересекаются в основном первичными частицами.

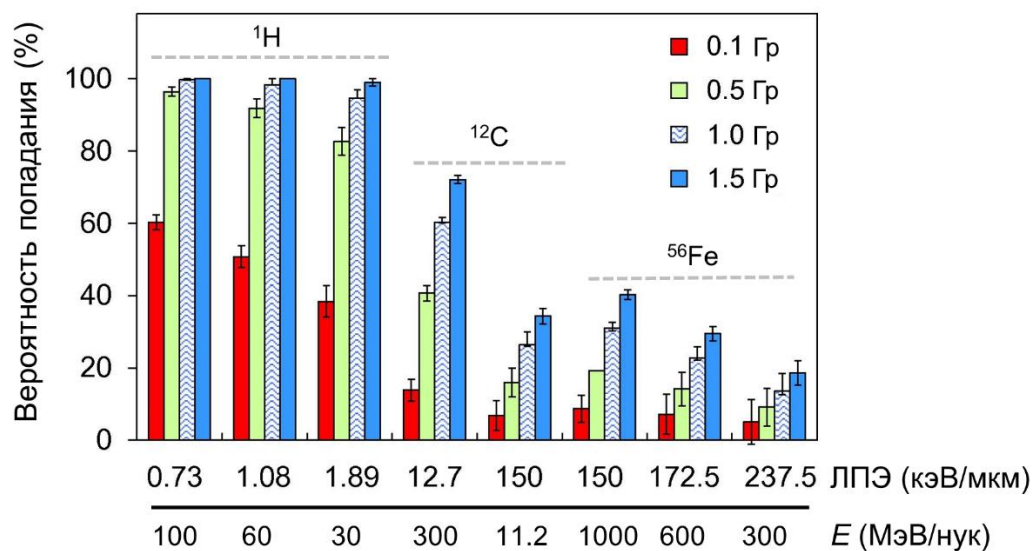


Рис. 2 – Вероятность попадания в нейрон в зависимости от ЛПЭ и дозы излучения при прохождении тяжёлых заряженных частиц через нейронную сеть, состоящую из 10 клеток.

Пространственное микрораспределение дозы в сегментах отдельного нейрона при действии заряженных частиц показано на рисунке 3. Установлено, что локальные плотности поглощённой дозы различны для разных типов заряженных частиц при облучении пирамидального нейрона в дозе 1 Гр. В случае ионов железа возникают большие локальные дозы (>100 Гр) в дендритных структурах (<1 мкм) нейронов, чего не достигается при воздействии протонов и ионов углерода высоких энергий. Анализ накопления локальной энергии и дозы в нейронной сети при воздействии тяжёлых ионов, свидетельствует о значительном повышении вероятности повреждения различных нейронных компонентов. Впервые предсказанное в настоящем исследовании микрораспределение поглощённой дозы в основных структурах нейронов нашло подтверждение в других расчётах [7]. Также в недавних экспериментальных исследованиях [8, 9] было показано, что протоны и тяжёлые ионы даже при низких дозах до 1 Гр вызывают уменьшение количества дендритных шипиков в нейронах гиппокампа грызунов после облучения.

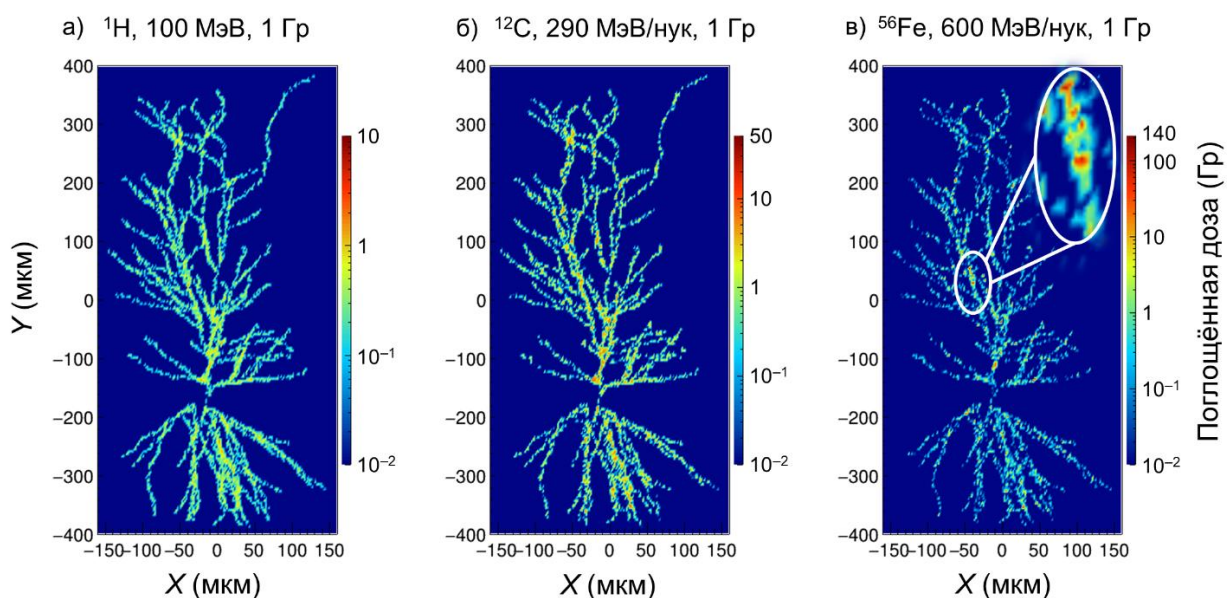


Рис. 3 – Пространственное микрораспределение поглощённой дозы в сегментах пирамидального нейрона после облучения протонами (а), ионами углерода (б) и железа (в) в дозе 1 Гр. На панели показан крупный план области, выделенной белым кругом (в).

