

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

Б. Черёмушкинская 25, 117218 Москва, Российская Федерация

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»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико – математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук,
А.А. Голубев

Москва 2014 г.

Содержание

	Стр.
Введение	5
1. Дозиметрия пучков тяжелых заряженных частиц (обзор литературы)	28
1.1 Физические основы дозиметрии пучков тяжелых ионов	28
1.1.1 Потери энергии тяжелых ионов при прохождении через вещество	28
1.1.2 Пространственное распределение поглощенной дозы . . .	32
1.2 Методы дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц	36
1.2.1 Калориметрический метод дозиметрии	37
1.2.2 Ионизационные методы дозиметрии	39
1.2.3 Метод пленочной дозиметрии	42
1.2.4 Метод основанный на измерении флюенса	44
1.2.5 Другие методы дозиметрии	45
1.3 Выводы	46
2. Экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований	48
2.1 Ускорительный комплекс ИТЭФ –ТВН	48
2.2 Экспериментальная установка	52
2.3 Система формирования дозных полей	58
2.4 Выводы	65
3. Определение поглощенной дозы в веществе при воздействии ионных пучков	67
3.1 Методика определения поглощенной дозы в веществе при воз- действии ионных пучков	67
3.2 Измерение параметров ионного пучка	69

3.2.1	Измерение количества частиц в импульсе	69
3.2.2	Измерение удельных энергетических потерь	76
3.3	Определение величины поглощенной дозы в тонком слое вещества при облучении ионами	82
3.4	Выводы	86
4.	Дозиметрия с использованием радиохромных пленок GafChromic	88
4.1	Метод радиохромной пленочной дозиметрии	89
4.2	Экспериментальное исследование дозиметрических свойств РХП GafChromic MD-V2-55	93
4.2.1	Калибровка на пучке фотонов	93
4.2.2	Измерение глубинного дозного распределения при облучении ионами углерода	100
4.2.3	Определение относительной эффективности РХП при различных значениях энерговыделения ионов	104
4.3	Построение изодозных распределений в плоскости перпендикулярной оси пучка ионов	111
4.4	Выводы	113
5.	Биологическая дозиметрия импульсных пучков ионов углерода	116
5.1	Хромосомные aberrации в лимфоцитах крови человека	116
5.2	Описание эксперимента	118
5.3	Анализ хромосомных aberrаций	120
5.4	Выводы	124
6.	Результаты радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков ионов углерода	127
6.1	Радиобиологические исследования с использованием импульсных пучков ионов углерода по технологии «in vitro»	127
6.2	Радиобиологические исследования с использованием импульсных пучков ионов углерода по технологии «in vivo»	133
6.3	Выводы	137

Заключение	139
Литература	143
Список иллюстраций	160
Список таблиц	161

Введение

На сегодняшний день онкологические заболевания являются одним из основных факторов смертности населения в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2008 году было зафиксировано 7.6 миллионов случаев смерти вызванных раковыми заболеваниями (около 13 % всех случаев смерти), что ставит их на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по числу уносимых жизней в год среди неинфекционных заболеваний [1]. По прогнозам ученых глобальная смертность от рака будет продолжать расти и по разным оценкам в 2030 году составит от 12.9 до 17.0 миллионов случаев смерти в год¹. При этом число ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания раком возрастет с 12.4 миллиона в 2008 году до 20.0 – 24.6 миллиона случаев в 2030 году [2]. Самый высокий уровень роста ожидается в регионах с низким и средним уровнями доходов. Основная причина такой тенденции связывается в первую очередь с ростом численности населения, а также из-за увеличения продолжительности жизни. В связи с сложившейся ситуацией возникает острая необходимость в принятии эффективных мер, направленных на профилактику и борьбу с раком, как на международном, так и национальном уровне. Активные шаги в данном направлении предпринимаются в рамках деятельности различных международных организаций, таких как ВОЗ, Организация Объединенных Наций (ООН) и Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ). При этом следует отметить, что наряду с реализацией программ, направленных на профилактику раковых заболеваний, важными этапами борьбы с онкологическими заболеваниями остаются развитие и усовершенствование существующих методов ранней

¹Нижний предел оценок соответствует текущему уровню смертности, верхний с учетом ежегодного увеличения смертности на 1 %

диагностики злокачественных новообразований и методов их лечения. Благодаря развитию последних, наблюдается постепенная тенденция к улучшению результатов лечения онкологических больных. В настоящее время лечение онкологических заболеваний включает в себя три основных метода: хирургический, лучевой и химиотерапевтический. Причем данные методы могут использоваться как отдельно, так и в различных комбинациях и различных последовательностях (неoadъювантная и адъювантная химиотерапия², химиолучевая терапия, адъювантная лучевая терапия), как для радикального противоопухолевого лечения, так и в паллиативной или поддерживающей терапии, целью которой является улучшение качества жизни онкологических больных. Значительное место в этой комплексной, мультимодальной терапии занимает лучевая терапия.

Лучевая терапия основана на использовании различных типов ионизирующих излучений. В зависимости от способа облучения различают дистанционную, контактную³ и внутритканевую лучевую терапию. Последние два типа объединяют термином брахитерапия. И хотя роль ионизирующих излучений в лечении онкологических заболеваний неоднозначна и определяется видом злокачественного новообразования, его индивидуальной особенностью, локализацией, стадией заболевания и общим состоянием организма пациента, в последнее время все большее количество пациентов проходят курсы лечения, где лучевая терапия используется либо в виде основного лечения, либо в виде паллиативного метода, либо в форме адъювантной терапии. Уже сегодня во многих развитых странах этот показатель достигает 40 – 50 % от общего числа вновь регистрируемых случаев рака [3–5]. В тоже самое время во многих развивающихся или слаборазвитых странах процент использования

²При неoadъювантном методе лечения химиопрепараты назначают до хирургического вмешательства или курса лучевой терапии, в то время как адъювантная химиотерапия проводится после основного метода лечения, в качестве дополнительного.

³Контактная лучевая терапия в свою очередь подразделяется на внутрисполостную, внутрисосудистую и аппликационную

лучевой терапии значительно ниже, либо такой метод лечения отсутствует вообще [6]. Это означает, что степень использования лучевого метода в лечении онкологических заболеваний определяется в первую очередь экономическими факторами, а не показаниями к применению лучевой терапии. В связи с этим в настоящее время под эгидой МАГАТЭ разрабатываются практические рекомендации развития лучевой терапии на национальном уровне [7,8]. Помимо этого в рамках деятельности других международных организаций реализуются проекты долгосрочного планирование развития инфраструктуры и оснащённости радиационной онкологии. Примером такой инициативы является проект QUARTS (quantification of radiation therapy infrastructure and staffing needs) Европейского Общества Радиотерапии и Онкологии (ESTRO) начатый в 2003 году [9]. Для планирования развития лучевой терапии и соответствующей инфраструктуры ключевыми являются данные об оптимальном уровне использования метода лучевой терапии, определяемом главным образом клиническими показаниями. Таких данных до недавнего времени не существовало и использовались лишь грубые, приблизительные оценки. В 2005 году были опубликованы результаты исследований австралийских ученых, целью которых являлась оценка количества пациентов, которым лучевая терапия будет показана по крайней мере один раз в процессе лечения на основе фактических данных [10]. В своих исследованиях ученые опирались на национальные и международные клинические протоколы лечения больных при злокачественных новообразованиях, на основании которых определялись показатели к применению лучевой терапии (либо как самостоятельного метода, либо в комбинации с другими) для каждого из исследуемых типов опухолей и различных стадий заболеваний. Затем, используя эпидемиологические данные, рассчитывалась доля пациентов, для которых использование лучевой терапии в процессе лечения является предпочтительным. Детальное описание используемых методик и подходов можно найти в отчете [11]. В результате было определено, что показатель применения лучевой терапии

составляет 52.3 % от ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания раком. Однако здесь следует отметить, что в данных исследованиях рассматривалась только дистанционная лучевая терапия с использованием фотонов. Также необходимо отметить, что в своих исследования авторы не дают количественную оценку вторичных показателей к лучевому лечению для каждой из групп пациентов. Другими словами, для каждого конкретного типа опухоли не учитывалось возможное повторное облучение. Для учета этого фактора предполагается использовать коэффициент 1.25, т.е. для каждого четвертого пациента прошедшего в процессе лечения курс лучевой терапии необходимо будет повторное облучение. Полученные результаты были использованы на заключительной стадии реализации проекта QUARTS, где на основе эпидемиологических данных были определены потребности в установках дистанционной лучевой терапии для 25 европейских стран [12]. Так средний показатель необходимого количества установок дистанционной лучевой терапии составил около 6 на один миллион населения страны. Из последних данных, характеризующих состояние лучевой терапии в европейских странах, можно выделить результаты исследований приведенные в работе [13]. Используя результаты проекта QUARTS и данные о оснащенности центров лучевой терапии, приведенных в базе данных DIRAC (Directory of Radiotherapy Centres) [14], была проведена оценка развития инфраструктуры лучевой терапии в 33 странах. Из результатов проведенных исследований можно выделить следующее: потребность в установках дистанционной лучевой терапии составляет порядка 19 % от общего числа существующих; в ряде стран существующие установки уже сегодня перекрывают необходимые потребности; количество пациентов на одну облучательную установку экспоненциально уменьшается с увеличением валового национального дохода.

О состоянии развития радиационной онкологии в России можно судить исходя из опубликованной в 2009 году статьи Костылева В.А. [15], в которой существующее состояние характеризуется как катастрофическое. Ана-

лиз данных о злокачественных новообразованиях в России в 2011 году [16] и результаты исследований оценки оптимального использования лучевой терапии, описанные выше, позволяют сделать оценки потребности лучевой терапии в нашей стране, которые соответствуют 69 % от вновь регистрируемых онкобольных, что при средней загрузке 450 пациентов на одну установку дистанционной лучевой терапии в год, соответствует необходимой потребности около 700 установок. Более точные оценки можно будет сделать после утверждения клинических протоколов диагностики и лечения злокачественных новообразований, находящихся в настоящее время на стадии обсуждения [17].

На современном этапе развития лучевой терапии основной задачей, стоящей перед учеными, является достижение максимального эффекта воздействия ионизирующего излучения на опухоль, при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани, уменьшающим риск возникновения постлучевых реакций и осложнений. Для дистанционной лучевой терапии наибольшее распространение получило использование гамма-терапевтических аппаратов с источниками ^{60}Co и линейных ускорителей электронов с выводом пучков тормозного и электронного излучения [18]. При этом применение современных высоко-технологических решений, таких как многолепестковая коллимация (MLC — multi — leaf collimation), модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT — intensive modulated radiation therapy), визуализационная, или ведомая изображением, лучевая терапия (IGRT — image guided radiation therapy), уже сегодня позволяют добиться высокой точности облучения объема опухоли, обеспечивая при этом щадящий режим воздействия на нормальные ткани [19, 20]. Помимо этого, на протяжении последних нескольких десятилетий все более активно развивается направление дистанционной лучевой терапии, основанное на использовании пучков нейтронов, π^- — мезонов, протонов и тяжелых ионов (так называемая «адронная терапия»). Как и в случае усовершенствования технологий фотонной лучевой терапии, развитие данного направления обусловлено необходимостью увеличения точности

лучевой терапии, уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани, а также поиском путей расширения терапевтического интервала. Одним из ключевых аспектов использования адронов в лучевой терапии является то, что по сравнению с фотонами они позволяют увеличить отвечающий за повреждение клеток опухоли, так называемый биологический эффект, что особенно важно для определенного класса опухолей, устойчивых к воздействию радиации. Среди онкологических заболеваний существует достаточно большой класс радиорезистентных опухолей, количество которых по разным оценкам варьируется от 10 до 20 % в общей массе онкологических заболеваний. В случае использования фотонной лучевой терапии, для подавления таких опухолей требуется подводить высокие дозы излучения, что в свою очередь приводит к значительному увеличению дозовой нагрузки на здоровые ткани. Именно для преодоления радиорезистентности опухолевых клеток целесообразным видится применение ионизирующих излучений, обладающих высокими значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ) и как следствие большей биологической эффективностью. Для количественной оценки биологического эффекта различных типов ионизирующих излучений было введено понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ), определяемой как отношение дозы стандартного излучения гамма-квантов, к дозе исследуемого излучения, при которых наблюдается одинаковое биологическое воздействие. В случае нейтронов ОБЭ варьируется от 2 до 5 и зависит от энергии нейтронов и типа клеток [21]. Однако имеется один существенный недостаток использования нейтронов в лучевой терапии. Дозные распределения, создаваемые нейтронами схожи с распределениями, создаваемыми гамма-квантами высоких энергий, что не позволяет создавать хорошо очерченные дозные поля, особенно в глубоко залегающих областях организма. Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование методов нейтронзахватной терапии, однако о широкомасштабном клиническом применении данной технологии облучения говорить пока преждевременно. Тоже самое

можно сказать и об использовании других типов частиц в лучевой терапии, таких как отрицательные пионы и антипротоны. Как следствие, дальнейшее развитие адронной терапии, в настоящее время связывается в первую очередь с использованием пучков тяжелых заряженных частиц – протонов и тяжелых ионов.

