

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт Теоретической и Экспериментальной Физики»
Национального исследовательского центра
«Курчатовский Институт»

На правах рукописи

Марков Николай Владимирович

ДОЗИМЕТРИЯ ИМПУЛЬСНЫХ ПУЧКОВ
ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ ДЛЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ НА УСКОРИТЕЛЬНОМ
КОМПЛЕКСЕ ИТЭФ–ТВН

Специальность 01.04.01 – Приборы и методы
экспериментальной физики

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико – математических наук

Москва 2014 г.

УДК 539.1.074

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт Теоретической и Экспериментальной Физики» Национального исследовательского центра «Курчатовский Институт», г. Москва

Научный руководитель – Голубев Александр Александрович, доктор физико – математических наук, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «ГНЦ РФ – ИТЭФ» НИЦ «Курчатовский Институт», г. Москва

Официальные оппоненты – Акулиничев Сергей Всеволодович, доктор физико – математических наук, заведующий лабораторией медицинской физики, ИЯИ РАН, г.Троицк

Тимошенко Геннадий Николаевич, доктор физико – математических наук, профессор, заместитель директора по научной работе лаборатории радиационной биологии, ОИЯИ, г. Дубна

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск

Защита состоится «28» октября 2014 г. в 11 час.00 мин. на заседании диссертационного совета Д.201.002.01 при ФГБУ «ГНЦ РФ – ИТЭФ» НИЦ «Курчатовский Институт» по адресу: 117218 Москва, Б. Черёмушкинская 25, ФГБУ «ГНЦ РФ – ИТЭФ» НИЦ «Курчатовский Институт», конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ РФ – ИТЭФ» НИЦ «Курчатовский Институт».

Автореферат разослан «26» сентября 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.201.002.01,
кандидат физико – математических наук

В. В. Васильев

Общая характеристика работы

Актуальность темы диссертации. На протяжении последних нескольких десятилетий на фоне постоянного усовершенствования технологий фотонной лучевой терапии всё более активно развивается направление дистанционной лучевой терапии, основанное на использовании пучков протонов и тяжёлых ионов. Как и в случае усовершенствования технологий фотонной лучевой терапии, развитие данного направления обусловлено необходимостью увеличения точности и уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани, а также поиском путей расширения терапевтического интервала.

Помимо медицинского применения, в последнее время наблюдается тенденция расширения сферы использования результатов исследований воздействия пучков тяжёлых заряженных частиц на живые системы. Одним из примеров такого использования является космическая радиобиология, изучающая воздействие космического излучения на различные живые системы в условиях космического пространства. Вследствие сложности постановки экспериментов и их высокой стоимости, проведение таких исследований в условиях космического пространства в настоящее время выглядит достаточно затруднительным. Альтернативным способом получения новой информации для моделирования биологического действия космического излучения и разработки мер радиационной безопасности экипажей космических кораблей является использование ускорителей высоких энергий, способных ускорять различные типы заряженных частиц в широком диапазоне энергий.

С запуском в 2003 году в Институте теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ, Москва) тяжёлоионного ускорительно – накопитель-

ного комплекса – Тераваттного накопителя (проект ИТЭФ – ТВН), предназначенного для проведения исследований в области фундаментальной релятивистской ядерной физики и физики высокой плотности энергии в веществе [1], появилась возможность проводить экспериментальные исследования биологического воздействия протонов и тяжёлых ионов в широком диапазоне энергий.

Здесь следует также отметить, что в радиобиологических исследованиях, проводимых на ускорительном комплексе ИТЭФ – ТВН, из-за особенностей быстрого вывода пучка из синхротрона [1] возможно использование только ионных импульсов длительностью ~ 1 мкс. Как следствие, величина дозы в импульсе может достигать от нескольких десятков миллигрей до нескольких грей в зависимости от плотности потока частиц. Данное обстоятельство не позволяет использовать для измерения поглощённой дозы коммерчески доступные на данный момент приборы, рассчитанные на работу в условиях медленного вывода.

Необходимость обеспечения проводимых на базе ускорительного комплекса ИТЭФ – ТВН радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжёлых ионов, надёжной и точной дозиметрической системой, является принципиальным основанием актуальности данной работы.

Цель работы. Основная цель работы заключается в разработке и реализации различных, в том числе и биологических, методов дозиметрии пучков тяжёлых ионов с длительностью импульса ~ 1 мкс, позволяющих определять величину поглощённой дозы в импульсе в диапазоне от нескольких десятков миллигрей до десятков грей с точностью не хуже 5 %.

Научная новизна работы выражается в следующем:

1. Создана уникальная экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжёлых ионов

ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН.

2. Разработана оригинальная методика определения величины поглощённой дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжёлых ионов, основанная на измерении величины тока и энергии ионов в пучке. С использованием разработанной методики исследовано распределение поглощённой дозы в воде для моноэнергетического пучка ионов углерода ^{12}C с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. и длительностью импульса ~ 1 мкс.
3. Проведено систематическое исследование дозиметрических свойств радиохромных плёнок GafChromic MD-V2-55 при облучении фотонами с энергией 6 МэВ и ионами углерода ^{12}C . Получены зависимости, характеризующие изменение оптической плотности потемнения данного типа плёнок от величины поглощённой дозы при различных значениях энерговыделения ионов.
4. Впервые проведены исследования по определению биологической эффективности воздействия импульсных пучков ионов углерода ^{12}C на основе экспериментальных данных об индукции хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека.

Практическая ценность работы. Проводимые исследования направлены в первую очередь на развитие и усовершенствование в России технологий ионной лучевой терапии. При этом импульсный характер пучка представляет практический интерес с точки зрения терапии опухолей, изменяющих своё положение в процессе облучения за счет дыхания, что позволяет упростить процедуру синхронизации работы системы вывода пучка с дыханием пациента. Помимо медицинского применения, проводимые исследования также представляют интерес для исследователей, работающих в области космической радиобиологии.

