

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук Батмунха Мунхбаатара
на тему: «Математическое моделирование формирования
радиационных повреждений в нервных клетках при действии
ускоренных протонов и тяжёлых ионов»
по специальности 1.5.1 – «Радиобиология»

Актуальность избранной темы связана с возможностью современных средств высокопроизводительных вычислений осуществлять *in silico* моделирование параметров и свойств высокодетализированных систем, для которых сложно, ресурсозатратно, негуманно или невозможно провести натурный эксперимент. Предсказательная сила моделей оценки повреждающего действия пучков ускоренных заряженных частиц на разных уровнях детализации позволяет одновременно применять их в таких смежных радиобиологических задачах, как определение факторов воздействия ионизирующих излучений на высшую нервную деятельность космонавтов при дальних космических полётах, и обоснование и верификация эффективности адронной и ионной лучевой терапии онкологических заболеваний. Недостаточность экспериментальных данных в этих областях предлагается компенсировать вычислительными экспериментами в широком диапазоне доз и времён взаимодействия. Поэтому тема диссертационной работы Батмунха Мунхбаатара, цель которой сформулирована как выявление особенностей повреждающего действия разных видов ионизирующих излучений на клетки центральной нервной системы путём моделирования взаимодействия частиц с веществом, безусловно, является высоко актуальной.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов. Автором впервые реализована *in silico* модель воздействия плотноионизирующего излучения на физическом

и химическом уровне с использованием высокодетализированных описаний геометрии и структуры нервных клеток, реализованная в виде прикладного программного средства для современной платформы Монте-Карло моделирования общего назначения. Полученные данные могут быть применены для экстраполяции ограниченных радиобиологических экспериментальных данных на различные виды ионизирующих излучений в широком диапазоне физических характеристик используемых пучков. Разработанные методы позволяют получать как качественные, так и количественные оценки радиационного воздействия, что может найти применение в фундаментальной и прикладной радиобиологии при оценке рисков возникновения радиационно-индуцированных патологий как при хроническом действии, например, в случае полётов высокоорганизованных организмов за пределы ионосферы земли, так и при остром, возникающем в результате использования технологий адронной терапии онкологических заболеваний, а также непосредственно оценивать её эффективность.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленные научные данные и сделанные по результатам работы выводы основаны на достоверных результатах, базирующихся на большом фактическом материале. Достоверность полученных результатов подтверждается применением самосогласованного набора современных методов исследований, адекватных статистических методов обработки результатов и глубоким анализом полученных материалов в сравнении данными литературы в исследуемой области.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Батмунха М. построена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы и теоретические основы, описание материалов и методов исследования, описание полученных результатов, обсуждение, выводы, список сокращений, список литературы и 1 приложение.

Обзор литературы и теоретические основы приведены в **Главе 1** и посвящены следующим вопросам: анализу информации о дозах космического и медицинского облучения в связи с проблемами радиационной безопасности дальних космических полётов и использования ускоренных заряженных частиц в медицине при лучевой терапии злокачественных опухолей мозга, анализу воздействия ускоренных заряженных частиц на центральную нервную систему на разных уровнях организации, проблеме радиационно-индуцированного повреждения нейронов в связи со сложностью проведения радиобиологических экспериментов, анализу основных механизмов формирования радиационно-индуцированных повреждений ДНК различного типа и их роли в гибели клеток, возможным методам исследования ранних стадий радиационного воздействия, проблеме оценки количественной информации о физических и химических процессах в сложных структурах клеток в рамках микродозиметрии. Выводы главы 1 обозначают постановку проблемы в рамках последующих вычислительных экспериментов.

Глава 2 посвящена подробному описанию использованного математического аппарата, включая изложение использованных параметров использованной среды Монте-Карло моделирования и применённых физических моделей описания структуры радиационного трека и радиохимического трека. Автором были реализованы собственные программные классы на языке C++, расширяющие возможности среды моделирования, включая реалистичное описание нейронной сети, субклеточных структур нейронов и их пространственных связей, получаемых в машиночитаемом формате на базе большого ряда экспериментальных данных. Для оценок микродозиметрических характеристик излучения использованы классические формулы, реализованные в оригинальном методе подсчёта энерговыделения в рамках программной реализации. Предложенный и разработанный автором пакет «neuron» вошёл в качестве официального примера использования пакета

Geant4. Полученные в рамках вычислительных экспериментов оригинальные результаты с использованием средств высокопроизводительных вычислений изложены в Главах 3 и 4.