Пирамидальные и гранулярные нейроны являются основными клетками гиппокампа и имеют сложные дендритные структуры. В ходе расчетов установлено, что большая часть поглощенной дозы приходится на дендриты пирамидального (82%) и гранулярного (~ 76%) нейрона. При этом сложная структура дендритного дерева таких нейронов является фактором, затрудняющим вычисления и понимание пространственной картины энерговыделения в нейронных сетях, а также установление связи между начальными физическими взаимодействиями частицы и дальнейшими физиологическими последствиями радиационного воздействия. Для преодоления вычислительных трудностей при моделировании радиационно-индуцированных эффектов в больших нейронных сетях гиппокампа были дополнительно разработаны упрощенные модели нейронов. Такие модели имеют минимальное число дендритных сегментов и эквивалентны нейронам с реальной морфологией по геометрическим и электрофизиологическим свойствам. Показано, что характер энерговыделения в основных компонентах нейронов одинаков как в упрощенных, так и в реалистичных (детализированных) моделях гранулярных и пирамидальных нейронов гиппокампа крыс при действии заряженных частиц (рис. 4).

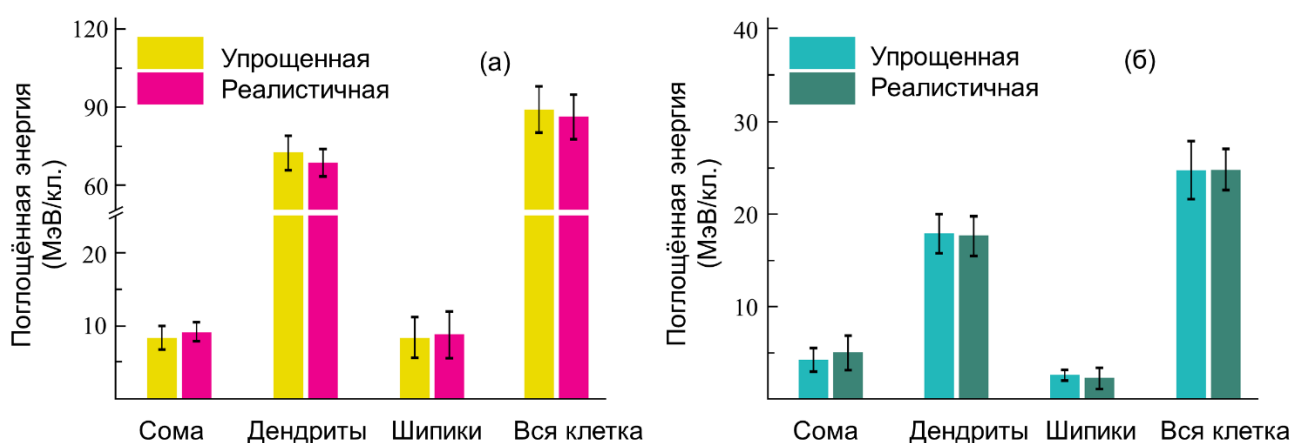


Рис. 4 – Общая поглощённая энергия в реалистичной (детализированной) и упрощённой моделях пирамидальной (а) и гранулярной клеток (б) при действии ионов железа с энергией 600 МэВ/нук и флюенсом частиц $3.2 \times 10^5 \text{ см}^{-2}$.

При этом время расчёта и затрачиваемые аппаратные ресурсы от 2 до 6 раз меньше для упрощённых моделей, что позволяет исследовать нейронные сети из нескольких тысяч клеток. Такие упрощённые модели нейронов позволяют не только построить полномасштабную модель гиппокампа для дозиметрического анализа, но и могут быть применены для изучения изменения электрофизиологической активности нейронных сетей гиппокампа при повреждении структур нейронов.

Рассмотрим в рамках микродозиметрической концепции характерные энергосвыделения для ионов железа с энергией 600 МэВ/нук. При пересечении одним треком иона железа гранулярного нейрона гиппокампа характерное энергосвыделение в соме составляет 1092.5 кэВ, в дендритах 211.4 кэВ, и в шипиках 38.2 кэВ. Аналогичные значения для пиримидального нейрона составляют в соме 2014.9 кэВ, в дендритах 305.6 кэВ, и в шипиках 44.1 кэВ. Полученные результаты показывают, что при прохождении одного трека такой тяжелой частицы через нейрон большая часть энергосвыделения приходится на сому. Дендритные шипики получают гораздо меньшие энергосвыделения. Путем применения данных расчетов к чувствительными структурным элементам нейронов установлено, что среднее энергосвыделение на один трек составляет 5.1 ± 1.7 кэВ в ДНК ядра клетки и 0.5 ± 0.2 кэВ в синаптических рецепторах. При нормировании облучения на 1 Гр поглощенной дозы на нейрон большее количество ионизаций было также обнаружено в ДНК клеточного ядра нейронов (~1793), и относительно мало – в синаптических рецепторах (~12). Таким образом, характер распределения первоначальных физических событий при действии тяжёлых ионов указывает на более существенные радиационные повреждения в соме нейрона, содержащей ДНК, чем в области синаптических рецепторов.

