

ОПЫТ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПУЧКЕ ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70

Т.А. Белякова^{1,2,*}, О.М. Розанова¹, Е.Н. Смирнова¹, Н.С. Стрельникова³

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, ул. Институтская, 3

² ФГБУ «Институт физики высоких энергий имени А.А. Логанова»
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, пл. Науки, 1

³ Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева» РАН
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, ул. Мира, 1Н

Проведены радиобиологические исследования на терапевтическом пучке ионов углерода ускорительного комплекса У-70 при тотальном облучении мышей с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости. Определены значения относительной биологической эффективности в зависимости от дозы, линейной передачи энергии ионов углерода и метода регистрации повреждений.

Ключевые слова: ионы углерода, рентгеновское излучение, относительная биологическая эффективность, линейная передача энергии, мыши, микроядра, 30-суточная выживаемость

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 075-00223-25-00.

Для цитирования: Белякова Т.А., Розанова О.М., Смирнова Е.Н., Стрельникова Н.С. Опыт радиобиологических исследований на терапевтическом пучке ионов углерода ускорительного комплекса У-70. *Биомедицина*. 2025;21(4):101–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-101-104>

Поступила 04.04.2025

Принята после доработки 11.09.2025

Опубликована 10.12.2025

EXPERIENCE OF CARBON ION RADIOTHERAPY USING A U-70 ACCELERATOR COMPLEX

Tatiana A. Belyakova^{1,2,*}, Olga M. Rozanova¹, Elena N. Smirnova¹,
Nataliia S. Strelnikova³

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 3

² Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov
of the National Research Centre “Kurchatov Institute”

142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Science Sq., 1

³ Branch “Physical Technical Center”, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Mira Str., 1H

Radiobiological effects of the therapeutic beam of carbon ions were studied using a U-70 acceleration complex in mice subjected to total irradiation. Following 30-day survival, a micronucleus test was conducted. The values of relative biological effectiveness (RBE) were determined depending on the dose, linear energy transfer (LET) of carbon ions, and the method of damage registration.

Keywords: carbon ion, X-rays, relative biological effectiveness, linear energy transfer, mice, micronuclei, 30-day survival rate

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out within fundamental scientific research on the topic of State assignment No. 075-00223-25-00.

For citation: Belyakova T.A., Rozanova O.M., Smirnova E.N., Strelnikova N.S. Experience of Carbon Ion Radiotherapy Using a U-70 Accelerator Complex. *Journal Biomed.* 2025;21(4):101–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-101-104>

Submitted 04.04.2025

Revised 11.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Применение ускоренных ионов углерода (^{12}C) представляет собой перспективный метод лечения опухолей, резистентных к лучевой терапии (ЛТ) фотонами или расположенных вблизи критических органов [8, 3]. Ионы ^{12}C характеризуются высокой плотностью ионизации, увеличивающейся вдоль трека частицы, благодаря чему повышается относительная биологическая эффективность (ОБЭ), снижается зависимость от фракционирования, стадий клеточного цикла и содержания кислорода. ОБЭ ионов ^{12}C на клеточных культурах хорошо изучена, но имеет большой разброс значений для культур опухолевых клеток, что затрудняет планирование дозы для ионной терапии опухолей разной этиологии и локализации. Результаты исследований, полученные в условиях *in vitro*, часто трудно использовать для оценки действия ионов ^{12}C *in vivo* для прогнозирования поздних осложнений и определения доз толерантности нормальных тканей при ЛТ [7]. Успешное применение ионов ^{12}C для радиотерапии опухолей, а также планирование длительных космических полётов обуславливают необходимость комплексного подхода к оценке биологических последствий на животных при действии *in vivo* низких, средних и высоких доз ионов ^{12}C с использованием методов, которые подтвердили свою релевантность при тестировании действия других генотоксических агентов.

Цель работы — исследование биологического действия ионов ^{12}C при тотальном об-

лучении мышей в зависимости от дозы и величины линейной передачи энергии (ЛПЭ) с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 2-месячных самцах аутбредных нелинейных мышей колонии SHK массой 31–35 г, которых разводили и содержали в условиях вивария ИТЭБ РАН (Пушино, Россия) [5]. Протокол эксперимента был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биологической безопасности и биоэтике. Эксперименты были проведены на 330 мышах.