В основе использования пучков тяжелых заряженных частиц для лечения онкологических заболеваний, помимо их биологической эффективности, лежит возможность формирования дозных полей, позволяющих понизить в несколько раз по сравнению с фотонами лучевую нагрузку на здоровые ткани, находящиеся на пути распространения частиц. Также, благодаря малому угловому рассеянию тяжелых заряженных частиц, создаваемые ими дозные поля характеризуются резкими боковыми градиентами, что в сочетании с быстрым спадом дозы практически до нуля в области протяженностью в несколько миллиметров от места остановки частиц, позволяет проводить облучение малых и сверхмалых объемов опухолей, а также опухолей, расположенных в непосредственной близости от критически важных органов. На сегодняшний день в лучевой терапии с применением тяжелых заряженных частиц наиболее распространенным является использование пучков протонов, ускоренных до энергий в диапазоне от 60 до 250 МэВ. По данным международной организации РТСОГ (Particle Therapy Co-Operative Group), объединяющей специалистов и ученых, работающих в области терапии тяжелыми заряженными частицами, по состоянию на июнь 2013 года, в мире насчитывалось 30 действующих центров протонной лучевой терапии, а общее количество пациентов, прошедших курс протонной лучевой терапии приближается к 95 тысячам [22]. При этом около 7 % мирового опыта использования протонов в лучевой терапии получено в трех научно-исследовательских центрах, расположенных в нашей стране: ИТЭФ (Москва), ОИЯИ (Дубна) и ПИЯФ (Гатчина). И хотя для протонов биологический выигрыш по сравнению с фотонами незначителен (в мировой клинической практике принято

считать ОБЭ протонов 1.1), тем не менее, даже такое увеличение биологической эффективности, позволяет добиться более высокого уровня локального контроля. Справедливости ради следует отметить, что современное состояние технологий фотонной лучевой терапии позволяет добиться высоких показателей лечения пациентов с рядом радиорезистентных опухолей. Так, например, результаты хирургического лечения хордомы и хондросаркомы основания черепа в сочетании с применением высокоточных комплексов "кибер – нож", используемых в стереотактической радиохирургии, сопоставимы с результатами протонной лучевой терапии [23]. В случае многозарядных ионов, вследствие более высокой плотности ионизации, возникающей вдоль трека частицы, биологическая эффективность выше, чем у протонов. Более того, рассеяние ионов в веществе меньше, чем у протонов и, соответственно, выше градиент дозы на боковой границе пучка. В тоже самое время для пучков ионов существенным является влияние ядерных процессов, приводящее к значительному искажению дистальной части дозного распределения. В связи с этим наиболее оптимальным для лучевой терапии является использование ионов углерода ^{12}C с энергией от 80 до 430 МэВ/а.е.м. [24], обладающих уже достаточной биологической эффективностью, и в тоже самое время для указанных значений энергии частиц влияние ядерных реакций еще не столь велико, что позволяет создавать резко очерченные, высокоградиентные дозные поля. На протяжении последних нескольких лет в мире было запущено несколько специализированных центров, где для терапии онкологических заболеваний используют пучки ионов углерода, при этом, начиная с 1994 года, общее число пациентов, облученных ионами углерода приближается к 11 тыс. человек [22]. Здесь необходимо отметить, что адронная терапия призвана не заменить, а лишь дополнить и расширить возможности традиционной лучевой терапии с использованием фотонного излучения. В ряде работ, выполненных группами ученых из Германии, Австрии, Италии, Франции и Швеции, была проведена оценка потенциального количества пациентов для протон-

ной и ионной лучевой терапии. Обобщение результатов этих исследований, проведенное в работе [25], свидетельствуют о том, что для 15 % пациентов, проходящих курс традиционной фотонной терапии, более предпочтительным является использование пучков протонов и ионов углерода.

Помимо медицинского применения, в последнее время наблюдается тенденция расширения сферы использования результатов исследований воздействия различных типов ионизирующих излучений на живые системы. Одним из примеров такого использования является космическая радиобиология, изучающая воздействие космического излучения на различные живые системы в условиях космического пространства. Актуальность данного направления исследований обусловлена в первую очередь увеличением продолжительности нахождения человека в космосе и дальности космических полетов. При этом основной задачей, стоящей перед учеными, является изучение и оценка детерминированных и стохастических эффектов воздействия космического излучения на организм человека, а также разработка способов защиты от воздействия излучения. С точки зрения космической биологии наибольший интерес для исследований представляет космическое излучение находящееся за пределами атмосферы Земли, так называемое первичное космическое излучение. Первичное космическое излучение в основном состоит из потоков различных типов элементарных частиц и атомных ядер, галактического происхождения (галактические космические лучи). При этом основной компонентной галактических космических лучей является ядерная, на которую приходится около 98 %. Оставшиеся 2 % в большей части состоят из потоков электронов и позитронов. Ядерная компонента в свою очередь состоит на 87 % из протонов и на 12 % из ядер гелия, на долю более тяжелых атомных ядер приходится около 1 % [26]. Энергетический спектр (зависимость между потоком частиц и их кинетической энергией) ядерной компоненты галактических космических лучей лежит в диапазоне от 10^6 до 10^{20} эВ. Однако, здесь следует отметить, что с ростом энергии интенсивность космических лу-

чей резко уменьшается, и частиц сверхвысоких энергий крайне мало. Солнце также является источником излучения, возникающего в результате солнечных вспышек, а также выброса вещества из солнечной короны. Интенсивность солнечных космических лучей имеет циклический характер и зависит от цикла активности Солнца. В периоды максимума солнечной активности их интенсивность может в миллионы раз превышать интенсивность галактических космических лучей. Космическое излучение, создаваемое Солнцем, представляет собой потоки заряженных частиц, в основном протонов с широким энергетическим спектром (энергия протонов может достигать значений 10^6 МэВ), составляющих примерно 96 %, и небольшого количества многозарядных ионов, среди которых наибольшую часть составляют ядра гелия [27]. Помимо солнечных и галактических космических лучей, к первичному космическому излучению также относят и заряженные частицы, захваченные магнитным полем Земли, образующие так называемый радиационный пояс Земли. Радиационный пояс Земли состоит как из ядерной (в основном протоны), так и из электронной компоненты, причем последняя преобладает в отдаленной, внешней части пояса. Энергетический спектр заряженных частиц радиационного пояса значительно уже, чем в случае солнечных и галактических космических лучей. Так максимальная энергия протонов и электронов может достигать значений нескольких сотен и нескольких десятков мегаэлектронвольт, соответственно.

Как видно из приведенного выше краткого описания космического излучения, присутствующего за пределами атмосферы Земли, наибольшую опасность представляет ядерная компонента, состоящая в основном из протонов с энергиями в широком диапазоне. И хотя плотности потоков многозарядных ядер значительно меньше, чем у протонной составляющей, именно исследования биологического действия частиц с зарядом больше единицы является важнейшей задачей. Это связано с тем, что радиационный эффект воздействия ионизирующего излучения увеличивается с увеличением

плотности ионизации, которая в случае заряженных частиц возрастает пропорционально квадрату заряда. Так, оценки, представленные в работе [28], показывают, что вклад протонов в эквивалентную дозу при воздействии галактических космических лучей на кожу человека за алюминиевой защитой толщиной 5 г/см^2 не превышает 20 %, а оставшаяся часть приходится на ядра гелия и более тяжелые атомы. Таким образом, ввиду разнообразия ядерной компоненты космического излучения, характеризующейся наличием потоков частиц с различными коэффициентами качества, оценка риска повреждающего действия космического излучения представляет собой широкомасштабную задачу. При этом следует отметить, что, 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. На сегодняшний день в мире на базе целого ряда ускорительных центров созданы установки, где проводятся подобные исследования. Среди них можно выделить следующие: установка NSRL (NASA Space Radiation Laboratory) на ускорителе в BNL (Brookhaven National Laboratory), Аптон, США, где проводятся радиобиологические исследования на пучках протонов и тяжелых ионов с энергией до 1000 МэВ/а.е.м. [29]; установка в Институте по исследованию тяжелых ионов GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung), Дармштадт, Германия, представляющая уникальную возможность использовать не только высокоинтенсивные пучки различных типов ионов (вплоть до ионов урана) с энергией до 2 ГэВ/а.е.м. (для ионов урана максимальная энергия – 1 ГэВ/а.е.м.), создаваемые на синхротроне SIS –18, но и пучки тяжелых ионов субмикронных

размеров с энергией до 11 МэВ/а.е.м., ускоряемые на линейном инжекторе UNILAS [30]. Также активные исследования в области космической радиобиологии уже проводятся или находятся на стадии рассмотрения в Японии, Франции, Италии, Китае [30–32]. В России работы по изучению действия высокоэнергетичных заряженных частиц на живые системы были начаты в 60-х годах прошлого столетия, на ускорителе протонов в ОИЯИ (Объединенный институт ядерных исследований), Дубна. К настоящему времени на базе ядерно – физических установок ОИЯИ проведено большое количество экспериментальных исследований "in vivo" и "in vitro" по определению степени биологического воздействия различных типов частиц, таких как протоны, нейтроны и тяжелые ионы [33–36].

С запуском в 2003 году в Институте теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ, Москва) тяжелоионного ускорительно – накопительного комплекса – Тераваттного накопителя (проект ИТЭФ–ТВН), предназначенного для проведения исследований в области фундаментальной релятивистской ядерной физики и физики высокой плотности энергии в веществе [37], появилась возможность проводить экспериментальные исследования биологического воздействия протонов и тяжелых ионов в широком диапазоне энергий. Так, максимально возможная энергия протонов составляет 10 ГэВ, а для тяжелых ионов – 4 ГэВ/а.е.м. Помимо этого, схема работы ускорительного комплекса предусматривает возможность накопления тяжелых ионов с энергией несколько сотен МэВ/а.е.м. [38]. И хотя основной целью проводимых в ИТЭФ радиобиологических исследований является развитие в России технологий ионной лучевой терапии злокачественных новообразований, потенциальная возможность ускорения многозарядных ионов до релятивистских энергий, а также возможность создания высокоинтенсивных пучков, представляют собой огромный практический интерес и для исследований в области космической радиобиологии.