В настоящем исследовании впервые оценен выход первичных продуктов радиолиза воды, образующихся в нейронах (в частности, в ядре нейронов и синаптической зоне) на временных масштабах взаимодействия порядка

нескольких микросекунд после прохождения заряженных частиц через нейрон. Химические реакции и процессы диффузии основных продуктов радиолиза воды (e^-_{aq} , $\cdot OH$, H_3O^+ , $H\cdot$, OH^- , H_2 , H_2O_2) смоделированы в детализированной структуре нейрона в целом. Показано, что с увеличением ЛПЭ заряженных частиц наблюдается увеличение общего количества продуктов радиолиза воды, накопленных одним нейроном сети в начале химической стадии (рис. 5а). В результате прохождения одного иона железа с энергией 600 МэВ/н через сому, дендриты и шипики нейрона среднее количество продуктов радиолиза характеризовалось значениями $\sim 1.3 \times 10^5$, 2.6×10^4 и 3.1×10^3 , соответственно. Согласно результатам моделирования количества электронов и свободных радикалов на молекулярном уровне, наиболее вероятными мишенями для радиационного повреждения являются синаптические рецепторы типа NMDA и GABA, а не ионные каналы на мембране нейронов. Установлено, что количество гидроксильных радикалов вблизи рецептора типа NMDA примерно 4 раз больше, чем количество электронов. При эволюции трека частицы количество продуктов e^-_{aq} , $\cdot OH$ и H_3O^+ со временем уменьшается, а продуктов $H\cdot$, OH^- , H_2 и H_2O_2 увеличивается (рис. 5б). В конце химической стадии основными оставшимися продуктами являются молекулярный водород H_2 и перекись водорода H_2O_2 .

Оценка продуктов радиолиза воды в нейронах даёт основание полагать, что повышение уровня реактивных форм кислорода и повреждающих химических агентов может являться одной из причин оксидативного повреждения рецепторных белков нейронов, в результате чего возможно нарушение нормальной передачи нервного импульса между клетками.

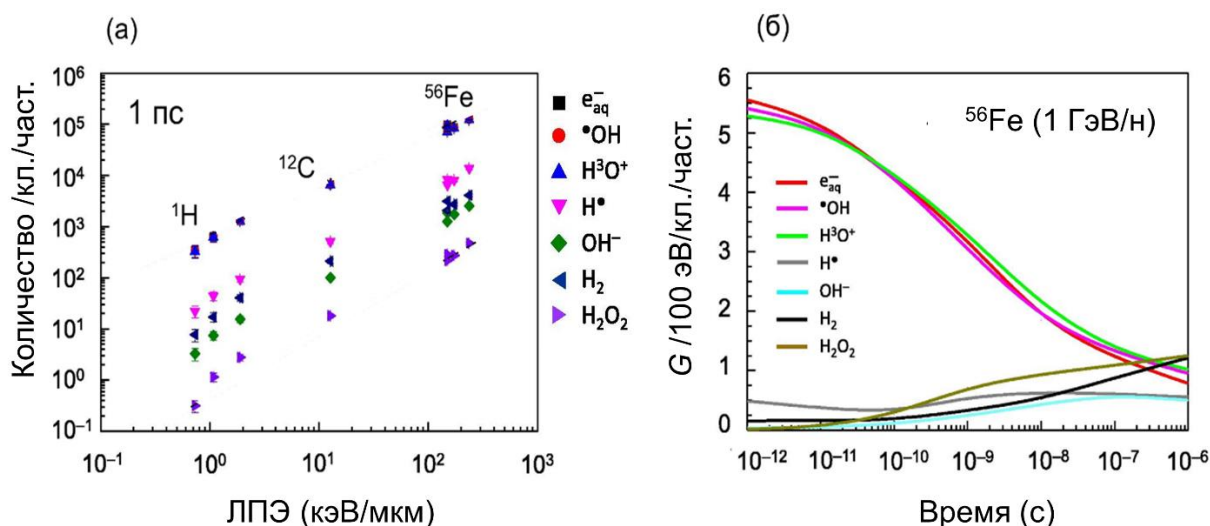


Рис. 5 – Количество первичных продуктов радиолиза воды, накопленных одним нейроном сети в зависимости от ЛПЭ через 1 пс после облучения (а). Радиационно-химический выход (G) основных продуктов радиолиза в зависимости от времени эволюции трека (1 пс – 1 мкс) после прохождения через нейрон ионов железа (б). Символы и линии разного цвета, связанные с продуктами радиолиза воды, указаны в легенде на каждой панели.

Полученные результаты по первичным эффектам физической и химической природы при взаимодействии ионизирующих излучений с нервными клетками в дальнейшем можно применить для анализа тонкой структуры радиационных повреждений, а также разделить механизмы их формирования на прямые и непрямые. В свою очередь эти данные являются базой для дальнейшей оценки развития радиационных нарушений в ЦНС, таких как клеточная гибель, нарушение нейрогенеза, формирование генных и структурных мутаций, развитие оксидативного стресса и т.д.

