

УДК 577.3

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА С ЭНЕРГИЕЙ 450 МэВ/НУКЛОН В УСКОРИТЕЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ У-70 ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ МЫШЕЙ

© 2019 г. С.И. Заичкина*, О.М. Розанова*, Е.Н. Смирнова*, А.Р. Дюкина*, Т.А. Белякова**, Н.С. Стрельникова**, С.С. Сорокина*, В.А. Пикалов***

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290, Пущино Московской области, Институтская ул., 3

**Физико-технический центр Физического института им. П.Н. Лебедева РАН,
142281, Протвино Московской области, Академический проезд, 2

***Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова (НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ),
142281, Протвино Московской области, пл. Науки, 1

E-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Поступила в редакцию 16.07.2019 г.

После доработки 16.07.2019 г.

Принята к публикации 02.08.2019 г.

Определены коэффициенты относительной биологической эффективности пучка ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон при облучении мышей в дозе 6,5 Гр в разных областях кривой Брэгга по тесту 30-суточной выживаемости, динамике гибели и средней продолжительности жизни погибших мышей в сравнении с воздействием рентгеновского излучения. Интегральные значения коэффициентов относительной биологической эффективности ионов углерода при облучении до пика Брэгга составили 0,8, в расширенном пике Брэгга – 1,5, после пика Брэгга – 0,7. Величина относительной биологической эффективности в модифицированном пике Брэгга, вычисленная по соотношению доз, приводящих к 50%-й гибели животных, составила 2,9. Изменение ширины модифицированного пика Брэгга не влияло на гибель животных.

Ключевые слова: ускоренные ионы углерода, относительная биологическая эффективность, выживаемость, мыши.

DOI: 10.1134/S0006302919060206

В последние десятилетия выдвинут ряд важных практических задач, для решения которых необходимо изучение механизмов биологического действия тяжелых ионов высоких энергий на организм, что обусловлено двумя причинами: использованием их в радиотерапии злокачественных опухолей и радиационной защитой экипажа при длительных космических полетах [1,2]. В обоих случаях речь идет о частицах с энергией >100 МэВ/нуклон. Основным свойством действия этих частиц является наличие пика Брэгга, который характеризуется максимальным выделением энергии в конце пробега при остановке частицы. Это уникальное качество ускоренных тяжелых ионов позволяет с высокой точностью выгружать дозу в заданном объеме, эффективно подавлять рост опухолей, находящихся глубоко в организме или в непосредственной близости от

органов, чувствительных к облучению, при минимизации нагрузки на окружающие здоровые ткани [3]. В связи с активным развитием в мире центров ядерной медицины, в том числе и в нашей стране, разрабатываются новые терапевтические установки для ионной терапии, одна из которых находится в НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ (Протвино).

Для биологической характеристики источника ускоренных ионов углерода, необходимой для расчетов максимально эффективных и переносимых доз радиотерапии, а также моделирования риска радиационных последствий при межпланетных космических полетах, требуется определение коэффициентов относительной биологической эффективности (ОБЭ). Исследований по действию тяжелых частиц на биологические объекты к настоящему времени накопилось достаточно [4–6]. Основной проблемой в этих исследованиях, которую отмечают все авторы, является то, что величина ОБЭ зависит от многих

Сокращения: ОБЭ – относительная биологическая эффективность, ЛПЭ – линейная потеря энергии.

факторов: с одной стороны, биологических параметров – вида, пола, возраста животного; линии культивируемых клеток млекопитающих, которые исследуются чаще всего; метода регистрации повреждений, концентрации кислорода в тканях, стадии клеточного цикла, условий культивирования *in vitro* и метаболизма *in vivo*, а с другой стороны – физико-технических характеристик облучения: способа доставки и расчета дозы, дозы за фракцию, величины линейной потери энергии (ЛПЭ) частиц, состава и однородности пучка ионов и вторичного излучения [7]. В связи с этим имеющиеся результаты дают недостаточное представление о том, какие факторы будут играть ключевую роль в развитии направленных биологических эффектов, особенно при облучении целых организмов. В то время как исследования на клеточных линиях незаменимы для поиска молекулярных механизмов эффектов, первостепенное значение имеет систематизация имеющихся знаний и получение достоверных представлений в экспериментах на животных, которые могут служить целям практического использования в клиниках. Кроме уникального распределения энергии в веществе, которым характеризуется действие ионов углерода, они обладают повышенными значениями ОБЭ в пике Брэгга в диапазоне 1,2–5,0 по сравнению с рентгеновским и гамма-излучениями [8,9]. Это, с одной стороны, увеличивает вероятность контроля над ростом опухоли, но с другой – может вести к осложнениям в нормальных тканях, окружающих опухоль или находящихся внутри планируемого объема облучения, так как многие солидные опухоли содержат нетрансформированные ткани (стромальные структуры, васкулярные элементы). В отдаленные сроки от месяца до года после облучения повреждения клеток нормальных тканей характеризуются индукцией и модуляцией молекулярных сигнальных путей, приводящих к истощению тканеспецифичных стволовых клеток и васкулярным повреждениям, что может привести к фиброзам и дисфункции органов [10]. Лишь несколько исследований по определению ОБЭ ионов углерода на клеточных линиях *in vitro* и моделях, приближенных к условиям облучения *in vivo*, были проведены для предсказания отдаленных последствий действия ионов углерода на ткани с различной чувствительностью, и в ограниченном количестве работ при облучении *in vivo*, в основном кожи или спинного мозга, регистрировались реакции нормальных тканей [4]. При этом коэффициенты ОБЭ рассчитывались на основе различных математических моделей. В большинстве исследований использовались однократные дозы облучения, равные или сопоставимые с теми, которые используются при традиционной фракционированной фотонной терапии [11]. Среди исследователей все большее распро-