Тотальное облучение мышей пучком ионов ^{12}C с энергией 450 МэВ/нуклон осуществлялось на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» НИЦ «Курчатовский институт» — ИФВЭ (Протвино) в диапазоне доз 0,1–1,5 Гр и в дозе 6,5 Гр в трех областях кривой Брэгга, характеризующей распределение частиц в зависимости от ЛПЭ: до пика (ЛПЭ ~15 кэВ/мкм), в пике Брэгга (ЛПЭ ~100 кэВ/мкм) и после пика (ЛПЭ ~5 кэВ/мкм). Параллельно мышам облучали такими же дозами рентгеновского излучения (РИ) на установке РУТ (ЛПЭ = 2 кэВ/мкм) в ЦКП «Источники излучения» (ИБК, Пушино). Для оценки генотоксического эффекта низких и средних доз ионов ^{12}C анализировали количество микроядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга мышей с помощью микроядерного теста. Для определения системного влияния на организм применяли критерий 30-суточной выживаемости.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При действии ионов ^{12}C в низких и средних дозах на уровень цитогенетических повреждений было обнаружено, что количество ПХЭ с МЯ после облучения в пике Брэгга в дозе 0,25 Гр резко увеличивается по сравнению с 0,1 Гр, также в диапазоне 0,5–0,8 Гр не наблюдали роста повреждений в зависимости от дозы. При облучении до пика Брэгга выход ПХЭ с МЯ не изменялся в области доз 0,5–1,0 Гр, а при облучении после пика значимых различий не было в области доз 0,1–0,3 Гр. Возможно, полученные закономерности связаны с гиперчувствительностью и индуцированной радиорезистентностью в области малых доз. Наличие аналогичных немишеннных эффектов было также показано при действии ионов ^{12}C с ЛПЭ = 27 кэВ/мкм в дозах <1 Гр на клетки СНО-K1 по уровню хромосомных aberrаций [1] и при изучении выживаемости клеток V79, облученных ионами ^{12}C с энергией 100 МэВ [2]. Выход ПХЭ с МЯ после облучения ионами ^{12}C в пике Брэгга статистически значимо отличался от выхода ПХЭ при РИ только в диапазоне доз 0,25–1,5 Гр. Статистически значимые отличия выхода ПХЭ с МЯ при облучении ионами ^{12}C до пика Брэгга относительно РИ наблюдались при дозе 0,5 Гр, а при облучении после пика Брэгга — в дозах 0,2 и 0,5 Гр. Величина ОБЭ, рассчитанная по значениям цитогенетических нарушений при равноэффективных дозах ионов ^{12}C и РИ, для пика Брэгга была максимальной 1,7 при дозе 0,2 Гр, а минимальной — 1,1 в дозе 1 Гр. Значения ОБЭ при облучении мышей до и после пика Брэгга незначительно изменялись в диапазоне малых и средних доз и в среднем составляли 0,9 и 0,8 соответственно.

При исследовании влияния ионов ^{12}C по критерию выживаемости при облучении мышей в дозе 6,5 Гр было обнаружено, что основная

гибель мышей, облученных в пике Брэгга, наблюдалась с 3 по 9 сут после облучения, в отличие от РИ, где животные начинали гибнуть с 10 сут. Несмотря на разное течение острой лучевой болезни, на 30 сут количество выживших мышей после обоих видов излучений не отличалось. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) погибших мышей после облучения ионами ^{12}C составила $7,6 \pm 2,0$ сут, а после РИ — $15,7 \pm 5,0$ сут. При облучении до пика Брэгга, где радиационные поражения обусловлены ионами ^{12}C с низкой ЛПЭ (~15 кэВ/мкм) и вторичными частицами, гибель животных в течение 30 сут была меньше, чем при действии РИ. СПЖ в этой группе равнялась 18 ± 5 сут и не отличалась от таковой у мышей, облученных РИ. При облучении мышей в области за пиком Брэгга, где спектр излучения представлен лишь вторичными частицами, наблюдалось отсутствие гибели животных, что свидетельствует о преобладании в спектре частиц с низкой ЛПЭ. На основе кривых выживаемости были вычислены значения ОБЭ, которые для ионов ^{12}C в пике Брэгга составили 1,6, а до пика — 0,8, что согласуется с данными других работ [4, 6].