В **Главе 4** рассмотрены закономерности формирования молекулярных повреждений в чувствительных структурах нейронов при действии тяжёлых заряженных частиц в широком диапазоне ЛПЭ (включая область пика Брэгга). Особую значимость представляет изучение повреждений ДНК различного типа: повреждений оснований (ПО), односторонних разрывов (ОР) и двунитевых разрывов (ДР). Также сформулирована модель радиационно-индуцированной

гибели радиочувствительных клеток гиппокампа на основе полученных данных о повреждениях ДНК.

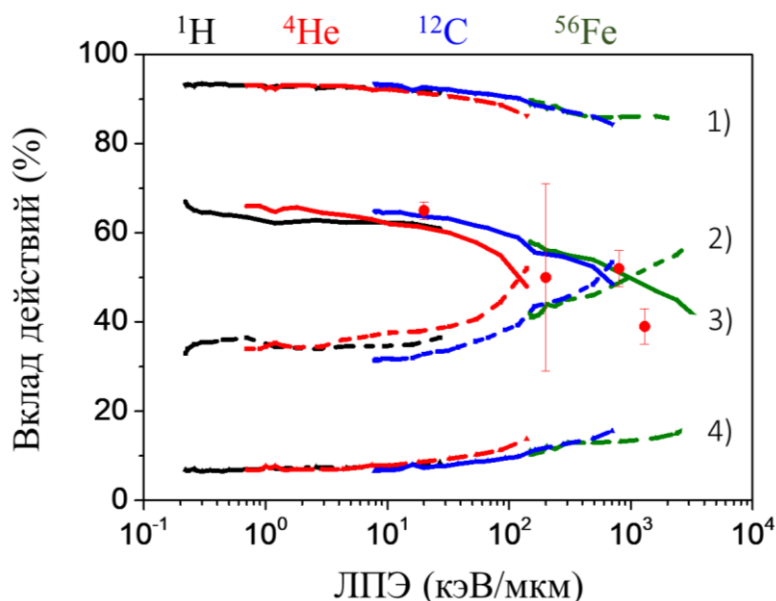


Рис. 6 – Относительный вклад прямых (4-ПО, 2-ОР) и косвенных (1-ПО, 3-ОР) повреждений ДНК различной природы в ядрах нейронов в зависимости от ЛПЭ частиц в сравнении с экспериментальными данными (точки) из работы [10].

По происхождению радиационные повреждения ДНК можно подразделить на прямые, образующиеся за счет событий энерговыделения в молекуле ДНК, и непрямые, возникающие за счет химических реакций со свободными радикалами. Анализ прямых и непрямых повреждений молекул ДНК в зависимости от ЛПЭ частицы приведен на рисунке 6. Полученные результаты показывают, что в широком диапазоне ЛПЭ частиц более 80% повреждений оснований и более 60% одонитевых разрывов ДНК вызваны непрямыми повреждениями. При этом вклад прямых повреждений ДНК увеличивается с увеличением ЛПЭ при одинаковой дозе 1 Гр на ядро нервной клетки. При действии тяжёлых ионов большая часть ОР ДНК (до 68%) возникает за счет прямых событий энерговыделения. В этом случае выявлено удовлетворительное согласие между результатами моделирования и известными экспериментальными данными по изучению непрямого действия радиации на гибель клеток млекопитающих [10].

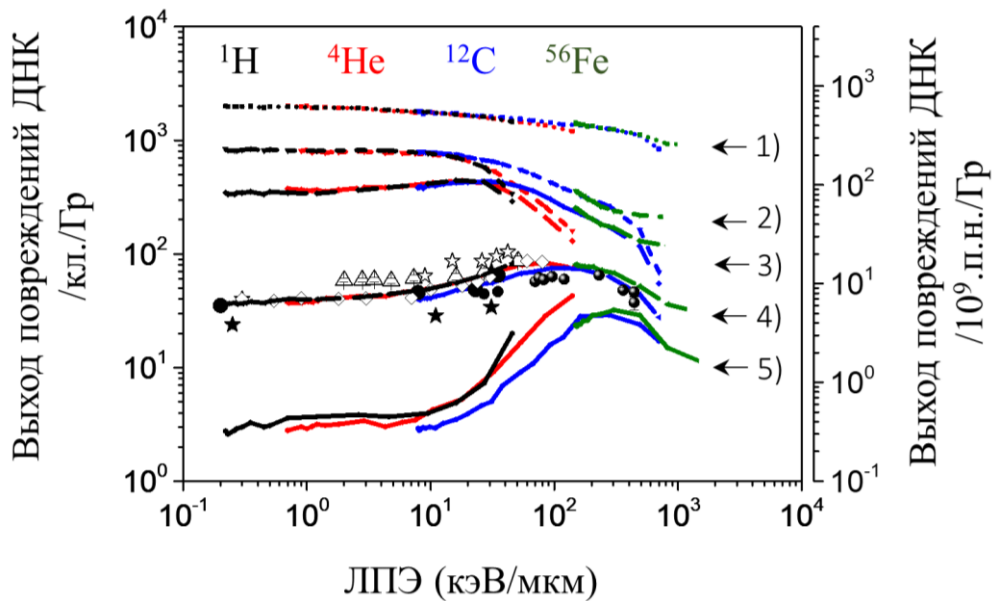


Рис. 7 – Выход повреждений ДНК разного типа в ядрах нервных клеток гиппокампа крыс в зависимости от ЛПЭ различных частиц. Основные типы повреждений ДНК, такие как повреждение основания (1), односторонний разрыв (2), кластерный односторонний разрыв (3), двусторонний разрыв (4) и кластерный двусторонний разрыв (5) нормированы на единицу поглощенной дозы излучения. Символы представляют экспериментальные данные и расчеты других авторов двусторонних разрывов на пару нуклеотидов ДНК из литературы [11-16].