странение приобретает точка зрения, что перспектива развития ионной терапии связана с технологией гипофракционирования, предполагающей кардинальное увеличение дозы за фракцию, что повысит эффективность лечения. При использовании ионов углерода в клинических условиях для лечения определенных видов опухолей в настоящее время получены положительные результаты при радиотерапии рака простаты, печени и легких [12,13]. До сих пор остается нерешенным вопрос не только корреляции исследований *in vitro* и клинических данных, но и результатов, полученных в разных центрах ионной терапии, поскольку продемонстрирована большая зависимость для различных дозовых уровней и конфигурации полей.

В ряде работ показан также большой разброс коэффициентов ОБЭ для культивируемых опухолевых клеток, что затрудняет планирование дозы для ионной терапии опухолей разной этиологии и локализации [14]. Даже среди нескольких клеточных линий одного вида карциномы печени человека при облучении в диапазоне 0,5–3,0 Гр по тесту 10%-й выживаемости значения ОБЭ изменялись от 2,1 до 3,3. При этом какие-либо различия между фотонами и ионами углерода по влиянию на клеточный цикл и апоптоз не были выявлены, что предполагает индукцию других сигнальных путей реализации повреждений при действии ионов углерода [15].

В настоящее время на базе НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ (г. Протвино, Московская область) создана и интенсивно используется для радиобиологических исследований установка «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» с выведенным пучком ускоренных ионов углерода с максимальной энергией 450 МэВ/нуклон. Целью данной работы является определение коэффициента ОБЭ пучка ионов углерода при облучении мышей в дозе 6,5 Гр в разных областях кривой Брэгга по тесту 30-суточной выживаемости, динамике гибели и средней продолжительности жизни погибших мышей относительно рентгеновского излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на двухмесячных самцах белых беспородных мышей линии SHK массой 26–34 г. Животные разведены и содержались в клетках по 15 особей в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН согласно всем нормативным актам, принятым для подобных учреждений. План экспериментов по теме «Исследование закономерностей биологического действия ускоренных ионов углерода на ускорителе У-70 ГИЦ ИФВЭ (г. Протвино)» был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биологической безопасности и биоэтике (приказ № 18 от 23.03.2017, Протокол