Общая методика исследований. Для определения величины поглощённой дозы был использован подход, основанный на измерении таких параметров ионного пучка, как ток пучка и энергия частиц. Для измерения количества частиц в импульсе в качестве основного мониторингового детектора использовался быстрый токовый трансформатор. Для измерения пространственного распределения удельных энергетических потерь ионов в водном фантоме использовался полупроводниковый кремниевый детектор. По положению пика Брэгга кривой энерговыведения ионов в воде, измеренному экспериментально, с использованием программного пакета SRIM (The Stopping and Range of Ions in Matter) методом Монте – Карло проводился расчёт энергии ионов. Построение изодозных кривых в плоскости, перпендикулярной оси пучка, осуществлялось с использованием радиохромных плёнок. Для оцифровки радиохромных плёнок применялся планшетный сканер, работающий в режиме на просвет. В качестве биологического метода дозиметрии использовался метафазный анализ хромосомных aberrации в лимфоцитах периферической крови человека.

Положения, выносимые на защиту.

1. Уникальная экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжёлых ионов, созданная на базе канала быстрого вывода пучка ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН.
2. Оригинальная методика определения величины поглощённой дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжёлых ионов, основанная на измерении величины тока и энергии ионов в пучке. Показано, что использование методики обеспечивает точность определения поглощённой дозы не хуже 5 %.
3. Результаты исследования дозиметрических свойств радиохромных плё-

нок GafChromic MD-V2-55 при облучении фотонами с энергией 6 МэВ и ионами углерода ^{12}C :

- Зависимость изменения оптических свойств данного типа плёнок от величины поглощённой дозы фотонного излучения;
- Нелинейный характер зависимости коэффициента относительной эффективности данного типа плёнок от величины энерговыделения ионов;
- На основании полученных данных разработана методика определения величины поглощённой дозы по измеренному значению изменения оптической плотности плёнки;
- Показана возможность использования данного типа РХП для контроля однородности дозных полей, а также для определения поперечных размеров поля пучка в процессе облучения.

4. Экспериментальные данные по индукции хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека при облучении импульсным пучком ионов углерода с значением линейной передачи энергии (ЛПЭ) 16 кэВ/мкм. Определено значение ОБЭ ионов углерода на уровне 1 aberrации/клетку по сравнению с рентгеновским и γ – излучением, равное 1.53 ± 0.11 и 1.77 ± 0.13 соответственно.

Личный вклад автора. Диссертант внес существенный вклад в разработку и создание уникальной экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжёлых ионов на ускорителе ИТЭФ-ТВН, включая разработку и наладку работы системы формирования дозных полей. В процессе выполнения работы он принимал самое непосредственное участие в:

- разработке и создании системы дозиметрии импульсных пучков тяжёлых ионов, а также в проведении экспериментальных исследований по

измерению параметров пучка;

- проведении исследований дозиметрических свойств радиохромных плёнок GafChromic MD-V2-55 при облучении фотонами и ионами углерода;
- разработке алгоритмов обработки результатов экспериментальных исследований;
- проведении облучения биологических мишеней и анализе экспериментальных данных радиобиологических исследований на ускорителе ИТЭФ-ТВН.

Апробация результатов. Материалы, вошедшие в диссертацию, докладывались автором лично и обсуждались на ряде научных встреч, в число которых входят: "Научная сессия МИФИ – 2008", Москва, 2008; "6 – я Курчатовская молодёжная научная школа", Москва, 2008; "7 – я Курчатовская молодёжная научная школа", Москва, 2009.

Результаты работы также докладывались и обсуждались на научных семинарах лаборатории №118 в ИТЭФ(Москва), на научном совещании "Heavy ion stopping, 09" в ИТЭФ, на биофизическом семинаре лаборатории радиационной биологии в ОИЯИ (Дубна), на молодёжной школе – семинаре «Вклад молодых ученых России в проект FAIR» в ИТЭФ

Публикации автора. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ (статьи и тезисы докладов), из них 3 в журналах, входящих в список рекомендованных ВАК. Публикации автора по теме диссертации см. в конце автореферата.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из Введения, шести глав и Заключения, а также из списка использованной литературы, списка иллюстраций и списка таблиц, всего – 161 страниц текста, созданного пакетом программ компьютерной системы типографского набора \LaTeX , включая 51 рисунок и библиографию из 100 наименований.

Краткое содержание работы.

Во Введении даётся обоснование актуальности темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, представлены сведения о структуре диссертации, описана научная новизна, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе кратко сформулированы физические основы дозиметрии пучков тяжёлых ионов. Рассмотрены механизмы потерь энергии пучков тяжёлых ионов при прохождении через вещество. Даётся обзор методов дозиметрии пучков тяжёлых ионов в терапевтическом интервале энергий. Рассмотрены различные типы детекторов с указанием их основных достоинств и недостатков.

Во второй главе даётся общее описание созданной в ИТЭФ экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжёлых ионов. Общий вид экспериментальной установки и основных элементов, используемых при проведении исследований, представлены на рис. 1.



Рис. 1 Внешний вид экспериментальной установки и её основных элементов.

Для проведения измерений пространственных распределений поглощённой дозы в воде, а также для юстировки биологических мишеней в процессе облучения, был разработан и изготовлен водный фантом с установленным трехкоординатным манипулятором. Используемый манипулятор построен на основе линейных перемещающих подвижек (производства фирмы STANDA Ltd., Литва).

В Главе приводится описание используемой схемы формирования дозных полей требуемой конфигурации. Для формирования равномерных дозных полей с характерными поперечными размерами 20 –100 мм было решено использовать «пассивный» метод формирования. В основе реализованного в ИТЭФ метода лежит использование системы из магнитных элементов, дефокусирующей ионный пучок на значительном расстоянии от места облучения и пассивной коллимирующей системы, расположенной в непосредственной близости от облучаемой мишени. Такая конфигурация позволяет сформировать слабо – расходящийся пучок ионов с требуемыми поперечными размерами. Для создания «модифицированного пика Брэгга» было предложено использовать гребенчатые фильтры, разработанные и созданные в отделе медицинской физики ИТЭФ. Принцип их действия сводится к преобразованию исходного моноэнергетического пучка в пучок с широким энергетическим спектром. Подбором соответствующих параметров фильтра можно добиться необходимой ширины модифицированного пика.

