

## ОТЗЫВ

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

Пучки высокоэнергетических заряженные частицы являются в настоящее время важнейшим инструментом для решения фундаментальных и прикладных проблем современной радиационной биологии и медицины. В отличие от фотонных видов излучений, энергия которых равномерно распределяется по объему облучаемого объекта, при прохождении заряженных частиц через вещество поглощенная энергия распределяется вдоль трека частицы, что определяет их более высокий поражающий эффект для живых тканей. С одной стороны, это преимущество ускоренных ионов в настоящее время широко используется в радиотерапии онкологических заболеваний путем применения протонных и ионных пучков для лечения, в частности, труднодоступных злокачественных опухолей мозга. С другой стороны, высокое поражающее действие высокоэнергетических протонных и ионных пучков является острой проблемой в области космической медицины и обеспечения радиационной безопасности длительных космических полетов, когда космонавты подвергаются воздействию радиационного облучения заряженных частиц, входящих в состав галактических космических лучей высоких энергий. Повышенное внимание в этой области космической медицины уделяется влиянию галактических космических лучей на центральную нервную систему (ЦНС), что связано с возможными возникновениями нарушений высших функций мозга и операторской деятельности космонавтов при облучении в ходе длительных полетов. Эти два современных направления прикладной радиобиологии в области

адронной терапии и космической медицины являются основными темами диссертации Мунхбаатара Батмунха, что, несомненно, делает настоящую работу **актуальной**.

В диссертационной работе представлена разработка нового междисциплинарного направления в области моделирования начальных физико-химические и биологических процессов при прохождении заряженных частиц через чувствительные мишени клеток ЦНС, приводящих к радиационно-индуцированным повреждениям нейронов. В работе Мунхбаатара Батмунха получены новые результаты по особенностям повреждающего действия протонных и ионных пучком на клетки центральной нервной системы путём моделирования взаимодействия ионов с нервными клетками с учетом реальной морфологической структуры нейронов.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивается применением самосогласованных методов моделирования физических, химических и биологических процессов, вызванных радиационным облучением и происходящих на различных временных и пространственных масштабах. Представленные научные данные и полученные результатам работы базируются на большом фактическом материале и их достоверность подтверждается применением современных статистических методов обработки результатов и сравнительным анализом результатов расчетов с экспериментальными и расчётными данными других авторов в области радиобиологии ускоренных заряженных частиц.

**Научная новизна исследований** заключается в разработке оригинального метода моделирования, позволяющего рассчитывать 1) вероятности взаимодействия ускоренных ионов с чувствительными мишенями клеток и индукции возможных радиационных повреждений в нервных клетках и 2) распределения поглощенной дозы и продуктов радиолитиза воды в структуре нервных клеток при прохождении пучков ионов. Получены новые данные по закономерностям формирования повреждений

молекул ДНК и гибели радиочувствительных нервных клеток при воздействии пучков ионов в широком диапазоне энергий.

**Практическая значимость работы** Мунхбаатара Батмунха состоит в разработке программного модуля «neuron» в качестве официального компонента программного пакета Geant4, который может быть использован для дальнейшего развития методов исследования радиационных повреждений структур центральной нервной системы. Полученные автором данные микродозиметрии в широком диапазоне физических характеристик ионных пучков могут быть применены для оценки радиационной безопасности при планировании длительных космических полётов, а также для оценки побочных эффектов в здоровых тканях и оценки эффективности адронной терапии рака мозга.

Диссертационная работа Б. Мунхбаатара состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 46 рисунка и 12 таблиц. Список литературы включает 156 наименований. Приложение к диссертации представлено на 17 страницах.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость выполненных исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** сделан краткий обзор проблем космической медицины, связанных с радиационной безопасностью дальних космических полётов. Приведен анализ спектров космического излучения и доз космического излучения, которые могут получить космонавты при длительных полетах. Проведен также краткий обзор применения ускоренных заряженных частиц в лучевой терапии злокачественных опухолей центральной нервной системы; проанализированы эффекты воздействия пучков заряженных частиц на центральную нервную систему на разных уровнях ее организации; рассмотрены особенности радиационно-индуцированного повреждения нейронов в связи со сложностью проведения радиобиологических

экспериментов; приведены основные механизмы формирования радиационно-индуцированных повреждений ДНК и их роли в гибели клеток; представлены теоретические основы моделирования ранних стадий радиационного воздействия и принципы количественной радиобиологии в рамках микродозиметрии. На основании проведенного анализа сформулированы цель и задачи диссертационной работы и определены методы их решения.