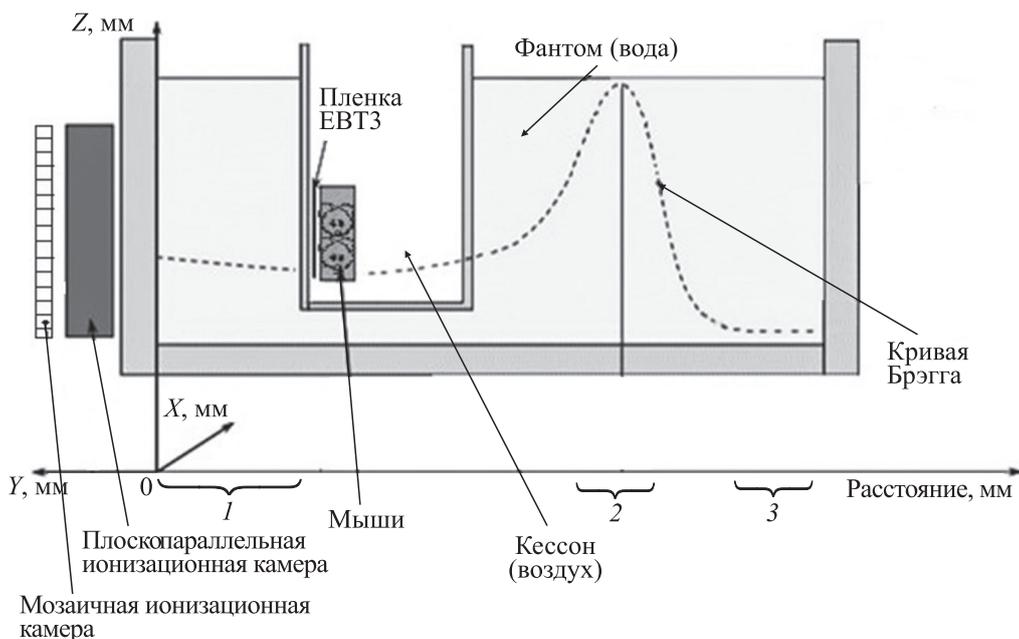


Рис. 1. Схема расположения дозиметрических приборов и объектов при облучении ионами углерода в разных областях относительно пика Брэгга (1 — до пика, 2 — в пике, 3 — после пика).

№ 4 от 5 апреля 2018 г.), и все процедуры были проведены согласно нормативно-правовым актам о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [16].

Для определения 30-суточной выживаемости использовали 120 мышей, которые были разделены на группы по 15 животных. Перед облучением мышей наркотизировали смесью ксилазин—золетил (Interchemie Werken, BV, Нидерланды, Virbac Sante Animale, Франция). Медикаментозная иммобилизация была необходима для корректной локализации объектов при облучении в водном фантоме. Мыши в группе положительного контроля при облучении рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр также были наркотизированы.

Мышей облучали моноэнергетическим пучком ядер углерода в дозе 6,5 Гр в трех основных областях кривой Брэгга — до пика, в пике и после пика — на установке У-70 перпендикулярно направлению пучка. Энергия пучка на выходе ускорителя составляла 450 МэВ/нуклон. На экспериментальную установку выводили до $1,0 \cdot 10^9$ ядер углерода в режиме медленного вывода с циклом 8 с и длительностью вывода — 0,6 с. Мощность дозы составляла до пика — 0,8 Гр/мин, в пике — 1,6 Гр/мин, после пика — 0,3 Гр/мин.

Дозиметрические измерения и облучение мышей выполняли в водном фантоме (имитация тела человека), который представляет собой поликарбонатный контейнер. Внутри водного фантома с помощью трехкоординатной системы пе-

ремещали воздушную камеру (кессон) с точностью позиционирования 0,1 мм. Специальный контейнер с мышью размерами $70 \times 25 \times 70$ мм располагали у передней стенки кессона (рис. 1).

Равномерное поле облучения в поперечном направлении формировали электромеханическим вобблером на постоянных дипольных магнитах [17], после которого размер однородного дозового поля облучения на входе в водный фантом составлял круг диаметром 60 мм с однородностью не менее 95%. Для контроля равномерности поля во время облучения использовали мозаичную плоскопараллельную ионизационную камеру. Кривую Брэгга измеряли с помощью клинического дозиметра ДКС-АТ5350/1 с ионизационной камерой ТМ-30010-1 (фирма РТW, Нидерланды). При измерении камера была установлена по оси пучка в кессоне и передвигалась системой перемещения вдоль оси Y (рис. 1). Контроль дозы при облучении объектов проводили с помощью плоскопараллельной ионизационной камеры, через которую проходил весь пучок ядер углерода. Дозиметрическое сопровождение облучения проводили по показаниям монитора и термолюминесцентных дозиметров типа ММТ. Профили пучка и равномерность поперечного облучения контролировали с помощью радиохромной пленки ЕВТ-3 (CafChromic, США). Было проведено три сеанса облучения в 2016–2018 гг.

Для обеспечения более равномерного распределения дозы по объему мышей облучение проводили в пике Брэгга, модифицированном гребенчатыми фильтрами, так называемом расширенном пике Брэгга. В первых двух сеансах