Для каждого из указанных выше направлений исследований необхо-

димом детальное изучение механизмов воздействия тяжелых заряженных частиц на живые системы, причем одной из важнейших задач является точное значение поглощенной дозы. Информация о поглощенной дозе в радиобиологических экспериментах определяет взаимосвязь между повреждениями в биологических структурах, индуцированными ионизирующим излучением, с параметрами самого ионизирующего излучения. Результаты многочисленных экспериментов показали, что при одинаковых значениях поглощенной дозы биологические повреждения, вызванные воздействием тяжелых заряженных частиц, более существенны по сравнению с воздействием рентгеновского и γ – излучения. При этом степень повреждений зависит, в первую очередь, от удельных энергетических потерь излучения, а также от типа клеток.

В общем случае поглощенная доза D определяется как средняя энергии ионизирующего излучения $d\epsilon$, переданная веществу массой dm [39–41]:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm}. \quad (1)$$

В системе СИ единицей поглощенной дозы является Дж·кг⁻¹, имеющей специальное наименование «грей» (Гр). Поскольку вода является наиболее близким биологическим эквивалентом, с точки зрения изучения воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты именно измерение поглощенной дозы в воде представляет особый интерес. На сегодняшний день во многих дозиметрических лабораториях первичных эталонов, поддерживающих национальные эталоны единиц поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы фотонного и электронного излучений, в качестве основного метода абсолютной дозиметрии используется калориметрический метод. В настоящее время предпринимаются попытки распространения данной методики в качестве стандартной и для пучков тяжелых заряженных частиц [42]. Кроме того, для абсолютной и относительной дозиметрии ионизирующего излучения применяются самые разнообразные детекторы, такие, например, как ионизационные камеры, радиографические и радиохромные пленки, по-

лупроводниковые детекторы, термолюминесцентные детекторы, сцинтилляционные экраны, детекторы для измерения потока частиц. Среди них наибольшее распространение получили ионизационные камеры. В 2000 г. МАГАТЭ опубликовало рекомендации по дозиметрии в области лучевой терапии с описанием процедуры калибровки ионизационных камер в единицах поглощенной дозы в воде и использования этих детекторов для определения поглощенной дозы в воде для пучков излучения различного типа [43]. При этом особое внимание уделяется вопросам уменьшения неопределенностей в измерении величины поглощенной дозы, поскольку это напрямую связано с увеличением точности дистанционной лучевой терапии.

В соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (МКРЕ), точность подведения дозы к объему облучаемой опухоли, в случае фотонной лучевой терапии, должна быть не хуже $\pm 5\%$ [44]. Поскольку эта величина представляет собой совокупность неопределенностей, возникающих на всех этапах процедуры облучения от планирования до непосредственно самого процесса облучения пациента, то точность определения поглощенной дозы должна быть на уровне 1 – 2 %. В контексте лучевой терапии с использованием пучков тяжелых заряженных частиц и, особенно тяжелых ионов, распространение рекомендованного значения точности 5 % представляется в настоящее время практически не реализуемым. Причина заключается в том, что в случае тяжелых заряженных частиц оперируют понятием изо – эффективной дозы, которая включает в себя в том числе и данные о биологической эффективности. Именно с наличием вариации этого параметра в зависимости от типа тканей связаны основные неточности в определении дозы в объеме опухоли, которые могут достигать 20 % [45]. Более того, даже обеспечение точности измерения поглощенной дозы 1 – 2 % с использованием ионизационных камер, являющихся стандартным дозиметром в лучевой терапии, может представлять некоторые сложности. В первую очередь это связано с наличием неточностей в опре-

делений поправки на качество пучка, которая зависит от таких параметров как потенциал ионизации в воздухе и отношение тормозных потерь в воздухе и в воде. В случае ионов углерода наличие данных неточностей может привести к общей неопределенности порядка 2 – 3 % [42]. Здесь следует также отметить, что в радиобиологических исследованиях, проводимых на ускорительном комплексе ИТЭФ – ТВН, из-за особенностей быстрого вывода пучка из синхротрона [37] возможно использование только ионных импульсов с длительностью ~ 1 мкс и минимальной частотой следования 4 сек. И хотя средние значения мощности дозы находятся на уровне 1-3 Гр/мин, что вполне соответствует мощности дозы, используемой в лучевой терапии, значение дозы в импульсе может варьироваться в диапазоне от нескольких десятков миллигрей до нескольких грей за импульс. Данное обстоятельство не позволяет использовать для измерения поглощенной дозы коммерчески доступные на данный момент приборы, рассчитанные на работу в условиях непрерывного пучка (медленный вывод), когда длительность ионного импульса варьируется в диапазоне от нескольких миллисекунд до нескольких секунд, а величина дозы в импульсе ≤ 1 мГр.

Необходимость обеспечения, проводимых на базе ускорительного комплекса ИТЭФ – ТВН радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжелых ионов, надежной и точной дозиметрической системы, является принципиальным основанием, определяющим **основную цель** данной диссертационной работы – разработка и реализация различных, в том числе и биологических, методов дозиметрии пучков тяжелых ионов с длительностью импульса ~ 1 мкс, позволяющих определять величину поглощенной дозы в диапазоне от нескольких десятков миллигрей до десятков грей с точностью не хуже 5 %.

Научная новизна исследований.

1. Создана уникальная экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжелых ионов ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН.
2. Разработана оригинальная методика определения величины поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов, основанная на измерении величины тока и энергии ионов в пучке. С использованием разработанной методики исследовано распределение поглощенной 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 пленок 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 пленок от величины поглощенной дозы при различных значениях энергодозыделения пучка 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 свое положение в процессе облучения за счет дыхания, что позволяет упростить процедуру синхронизации работы системы вывода пучка с дыханием пациента. Помимо медицинского применения, проводимые исследова-

ния также представляют интерес для исследователей, работающих в области космической радиобиологии.

Общая методика исследований. Для определения величины поглощенной 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 типа. По положению пика Брэгга кривой энергосодержания ионов в воде, измеренному экспериментально, с использованием программного пакета SRIM (The Stopping and Range of Ions in Matter) методом Монте – Карло проводился расчет энергии ионов. Построение изодозных кривых в плоскости перпендикулярной оси пучка осуществлялось с использованием радиохромных пленок. Для оцифровки радиохромных пленок применялся планшетный сканер, работающего в режиме на просвет. В качестве биологического метода дозиметрии использовался метафазный анализ хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови человека.

Личный вклад автора. Личный вклад автора выражается: в непосредственном участии в разработке и создании уникальной экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжелых ионов на ускорителе ИТЭФ-ТВН, включая разработку и наладку работы системы формирования дозных полей; в разработке и создании системы дозиметрии импульсных пучков тяжелых ионов, а также в проведении экспериментальных исследований по измерению параметров пучка; в проведении исследований дозиметрических свойств радиохромных пленок GafChromic MD-V2-55 при облучении фотонами и ионами углерода; в разработке алгоритмов обработки результатов экспериментальных исследований; в проведении облучения биологических мише-

ней и анализе экспериментальных данных радиобиологических исследований на ускорителе ИТЭФ-ТВН.

Апробация работы. Материалы, вошедшие в диссертацию, докладывались и обсуждались на ряде научных встреч, в число которых входят:

”Научная сессия МИФИ – 2008”, Москва, 2008

”6 – я Курчатовская молодежная научная школа”, Москва, 2008

”7 – я Курчатовская молодежная 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 молодежной школе – семинаре «Вклад молодых ученых России в проект FAIR» в ИТЭФ

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в список рекомендованных ВАК.

Положения, выносимые на защиту.

1. Уникальная экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжелых ионов, созданная на базе канала быстрого вывода пучка ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН.
2. Оригинальная методика определения величины поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов, основанная на измерении величины тока и энергии ионов в пучке. Показано, что использование методики обеспечивает точность определения поглощенной дозы не хуже 5 %.
3. Результаты исследования дозиметрических свойств радиохромных пленок GafChromic MD-V2-55 при облучении ионами углерода ^{12}C и фотонами с энергией 6 МэВ:
 - Зависимость изменения оптических свойств данного типа пленок от величины поглощенной дозы фотонного излучения;
 - Нелинейный характер зависимости коэффициента относительной эффективности данного типа пленок от величины энергосодержания ионов;
 - На основании полученных данных разработана методика определения величины поглощенной дозы по измеренному значению изменения оптической плотности пленки;
 - 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 ЛПЭ 16 кэВ/мкм. Определено

значение ОБЭ ионов углерода на уровне 1 абберрации/клетку по сравнению с рентгеновским и γ – излучением, равное 1.53 ± 0.11 и 1.77 ± 0.13 соответственно.

Структура и содержание диссертации

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 L^AT_EX, включая 51 рисунок и библиографию из 100 наименований.

Во Введении дается 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 тяжелых ионов. Рассмотрены механизмы потерь энергии пучков тяжелых ионов при прохождении через вещество. Поскольку проводимые в ИТЭФ радиобиологические исследования с использованием пучков тяжелых ионов направлены в первую очередь на развитие в России технологий ионной лучевой терапии, то при рассмотрении механизмов потерь энергии основное внимание уделяется пучкам тяжелых ионов в терапевтическом интервале энергий. Проведено сравнение пространственных распределений поглощенной дозы различных типов ионизирующего излучения, в контексте применения в лучевой терапии. Рассмотрены основные процессы, влияющие на форму глубинного дозного распределения пучков тяжелых ионов. Дается обзор методов дозиметрии пучков тяжелых ионов, в терапевтическом интервале энергий. Рассмотрены различные типы детекторов, с указанием их основных достоинств и недостатков.

Во второй главе дается общее описание созданной в ИТЭФ экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжелых ионов. Приведены характеристики ускорен-

тельно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН, используемого в эксперименте, а также кратко рассмотрены режимы работы ускорительного комплекса при ускорении и накоплении ионов. Приведено описание канала быстрого вывода пучка тяжелых ионов из синхротрона УК, на базе которого была создана экспериментальная установка. В главе приводится описание используемой схемы формирования дозных полей требуемой конфигурации.

В третьей главе приводится обоснование выбора и описание методики определения поглощенной дозы в веществе, основанной на измерении таких параметров ионного пучка, как ток пучка и энергия частиц. Приведено описание общих принципов работы токового трансформатора, используемого для измерения количества частиц в импульсе, а также рассмотрены основные моменты, влияющие на искажение формы выходного сигнала. Приводятся результаты по измерению распределения поглощенной дозы в воде для моноэнергетического пучка ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. В главе проведено сравнение полученных экспериментальных данных с результатами моделирования эксперимента по измерению поглощенной дозы в водном фантом с использованием транспортного кода SHIELD – HIT.

В четвертой главе представлены основные результаты исследования дозиметрических свойств одного из типа радиохромных пленок GafChromic при облучении фотонами и ионами углерода. Приведены результаты исследований по определению зависимости изменения оптической плотности потемнения радиохромных пленок GafChromic MD – V2 – 55 от величины поглощенной дозы фотонного излучения и ионов углерода различных энергий. Описан эксперимент по измерению глубинного дозного распределения моноэнергетического пучка ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. в водо–эквивалентной среде с использованием радиохромных пленок. Описана методика построения изодозных распределений в плоскости перпендикулярной оси пучка ионов по измеренному распределению оптической плотности потемнения пленок.

В пятой главе приводится описание использованного подхода биологической дозиметрии, основанного на анализе хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека. Представлено описание эксперимента по облучению данного типа клеток на ускорительном комплексе ИТ-ЭФ – ТВН. Кратко описана методика анализа хромосомных aberrаций в облученных клетках. Приведены результаты по определению зависимости доза-эффект для ионов углерода с величиной линейной передачи энергии 16 кэВ/мкм. Проводится обсуждение полученных экспериментальных данных на основе сравнения с результатами облучения лимфоцитов периферической крови человека, полученными на других установках.