С учётом прямого и косвенного действия излучений была исследована кластеризация повреждений ДНК. При этом в модели разрывы цепи ДНК классифицировались как простые (индивидуальные ОР или ДР ДНК), сложные (ОР или ДР ДНК, включающие повреждения оснований) и кластерные (более 2-х ОР или ДР ДНК, включающих повреждения оснований). Закономерности индукции повреждений ДНК по их типу в зависимости от ЛПЭ частиц на единицу поглощенной дозы излучения приведены на рисунке 7. Видно, что выход ПО и ОР ДНК уменьшается при увеличении ЛПЭ. При низких значениях ЛПЭ (~1 кэВ/мкм) большая часть повреждений ДНК находится в составе ПО (~75%) и ОР ДНК (~64%), а также примерно 25% ДР находится в составе кластеров. При воздействии протонов количество ДР примерно в 20 раз меньше, чем ОР и более чем в 50 раз меньше, чем ПО. Однако, эти повреждения (ПО и ОР) не являются летальными для клетки. Выход кластерных ОР (кОР) ДНК

достигает максимума при небольших значениях ЛПЭ 30-50 кэВ/мкм. Максимальный выход ДР ДНК наблюдается при больших значениях ЛПЭ в пределах 100-200 кэВ/мкм, а максимальный выход кластерных ДР (кДР) ДНК реализуется в области ЛПЭ 300-400 кэВ/мкм, соответственно. При прохождении одного трека частицы железа через ядро нейрона среднее количество кДР ДНК составляет 5.2 – 17.4 в пределах ЛПЭ 200–800 кэВ/мкм, соответственно. Для ионов железа более 80% ДР ДНК находится в составе кластеров, состоящих из более 20 ОР и более 40 повреждений оснований. Такие двунитевые разрывы ДНК являются летальными и приводят к гибели клеток.

Расчётные данные по выходу первичных повреждений ДНК можно использовать для оценки ОБЭ тяжёлых заряженных частиц. Так по критерию индукции ДР ДНК, ОБЭ тяжёлых заряженных частиц в более 2 раз выше (зависит от сложности кластеров ДР), чем при облучении протонами высоких энергий (~1 кэВ/мкм). Полученные закономерности индукции первичных повреждений ДНК в ядрах нейронов гиппокампа крысы находятся в согласии с экспериментальными данными на клетках млекопитающих [11-13] и другими расчётами по моделированию структуры треков заряженных частиц с учётом полноатомной мишени ДНК [14-16].

В расчётах показано, что единичный трек иона железа с энергией 600 МэВ/нук при прохождении через гиппокамп крыс может одновременно пересекать несколько десятков клеток разных типов в различных областях гиппокампа (рис. 8а). При этом наибольшее количество повреждённых нейронов образуется в зубчатой извилине, а в субгранулярной зоне – относительно мало. Однако, делящиеся радиочувствительные клетки в субгранулярной зоне имеют особое значение для реализации процесса нейрогенеза в гиппокампе. После облучения ионами железа флюенсом $1.7 \cdot 10^5$ частиц/см², соответствующим потоку ГКЛ, приблизительно в 11% клеток-предшественников и в 9% незрелых нейронов модели гиппокампа наблюдается по крайней мере более одного кластерного ДР ДНК (рис. 8б). Также выявлено, что эффективность индукции

ДР ДНК в ядрах клеток гиппокампа линейно зависит от поглощённой дозы при воздействии заряженных частиц. Тяжелые кластерные двунитевые разрывы ДНК в клеточном ядре длительное время остаются не репарированными и являются основной причиной клеточной гибели на молекулярном уровне.