Также были проведены исследования возможности формирования пучка ионов углерода с малыми поперечными размерами (диаметром 2 - 6 мм), так называемый карандашный пучок. В сочетании с «активной» системой формирования дозных полей (изменение энергии и интенсивности пучка, а также растровое сканирование пучком) такая геометрия пучка позволяет проводить облучение мишеней сложной конфигурации с высокой точностью. В рамках данных исследований были проведены серии экспериментов, направ-

ленных на разработку метода невозмущающей газовой диагностики пучка тяжелых ионов, позволяющего получать информацию о пространственном и временном распределении интенсивности пучка ионов в месте расположения облучаемой мишени [2].

В третьей главе приводится обоснование выбора и описание основной методики оценки поглощённой дозы в веществе в рамках проводимых исследований. Для определения величины поглощённой дозы был использован подход, основанный на измерении таких параметров ионного пучка, как ток пучка и энергия частиц. Исходя из определения поглощённой дозы, её значение D , Гр для некоторого слоя облучаемого вещества можно связать с указанными выше параметрами пучка, используя следующее выражение:

$$D = 1.602 \cdot 10^{-9} \left(\frac{dE}{dx} \right)_E \times \frac{N}{S} \times \frac{1}{\rho}, \quad (1)$$

где dE/dx , кэВ/мкм есть табличное значение потерь энергии частиц в данном веществе для заданного значения энергии налетающих частиц (в контексте лучевой терапии понятие потерь энергии частиц эквивалентно понятию ЛПЭ); N – число частиц, проходящих через поперечное сечение слоя, площадью S , см²; ρ , г/см³ – плотность вещества. В нашем случае задача определения поглощённой дозы усложняется тем, что точное значение энергии частиц в месте проведения экспериментальных исследований неизвестно. Это связано с тем, что на пути распространения пучка располагается ряд элементов (композитные окна ионопровода, пластиковые сцинтилляторы), химический состав которых определен со значительной погрешностью, что не позволяет провести прямой расчет энергии частиц в месте проведения измерений. Более того, поскольку на данном канале вывода пучка тяжелых ионов из ускорителя проводятся ряд других экспериментов, конфигурация установки может меняться от эксперимента к эксперименту, что в значительной мере усложняет задачи численного моделирования.

Для измерения количества частиц в импульсе в качестве основного мони-

торного детектора использовался быстрый токовый трансформатор (БТТ) FCT – 082 компании Vergoz Instrumentation (Франция), который располагался за коллимирующей системой. Характерный вид осциллограммы выходного сигнала БТТ ($u(t)$) приведен на рис. 2(а). Оцифрованный сигнал обрабатывался программой РТЕК [3], где производилось его интегрирование с последующим расчётом количества частиц в импульсе. Как видно из рисунка, выходной сигнал с БТТ характеризуется наличием отрицательного напряжения, обусловленного тем фактом, что длительность импульса пучка сопоставима с постоянной времени τ_d используемого датчика ($\tau_d = L/R$, L – индуктивность датчика, R – сопротивление нагрузки в измерительной цепи датчика). Как следствие, интегрирование такого сигнала в конечном счете приведет к ошибке в определении искомого числа частиц в импульсе. Для исключения влияния отрицательного напряжения в процессе измерений в программе РТЕК была предусмотрена возможность коррекции нулевого уровня ($y(t)$ на рис. 2(а)) выходного сигнала токового трансформатора.

Для определения влияния используемого алгоритма коррекции нулевого уровня сигнала БТТ на точность определения числа частиц в импульсе было проведено математическое моделирование работы используемого токового трансформатора. Выходной сигнала датчика $u_{model}(t)$ определяется как свертка функции тока пучка $i_b(t)$ и передаточной функции трансформатора $g(t)$. При проведении расчетов для описания тока пучка $i_b(t)$ использовалась функция вида:

$$i_b(t) = \begin{cases} a(\cos(bt)^2 - 1)^2 & t \in [0, \frac{\pi}{b}] \\ 0 & t \notin [0, \frac{\pi}{b}] \end{cases}, \quad (2)$$

где значения a и b определяют высоту и ширину импульса пучка.

На рис. 2(б) приведена результирующая зависимость выходного сигнала $u_{model}(t)$. Для дальнейших оценок была проведена коррекция нулевого уровня функции $u_{model}(t)$ аналогичным образом, как и в случае реального сигнала с БТТ. Окончательно точность используемого в эксперименте