В шестой главе приведено описание экспериментов по облучению различных биологических объектов, проведенных 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. Также представлено описание эксперимента по облучению пучками ионов углерода лабораторных животных с перевитыми опухолями.

В заключении обсуждается область применения полученных в ходе исследований результатов и приведены основные выводы работы.

Глава 1

Дозиметрия пучков тяжелых заряженных частиц (обзор литературы)

В данной главе на основе опубликованных в литературе данных проведен обзор методов дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц, а также рассмотрены основные особенности взаимодействия частиц с веществом. Поскольку проводимые в ИТЭФ радиобиологические исследования с использованием пучков тяжелых ионов направлены в первую очередь на развитие в России технологий ионной лучевой терапии, в приведенном обзоре основное внимание уделяется ионам в терапевтическом диапазоне энергий.

1.1 Физические основы дозиметрии пучков тяжелых ионов

1.1.1 Потери энергии тяжелых ионов при прохождении через вещество

Для пучков тяжелых ионов в терапевтическом диапазоне энергий (для ионов углерода данный диапазон соответствует значениям 80 – 430 МэВ/а.е.м.) потери энергии при прохождении через вещество обусловлены в первую очередь неупругим взаимодействием с электронными оболочками атомов вещества. В результате этого взаимодействия налетающая частица передает часть своей кинетической энергии атомным электронам, которые в зависимости от величины энергии могут либо покинуть атом (ионизация), либо перейти на более удаленную энергетическую орбиту (возбуждение). Максимально возможная передача кинетической энергии электрону зависит от

массы и импульса налетающей частицы и равняется [46]:

$$T_{max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{1 + 2\gamma m_e/m + (m_e/m)^2} = \frac{2m_e p^2}{m^2 + m_e^2 + 2m_e E/c^2}, \quad (1.1)$$

где m_e и m - масса электрона и налетающей частицы, $\beta = v/c$ - отношение скорости частицы v к скорости света c , E полная энергия иона, а $\gamma = 1/\sqrt{1 - \beta^2}$ - лоренц-фактор. Для случая не очень высоких энергий $2\gamma m_e \ll m$ и когда налетающая частица тяжелее электрона, что справедливо в нашем случае, уравнение (1.1) примет вид:

$$T_{max} = 2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 \quad (1.2)$$

Прохождение заряженных частиц через вещество является стохастическим процессом и может характеризоваться только средними величинами. Среднее количество энергии, расходуемое частицей на возбуждение и ионизацию атомов при прохождении единицы пути в данной материальной среде, называется удельной потерей энергии на ионизацию [47]. В общем случае, согласно Бете – Блоху, средние удельные ионизационные потери энергии для тяжелых заряженных частиц даются соотношением:

$$\left\langle -\frac{dE}{dx} \right\rangle = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right], \quad (1.3)$$

где N_A - число Авогадро (число атомов на грамм - атом равное $6.022 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹); m_e и r_e - масса электрона и его классический радиус ($r_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{m_e c^2} = 2.818 \cdot 10^{-13}$); Z и A - атомный номер и атомный вес вещества; z - заряд налетающей частицы в единицах элементарного заряда; I - средний потенциал ионизации атомов вещества; δ - релятивистская поправка, учитывающая эффект плотности. На Рисунке 1.1 представлен общий вид зависимости ионизационных потерь тяжелых заряженных частиц от энергии. Из приведенной выше формулы следует, что в области малых энергий средние ионизационные потери пропорциональны $1/\beta^2$, так как выражение, стоящее в квадратных скобках, в этом случае меняется медленно [47]. С уве-

личением скорости частиц потери энергии достигают широкого ионизационного минимума. В дальнейшем ионизационные потери определяются главным образом членами, стоящими в квадратных скобках уравнения (1.3). В области не очень больших релятивистских скоростей потери начинают возрастать из-за логарифмического члена. Логарифмическое возрастание $\langle dE/dx \rangle$ с увеличением энергии обычно называют релятивистским подъемом ионизации. При дальнейшем увеличении энергии частицы начинает сказываться эффект плотности среды, связанный с тем, что электрическое поле летящей частицы поляризует атомы среды. Поляризация приводит к резкому уменьшению (экранировке) поля частицы и тем самым к замедлению роста потерь. Поправка на эффект плотности в несколько упрощенном виде впервые была рассчитана Э.Ферми в 1939 г. и поэтому часто эту область называют "плато Ферми".

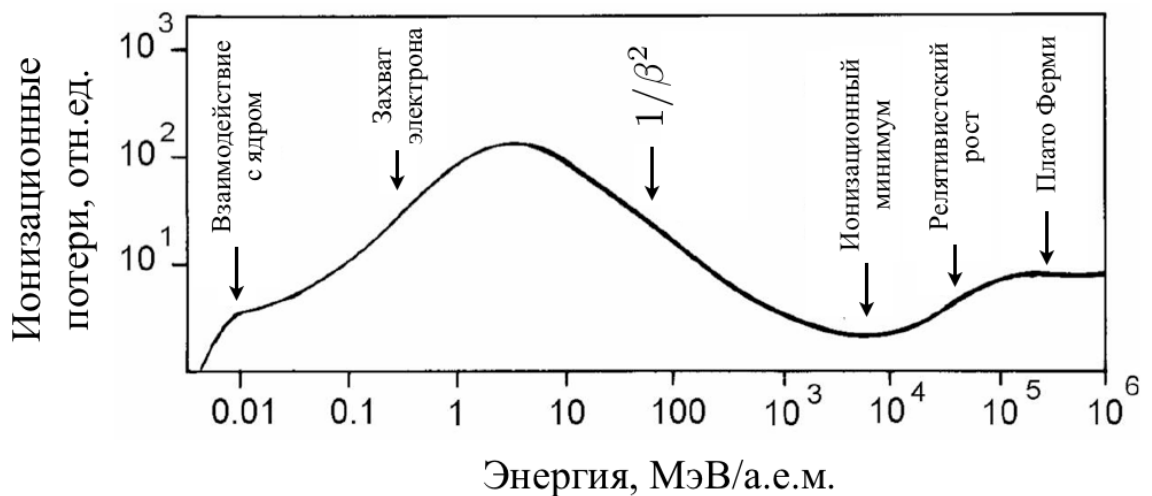


Рисунок 1.1. Зависимость ионизационных потерь тяжелых заряженных частиц от энергии.

В области низких энергий, когда скорость частицы становится сравнима с орбитальными скоростями атомных электронов ионизационные потери начинают резко падать, за счет эффекта презарядки. Этот эффект состоит в том, что летящая с небольшой скоростью положительно заряженная частица захватывает из окружающей среды электрон на одну из возможных

оболочек, за счет чего изменяется ее заряд. Для учета этого эффекта Баркасом была введена поправка, связывающая изменение заряда частицы с ее скоростью :

$$z^* = z \left(1 - e^{-125\beta z^{-2/3}} \right). \quad (1.4)$$

При совсем низких скоростях начинают сказываться не ионизационные потери за счет упругого рассеяния на ядрах мишени, которые уже не входят в уравнение Бете – Блоха [48]. Зависимости ионизационных потерь различных типов ионов (от протонов до ионов кислорода) от энергии частиц, рассчитанные с использованием кода Geant 4, приведены на Рисунке 1.2.

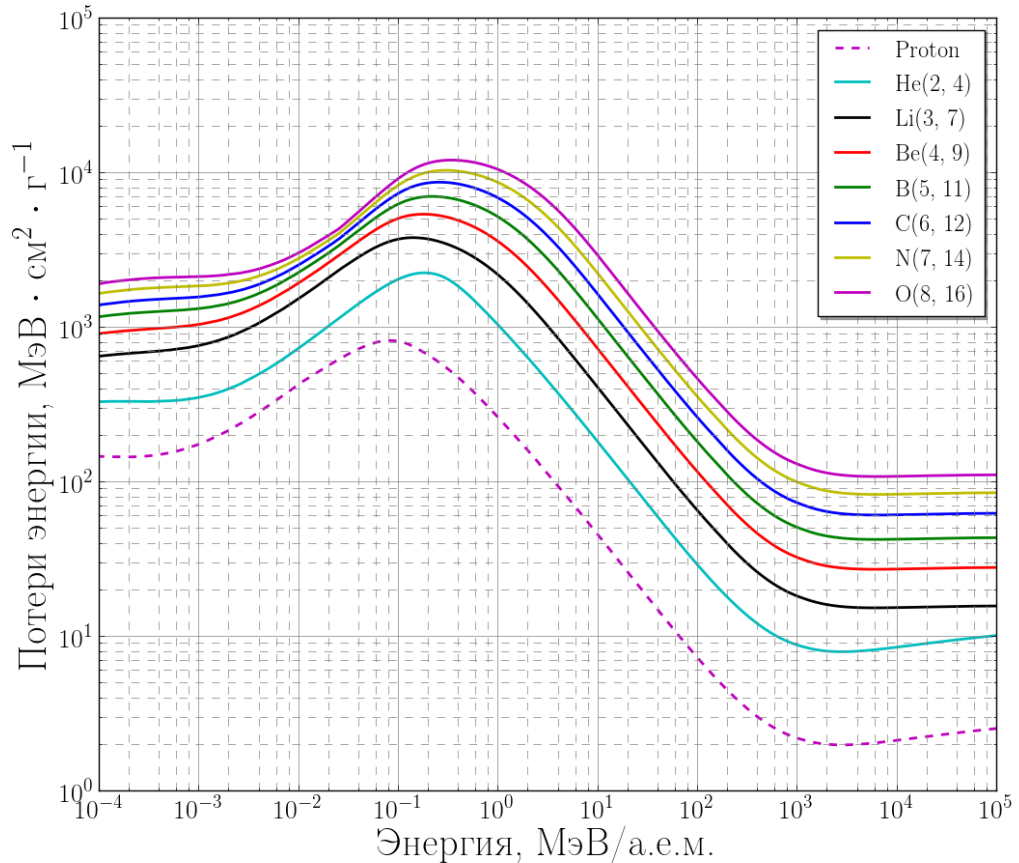


Рисунок 1.2. Зависимости ионизационных потерь различных типов ионов от энергии частиц, рассчитанные с использованием кода Geant 4.

Из рассмотрения формулы (1.3) можно также отметить, что ионизационные потери энергии могут зависеть от массы налетающего иона только

через величину T_{max} , определенную в выражении (1.1). Для случая умеренных релятивистских скоростей, когда T_{max} описывается выражением (1.2) формулу Бете – Блоха можно представить в виде:

$$\left\langle -\frac{dE}{dx} \right\rangle = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]. \quad (1.5)$$

В этом случае ионизационные потери зависят только от скорости налетающей частицы (через $\beta = v/c$) и практически не зависят от ее массы m .

1.1.2 Пространственное распределение поглощенной дозы

Одним из ключевых аспектов использования пучков тяжелых заряженных частиц в лучевой терапии является их пространственное распределение поглощенной дозы, существенным образом отличающееся от такового для пучка фотонов. На Рисунке 1.3 показаны глубинные дозные распределения для фотонного излучения различных энергий и ионов углерода. Низкоэнергетические рентгеновские лучи характеризуется наличием крутого экспоненциального спада дозы, в результате чего максимум поглощенной дозы расположен на поверхности. По мере увеличения энергии фотонов максимум дозы сдвигается вглубь от поверхности. Так для γ - излучения ^{60}Co максимум дозы сдвинут вглубь на величину порядка 0.5 см, а для фотонов с энергией 20 – 25 МэВ максимум приходится на глубину 3 – 5 см. Существование такого максимума связано с тем, что в результате комптоновского взаимодействия фотонов высоких энергий образуется большое количество высокоэнергетичных электронов, которые проникая вглубь, образуют максимум ионизации в конце пробега, когда скорость их значительно снижается [49]. В отличие от фотонов глубинное дозное распределение для моноэнергетического пучка ионов углерода ^{12}C характеризуется наличием достаточно протяженной области медленного роста дозы с увеличением глубины, так называемая область «плато», и острым пиком, который иногда называют пик Брэгга (а вся кривая - кривая Брэгга), в честь английского ученого У.Г. Брэгга. Амплиту-

да этого пика в несколько раз (в зависимости от энергии частиц) превышает дозу на поверхности. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Квадратичный рост поглощенной дозы по мере проникновения частиц вглубь обусловлен в первую очередь увеличением ионизационных потерь энергии частиц, которые обратно пропорциональны квадрату скорости частицы, а резкий спад дозы за пиком обусловлен эффектом перезарядки, описываемым уравнением (1.4).