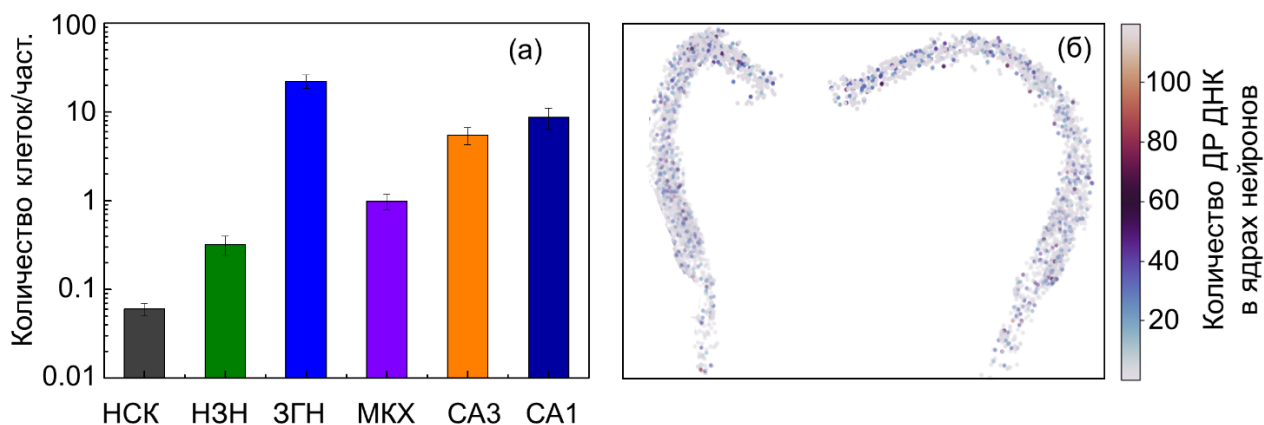


Рис. 8 (а) – Количество пораженных клеток при прохождении единичного трека иона железа через гиппокамп головного мозга крысы. Столбцы представляют нейронные стволовые клетки (НСК), незрелые гранулярные нейроны (НЗН), зрелые гранулярные нейроны (ЗГН), мшистые клетки хилуса (МКХ) и пирамидные клетки в областях аммонового рога (СА3/СА1). (б) – Случайное распределение индукции ДР ДНК в ядрах клеток в субгранулярной зоне после воздействия ионов железа с флюенсом $1.7 \cdot 10^5$ частиц/см².

Дозовая зависимость влияния заряженных частиц на гибель клеток-предшественников нейронов в субгранулярной зоне гиппокампа приведена на рисунке 9. Расчётные кривые показывают, что выживаемость клеток почти линейно зависит от дозы после воздействия ионов железа с высокой ЛПЭ и имеет нелинейную зависимость после воздействия протонов и ионов углерода с низкой и средней ЛПЭ. Результаты моделирования подтверждают экспериментальные данные, которые свидетельствуют о том, что клетки-предшественники нейронов наиболее чувствительны к облучению ионами железа с высокой ЛПЭ [17-19]. В этом случае ОБЭ ионов углерода и железа, определенная по отношению к протонам, составляет в среднем 1.33 ± 0.18 и 2.42 ± 0.29 при уровне выживаемости 37%, соответственно.

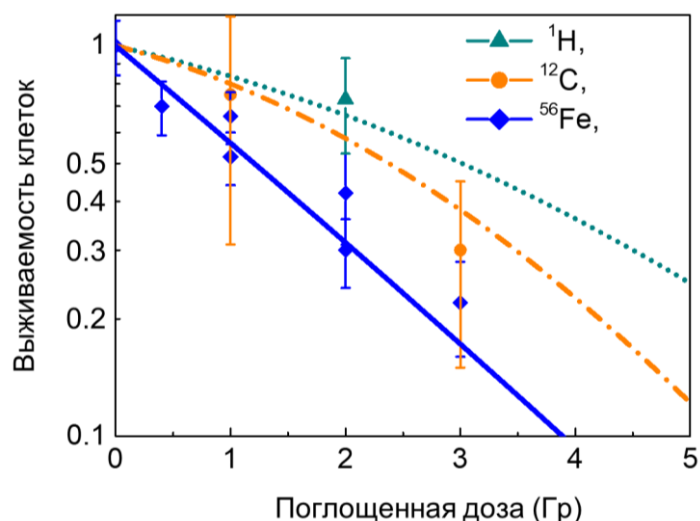


Рис. 9 – Расчетные кривые выживаемости клеток-предшественников нейронов гиппокампа в зависимости от дозы при действии заряженных частиц 1000 МэВ ^1H , 300 МэВ/нук ^{12}C и 600 МэВ/нук ^{56}Fe . Символы с ошибкой представляют известные экспериментальные данные нейрогенеза гиппокампа как маркеры пролиферации Ki67 после облучения.

В **заключении** приведены основные результаты и выводы диссертации:

1. Предложен оригинальный метод моделирования для микродозиметрических расчетов радиационных повреждений в нейронах и их субклеточных структурах при действии ускоренных заряженных частиц с разными физическими характеристиками. Показано, что разработанные модели нейронов можно использовать не только для дозиметрического анализа, но и для изучения электрической активности нейронных сетей. Разработанные алгоритмы реализованы в виде приложения «neuron», которое включено в программный пакет GEANT4.
2. Установлено, что облучение ускоренными тяжелыми ионами вызывает неравномерное микрораспределение поглощенной дозы по сравнению с частицами с низкой ЛПЭ. Впервые предсказанное в настоящем исследовании микрораспределение поглощенной дозы в основных компонентах нейронов нашло подтверждение в расчётах других авторов.
3. Выявлено, что большая часть поглощённой дозы и продуктов радиолиза в нервной клетке приходится на дендриты и существенно зависит от

геометрии клеток и типа частиц. При анализе повреждений в чувствительных мишенях нейронов установлено, что большее количество ионизаций приходится на ДНК в ядре клетки и меньшее на синаптические рецепторы в дендритах.

4. Получены новые данные о закономерностях индукции повреждений ДНК в ядрах нервных клеток с учётом прямого и косвенного действия излучений при действии ускоренных заряженных частиц в широком диапазоне ЛПЭ. Установлено, что при воздействии ускоренных тяжёлых ионов большая часть разрывов цепи ДНК возникает за счет прямого взаимодействия с частицей и более 80% двунитевых разрывов ДНК находится в составе кластеров, включающих повреждения оснований.
5. В ходе расчётов показано, что при облучении гиппокампа ускоренными заряженными частицами наибольшее количество поврежденных нейронов образуется в гранулярной зоне.
6. Выполнен расчёт выживаемости радиочувствительных клеток в субгранулярной зоне гиппокампа после облучения протонами и тяжелыми ионами углерода и железа. Выявлено согласие между экспериментальными данными и результатами моделирования радиационных повреждений ДНК и выживаемости клеток.