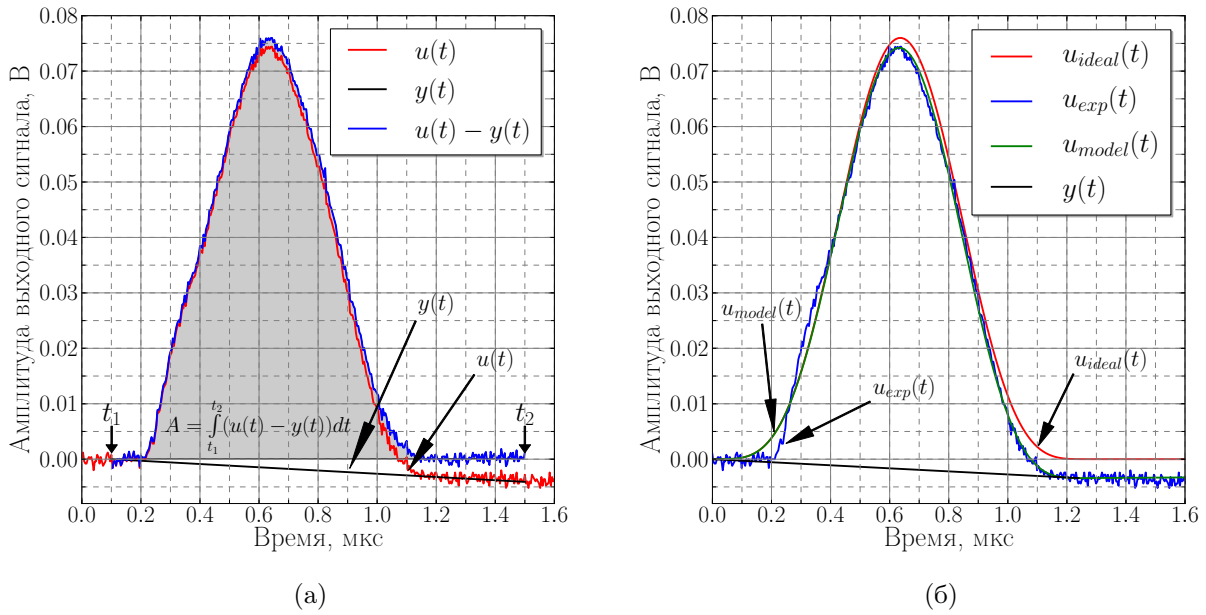


Рис. 2 Форма выходного сигнала с быстрого токового трансформатора (БТТ) (а); Результаты расчёта выходного сигнала используемого быстрого токового трансформатора. Зависимости $u_{model}(t)$ и $u_{ideal}(t)$ получены при следующих значениях параметров a , b и τ_d : $a = 8.94 \times 10^{-4}$ сек. $^{-1}$, $b = \pi \cdot 7.86 \times 10^4$ сек. $^{-1}$ и $\tau_d = 1 \times 10^{-5}$ сек. (б).

алгоритма коррекции нулевого уровня σ_{bl} , выраженная в процентах, определялась через соотношение площадей, ограниченных функцией $u_{ideal}(t)$ и функцией $u(t)$ с учётом коррекции нулевого уровня. Результаты расчетов показывают, что данное значение не превышает 0.5 %. Однако здесь следует отметить, что существенное влияние на величину σ_{bl} оказывает отношение сигнал/шум. Влияние данного фактора особенно существенно при работе на низких интенсивностях. Проведённые оценки свидетельствуют, что в зависимости от количества числа частиц в импульсе величина σ_{bl} может достигать 3 %.

Помимо величины σ_{bl} погрешность в измерении числа частиц в импульсе также определяется точностью, с которой известны чувствительность (коэффициент трансформации) используемого БТТ, а также коэффициент усиления широкополосного усилителя. С учетом данных значений, величины которых находятся на уровне 1 %, суммарная погрешность в измерении числа

частиц в импульсе не превышает 3.5 %.

Для измерения пространственного распределения удельных энергетических потерь ионов в водном фантоме использовался полупроводниковый кремниевый детектор (ППД), который был специально разработан для работы в полях с высокой мощностью дозы [4]. При проведении измерений кремниевый детектор закреплялся на манипуляторе водного фантома и перемещался либо вдоль, либо поперек оси распространения пучка. Измеряемые детектором ионизационные энергопотери пропорциональны произведению числа частиц, проходящих через его активную зону на величину удельных потерь энергии ионами и, следовательно, определяются энергией ионов в точке измерения. Согласно соотношению (1) это означает, что в случае однородного распределения частиц в поле пучка перемещение кремниевого детектора внутри водного фантома позволяет измерять пространственное распределение поглощенной дозы в воде.

Измеренное с помощью кремниевого детектора продольное (вдоль оси пучка) распределение поглощённой дозы в воде представлено на рис. 3(а). В дальнейшем из анализа полученного распределения определялась координата z_{max} , соответствующая положению пика Брэгга. На основании данных по положению пика Брэгга рассчитывалась энергия ионов в нулевой точке (z_0), расположенной непосредственно за входной стеной водного фантома. Для представленных результатов её величина составила $E = 199 \pm 2$ МэВ/а.е.м. Расчёт проводился методом Монте-Карло с использованием программного пакета SRIM (The Stopping and Range of Ions in Matter), предназначенного для определения энергетических потерь и пробегов ионов в веществе [5].

В Главе проведено сравнение полученных экспериментальных данных с результатами моделирования эксперимента по измерению поглощённой дозы в водном фантоме с использованием транспортного кода SHIELD – HIT¹ [6]. На рис. 3(б) приведены результаты расчёта энерговыделения (кривая Брэгг-

¹Расчёты были выполнены группой Н.М. Соболевского

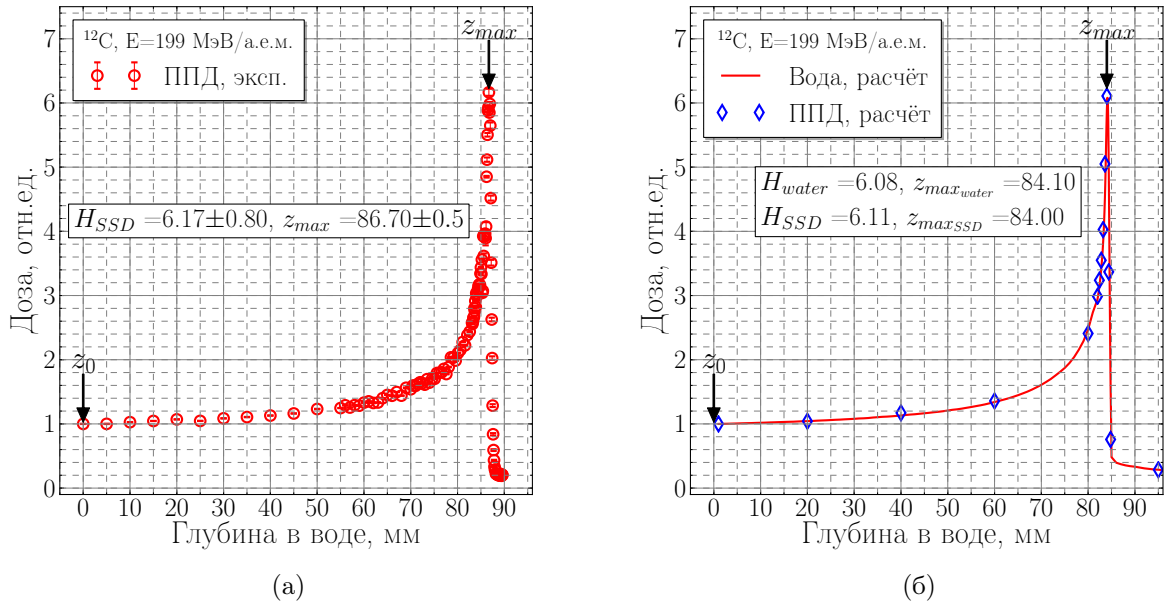


Рис. 3 Глубинное распределение дозы ионов углерода в воде, измеренное полупроводниковым кремниевым детектором (а) и полученное в результате расчёта с использованием кода SHIELD – HIT (б).