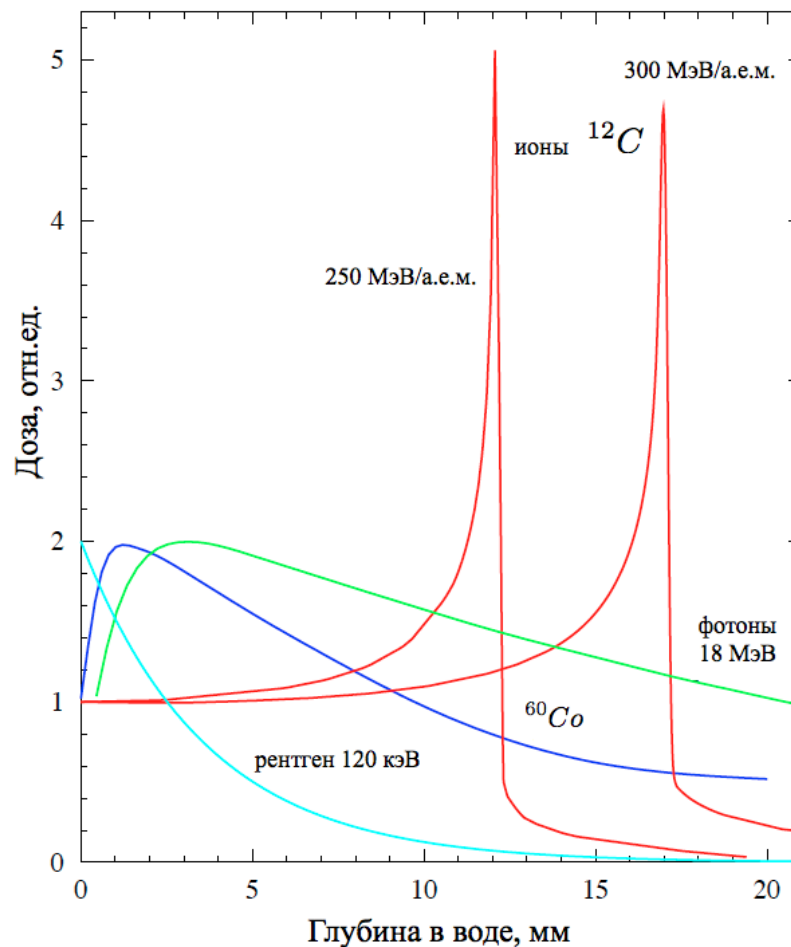


Рисунок 1.3. Глубинное дозное распределение фотонов различных энергий и ионов углерода ^{12}C с энергией 250 и 300 МэВ/а.е.м. (адаптировано из [48]).

Положение пика Брэгга определяется энергией частицы и, следовательно, ее пробегом. В общем случае заряженные частицы проходя через вещество теряют свою энергию вследствие различных механизмов взаимодействия, в результате чего их пробег до практически полной остановки будет ограничен.

Однако, из-за наличия различных механизмов потери энергии практически невозможно получить простое выражение для пробега заряженных частиц в веществе. Средний пробег тяжелых заряженных частиц с кинетической энергией E_0 можно определить следующим образом:

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE. \quad (1.6)$$

При этом величина среднего пробега для различных ионов одинаковой энергии будет пропорциональна A/z^2 .

В соответствии с формулой Бете – Блоха (1.3) зависимость ионизационных потерь энергии, а следовательно и величины поглощенной дозы, от глубины проникновения в веществе для отдельно взятого иона будет характеризоваться острым пиком. Однако, в действительности, в случае пучка, состоящего из большого числа ионов, из-за наличия флуктуации ионизационных потерь ширина пика Брэгга будет увеличиваться. Флуктуации потерь энергии частиц происходят за счет стохастического характера числа столкновений и теряемой в каждом столкновении энергии. В приближении большого числа столкновений распределение потерь энергии приближается к нормальному распределению случайных величин:

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_E}} e^{-\frac{(\Delta E - \overline{\Delta E})^2}{2\sigma_E^2}}, \quad (1.7)$$

где $\overline{\Delta E} = (\overline{dE}/dx) \cdot \Delta x$ - средняя потеря энергии в слое Δx . При этом согласно [50] дисперсия распределения σ_E^2 определяется как:

$$\sigma_E^2 = 4\pi z Z e^4 N \Delta x \left(\frac{1 - \beta^2/2}{1 - \beta^2} \right), \quad (1.8)$$

где z – заряд частицы, N – число атомов в 1 см² вещества, Z – атомный номер. Отсюда можно определить дисперсию распределения величин пробега ионов следующим образом [47]:

$$\sigma_R^2 = \int_0^{E_0} \left(\frac{d\sigma_E}{dx} \right) \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-3} dE. \quad (1.9)$$

Окончательно, из последнего уравнения можно определить величину среднеквадратичной относительной флуктуации пробегов (стрэгглинг):

$$\frac{\sigma_R}{R} = \frac{1}{\sqrt{m}} f \left(\frac{E}{mc^2} \right), \quad (1.10)$$

где f медленно меняющаяся функция, которая зависит от свойств вещества, а E и m - энергия масса частицы. Из уравнения (1.10) видно, что с уменьшением массы частицы увеличиваются флуктуации пробегов. Помимо этого с уменьшением массы частиц более существенное влияние оказывают процессы многократного рассеяния. Согласно теории многократного рассеяния Мольер для заряженных частиц с зарядовым состоянием z , импульсом p и скоростью βc стандартное отклонение проекции угла рассеяния дается выражением [51]:

$$\Theta = \frac{13.6 \text{ MeV}}{p\beta c} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left(1 + 0.038 \cdot \ln \left(\frac{x}{X_0} \right) \right), \quad (1.11)$$

где x/X_0 - толщина среды рассеивания. Следовательно, процессы многократного рассеяния для частиц с большей массой оказываются менее значимы, чем для более легких.

В результате, при сравнении протонов и ионов углерода оказывается, что у последних флуктуация пробегов и поперечное рассеяние оказывается меньшими. Это приводит к большему градиенту дозы в поперечном к пучку направлении и на дальнем конце пика Брэгга (Рисунок 1.4). Однако, в отличие от протонов, в случае тяжелых ионов более существенным оказывается влияние процессов фрагментации, возникающих при прохождении тяжелых ионов через вещество. Ядерные фрагменты, образующиеся в результате неупругих взаимодействий тяжелых ионов с ядрами вещества, обладают меньшими массой и зарядом, чем налетающие частицы, но при этом имеют широкий спектр энергий. Из-за меньшего заряда и массы пробег фрагментов может превышать пробег первичных ионов. Это в свою очередь приводит к искажению формы кривой энерговыведения и образованию нежелательного для терапевтического применения «хвоста» дозы за пиком Брэгга, который становится все более значимым с увеличением массы ионов.

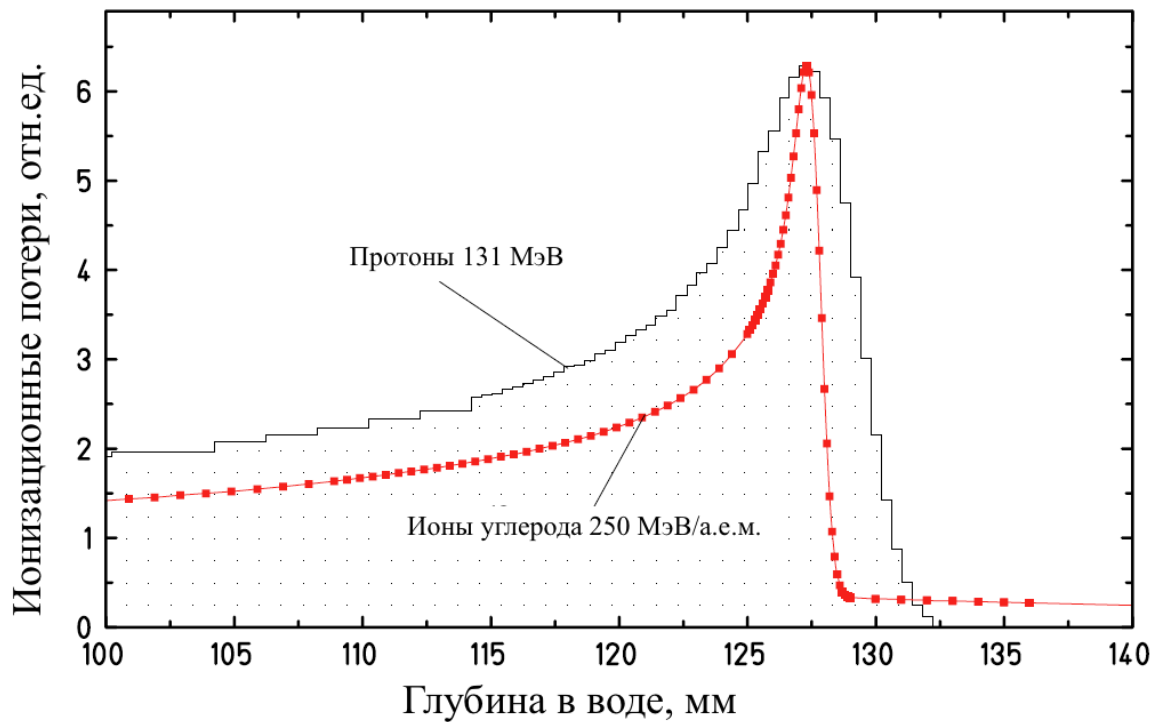


Рисунок 1.4. Глубинное дозное распределение протонов с энергией 131 МэВ и ионов углерода ^{12}C с энергией 250 МэВ/а.е.м. (адаптировано из [48]).

1.2 Методы дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц

В настоящее время для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц используются разнообразные типы детекторов, основанные на различных физических принципах работы. Несмотря на достаточно большое разнообразие, их объединяет общий принцип – преобразование энергии частиц, потерянной в активной области детектора, в выходной сигнал, который, строго говоря, зависит либо линейно, либо нелинейно от величины поглощенной дозы. Ниже приведено краткое описание основных методов дозиметрии и типов детекторов для пучков тяжелых заряженных частиц в терапевтическом диапазоне энергий, рассмотрены их основные достоинства и недостатки, приведены данные о точности измерения величины поглощенной дозы с использованием той или иной методики.