Публикации автора по теме диссертации

Статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:

- A1. **Batmunkh M.**, Aksenova S. V., Bayarchimeg L., Bugay A.N., Lkhagva O. Optimized neuron models for estimation of charged particle energy deposition in hippocampus // *Physica Medica* — 2019. — Vol. 57. — P. 88–94.— DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.01.002. (WoS, Scopus, IF 2.685, 85%)
- A2. Belov O. V., **Batmunkh M.**, Incerti S., Lkhagva O. Radiation damage to neuronal cells: Simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural

- network // *Physica Medica*. — 2016. — Vol. 32. — P. 1510–1520. — DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.11.004. (WoS, Scopus, IF 2.685, 80%)
- A3. **Batmunkh M.**, Belov O.V., Bayarchimeg L., Lhagva O., Sweilam N.H. Estimation of the spatial energy deposition in CA1 pyramidal neurons under exposure to ^{12}C and ^{56}Fe ion beams // *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*—2015. —V. 8. —P. 498-507. —DOI: 10.1016/j.jrras.2015.05.008. (WoS, IF 1.778, 85%)
- A4. Bayarchimeg L., **Batmunkh M.**, Bugay A.N., Lkhagva O. Evaluation of Radiation-Induced Damage in Membrane Ion Channels and Synaptic Receptors // *Phys. Part. Nucl. Lett.* —2019. —V.16. —P. 54–62. —DOI: 10.1134/S1547477119010059 (WoS, Scopus, IF 0.824, 50%)
- A5. **Batmunkh M.**, Bayarchimeg L., Bugay A N., Lkhagva O. Computer simulation of radiation damage mechanisms in the structure of brain cells // *American Institute of Physics-Conf. Proc.* – 2021. – V. 2377. – P. 050001. – DOI: 10.1063/5.0063370. (WoS, Scopus, IF 0.8, 90%)
- A6. **Batmunkh M.**, Bayarchimeg L., Bugay A. N., Lkhagva O. Monte Carlo track structure simulation in studies of biological effects induced by accelerated charged particles in the central nervous system // *European Physics Journal-WoC*. — 2019. — V. 204.— P. 04008. – DOI: 10.1051/epjconf/201920404008. (WoS, Scopus, SJR 0.184, 85%)
- A7. **Batmunkh M.**, Bugay A. N., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Radiation damage to nervous system: Designing of optimal models for realistic neuron morphology in hippocampus // *European Physics Journal-WoC*. — 2018. — V. 173, — P. 05004. — DOI: 10.1051/epjconf/201817305004. (WoS, Scopus, SJR 0.194, 85%)
- A8. Bayarchimeg L., **Batmunkh M.**, Belov O. V., Lkhagva O. Simulation of radiation damage to neural cells with Geant4-DNA // *European Physics Journal-WoC*. — 2017. — V. 173. — P. 05005. — DOI: 10.1051/epjconf/201817305005. (WoS, Scopus, SJR 0.194, 80%)
- A9. Bugay A. N., Aksenova S. V., Batova A. S., **Batmunkh M.**, Bayarchimeg L., Dushanov E.B., Kolesnikova E.A., Panina M.S., Parkhomenko A.Yu., Vasilyeva

M.A. Computer modelling of radiation-induced disorders in central nervous system // Nonlin. Phenom. Complex Syst. — 2018. — V. 24. — P. 33–40. (WoS, RSCI, IF 0.82, 40%)

Статьи в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК:

A10. **Батмунх М.**, Баярчимэг Л., Бугай А. Н., Лхагва О. Компьютерное моделирование формирования повреждений ДНК в нервных клетках при воздействии тяжелых заряженных частиц // Актуальные вопросы биологической физики и химии. — 2019. — Т. 4. — С. 214–219. — Режим доступа: URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42572081>. (РИНЦ, Импакт-фактор: 0.052, 85%) [**Batmunkh M.**, Bayarchimeg L., Bugay A.N., Lkhagva O. Computer simulation of the DNA damage formation in neural cells under exposure to heavy charged particles // Russian Journal of Biological Physics and Chemistry (ISSN 2499-9962). — 2019. — V. 4, — P. 214-219.]

Прочие публикации:

A11. Batmunkh M., Bugay A. N., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Computer modeling of radiation – induced damage to hippocampal cells // Mong. J. Phys (ISSN 2414-9756). — 2019. — Vol. 5. — P. 76–82.

A12. Batmunkh M., Belov O.V., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Radiation effects in the central nervous system: Simulation technique and practical applications // Mong. J. Phys (ISSN 1561-4085). — 2016. — V.2. — P. 317-323.

A13. Bayarchimeg L., Belov O.V., Batmunkh M., Lkhagva O. Modeling of synaptic receptors under irradiation with charged particles // Mong. J. Phys (ISSN 1561-4085). — 2016. — V.2 — P. 470-474.

A14. Батмунх М., Бугай А. Н., Баярчимэг Л., Лхагва О. Компьютерное моделирование радиационных повреждений в нейронах гиппокампа крыс // Школа-конференция молодых ученых "Ильинские чтения", ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА (ISBN 978-5-905926-41-9). — 2018. — С.98-100.