га) ионов вблизи оси пучка, как в воде, так и в кремниевом ППД, помещенном в воду на нескольких глубинах вдоль оси пучка.

Из сравнения расчётной кривой с результатами эксперимента видно, что положение пика Брэгга по глубине в эксперименте и расчёте отличается на величину порядка 2 мм. Различие связано главным образом с тем, что в описываемых измерениях не была установлена использовавшаяся ранее ионизационная камера. Тем самым не учитывалось значение суммарной толщины входного и выходного окна, а также собирающих электродов данной ионизационной камеры, которое составляет величину порядка 1.5 мм в водном эквиваленте.

Ещё одной важной величиной, характеризующей продольные распределения дозы, является отношение энергетических потерь ионов в пике Брэгга к величине потерь частиц в точке z_0 :

$$H = \frac{(dE/dx)_{z_{max}}}{(dE/dx)_{z_0}}. \quad (3)$$

Полученное в описываемых экспериментальных исследований значение $H = 6.19 \pm 0.41$ (усредненное по нескольким измерениям) достаточно хорошо согласуется с результатами расчета с использованием кода SHIELD – HIT.

По рассчитанной энергии пучка E и соответствующему табличному значению потерь энергии для воды, используя соотношение (1), можно определить величину поглощённой дозы в воде в точке z_0 для заданного количества частиц в импульсе. Для определения величины поглощённой дозы в воде на глубине z_i необходимо использовать измеренное в эксперименте продольное распределение дозы (рис. 3(а)), а также соответствующее этой точке поперечное дозное распределение. Таким образом, используя описанную выше методику можно определить величину поглощённой дозы в воде в любой заданной точке. Поскольку в проводимых радиобиологических исследованиях применяются материалы с плотностями, близкими к плотности воды, то данная методика справедлива и для определения поглощённой дозы в исследуемом объекте. Погрешность определения поглощённой дозы с учетом точности определения энергии пучка E , числа частиц в импульсе и поперечных размеров пучка, а также с учетом точности определения табличных значений потерь энергии ионов в воде и близких по плотности материалов не превышает 5 %.

В четвёртой главе представлены основные результаты исследования дозиметрических свойств одного из типа радиоохромных плёнок (РХП) компании GafChromic при облучении фотонами и ионами углерода. Для проведения исследований была выбрана радиоохромная плёнка GafChromic MD-V2-55, позволяющая проводить измерения поглощенной дозы в диапазоне от 1 до 100 Гр.

Для определения зависимости изменения оптических свойств используемого типа РХП от величины поглощённой дозы были проведены калибровочные измерения на пучке фотонов с энергией 6 МэВ. Для оцифровки плё-

нок использовался планшетный сканер Epson Perfection V700 Photo (SEIKO EPSON Corporation, Япония), позволяющий сканировать пленки с максимальным размером 216×297 мм. Изменения оптических свойств РХП в результате облучения пучком фотонов определялись следующим образом:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}}, \quad (4)$$

где PV_{unexp} и PV_{exp} – усредненные значения пикселей в исследуемой области для необлучённой и облучённой плёнки соответственно, а значение PV_{bckg} , определяющее темновую засветку сканера, получено при сканировании чёрной фотобумаги, не пропускающей свет. Результирующая зависимость, характеризующая изменение оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощённой дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ, представлена на рис. 4(а). Для аппроксимации экспериментальных данных использовалась функция, приведенная в работе [7], следующего вида:

$$D_{fit}(netOD) = a + b \cdot netOD + c \cdot netOD^n, \quad (5)$$

с параметром $a = 0$. Значения параметров b , c и n , полученные в результате оптимизации, приведены в Таблице 1.

Таблица 1 Значения параметров b , c и n аппроксимирующей функции $D_{fit}(netOD)$.

Параметр	Значение	Стандартное отклонение
b	43.57	1.62
c	51.34	3.38
n	1.92	0.13

В рамках данных исследований было проведено измерение глубинного дозного распределения моноэнергетического пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.) в водо-эквивалентной среде с использованием РХП. Для определения дозного распределения использовалась сборка из пластин различной толщины, изготовленных из полиметилметакрилата (ПММА) между которыми на оси распространения пучка располагались радиохромные