**Во второй главе** рассмотрены модели взаимодействия заряженных частиц с веществом методом Монте-Карло в программном комплексе Geant4 и специализированном приложении Geant4-DNA. Geant4-DNA позволяет создавать специализированные модули моделирования физических и радиохимических процессов для конкретных исследуемых радиобиологических систем. Для микродозиметрических расчетов поглощенной дозы и радиационных повреждений в нейронах и их субклеточных структурах автором представлена разработка оригинального метода моделирования, позволяющего в едином подходе объединить радиобиологические и радиохимические процессы, идущие в нервных клетках при облучении ионными пучками. При этом реалистические (*in silico*) геометрические модели структур нейронов были взяты из экспериментальных баз данных и реализованы с помощью специально созданных классов и разработанных алгоритмов. В рамках проведенного моделирования разработанный метод был реализован в виде приложения «neuron» в качестве официального компонента программного комплекса Geant4 в 2017 г.

**В третьей главе** представлены оригинальные результаты расчетов по оценке вероятности взаимодействия клеточных мишеней с ионными пучками, расчеты распределения поглощенной дозы и продуктов радиолиты при прохождении заряженных частиц через детальные модели нейронов, в том числе через критические структуры, такие как ДНК и синаптические рецепторы. При анализе повреждений в чувствительных мишенях нейронов

автор обнаружил, что наибольшее количество ионизаций приходится на ДНК в ядре клетки и меньшее на синаптические рецепторы в дендритах. Также автором показано, что облучение ускоренными ионами вызывает неравномерное микрораспределение поглощенной дозы по сравнению с частицами с низкой линейной передачей энергии. Путем моделирования автором дополнительно показано, что разработанные упрощенные и реалистические модели нейронов можно использовать не только для дозиметрического анализа, но и для изучения электрической активности нейронных сетей.

**В четвертой главе** автором оценена эффективность и изучены закономерности формирования повреждений ДНК различного типа и летального действия излучений на клетки гиппокампа. При воздействии ускоренных тяжелых ионов автор обнаружил, что большая часть разрывов цепи ДНК возникает за счет прямых событий передачи энергии. В рамках микродозиметрической концепции автор объяснил различия в положении максимумов зависимостей кластерных повреждений ДНК различного типа от линейной передачи энергии. Также автором показано, что единичный трек ионов при прохождении через гиппокамп крыс одновременно повреждает несколько десятков клеток разных типов в различных областях гиппокампа. Также было показано, что клетки-предшественники нейронов наиболее чувствительны к облучению ускоренными ионами с высокой линейной передачей энергии, такими как ионы железа.

Каждая глава диссертации заканчивается разделом **Выводы**, где кратко приводятся основные полученные результаты и делаются выводы, которые правильно и полно отражают результаты диссертации.

В разделе **Приложение** представлены краткое описание исходных программных кодов и классов, их листинги, набор команд для управления моделированием, таблицы базы данных в специализированном формате и справочные данные результатов работы.

### **Публикация основных результатов диссертации.**

Печатные труды в полной мере отражают материалы диссертации, по теме которой опубликовано 20 работ, в том числе 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных МГУ, 10 работ в материалах конференций. Результаты диссертации прошли достаточную апробацию на научных конференциях и совещаниях международного и российского уровнях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, и диссертация Мунхбаатара Батмунха представляет собой завершённое научное исследование, содержащее новое решение научной задачи, имеющей значение для развития прикладных направлений радиационной биологии.

К достоинствам работы нужно отнести следующие достижения:

Как видно из поставленных целей и задач работы, автор был нацелен на разработку метода моделирования радиационных повреждений в нервных клетках при действии ионных пучков для двух прикладных областей радиобиологии, таких как космическая медицина и адронная онкотерапия. По моему мнению, автору удалось достигнуть поставленной цели. Разработанный им метод может быть применен в эти двух областях медицины, с одной стороны, для оценки рисков поражения ЦНС космонавтов в длительных полетах и проектирования радиационной защиты космических кораблей. С другой стороны, разработанный метод может быть применен в современных методах адронной терапии злокачественных опухолей мозга для оценки поражающего действия радиации на здоровые и раковые клетки мозга. Таким образом, работа Мунхбаатара Батмунха является междисциплинарной и объединяет радиобиологию, космическую медицину и радиотерапию. Хотя нужно заметить, что объединение двух различных областей применения развитого метода в одной работе не позволило автору детально разработать каждое направление в полной мере и предложенный метод нуждается в дальнейшем развитии и конкретизации.

Вторым достоинством настоящей диссертации является разработка метода моделирование микродозиметрии для реальных морфологических структур нейронов, полученных с помощью метода цифровой трассировки на основе изображений трехмерной конфокальной микроскопии. Разработанный метод позволяет проводить моделирование повреждающего действия пучков заряженных частиц с учетом сложной морфологической структуры нейронов. Данный метод расчета реализован в разработанном модуле в пакете Geant4, где возможна загрузка 3D изображений нейронов из баз данных.