- A15. Batmunkh M., Bayarchimeg L., Bugay A. N., Kolesnikova E. A., Vasilyeva M. A. Simulation of DNA damage induction and repair in hippocampal cells after exposure to accelerated heavy charged particles // Proceedings of International Conference Current Problems in Radiation Genetics. — 2019. — P.20-21.
- A16. Batmunkh M., Bugay A. N., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Radiation damage to nervous system: simplified neuron models with dendritic spines // Сборник материалов Международной конференции «Современные направления общей и космической радиобиологии». — 2017. — P.13-16.
- A17. Batmunkh M., Belov O. V., Bayarchimeg L., Lhagva O. Physico-chemical effects of charged particles in the central nervous system: Simulation technique and practical applications // Proceedings of International Conference of Young Scientists and Specialists (ISBN 978-5-9530-0416-9). — 2016. — P. 273-276.
- A18. Bayarchimeg L., Bugay A. N., Batmunkh M., Lkhagva O. Analysis of track structure in ion channels and receptors irradiated with charged particles // Proceedings of International Conference "Modern Trends in General and Space Radiobiology". — 2017. — P.17-18.
- A19. Batmunkh M., Belov O. V., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Modeling of radiation effects in neuronal cells // Proceedings of International Conference "Modern trends in radiobiology and astrobiology. Molecular, genetic, cell, and tissue effects" — 2015. — С. 106-110.
- A20. Batmunkh M., Belov O. V., Bayarchimeg L., Lkhagva O. Estimation of the energy deposition in a pyramidal neuron // Conference proceeding on Radiation Biology and Radiation Protection. — 2013. — P. 23–28.

Список литературы

- [1] Красавин Е. А. Проблема ОБЭ и репарация ДНК. // М.: Энергоатомиздат. – 1989.
- [2] Григорьев А. И., Красавин Е. А., Островский М. А. К оценке риска биологического действия галактических тяжёлых ионов в условиях

- межпланетного полёта. // Российский физиологический журнал. – 2013. – Т. 99. – С.273-280.
- [3] Britten R. A. et al. Low (20 cGy) Doses of 1 GeV/U ^{56}Fe -Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Spatial Learning Ability of Rats // *Rad. Res.* – 2012. – V. 177. – P. 146151.
- [4] Zhang L. et al. Effects of expression level of DNA repair-related genes involved in the NHEJ pathway on radiation-induced cognitive impairment // *J. Radiat. Res.* — 2013. — V. 54. — P.235-242.
- [5] Boreyko A. V. et al. Clustered DNA double-strand breaks and neuroradiobiological effects of accelerated charged particles // *Phys. Part. Nucl. Lett.* — 2018. — V.15. — P.551.
- [6] Curtis S. B. et al. Cosmic ray hits in the central nervous system at solar maximum. // *Advances in Space Research.* — 2000. — V. 25. — P. 2035–2040.
- [7] Alp M. et al. Irradiation of Neurons with High-Energy Charged Particles: An In Silico Modeling Approach // *PLoS. Comput. Biol.* — 2015. — V.11. — P.e1004428.
- [8] Parihar V. K. et al. Persistent changes in neuronal structure and synaptic plasticity caused by proton irradiation // *Brain Structure and Function.* — 2014. — V.220. — P. 1161–1171
- [9] Allen A. R. et al. ^{56}Fe Irradiation Alters Spine Density and Dendritic Complexity in the Mouse Hippocampus // *Radiat. Res.*— 2015. — V.184. — P.586.
- [10] Hirayama R. et al. Contributions of Direct and Indirect Actions in Cell Killing by High-LET Radiations // *Radiat Res.* – 2009. – V. 171. – P. 212–218.
- [11] Belli M. et al. DNA fragmentation in mammalian cells exposed to various light ions // *Adv. Space. Res.* – 2001. V. 27. – P. 393.
- [12] Belli M. et al. DNA Fragmentation Induced in Human Fibroblasts by Accelerated ^{56}Fe Ions of Differing Energies // *Radiat. Res.* – 2006. – V. 165. – P. 713.

- [13] Bulanova T. S. et al. Formation of DNA Double-Strand Breaks in Rat Brain Neurons after Irradiation with Krypton Ions (^{78}Kr) // *Phys. Part. Nuclei Lett.* — 2019. — V. 16. — P. 402.
- [14] Nikjoo H. et al. Computational approach for determining the spectrum of dna damage induced by ionizing radiation // *Radiat. Res.* — 2001. — V. 156. — P. 577.
- [15] Friedland W. et al. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC // *Mutat. Res.* — 2011. — V. 711. — P. 28-40.
- [16] Rosales D. F. et al. Accounting for radiation-induced indirect damage on DNA with the Geant4-DNA code // *Physica Medica.* — 2018. — V. 51. — P. 108–116.
- [17] Sweet T. B., et al. Central Nervous System Effects of Whole-Body Proton Irradiation // *Radiation Research.* — 2014. — Vol. 182. — P.18–34.
- [18] Rola R. et al. High-LET radiation induces inflammation and persistent changes in markers of hippocampal neurogenesis // *Radiat. Res.* — 2005. — V. 164. —P.556.
- [19] Tseng B. P. et al. Functional Consequences of Radiation-Induced Oxidative Stress in Cultured Neural Stem Cells and the Brain Exposed to Charged Particle Irradiation // *ARS.* — 2014. — V. 20. — P.1410–1422.