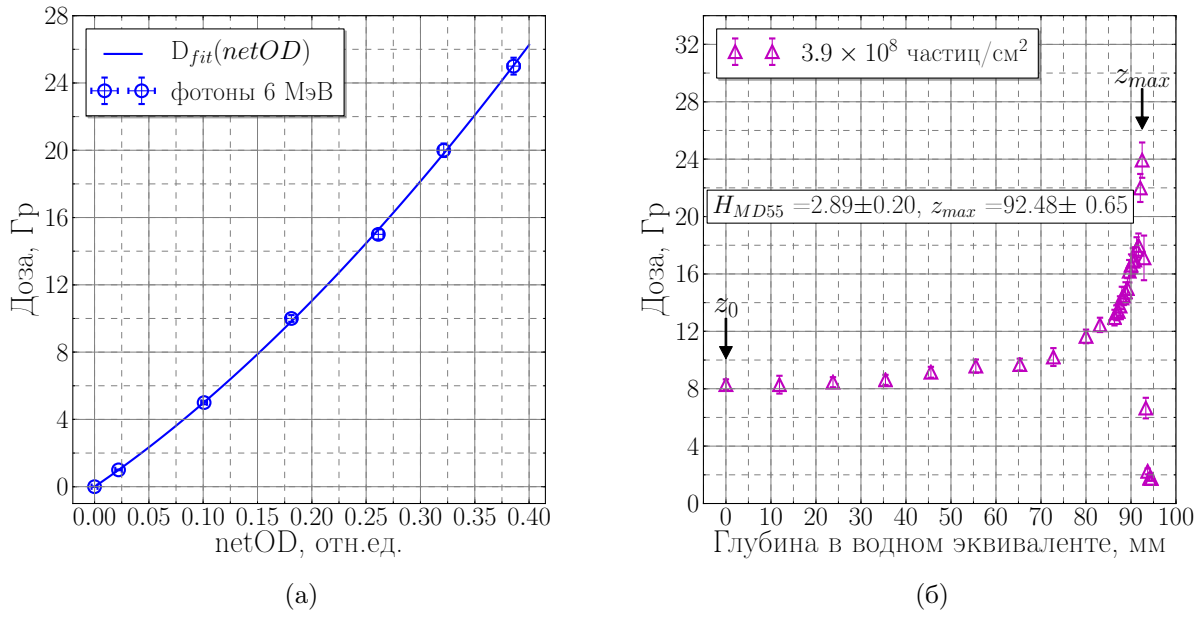


Рис. 4 Зависимость, характеризующая изменение оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощённой дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ (а); Глубинное дозное распределение в единицах поглощенной дозы фотонного излучения для моноэнергетического пучка ионов углерода в водо-эквивалентной среде, измеренное с использованием РХП GafChromic MD-V2-55 (б).

плёнки размером 20×20 мм². В результате проведения эксперимента было облучено четыре аналогичных сборки при различных значениях суммарной интенсивности пучка (4.0×10^7 , 1.2×10^8 , 1.9×10^8 и 3.9×10^8 частиц/см²). Измерение интенсивности осуществлялось с помощью быстрого токового трансформатора.

После облучения плёнки обрабатывались по такой же методике, как и в случае калибровки на пучке фотонов. Для каждого полученного значения netOD , используя выражение (5) и параметры, приведенные в Таблице 1, определялось соответствующее значение величины поглощенной дозы. Сопоставив значение дозы с положением РХП в сборке (глубина залегания), можно построить глубинное дозное распределение, где величина дозы представлена в единицах поглощённой дозы фотонного излучения. В качестве примера, на рис. 4(б) представлено глубинное дозное распределение для сборки, облученной интенсивностью 3.9×10^8 частиц/см². Для сравнения

с результатами измерения глубинного дозного распределения, полученного с помощью ППД в водном фантоме, все толщины ПММА и радиохромных плёнок при построении этой зависимости были переведены в эквивалентную толщину воды.

Из представленного графика видно, что положение пика Брэгга соответствует глубине $z_{max} = 92.48 \pm 0.65$ мм. Данное значение было сопоставлено с результатами измерения кривой энергосвечения ионов углерода в воде с использованием ППД. Видно, что с учетом точности позиционирования сборок относительно оси пучка, точности перемещения полупроводникового детектора внутри водного фантома, а также с учетом толщины входного окна водного фантома (5.8 мм в водном эквиваленте), указанные выше значения положения пика Брэгга находятся в достаточно хорошем соответствии друг с другом. Однако, среднее значение H_{MD55} занижено более чем в 2 раза по сравнению с соответствующим отношением энергетических потерь ионов углерода, определенном при измерении глубинного распределения с помощью ППД ($H_{SSD} = 6.19 \pm 0.41$). Это свидетельствует о наличии эффекта уменьшения чувствительности РХП при увеличении энергосвечения ионов углерода. Похожие результаты были получены для другого типа радиохромных пленок GafChromic EBТ при облучении ионами углерода с энергией 250 МэВ/а.е.м. [8], где значение H занижено в 1.8. Возникновение эффекта уменьшения чувствительности РХП при увеличении энергетических потерь ионов можно объяснить с точки зрения теории, описывающей структуру треков тяжелых заряженных частиц.

Для количественной оценки эффекта уменьшения чувствительности РХП использовался коэффициент относительной эффективности пленок RE , который определяется как отношение поглощённой дозы фотонного излучения к поглощённой дозе ионов углерода (с заданным значением энергии), соответствующих одинаковому изменению оптической плотности потемнения

плёнок. Была определена зависимость коэффициента RE от энергии ионов (рис. 5). Из представленной зависимости видно, что в диапазоне энергий ионов 215 – 120 МэВ/а.е.м. коэффициент RE практически не меняется и находится на уровне ~ 0.8 . Однако по мере уменьшения энергии (увеличения энерговыделения ионов), величина RE уменьшается, и при энергии ионов, соответствующей области пика Брэгга, достигает значения 0.4. При этом следует отметить, что для фиксированного значения энергии ионов коэффициент RE не зависит от величины поглощённой дозы в пределах ошибки измерения. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в рассматриваемом диапазоне поглощённых доз (1 - 30 Гр) плёнка не входит в насыщение.