1.2.1 Калориметрический метод дозиметрии

Калориметрический метод дозиметрии основан на измерении приращения температуры в веществе чувствительного элемента калориметра (поглотитель), вызванного воздействием ионизирующего излучения, и дальнейшем сопоставлении полученных результатов с данным о удельной теплоемкости вещества, что позволяет определить величину выделенной энергии в чувствительном объеме. Таким образом калориметрический метод является единственным прямым методом абсолютной дозиметрии, так как в отличие от других методов, где величины поглощенной дозы измеряется косвенно, он основан на непосредственном измерении поглощенной энергии. Именно по этой причине калориметрический метод представляет особый практический интерес с точки зрения разработки первичных стандартов определения величины поглощенной дозы. Также калориметры используются для уточнения основных констант и поправочных коэффициентов в других методах дозиметрии, например поправочный коэффициент на качество излучения для ионизационных камер [52]. Однако, по ряду причин, таких как необходимость измерения чрезвычайно малых изменений температуры и обеспечения хорошей теплоизоляции поглотителя от окружающей среды, потребность в детальном понимании механизмов теплопроводности и рассеяния тепла, необходимость учета химических реакций, в результате которых не все энергия выделенная ионизирующим излучением в веществе активного элемента детектора идет на нагрев, использование калориметров является достаточно сложной задачей, значительно ограничивающей область их использования. Существуют два основных типа калориметра: водный и твердотельный.

Вода является наиболее близким эквивалентном биологических структур, поэтому измерение поглощенной дозы в воде представляет особый интерес для изучения воздействия на них ионизирующего излучения. С этой точки зрения идеальным инструментом является водный калориметр, позво-

ляющий проводить непосредственные измерения поглощённой дозы в воде в водном фантоме. Однако использование водных калориметров требует введения дополнительных поправок, учитывающих тепловые дефекты в воде. Тепловые дефекты определяются как относительная разница между поглощенной энергией в веществе и энергии затраченной на нагрев. Основным механизмом приводящим к возникновению тепловых дефектов являются химические реакции радиолитического распада воды, вызванные воздействием ионизирующего излучения [53]. Зачастую для исключения влияния данного фактора воду насыщают различными газами, чтобы создать смесь, для которой тепловой дефект имеет хорошо определенное и стабильное значение. Калориметр, где чувствительный элемент выполнен из твердого материала, например графит, имеет ряд преимуществ перед водным калориметром, основным из которых является более высокая чувствительность, из-за низкой удельной теплоемкости. С другой стороны, поскольку в общем случае теплопроводность у таких материалов выше, необходима более тщательная термическая изоляция чувствительного объема твердотельного калориметра от среды, в которой производятся измерения. Также необходима процедура преобразования полученного значения поглощенной дозы в веществе калориметра в единицы поглощенной дозы в воде, что в определенной мере значительно усложняет процесс измерения и вносит дополнительную погрешность. Для протонов общая ошибка измерения величины поглощенной дозы с использованием твердотельного калориметра с чувствительным элементом из графита находится в диапазоне 1.1-1.4 %, в то время как для водного калориметра на уровне 0.6 % [42]. Для ионов углерода точность измерения дозы будет несколько хуже, главным образом из-за большей неопределенности в учете тепловых дефектов в веществе калориметра. Так для пучка ионов углерода с энергией 430 МэВ/а.е.м. ошибка измерения поглощенной дозы с использованием водного калориметра будет соответствовать примерно 1 % [54].

На сегодняшний день во многих национальных дозиметрических ла-

бораториях первичных эталонов калориметрический метод используется в качестве основного метода абсолютного измерения поглощенной дозы в воде для фотонного и электронного излучения. Более того в настоящее время предпринимаются попытки распространить использование данной методики в качестве стандартной и для пучков тяжелых заряженных частиц [42].

1.2.2 Ионизационные методы дозиметрии

Ионизационные камеры

В 2000 году МАГАТЭ опубликовало рекомендации по дозиметрии в области лучевой терапии, где описана процедура единообразного подхода к калибровке ионизационных камер в единицах поглощенной дозы в воде и использования этих детекторов для определения поглощенной дозы в воде в пучках различного качества [43]. В настоящее время для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц используются как плоскопараллельные, так и цилиндрические камеры. При этом использование последних является более предпочтительным, поскольку суммарная стандартная неопределенность величины поглощенной дозы для плоскопараллельных камер будет несколько выше (для плоскопараллельных камер неопределенность составляет 3.4 %, а для цилиндрических камер - 3 %). Однако, из-за конструктивных особенностей, использование цилиндрических камер для измерения глубинных дозных распределений ограничено, и в этом случае наиболее часто применяются плоскопараллельные камеры. Диаметры плоскопараллельных ионизационных камер составляют, как правило, от 5 до 20 мм. Расстояние между электродами варьируется от 0.5 до 2 мм. В последнее время на рынке стали доступны большие камеры с диаметром до 82 мм. Помимо измерения глубинных дозных распределений, ионизационные камеры больших размеров с диаметром до 200 мм используются также в качестве измерительных устройств в системе вывода пучка из ускорителя. В большинстве случаев ионизационные камеры заполнены воздухом, однако иногда для повышения уровня выходно-

го сигнал используют смеси газов Kr/CO₂ или Ar/CO₂, что особенно важно при работе при малой интенсивности пучка.

Основной вклад в ошибку измерения величины поглощенной дозы с помощью ионизационных камер вносит точность определения поправочного коэффициента на качество излучения $k_{Q_0, Q}$, учитывающий различия между качеством опорного пучка Q_0 , используемого при калибровке ионизационной камеры, и качеством пучка Q , в котором производятся измерения. Так как в настоящее время не существует первичного эталона единицы поглощенной дозы в воде для протонов и тяжелых ионов, то при дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц с использованием ионизационных камер в качестве пучка опорного качества Q_0 используется γ -излучение ⁶⁰Co. В зависимости от типа используемой камеры погрешность значения $k_{Q_0, Q}$ для протонов находится в диапазоне 1.7 - 2 % (нижний предел соответствует цилиндрической ионизационной камере, а верхний плоскопараллельной), а для ионов углерода в диапазоне 2.8 - 3.2 % [43]. Сюда входят точность значений энергии ионообразования, отношения значений тормозной способности воздуха и воды. Помимо поправки на качество пучка, при работе с ионизационными камерами необходимо учитывать отклонение условий в процессе измерений от стандартных условий, которые используются при калибровке (давление, температура, влажность, тип используемого электрометра, эффект полярности и т.д.), для чего возможно введение дополнительных поправочных коэффициентов. Здесь также следует заметить, что при работе в импульсных пучках (когда длительность импульса мала по сравнению с временем сбора заряда) с высокой мощностью дозы, могут возникать определенные трудности, связанные с процессами рекомбинации электрон-ионных пар в объеме камеры приводящих к уменьшению эффективности сбора заряда, а также возникновение эффекта насыщения. Это играет особенно существенную роль при дозиметрии пучков тяжелых ионов, где плотность ионизации, создаваемая частицами в объеме камеры, изменяется в широком диапазоне.

Полупроводниковые детекторы

Полупроводниковые детекторы работают подобно ионизационной камере с тем отличием, что ионизация происходит не в газовом промежутке, а в толще кристалла. При этом энергия необходимая для образования пары электрон – дырка на порядок ниже, чем энергия ионообразования в ионизационной камере. Это обстоятельство позволяет использовать детекторы с малыми поперечными размерами (чувствительная область детектора может быть меньше $1 \times 1 \text{ мм}^2$) и малой толщиной чувствительного слоя, благодаря чему полупроводниковые детекторы представляют собой идеальный инструмент для измерения профилей пучка с высоким градиентом доз. Однако существует ряд обстоятельств, ограничивающих возможность применения полупроводниковых детекторов для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц, особенно в случае импульсных пучков. Так в ряде работ было отмечено уменьшение чувствительности кремниевого полупроводникового детектора n-типа на величину порядка 1 %/Гр при облучении протонами и на величину около 2 %/Гр при облучении ионами углерода. Также для данного типа полупроводниковых детекторов отмечалось наличие нелинейной зависимости выходного сигнала от мощности дозы и отличие результатов измерений глубинных дозных распределений моноэнергетических пучков протонов от распределений, полученных с помощью ионизационных камер. В тоже самое время в работе [55] были проведены исследования дозиметрических свойств высоколегированных детекторов р-типа при облучении импульсными пучками протонов с энергий 173 МэВ. Полученные результаты позволяют судить о высокой радиационной стойкости данного типа детекторов, линейном характере зависимости выходного сигнала от мощности дозы, а также о наличии пропорциональности между откликом детектора и величиной плотности ионизации в чувствительной области, для различных значений ЛПЭ протонов. Однако, здесь также следует отметить, что в одной из последних работ, посвященной дозиметрии импульсных пучков протонов в терапевти-

ческом интервале энергий с использованием полупроводникового детектора n-типа, были получены результаты, свидетельствующие о высокой радиационной стойкости данного детектора (накопленная доза достигала значений 5 кГр), а также о линейности отклика детектора от величины мощности дозы до значений 8×10^6 Гр/сек. Помимо всего прочего было показано хорошее совпадение результатов измерений глубинных дозных распределений моноэнергетического пучка протонов с энергией 70 и 150 МэВ с помощью полупроводникового детектора и ионизационной камеры [56]. Таким образом, в настоящий момент нельзя однозначно сказать, использование какого типа полупроводниковых детектора является более предпочтительным при дозиметрии импульсных пучков тяжелых заряженных частиц и в каждом конкретном случае необходимо проведение исследований дозиметрических характеристик используемого детектора.

1.2.3 Метод пленочной дозиметрии

Для проведения измерения дозных распределений с высоким пространственным разрешением в настоящее время активно используется метод пленочной дозиметрии. В основе действия данного типа дозиметров лежат химические процессы, протекающие в активном слое пленки под действием ионизирующего излучения, приводящие к изменению оптических свойств пленки. Для определения величины поглощенной дозы полученное значение сопоставляют с результатами калибровки на пучке известного качества. Существует два основных типа пленок: радиографические и радиохромные. Радиографическая пленка представляет собой полиэфирную подложку, которая с одной или с двух сторон покрыта радиочувствительной фотоэмульсией, состоящей как правило из кристаллов бромида серебра. При воздействии ионизирующего излучения (следует отметить что радиографические пленки чувствительны к видимому свету) в центрах скрытого изображения восстанавливаются атомы металлического серебра, количество которых увеличивается в процес-

се химической проявки. Это приводит к почернению чувствительного слоя, степень которого, в свою очередь, связана с величиной поглощенной дозы.

В отличие от радиографических пленок активное вещество радиохромных пленок практически не чувствительно к видимому свету. Под воздействием ионизирующего излучения в результате полимеризации, протекающей в чувствительном слое, пленка изменяет свой цвет, глубина которого зависит от величины поглощенной дозы. Таким образом, для проявления пленки не требуется дополнительной химической обработки. Величиной, характеризующей изменения плотности потемнения пленок является оптическая плотность, определяемая как десятичный логарифм отношения интенсивности падающего света, к интенсивности прошедшего. Для большинства пленок, зависимость между оптической плотностью и величиной поглощенной дозы является нелинейной.

Основным недостатком метода пленочной дозиметрии является то, что изменение оптических свойств пленок в результате облучения зависит от параметров ионизирующего излучения и главным образом от его энергии. И если для фотонов эта зависимость незначительна, а для некоторых типов пленок отсутствует полностью, то в случае протонов и особенно тяжелых ионов, она играет существенную роль. При этом следует отметить, что для моноэнергетического пучка тяжелых заряженных частиц, зависимость от ЛПЭ частиц можно все же исключить, путем введения параметра относительной эффективности [57–59], в то время как для пучка, где присутствуют частицы различных энергий, величину поглощенной дозы невозможно определить напрямую, без знания спектра значений ЛПЭ в каждой конкретной точке. В этом случае одним из возможных решений является моделирование изменения оптических свойств пленок для заданной геометрии облучения [60, 61].