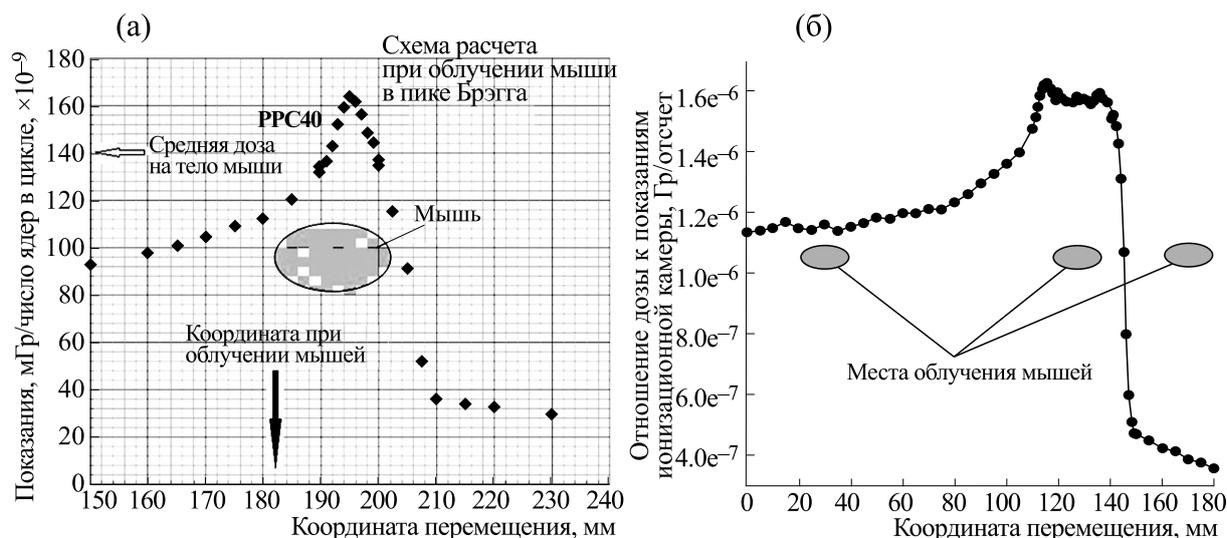


Рис. 2. Позиционирование мышей при облучении в разных областях кривой Брэгга: (а) – сеансы № 1 и № 2, ширина пика 10 мм; (б) – сеанс № 3, ширина пика 30 мм.

использовали гребенчатый фильтр из полистирола [18], который расширял зону максимального выделения энергии ионами до 10 мм. Контейнер с животными размещали таким образом, чтобы начало спада пика приходилось на заднюю стенку контейнера, и дозу на тело мыши определяли как среднюю величину по глубине контейнера. Так как при такой глубине облучения доза по телу мыши была распределена недостаточно равномерно, то в третьем сеансе использовали новый гребенчатый фильтр из алюминия, который расширял пик Брэгга до 30 мм. Фильтры были установлены после электромеханического воблера на расстоянии 3 м от водного фантома.

Оценка ЛПЭ ионов углерода во всех трех сеансах была сделана расчетным методом и составляла в месте облучения до пика Брэгга – 15 кэВ/мкм, после пика – 5 кэВ/мкм, в модифицированном пике Брэгга в первом и втором сеансе – 100 кэВ/мкм, а в третьем – 39 кэВ/мкм.

На рис. 2 показаны энергетические характеристики пучка ионов углерода в зависимости от расположения контейнера с мышами при облучении в пике Брэгга разной модификации и в разных областях кривой Брэгга.

Для вычисления коэффициента ОБЭ контрольная группа мышей была облучена в дозе 6,5 Гр рентгеновским излучением на установке РУМ при напряжении 200 кВ и линейной передаче энергии 2 кэВ/мкм при средней мощности дозы 1 Гр/мин (ЦКП «Источники излучения» ИБК, Пушино).

Затем в течение 30-ти суток после радиационного воздействия ежедневно учитывали число павших животных, а также мышей взвешивали два раза в неделю. По итогам наблюдения оцени-

вали 30-суточную выживаемость, динамику гибели и среднюю продолжительность жизни погибших от облучения мышей.

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Вероятность ошибки $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 3 представлены кривые выживаемости мышей, облученных в дозе 6,5 Гр в модифицированном пике Брэгга ионами углерода во время трех сеансов работы ускорителя У-70 с временным интервалом от 6 до 12 месяцев. Как видно из результатов, достоверные различия в динамике выживаемости мышей после облучения в разных модификациях пика Брэгга в экспериментах обнаружены не были. Средняя продолжительность жизни погибших при облучении ионами углерода мышей составила $7,6 \pm 2$ сут, а при рентгеновском облучении – 15,7 сут. Гибель животных началась в первую неделю после облучения, что может быть обусловлено развитием желудочно-кишечного синдрома, по сравнению с рентгеновским излучением, после которого гибель происходила на восьмые-двенадцатые сутки, что, вероятно, связано с костномозговым синдромом. Основным отличием при облучении в модифицированном пике Брэгга во время сеанса № 3 было увеличение ширины пика до 30 мм, что позволило полностью покрыть дозой тело мыши, в отличие от