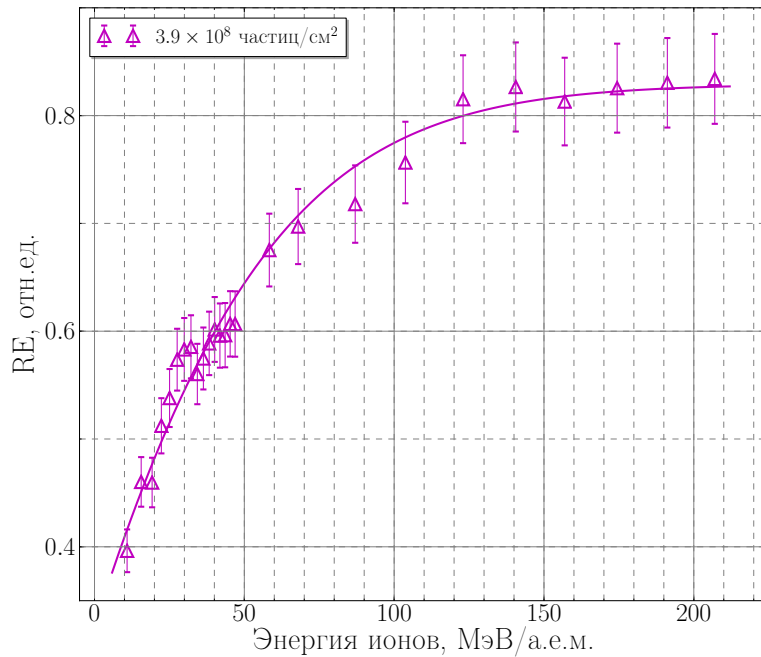


Рис. 5 График зависимости относительной эффективности радиохромных плёнок RE от энергии ионов.

В Главе также описана методика определения величины поглощённой дозы и построения изодозных кривых в плоскости, перпендикулярной оси пучка по измеренному распределению $netOD$, в основе которой лежит исполь-

зование определенной выше зависимости $RE(E)$.

В пятой главе приведены основные результаты исследований биологических методов дозиметрии пучков тяжёлых ионов на ускорительном комплексе ИТЭФ – ТВН. При проведении исследований в качестве биологического дозиметра использовались хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови человека (ЛПКЧ).

В Главе приведено описание эксперимента по облучению ЛПКЧ на ускорительном комплексе ИТЭФ – ТВН. Кратко описана методика анализа хромосомных aberrаций в облучённых клетках. Для проведения оценки эффективности воздействия ионов углерода использовались результаты облучения ЛПКЧ γ -квантами ^{60}Co с мощностью дозы 0.18 Гр/мин, полученные на терапевтической установке РОКУС в ОИЯИ, а также результаты облучения рентгеновским излучением (суммарная кривая семи экспериментов, полученная коллегами из GSI [9]). Зависимости количества хромосомных aberrаций в ЛПКЧ от величины поглощенной дозы при облучении фотонами и ионами углерода приведены на рис. 6(а). Также была построена зависимость числа хромосомных aberrаций от величины $netOD$ радиохромных плёнок GafChromic MD-V2-55, использовавшихся в процессе облучения в качестве независимого «дозиметра – свидетеля» (рис. 6(б)). Из полученной зависимости числа хромосомных aberrаций от величины $netOD$ видно, что с учетом погрешности измерений, результаты различных экспериментов находятся в достаточно хорошем соответствии, что позволяет судить о повторяемости условий облучений от эксперимента к эксперименту.

Для аппроксимации экспериментальных данных по индукции хромосомных aberrаций в зависимости от величины поглощённой дозы использовалась линейно – квадратичная модель вида:

$$Y = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2, \quad (6)$$

где Y - количество хромосомных aberrаций, а D - величина поглощенной

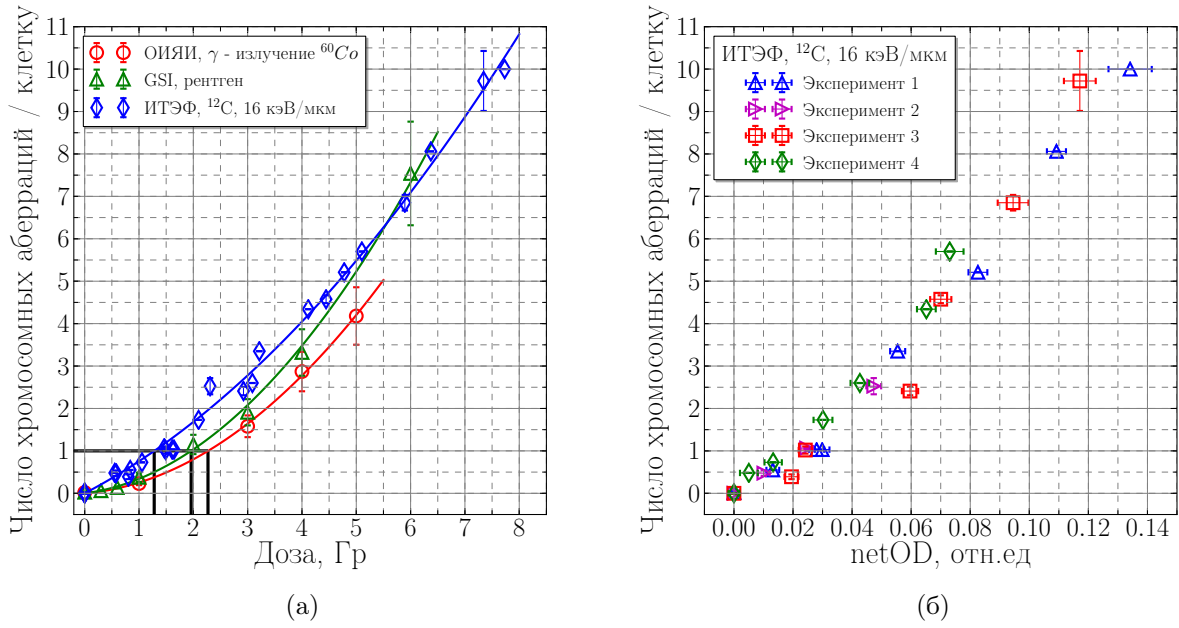


Рис. 6 Зависимость количества хромосомных aberrаций в ЛПКЧ от величины поглощённой дозы (а) и от величины $netOD$ радиохромных плёнок GafChromic MD – V2 – 55 (б).

Таблица 2 Значения параметров α и β аппроксимирующей функции из (6) при облучении ЛПКЧ ионами углерода и γ – квантами.

Параметр	^{12}C , 16 кэВ/мкм	^{60}Co
α	0.67 ± 0.04	0.11 ± 0.05
β	0.09 ± 0.01	0.15 ± 0.01

дозы в греях. Полученные в результате аппроксимации значения параметров α и β при облучении ионами углерода и γ – квантами ^{60}Co приведены в Таблице 2.