1.2.4 Метод основанный на измерении флюенса

При дозиметрии пучков протонов и тяжелых ионов благодаря их малому угловому рассеянию возможно также использование подхода, основанного на измерении числа частиц Φ , приходящихся на единицу облучаемой поверхности (флюенса). В этом случае величина поглощенной дозы на определенной глубине будет пропорциональна произведению Φ и энергетических потерь частиц в рассматриваемой точке. При этом нижний предел погрешности будет определяться точностью значения величины энергетических потерь, которая для протонов в терапевтическом интервале энергий оценивается на уровне 1-2 %, а для ионов углерода ^{12}C может превышать 2 % (в зависимости от энергии частиц и вещества). Для определения флюенса частиц возможно использование двух основных методов измерения: цилиндр Фарадея и активационная методика.

При использовании цилиндра Фарадея помимо упомянутой выше точности значения энергетических потерь, суммарная неопределенность поглощенной дозы будет также зависеть от точности измерения площади поля пучка в поперечном сечении и от учета вклада вторичных частиц в результирующий сигнал детектора. Именно последнее обстоятельство ограничивает использование данной методики в основном только для пучков протонов, поскольку в случае более тяжелых ионов, возникают трудности в точном измерении числа частиц из-за ядерных реакций в самом детекторе. Для моноэнергетического пучка протонов общая неопределенность величины поглощенной дозы, в случае использования цилиндра Фарадея, оценивается на уровне 5 % [42].

Использование активационной методики измерения флюенса частиц основано на определении активности изотопа ^{11}C при облучении мишени с известным содержанием ядер углерода ^{12}C . При этом точность определения флюенса будет зависеть главным образом от точности данных о сечении мо-

мониторной ядерной реакции $^{12}\text{C}(p, pn) ^{11}\text{C}$, которая в случае протонов в диапазоне энергий 95 - 200 МэВ находится на уровне 2.6 %. Общая же неопределенность величины поглощенной дозы для протонов, с учетом точности измерения активности изотопа ^{11}C , точности определения числа ядер углерода ^{12}C в активационной мишени и точностью значения энергетических потерь частиц составляет 4.3 % [62]. В настоящее время нет данных о использовании активационной методики дозиметрии пучков ионов углерода, при этом следует ожидать, что в этом случае могут возникнуть некоторые трудности связанные с отсутствием точных данных о сечении мониторинной ядерной реакции [42].

Помимо описанных выше методов измерения флюенса в литературе также приводятся результаты экспериментальных исследований по измерению числа частиц с помощью твердотельных трековых детекторов [63, 64]. Принцип работы с данными детекторами основан на том, что после облучения пучками тяжелых заряженных частиц в результате травления в кислоте или в щелочи на поверхности детектора образуются отверстия, количество которых пропорционально числу частиц. Более того, поскольку при одинаковых условиях травления размер отверстий определяется главным образом значением ЛПЭ прошедшей частиц, то с использованием соответствующей методики возможно также получить информацию и о спектре ЛПЭ частиц в пучке. Согласно данным, приведенным в обзоре [42], точность определения флюенса ионов находится на уровне 6-10 %. При этом следует отметить, что использование твердотельных трековых детекторов возможно только при низких интенсивностях пучка, не превышающих $10^5 - 10^6$ частиц/см².

1.2.5 Другие методы дозиметрии

Помимо описанных выше детекторов для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц используются и другие типы детекторов, которые в основном являются твердотельными. Среди них можно выделить люми-

нисцентные детекторы (термолюминисцентные детекторы и детекторы оптически стимулированной люминисценции), сцинтилляционные экраны, алаиновые детекторы и др. Отличительной особенностью данных дозиметров является их высокое пространственное разрешение, однако, в большинстве случаев выходной сигнал детектора зависит от энергии и ЛПЭ частиц. Как следствие, область применения данных детекторов в ионной лучевой терапии ограничена в основном измерением однородности дозных полей, проведением процедуры *in vivo* дозиметрии и верификации дозных полей [42].

1.3 Выводы

В настоящее время для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц используются разнообразные типы детекторов, основанные на различных физических принципах работы, при этом наибольшее распространение получили ионизационные методы дозиметрии, где в качестве детектора используются как цилиндрические, так и плоскопараллельные камеры. Существуют рекомендации МАГАТЭ, в которых подробно описана процедура измерения величины поглощенной дозы в воде при облучении протонами и тяжелыми ионами с помощью ионизационных камер, калиброванных на источнике опорного качества. Помимо ионизационных камер для дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц используются калориметры, полупроводниковые детекторы, различные типы пленочных и радиолюминисцентных детекторов. При этом большинство результатов экспериментальных исследований дозиметрических свойств различных типов детекторов, приведенных в литературе, относится к вопросам дозиметрии пучков протонов. Более того в них рассматриваются в основном непрерывные пучки, в то время как вопросам дозиметрии импульсных пучков посвящено значительно меньшее количество работ. Необходимость обеспечения, проводимых на базе ускорительного комплекса ИТЭФ – ТВН радиобиологических исследований с использовани-

ем импульсных пучков тяжелых ионов надежной и точной дозиметрической системой является принципиальным обоснованием проведения экспериментальных исследований, направленных на разработку и реализацию различных методов дозиметрии.

Глава 2

Экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований

2.1 Ускорительный комплекс ИТЭФ – ТВН

В результате реализации в ИТЭФ проекта по реконструкции протонного синхротрона У –10, первая стадия которого была завершена в 2004 году, был создан тяжелоионный ускоритель – накопитель — Терраватный накопитель (проект ИТЭФ – ТВН). В процессе модернизации была сохранена существующая возможность ускорения протонов, а также стало возможным не только ускорять тяжелые ионы в широком диапазоне масс и энергий, вплоть до релятивистских, но и накапливать ионы, ускоренные до энергии несколько сотен МэВ/а.е.м. Основные проектные параметры ускорительно-накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН приведены в Таблице 2.1 [38].

Принципиальная схема ускорительно-накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН представлена на Рисунке 2.1 и состоит из следующих основных структурных элементов: протонный инжектор И–2, ионный инжектор И–3, бустерный синхротрон УК (удерживающее кольцо) и ускорительно-накопительное кольцо У–10. В зависимости от решаемых задач экспериментальных исследований существует несколько режимов работы ускорительного комплекса.

В случае ускорения протонов пучок частиц инжектируется с энергией 24,6 МэВ из инжектора И – 2 в ускорительно – накопительное кольцо У –10, используемое в данном случае как протонный синхротрон. Протонный инжектор И – 2, представляет собой линейный ускоритель протонов и состоит из двух резонаторов с трубками дрейфа (структура Альвареца) с частотой

Таблица 2.1. Проектные параметры ускорительно–накопительного комплекса ИТЭФ –ТВН [38].

Режим работы	Параметры пучка	
Ускоритель протонов	Энергия, ГэВ	10
	Интенсивность, c^{-1}	10^{11}
Ускоритель ионов	Ускоряемые ионы	до Pb
	Энергия, ГэВ/а.е.м.	2 – 4
	Интенсивность, нуклон/с	10^{11}
Накопитель ионов	Накапливаемые ионы	до Zn
	Энергия частиц, МэВ/а.е.м.	до 700
	Энергия пучка, кДж	до 100
	Мощность пучка на мишени, ТВт	до 1

ускоряющего поля 148,5 МГц, а также банчера, осуществляющего продольную группировку частиц и дебанчера, позволяющего уменьшить разброс частиц по импульсам. Предварительное ускорение протонов до энергии 0.7 МэВ осуществляется в высоковольтном ускорителе – форинжекторе, связанном с ускоряющей системой И – 2 согласующим каналом. На высоковольтном конце ускоряющей трубки расположен протонный источник с двойным сжатием плазмы типа Арденне – доуплазматрон [65]. Пучок протонов, инжектированный в кольцо У–10, может быть в дальнейшем ускорен до энергии от 0.2 до 9.3 ГэВ (максимальная энергия ограничена магнитной жесткостью кольца 34 тесла метров) при этом максимальная интенсивность протонов составляет 10^{11} .

При работе ускорительного комплекса в режиме ускорения и накопления тяжелых ионов технологическая цепочка выглядит следующим образом. Не полностью ионизированные атомы (с $Z/A \sim 0.25 - 0.45$) в диапазоне массовых чисел $A \sim 60$ создаются в лазерном ионном источнике на основе CO_2

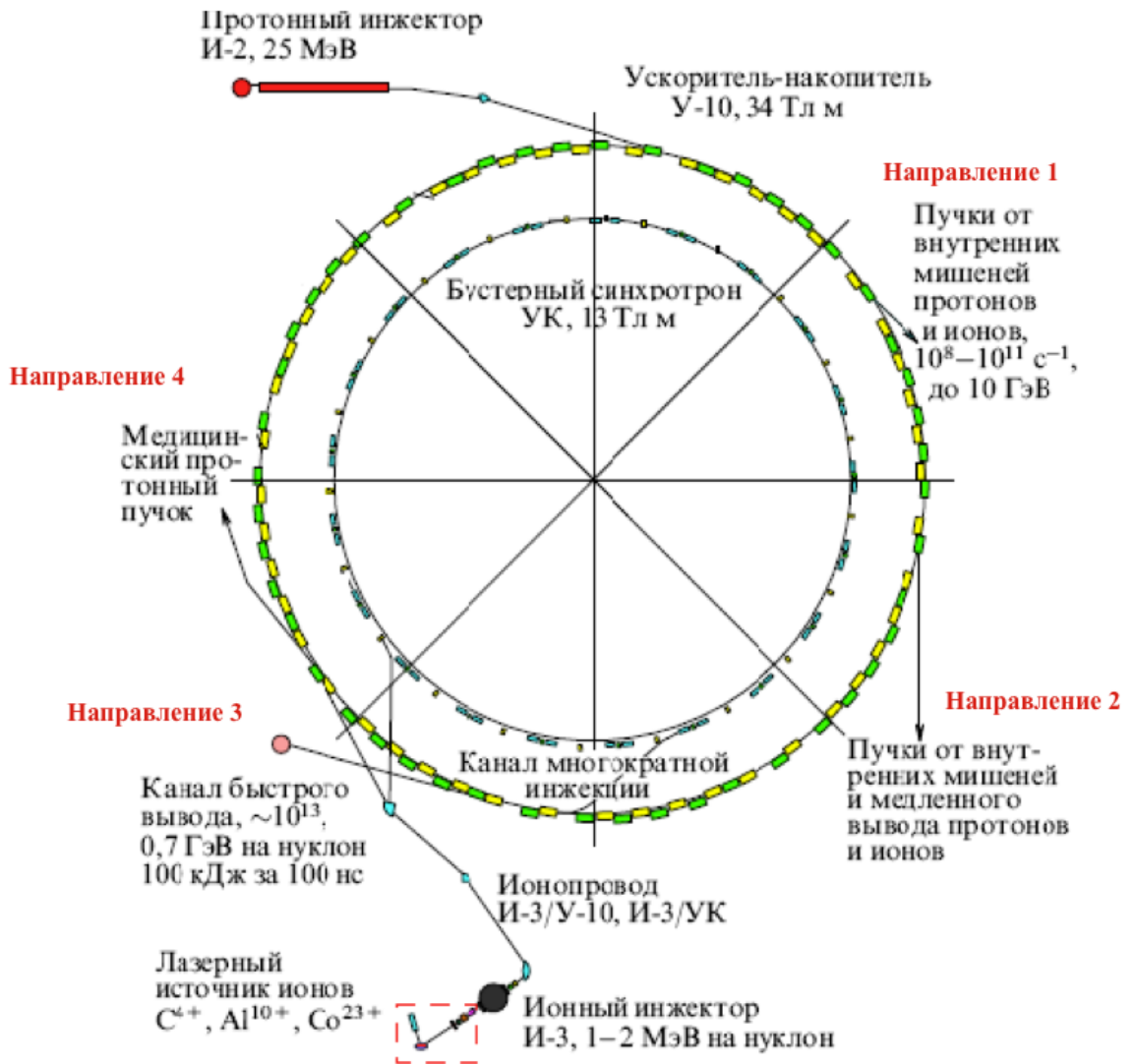


Рисунок 2.1. Принципиальная схема ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН (адаптировано из [37]).