Заключение

Таким образом, в результате исследования определены значения ОБЭ ионов ^{12}C при облучении мышей в зависимости от дозы и ЛПЭ с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости. При ЛПЭ частиц 100 кэВ/мкм величины ОБЭ, определенные с помощью обоих тестов, были в диапазоне от 1,1 до 1,7 и зависели от дозы облучения. ОБЭ ионов ^{12}C с ЛПЭ 15 кэВ/мкм, рассчитанная по двум тестам, была меньше 1. Значение ОБЭ ионов ^{12}C с ЛПЭ ~5 кэВ/мкм по МЯ-тесту равнялось 0,8, хотя в этой области почти отсутствуют ядра углерода и преобладают вторичные протоны, нейтроны и α -частицы. Показано, что, несмотря на различия в три раза ЛПЭ ионов ^{12}C до и после пика Брэгга, значения ОБЭ оказались близкими, т.е. в этом случае эффекты обусловлены не только ЛПЭ, но и спектром и энергией вторичных частиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Корякина Е.В. и др. Эффекты гиперчувствительности и индуцированной радиорезистентности в клетках CHO-K1 после воздействия гамма-излучения и ускоренных ионов углерода. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2021;30(4):156–167. [Koryakina E.V., et al. Effekty giperchuvstvitel'nosti i inducirovannoj radiorezistentnosti v kletkah CHO-K1 posle vozdeystviya gamma-izlucheniya i uskorennyh ionov ugleroda [Effects of hypersensitivity and induced radioresistance in CHO-K1 cells after exposure to gamma radiation and accelerated carbon ions]. *Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)*. 2021;30(4):156–167. (In Russian)].
2. Böhrnsen G., Weber K.J., Scholz M. Low dose hypersensitivity and induced resistance of V79 cells after charged particle irradiation using 100 MeV/u carbon ions. *Radiat Prot Dosimetry*. 2002;99(1–4):255–256. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006777.
3. Malouff T.D., Mahajan A., Krishnan S., Beltran C., Seneviratne D.S., Trifiletti D.M. Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology. *Front Oncol*. 2020;10:82. DOI: 10.3389/fonc.2020.00082.
4. Saager M., Glowa C., Peschke P., et al. Carbon ion irradiation of the rat spinal cord: dependence of the relative biological effectiveness on linear energy transfer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;90(1):63–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.008.
5. Smith J., van den Broek F., Martorell J., et al. Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: summary of the report of the FELASA working group on ethical evaluation of animal experiments. *Laboratory Animals*. 2007;41(2):143–160.
6. Suman S., Datta K., Trani D., Laiakis E.C., Strawn S.J., Fornace A.J. Jr. Relative biological effectiveness of ^{12}C and ^{28}Si radiation in C57BL/6J mice. *Radiat Environ Biophys*. 2012;51(3):303–309. DOI: 10.1007/s00411-012-0418-9.
7. Tinganelli W., Durante M. Carbon Ion Radiobiology. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3022. DOI: 10.3390/cancers12103022.
8. Yamada S., Takiyama H., Isozaki Y., et al. Carbon-ion Radiotherapy for Colorectal Cancer. *J. Anus Rectum Colon*. 2021;5(2):113–120. DOI: 10.23922/jarc.2020-082.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белякова Татьяна Анатольевна*, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук, ФГБУ «Институт физики высоких энергий имени А.А. Логанова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Розанова Ольга Митрофановна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Смирнова Елена Николаевна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Стрельникова Наталия Сергеевна, Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева» РАН;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Tatiana A. Belyakova*, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov of the National Research Centre “Kurchatov Institute”;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Olga M. Rozanova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Elena N. Smirnova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Nataliia S. Strelnikova, Branch “Physical Technical Center”, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author