В дальнейшем значения коэффициента α для экспериментальных данных по облучению ЛПКЧ ионами углерода и на источнике γ – излучения были сопоставлены с результатами облучения ЛПКЧ пучками тяжелых ионов с линейной передачи энергии в диапазоне от 11 до 3160 кэВ/мкм на ускорителе в GSI [9]. Анализ данных показал, что полученное значение α при облучении лимфоцитов крови человека на ускорителе ИТЭФ – ТВН ионами углерода с энергией 215 МэВ/а.е.м. (ЛПЭ ~ 16 кэВ/мкм) находится в достаточно

хорошем соответствии с результатами облучения на ускорителе в GSI, что позволяет судить о правильности работы созданной в рамках данных исследований системы дозиметрии. Помимо этого из полученных радиобиологических исследований можно сделать вывод об отсутствии влияния фактора импульсного характера пучка на индукцию хромосомных aberrаций в ЛП-КЧ. Также было получено значение ОБЭ ионов углерода на уровне 1 aberrации/клетку по сравнению с рентгеновским излучением и γ – излучением, равное 1.53 ± 0.11 и 1.77 ± 0.13 , соответственно.

В шестой главе приведено краткое описание экспериментов по облучению различных биологических объектов, проведённых на созданной экспериментальной установке с использованием разработанной системы дозиметрии. Представлены результаты об индукции хромосомных aberrаций в клетках карциномы молочной железы человека Cal 51, а также результаты экспериментов по определению выживаемости клеток яичников китайского хомячка СНО–К1 и клеток меланомы В16F10 при облучении ионами углерода с различными значениями ЛПЭ.

Помимо проведенных радиобиологических исследований по технологии "in vitro" в Главе представлено описание эксперимента по облучению пучками ионов углерода лабораторных животных с перевитыми опухолями. Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной возможности проведения подобных исследований на созданной установке.

В Заключение приведены основные результаты работы.

Публикации автора по теме диссертации

1. Н.В. Марков и др., Общие требования к установке для проведения радиобиологических исследований на ускорительном комплексе ТВН – ИТЭФ. Сборник научных трудов, VI конференция НОЦ CRDF, Научная сессия МИФИ, Москва 2008. Стр.59
2. А.В. Бахмутова, ..., Н.В. Марков и др., Исследования эффективности ионов углерода для лучевой терапии злокачественных новообразова-

ний. Сборник аннотаций работ, 6 - я Курчатовская молодежная научная школа, Москва 2008. Стр.217

3. А.В. Бахмутова, ..., Н.В. Марков и др., Проведение радиобиологических исследований воздействия ионов углерода на клетки мышинной меланомы V16F10 на установке ТВН – ИТЭФ. Сборник аннотаций работ, 7 - я Курчатовская молодежная научная школа, Москва 2009. Стр.86
4. Липенгольц А.А., ..., Марков Н.В. и др., Исследования эффективности облучения культур опухолевых клеток ионами углерода. Сибирский онкологический журнал. 2009. № S2. С. 121-122.
5. Голубев А.А., ..., Марков Н.В. и др., Невозмущающая газовая диагностика ионных пучков. Приборы и техника эксперимента. 2009. № 3. С. 13-19.
6. Канцырев А.В., ..., Марков Н.В. и др., Комплексная система автоматизации экспериментов на быстром выводе ускорительно – накопительного комплекса ТВН – ИТЭФ. Приборы и техника эксперимента. 2010. № 5. С. 47-59.
7. Марков Н.В. и др, Методика определения поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов. Приборы и техника эксперимента. 2014. № 1. С. 90-96.

Список литературы

- [1] Н.Н. Алексеев, Д.Г. Кошкарёв, Б.Ю. Шарков. Нелиувиллевское накопление ядер углерода в ускорительно-накопительном комплексе ИТЭФ // Письма в ЖЭТФ. — 2009. — Т. 77, № 3. — С. 149 – 152.
- [2] Невозмущающая газовая диагностика ионных пучков / А. А. Голубев, Е. В. Гурьева, А. В. Канцырев и др. // Приборы и техника эксперимента. — 2009. — № 3. — С. 13 – 19.
- [3] Комплексная система автоматизации экспериментов на быстром выводе ускорительно-накопительного комплекса ТВН-ИТЭФ / А. В. Канцырев, А. В. Бахмутова, А. А. Голубев, В. С. Демидов // Приборы и техника эксперимента. — 2010. — № 5. — С. 47 – 59.
- [4] Лукьяшин В.Е. Измерение параметров выведенных протонных пучков полупроводниковыми детекторами // Труды XV Сессии по ускорителям заряженных частиц. — 1996. — С. 341.
- [5] Biersack J.P., Ziegler J.F. The Stopping and Range of Ions in Solids / Ed. by Heiner Ryssel, Hans Glawischnig. — Springer Berlin Heidelberg. — Vol. 10 of Springer Series in Electrophysics. — P. 122–156.

- [6] Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT / Irena Gudowska, Nikolai Sobolevsky, Pedro Andreo et al. // *Physics in Medicine and Biology*. — 2004. — Vol. 49, no. 10. — P. 1933.
- [7] Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers. / Slobodan Devic, Jan Seuntjens, Gyorgy Hegyi et al. // *Med Phys*. — 2004. — Sep. — Vol. 31, no. 9. — P. 2392–2401.
- [8] Martišíková Mária, Jäkel Oliver. Dosimetric properties of Gafchromic® EBT films in medical carbon ion beams // *Physics in Medicine and Biology*. — 2010. — Vol. 55, no. 18. — P. 5557.
- [9] Chromosome aberration measurements in mitotic and G2-PCC lymphocytes at the standard sampling time of 48 h underestimate the effectiveness of high-LET particles. / Ryonfa Lee, Elena Nasonova, Carola Hartel et al. // *Radiat Environ Biophys*. — 2011. — Aug. — Vol. 50, no. 3. — P. 371–381.