Глава 3 диссертации посвящена результатам моделирования физических и химических процессов в одиночной нервной клетке вариативной структуры (включая упрощённую модель нейрона) с разделением по чувствительным мишеням в клетке. Автором получен закономерный результат, свидетельствующий об уменьшении вероятности попадания частицы в мишень с ростом величины линейной передачи энергии (ЛПЭ), а также оценены показатели зависимости вероятности попадания от типа частиц. Отдельно автор проводит оценки продуктов радиолиза воды, при этом сопоставление результатов физической и химической стадии действия излучения позволяет достоверно говорить о большей вероятности попадания частиц в ядро клетки и меньшей в синаптические рецепторы в дендритах. Оценена возможность использования упрощённых геометрических моделей клеток, которая достоверно не различается в оценке энергопоглощения с полной моделью нейрона.

В **Главе 4** на основе микродозиметрических расчетов автором изучены закономерности формирования повреждений ДНК различного типа и летального действия излучений на клетки гиппокампа. При воздействии ускоренных тяжелых ионов автор обнаружил повышение вклада прямых повреждений ДНК с ростом ЛПЭ. Показано, что при этом большая часть разрывов цепи ДНК возникает за счет прямых событий передачи энергии, что, например, отличается от общепринятого мнения в традиционной лучевой, где на прямое действие фотонного или электронного излучения отводится, по разным данным, от 17 до 25%. При рассмотрении индукции кластерных повреждений ДНК различного типа автор объясняет различия в положении максимумов зависимостей биологического действия излучения от линейной передачи энергии в рамках

микродозиметрической концепции. Следует отметить, что в полученные данные расчетов на шкале ЛПЭ включена и область пика Брэгга протонов и ионов углерода. В дальнейшем это может быть использовано для теоретического изучения биологической эффективности адронной терапии опухолей мозга на молекулярном уровне. Помимо этого, расчетным путем автором показано, что единичный трек тяжелых ионов при прохождении через гиппокамп крыс одновременно повреждает несколько десятков клеток разных типов в различных областях, а также, что клетки-предшественники нейронов наиболее чувствительны к облучению ускоренными ионами с высокой ЛПЭ, такими как ионы железа. Полученные расчетные результаты по повреждениям ДНК и выживаемости хорошо согласуются с известными данными экспериментов.

Материалы диссертационной работы опубликованы в 20 статьях, из них 10 работ опубликовано в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах WoS, Scopus, РИНЦ, 10 работ - в материалах конференций. Результаты диссертации прошли апробацию на множестве международных и российских научных конференций.

Автореферат правильно и полно отражает содержание диссертации.

По тексту диссертации можно высказать следующие замечания.

1. В работе отсутствует заключение, вместо него под данным заголовком просто сформулированы выводы всей работы. Автору следовало бы вынести в заключение и описать перспективы дальнейших исследований.
2. Из текста диссертации не ясно, как соотносятся между собой $N_{\text{част}}$ в формуле 2.9, N_{trials} из таблицы 11 приложения А.5 и число историй в терминах среды моделирования Geant4.
3. В параграфе 2.3.1 приведён очень неудачный перевод английского термина «secondary production cuts» как «вторичный разрез продукции», при этом без упоминания самого английского термина. При данном варианте перевода теряется логический

контекст всего предложения. Уместнее было бы перевести термин, например, как «величина отсечки производства вторичных частиц» и привести исходный термин в скобках, так как он широко распространён в среде разработчиков Geant4.

4. Не приведено обоснование, почему для построения гладкой кривой частотной функции для рисунка 3.3 использован полином 6-й степени, при этом даже из таблицы 9 приложения А.5 видно, что для трёх из пяти наборов данных значение коэффициента при старшей степени равно 0.
5. В качестве дальнейшего развития метода можно порекомендовать автору провести количественные оценки радиационных повреждений с использованием уже известных сечений для некоторых биомолекул вместо сечений для жидкой воды.

Сделанные замечания не снижают общей положительной оценки работы. Диссертационная работа Мунхбаатара Батмунха «Математическое моделирование формирования радиационных повреждений в нервных клетках при действии ускоренных протонов и тяжёлых ионов» является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи для фундаментальной и прикладной радиобиологии.


Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.1 – «Радиобиология» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, считаю, что соискатель Батмунх Мунхбаатар заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Официальный оппонент:

Кандидат физико-математических наук,
заведующий лабораторией медицинской радиационной физики,
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Соловьев Алексей Николаевич


13.01.2023

Контактные данные:

тел.: +7 (484) 399 3297 доб. 7391, e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
03.01.01 – Радиобиология

Адрес места работы: 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.
Тел.: +7 (484) 399 7013; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Подпись сотрудника МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России удостоверяю:

Заведующая отделом кадров
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России





О.В. Ильина