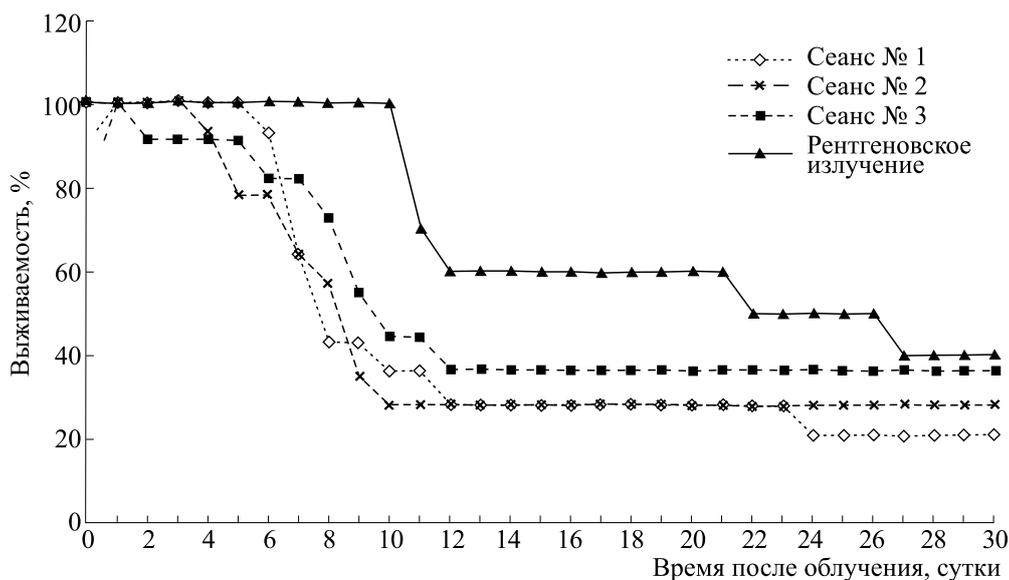


Рис. 3. Динамика гибели мышей после тотального облучения ионами углерода в пике Брэгга за три сеанса и рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр.

условий сеансов № 1 и № 2, при которых ширина пика Брэгга была 10 мм, и большая часть дозы распределялась в области спинного мозга животного. Существенно отличались также значения ЛПЭ частиц: в первом и втором сеансе она составляла 100 кэВ/мкм, а в третьем — 39 кэВ/мкм. Таким образом, было выявлено, что увеличение ширины модифицированного пика Брэгга в три раза не влияет на выживаемость мышей после облучения в дозе 6,5 Гр, что свидетельствует о критической роли облучения спинного мозга в развитии событий, приводящих к гибели животных. Существенное отличие в значении ЛПЭ частиц в пике Брэгга разных сеансов также не повлияло на гибель мышей.

На рис. 4 показана динамика гибели мышей, облученных в дозе 6,5 Гр до пика Брэгга. Данное положение на кривой Брэгга характеризуется облучением всего тела мыши ядрами углерода «на прострел» и имитирует условия облучения тканей, расположенных до опухоли, а также моделирует действие галактического космического излучения на организм. Как видно из данных, гибель животных была значительно меньше, чем при действии рентгеновского излучения, и началась позднее: для рентгена на десятые, а для углерода — на пятнадцатые сутки. Достоверные различия по критерию 30-дневной выживаемости результатов двух сеансов (№ 1 и № 3) выявлены не были, что свидетельствует о стабильности формирования пучка ионов углерода и выгрузки дозы в заданном объеме, а также корректной дозиметрии.

На рис. 5 показана динамика гибели мышей после облучения ионами углерода после пика

Брэгга в дозе 6,5 Гр. Данное положение на кривой Брэгга имитирует облучение тканей, находящихся за опухолью, и отличается от первых двух областей составом и энергией вторичного излучения: после пика Брэгга полностью отсутствуют ядра углерода. В пучке остаются только вторичные протоны с энергией 20–240 МэВ, нейтроны с энергией 1–300 МэВ и альфа частицы с энергией 5–60 МэВ/нуклон. Средняя ЛПЭ частиц после пика составляет 5 кэВ/мкм. Как видно из результатов двух сеансов (№ 1 и № 3), облучение после пика Брэгга в дозе 6,5 Гр, в отличие от рентгеновского излучения, не вызывало в течение 30 суток гибель животных. Интересно, что в работе [19] при облучении культуры клеток мышинной меланомы В-16 после пика Брэгга на этой же установке авторы наблюдали значительную гибель клеток.