Другим достоинством работы является разработка метода мультискейлингового моделирование, когда процесс взаимодействия излучения с тканями моделируется на различных уровнях организации клеточной системы. Метод позволяет проводить моделирование, как на клеточном уровне отдельных нейронов, так и на молекулярном уровне, описывая взаимодействие ионных пучков с отдельными биомолекулами: ДНК, рецепторами и белками с учетом их реальной молекулярной структуры.

Вместе с тем по диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Моделирование поражающего действия пучков ионов на систему нейронов в работе проводится с учетом сложной реальной структуры нейронов, включающей сому, аксон, дендриты и шипики. В то же время главным поражающим эффектом ионного пучка в разрабатываемой модели является повреждение ДНК (прямое и косвенное), которое происходит в соме нейрона. В связи с этим возникает вопрос о вкладе других устроенных частей нейрона в поражающее действие ионного излучения (в апоптоз клетки).
2. На стр. 10 автор пишет, что «Моделирование электрической активности различных моделей нейронов было реализовано в программной среде NEURON. Я не нашел в диссертации подробного описания

моделирование электрической активности нейронов и воздействия пучков ионов на синаптическую передачу и проводимость нейронов.

3. В работе не отмечено, что проведенные расчеты дают завышенную оценку поражающего эффекта ионных пучков, т.к. в модели не учтен вклад мощной ферментативной антиоксидантной системы клетки, которая постоянно функционирует в клетке, а также дополнительно активируется при возрастании концентрации свободных радикалов в результате радиолитической воды при воздействии ионизирующего излучения. Также в модели не учтены дополнительные реакции продуктов радиолитического с многочисленными белками в соматической клетке, что существенно уменьшает эффективную концентрацию свободных радикалов, непосредственно повреждающих ДНК. Неучет этих процессов в модели приводит к завышенной оценке степени повреждения нейронов при действии пучков заряженных частиц.
4. Вопрос: Каким образом был проведен расчет макроскопической поглощенной дозы  $D$  на основе проведенных расчетов удельной энергии методом Монте-Карло, например, в расчетах количества облученных клеток с определенной поглощенной дозой (Рис. 4.6) и кривых «доза-эффект» на основе LQ модели (Рис. 4.8)? Какие значения стандартного отклонения для удельной энергии (флуктуации) были получены в микроскопической модели?
5. В разделе 4.2.3. «Выживаемости радиочувствительных клеток гиппокампа» приводятся результаты применения LQ модели к описанию экспериментальных кривых «доза-эффект» для клеток-предшественников нейронов. При этом не обсуждается метод расчетов параметров  $\alpha$  и  $\beta$  для полученных кривых «доза-эффект». Вопрос: как рассчитывались значения коэффициентов  $\alpha$  и  $\beta$  для LQ модели?
6. В продолжение к предыдущему вопросу: Показателем радиочувствительности клеток при использовании LQ модели обычно является отношение  $\alpha/\beta$ . На основе полученных результатов для  $\alpha$  и  $\beta$



отношение  $\alpha/\beta$  равно 112 для пучков  $^{56}\text{Fe}$ , 3.4 для пучков  $^{12}\text{C}$  и 6.3 для пучков  $^1\text{H}$ . Вопрос: на основе приведенных значений отношений  $\alpha/\beta$  следует, что радиочувствительность клеток к пучкам  $^1\text{H}$  выше, чем к пучкам  $^{12}\text{C}$ . Вопрос: Как это можно объяснить при том, что поражающее действие пучков  $^{12}\text{C}$  должно быть выше, чем для пучков  $^1\text{H}$ ?

Помимо вопросов, приведенных выше, по диссертации имеются общие замечания, относящиеся к оформлению всей диссертации:

1. В тексте диссертации и автореферата содержится ряд опечаток и неточностей.
2. Не дается описания экспериментальных точек, приведенных на рисунках, показывающих сравнение эксперимента и расчетов (Рис. 4.2 и 4.3).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и полученных результатов. 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.

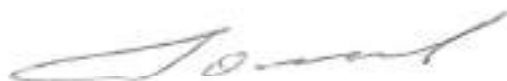
Таким образом, соискатель Мунхбаатар Батмунх заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук, доцент,

профессор кафедры Биокибернетических систем и технологий Института искусственного интеллекта, Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский  
технологический университет"



10.01.2023

Гольцов Алексей Николаевич

Контактные данные:

тел.: +7 499 215-65-65 доб. 1140, e-mail: golcov@mirea.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

03.01.02 – «Биофизика»; 03.01.08 – «Биоинженерия»

Адрес места работы:

119454, Москва, пр. Вернадского, д. 78,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет"

Тел.: +7 499 215-65-65; e-mail: rector@mirea.ru

Подпись руки

  
УДОСТОВЕРЯЮ:

Начальник Управления кадров