Использование в нашей работе достаточно сложного экспериментального теста *in vivo*, который имеет ряд ограничений по повторению и зависит от множества факторов, показало хорошую воспроизводимость результатов, что позволило суммировать нам данные трех независимых сеансов облучения ионами углерода на ускорителе У-70 (рис. 6). На основе обобщенных результатов мы вычислили значения коэффициентов ОБЭ при облучении мышей в разных участках кривой Брэгга по интегральному показателю — площади под кривыми выживаемости животных в течение 30 суток: до пика Брэгга — 0,8, в пике — 1,5, после пика — 0,7 (табл. 1). Эти значения отражают имеющиеся представления о действии ускоренных ионов углерода на живые объекты в зависимости от ЛПЭ [1,2]. При облучении до и после пика

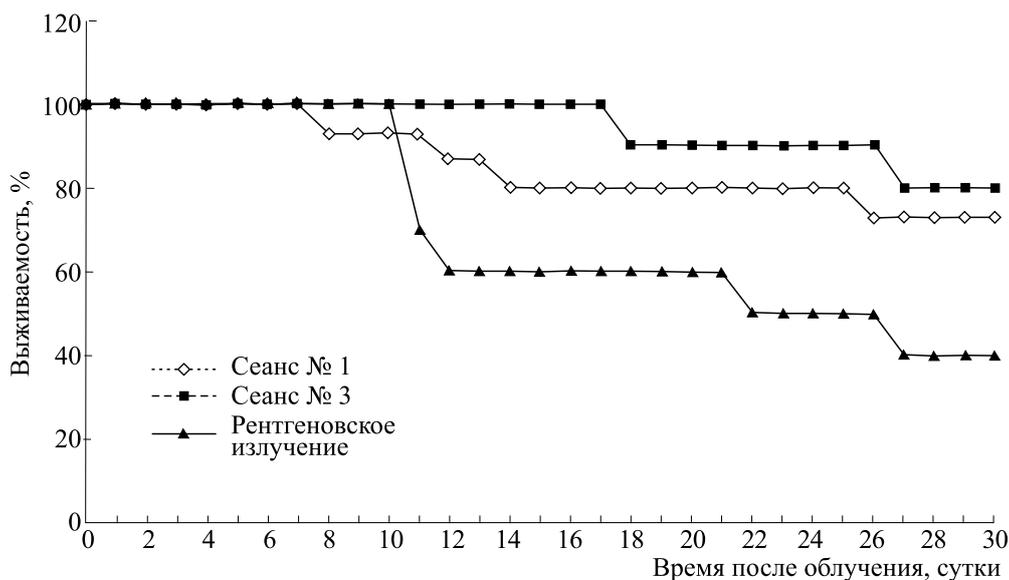


Рис. 4. Динамика гибели мышей после тотального облучения ионами углерода до пика Брэгга (сеанс № 1, сеанс № 3) и рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр.

Брэгга значения ОБЭ значительно ниже, чем в пике. Несмотря на различия ЛПЭ частиц до и после пика Брэгга в три раза, значения ОБЭ оказались близкими, то есть ЛПЭ в данном случае не может являться единственным фактором, влияющим на величину ОБЭ, здесь важен спектр образующихся вторичных частиц и их энергии [20]. Кроме этого, были вычислены значения ОБЭ по соотношению доз для разных уровней выживаемости мышей (табл. 2), которые изменялись при облучении в пике Брэгга от 1,6 до 2,9, а при облу-

чении до пика — от 0,4 до 0,8. Эти данные демонстрируют, насколько существенны различия в биологических реакциях при действии ионов углерода и рентгеновского излучения на разных этапах развития эффекта, что важно учитывать при сравнении значений ОБЭ. Ранее на этом же углеродном пучке У-70 с энергией 455 МэВ/нуклон при исследовании клоногенной активности клеток меланомы мыши В-16 после облучения было определено ОБЭ по уровню 10%-й выживаемости клеток относительно гамма-излучения:

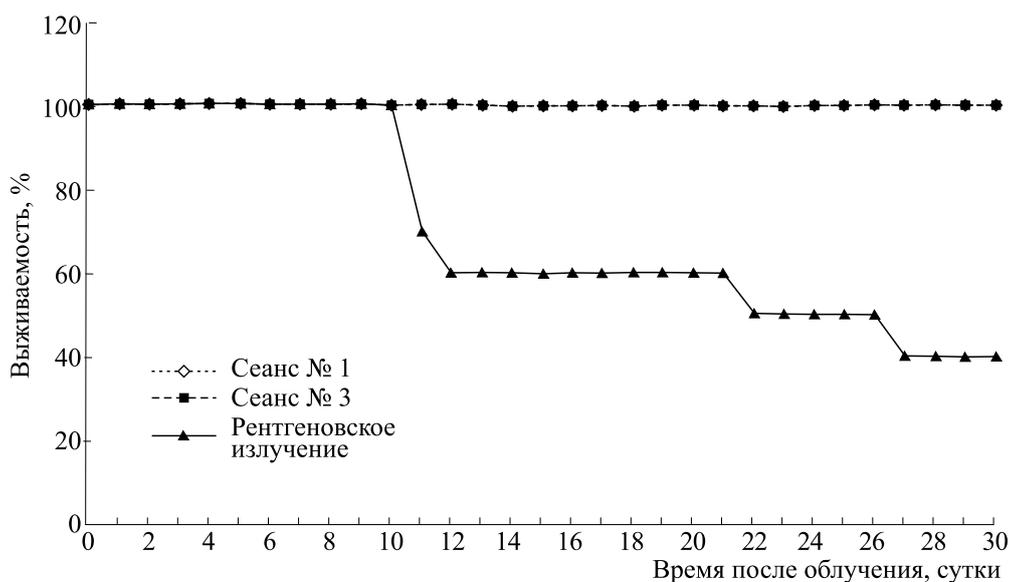


Рис. 5. Динамика гибели мышей после тотального облучения ионами углерода после пика Брэгга (сеанс № 1, сеанс № 3) и рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр.

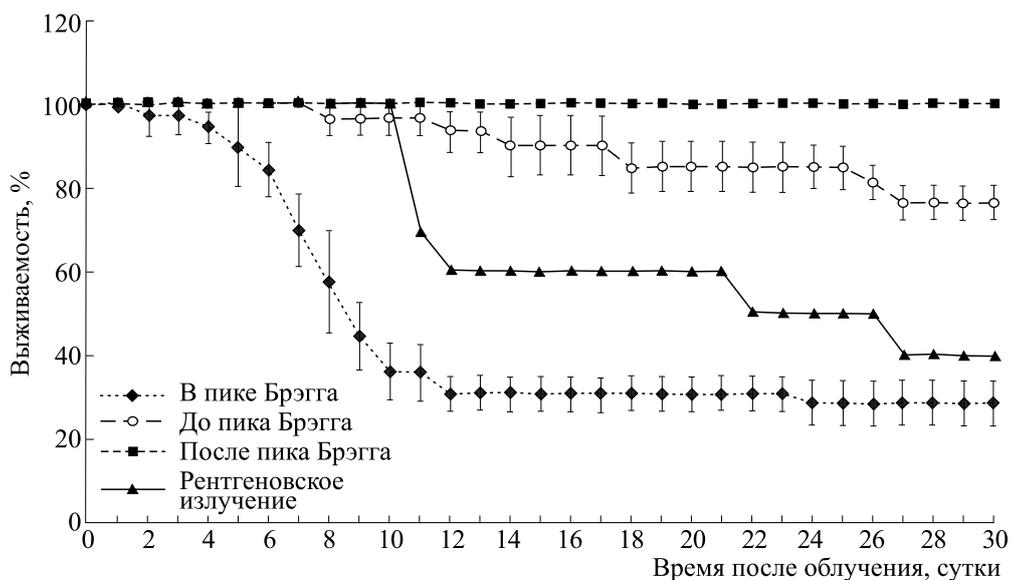


Рис. 6. Динамика гибели мышей после тотального облучения ионами углерода: до пика Брэгга, в пике Брэгга, после пика Брэгга и рентгеновского облучения в дозе 6,5 ГрГр.

при облучении до пика Брэгга – 1,7, в немодифицированном пике Брэгга – 4,5 или 2,7 в отдельных экспериментах [19,20], а после пика – 2,4. По результатам оценки объемов солидной саркомы М-1 у крыс в течение 25 суток после локального облучения в немодифицированном пике Брэгга в дозах 10–12 Гр значение коэффициента ОБЭ находилось в пределах 2,5–3,5 в зависимости от размера опухоли на момент облучения [20]. Полученные нами результаты при облучении животных подтверждают, насколько значение ОБЭ зависит от объекта, дозы, модификации пика Брэгга, критериев регистрации повреждений, а также контрольного облучения, относительно которого высчитывается коэффициент.

Таким образом, при изучении выживаемости мышей нами были определены коэффициенты ОБЭ ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон по отношению к воздействию рентгеновского излучения: при облучении до пика Брэгга – 0,8, в

пике Брэгга – 1,5, после пика Брэгга – 0,7. При этом величина ОБЭ в пике Брэгга, вычисленная по соотношению доз, приводящих к 50%-й гибели животных, составила 2,9. Значения ОБЭ ионов углерода, рассчитанные при облучении в пике Брэгга, не зависели от ширины пика. Определение коэффициентов ОБЭ ионов углерода в разных областях кривой Брэгга при тотальном облучении млекопитающих, которые образуют мишень большого объема и сложности, является, на наш взгляд, необходимым этапом для дальнейшей адаптации исследуемого пучка ионов для терапевтических целей и экстраполяции экспериментальных данных при оценке радиационного риска космических экипажей от галактического излучения. Полученные результаты будут также

Таблица 2. Значение ОБЭ пучка ионов углерода до и в пике Брэгга для разных уровней выживаемости животных

До пика Брэгга		В пике Брэгга	
Выживаемость, %	ОБЭ	Выживаемость, %	ОБЭ
90	0,73	70	1,57
85	0,58	60	2,63
76	0,40	50	2,90
		40	2,84
Среднее	$0,5 \pm 0,2$		$2,26 \pm 0,5$

Таблица 1. Значения ОБЭ пучка ионов углерода при облучении в разных областях кривой Брэгга

Тип излучения	Площадь под кривой, усл.ед.	ОБЭ по площади под кривой
Ионы углерода до пика	271	0,8
Ионы углерода в пике	141	1,5
Ионы углерода после пика	30	0,7
Рентгеновское излучение	211	–

способствовать дальнейшему развитию физико-дозиметрических и радиобиологических исследований на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных при выполнении работы были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Г. Даренская, Л. Б. Кознова, И. Г. Акоев, Г. Ф. Невская, *Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения* (Атомиздат, М., 1968).
2. И. А. Гулидов, Радиационная онкология и ядерная медицина **1**, 34 (2013).
3. Е. В. Хмелевский, Радиационная онкология и ядерная медицина **1**, 28 (2013).
4. С. Р. Karger and P. Peschke, Phys. Med. Biol. **63** (1), 01TR02 (2018).
5. М. Durante, Br. J. Radiol. **87** (1035), 20130626 (2014).
6. С. Р. Karger, P. Peschke, M. Scholz, et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **86**, 450 (2013).
7. H. Tsujii, T. Kamada, T. Shirai et al., *Carbon-Ion Radiotherapy Principles, Practices, and Treatment Planning* (Springer, Japan, 2014).
8. B. S. Sorensen, M. R. Horsman, J. Alsner, et al., Acta Oncologica **54**, 1623 (2015).
9. S. Koike, K. Ando, C. Oohira et al., J. Radiat. Res. **43**, 247 (2002).
10. Z. Wu, X.U. Wang, R. Yang, et al., Exp. Ther. Med. **5**, 771 (2013).
11. C. Bao, Y. Sun, Y. Dong, Transl. Cancer Res. **7**, 1, 170 (2018).
12. Y. Demizu, O. Fujii, H. Iwata and N. Fuwa, BioMed Res. Int., 727962 (2014).
13. J. M. Michalski, T. M. Pisansky, C. A. F. Lawton and L. Potters, Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition), 1038-1095.e18 (2016).
14. T. Friedrich, U. Scholz, T. Elsassner et al., J. Radiat. Res. **54**, 494 (2013).
15. D. Habermehl, K. Iliric, S. Dehne et al., PLoS ONE **9** (12), e113591 (2014).
16. Директива 2010/63/еу. Rus-LASA (СПб., 2012).
17. Ю. М. Антипов, Г. И. Бритвич, С.В. Иванов и др., Приборы и техника эксперимента **4**, 107 (2015).
18. А. Н. Соловьев, А. Е. Чернуха, М. В. Трошина и др., Мед. физика **4**, 47 (2016).
19. Е. Е. Бекетов, Е. В. Исаева, М. В. Трошина и др., Радиационная биология. Радиоэкология **57** (5), 462 (2017).
20. С. Е. Ульяненко, А. А. Лычагин, С. Н. Корякин и др., Мед. физика **1**, 29 (2016).

Evaluation of Biological Efficacy of Accelerated Carbon Ions with an Energy of 450 MeV/n on the U-70 Accelerator Using the Mouse Survival Criteria

S.I. Zaichkina*, O.M. Rozanova*, H.N. Smirnova*, A.R. Dyukina*, T.A. Belyakova**, N.S. Strelnikova**, S.S. Sorokina*, and V.A. Pikalov***

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia

**Physico-Technical Centre, Lebedev Physical Institute of Russian Academy of Sciences, Academicheskij proezd 2, Protvino, Moscow region, 142281 Russia

***Institute of High Energy Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", pl. Nauki 1, Protvino, Moscow region, 142281 Russia

Upon irradiation of mice with a dose of 6.5 Gy in different regions of the Bragg peak, the relative biological efficiency coefficients of carbon ion with an energy of 450 MeV/nucleon were determined using the 30-day survival test, death dynamics and average life period of the dead mice in comparison with X-ray radiation. The integral values of the relative biological efficiency coefficients of carbon ions during irradiation to the Bragg peak were 0.8, in the spread-out Bragg peak – 1.5, and after the Bragg peak – 0.7. The relative biological efficiency value in the modified Bragg peak, calculated from the dose ratio leading to 50% of animal deaths, was 2.9. Changing the width of the modified Bragg peak did not affect the level of animal death.

Keywords: accelerated carbon ions, relative biological efficiency, survival, mice