лазера с потенциалом экстракции 50 – 100 кВ. Затем ионы последовательно ускоряются в линейном инжекторе И – 3 и в бустерном синхротроне УК. Небольшой радиус кривизны орбиты в магнитах (9.84 м) позволяет ускорять пучок с достаточно низкой энергией инжекции. Энергия ионов на выходе линейного инжектора И – 3, представляющего собой одиночный двухзазорный резонатор с суммарной амплитудой ускоряющего напряжения 4 МВ, соответствует значению $Z \times 4$ МэВ. После ускорения в УК до требуемой энергии, максимальное значение которой ограничено магнитной жесткостью кольца 13 тесла метров (для ионного пучка с $Z_p/A_p = 0.5$ соответствует энергии

$E_k = 1, 2$ ГэВ/а.е.м.), пучок выводится из УК за один оборот и инжектируется в ускорительно – накопительное кольцо У–10 с использованием метода перезарядной инжекции. Инжектированные в кольцо У–10 ионы могут либо дополнительно ускоряться до энергии 2 – 4 ГэВ/а.е.м, либо накапливаться с энергией инжекции. При этом использование схемы многократной перезарядной инжекции позволяет в последнем случае на порядок увеличить интенсивности накапливаемого пучка по сравнению с инжектируемым [38]. Помимо ионов углерода к настоящему времени отработано ускорение в кольце УК ионов алюминия $^{27}\text{Al}^{10+}$ (энергия 265 МэВ/а.е.м., интенсивность 2×10^8 ионов за цикл ускорения), кремния $^{28}\text{Si}^{14+}$ (360 МэВ/а.е.м., 1×10^8), железа $^{56}\text{Fe}^{16+}$ (230 МэВ/а.е.м., 2.5×10^8) и серебра $^{109}\text{Ag}^{19+}$ (100 МэВ/а.е.м., 2×10^7). Получено накопление в кольце У-10 ядер алюминия, кремния и железа с энергией 265, 240 и 230 МэВ/а.е.м соответственно, а также ускорение ионов алюминия и железа до релятивистских энергий [66].

Как видно из приведенного выше краткого описания работы ускорительного комплекса ИТЭФ – ТВН кольцо У–10 является последним элементом в сложной технологической цепочке ускорения и накопления частиц. В дальнейшем ускоренные или накопленные пучки могут выводиться потребителям для проведения прикладных и фундаментальных исследований в следующих направлениях:

1. пучки от внутренних мишеней протонов и ионов в направлении большого экспериментального зала (БЭЗ) – направления 1 и 2 на Рисунке 2.1;
2. медленный вывод пучка с импульсом до 2Z ГэВ/с в направлении БЭЗ – направление 2 на Рисунке 2.1;
3. быстрый вывод пучка с импульсом 3Z ГэВ/с в экспериментальный зал 120 корпуса – направление 3 на Рисунке. 2.1;
4. быстрый вывод протонного пучка с энергией до 230 МэВ в медицинский корпус – направление 4 на Рисунке. 2.1.

В существующей конфигурации вывода ионного пучка из ускорительного комплекса единственным возможным местом для проведения радиобиологических исследований является быстрый вывод пучка в направлении 120-го корпуса (направление 3 на Рисунке 2.1). Изначально данная линия создавалась для проведения исследований по физике высокой плотности энергии в веществе, генерируемой высокоинтенсивными ионными пучками. Однако в дальнейшем, проведенные оценки параметров выводимого из У-10 ионного пучка, показали его пригодность и для проведения экспериментов по радиобиологии. Здесь следует отметить, что на протяжении последних нескольких лет с целью повышения эффективности использования ускорительного комплекса ИТЭФ – ТВН были проведены работы по расчету и проектированию дополнительного канала медленного вывода ионного пучка из синхротрона УК в помещение 120 корпуса. В дальнейшем на базе данного вывода планируется создать специализированную установку для проведения исследований в области радиобиологии, космической биологии и отработки технологий ионной лучевой терапии. На сегодняшний день разработана схема экспериментальной установки, определен состав и назначение контрольно – измерительного оборудования, необходимого для обеспечения дозиметрии пучка, разработана концепция системы автоматизации экспериментов. С использованием программного пакета FLUKA проведены расчеты биологической защиты установки. Подробное описание данного вопроса выходит за рамки диссертационной работы и все описываемые далее результаты относятся к исследованиям, выполненным на быстром выводе пучка ионов из ускорительно-накопительного кольца У – 10.

2.2 Экспериментальная установка

При проведении исследований использовался пучок ионов углерода, ускоренный до энергии 215 МэВ/а.е.м в бустерном синхротроне УК. Количе-

ство частиц предварительно задавалось уровнем накопления ионов в накопительном кольце У-10 и варьировалось в диапазоне $10^6 - 10^9$ частиц/импульс. С помощью ударного и септумного магнитов пучок направляется из накопительного кольца в 510 канал (Рисунок 2.2), состоящий из двух поворотных B_1 , B_2 и трех корректирующих $C_1 - C_3$ магнитов, а также восьми квадрупольных линз $Q_1 - Q_8$. За вторым поворотным магнитом канал транспортировки пучка разделялся на два канала. Один из каналов (линия 512 на Рисунке 2.2) используется для проведения экспериментов по протонной радиографии статических и динамических объектов с применением магнитной оптики. Второй канал (линия 511 на Рисунке 2.2) предназначен для проведения исследований на пучках тяжелых ионов. В частности на этой линии проводятся исследования в области физики высокой плотности энергии в веществе, а также выполняются сопутствующие работы по разработке методов диагностики интенсивных ионных пучков (газовая диагностика) и разработка методов формирования цилиндрических пучков (плазменная линза).

Для проведения радиобиологических исследований в конце линии 511 было создано экспериментальное место, где размещается контрольно-измерительное оборудование [67]. Общий вид экспериментальной установки и основных элементов, используемых при проведении исследований, представлены на Рисунке 2.3. С целью минимизации дозных нагрузок на персонал в процессе проведения исследований создана система биологической защиты экспериментальной установки. На расстоянии 4 м от зоны облучения биологических объектов установлен тормозитель пучка (beam dump), выполненный из графита в форме параллелепипеда с поперечными размерами 300×310 мм и длиной 360 мм (пробег ионов углерода с энергией 400 МэВ/а.е.м. составляет около 140 мм, а протонов с энергией 400 МэВ около 408 мм). Контроль радиационной обстановки в экспериментальном зале осуществляется с помощью автоматизированной системы дозиметрического контроля, созданной на основе аппаратуры фирмы ЗАО НПП "ДОЗА". Для измерения мощности

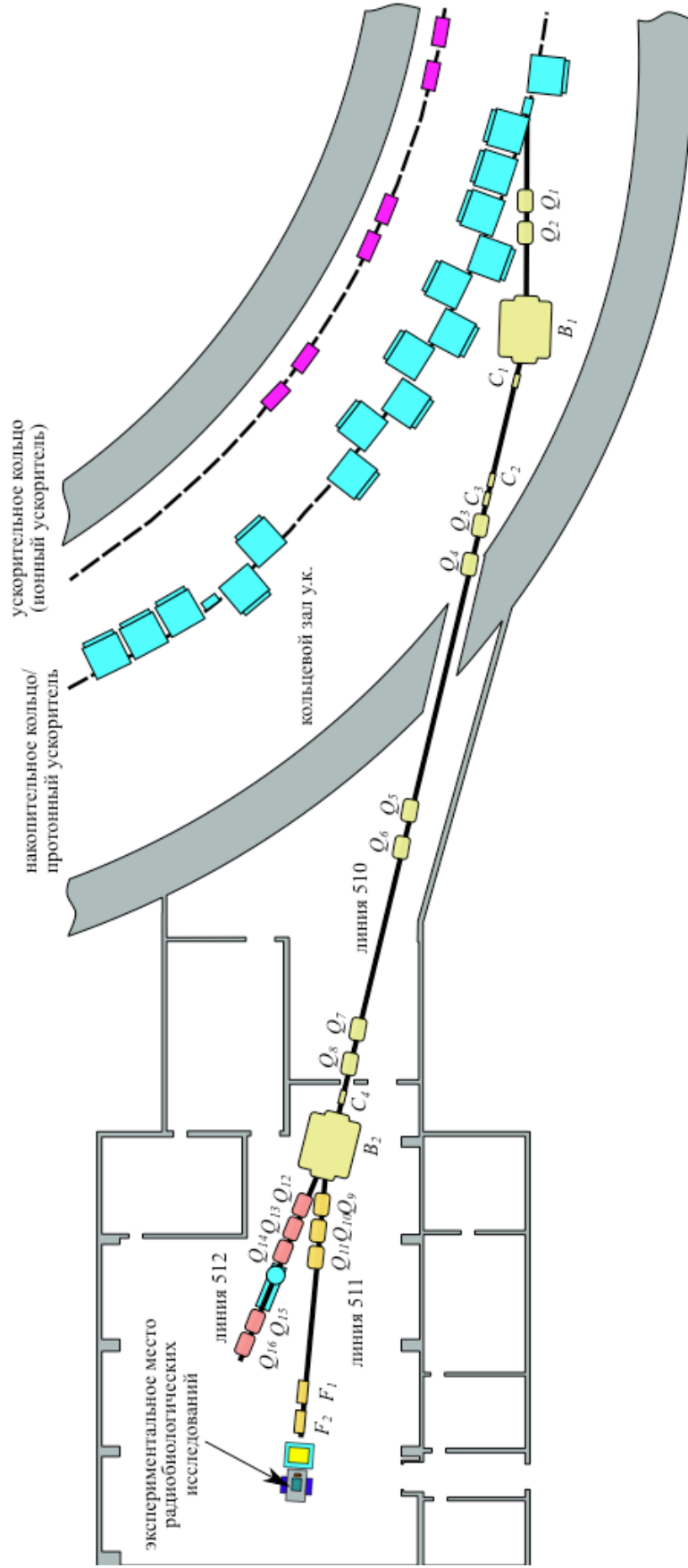


Рисунок 2.2. Линия транспортировки пучка. B_1, B_2 – поворотные магниты; $C_1 - C_4$ – корректирующие магниты; $Q_1 - Q_{16}$ – квадрупольные линзы.

дозы гамма - и нейтронного излучения используется двухканальный измеритель скорости счета УИМ2–2Д с двумя выносными детектирующими блоками. Первый детектор БДМГ–100, обеспечивающий измерение мощности дозы гамма-излучения, регистрирует гамма-излучение с энергией в диапазоне 0.05–3 МэВ. Второй детектор БДМН, позволяющий оценить мощность эквивалентной дозы нейтронного излучения, регистрирует нейтроны с энергией в диапазоне 0.025 эВ – 10 МэВ. Оба блока подключаются к измерителю скорости счета УИМ2–2Д с помощью кабелей длиной 20 м.



Рисунок 2.3. Внешний вид экспериментальной установки и ее основных элементов.

В процессе создания экспериментальной установки были укомплектованы, установлены и соединены между собой 2 электрические стойки, первая на расстоянии 7 м от экспериментального места, а вторая на значительном удалении – на пульте управления ионным пучком. Проложены кабельные каналы между контрольно – управляющими электрическими стойками и экспериментальным местом. Обеспечено более 20 каналов контроля измеряемых

параметров. Такая схема обеспечивает удобное подключение питания и контрольно – измерительных кабелей к диагностическим устройствам и позволяет вести непрерывный контроль измеряемых в процессе работы параметров непосредственно с пульта управления.

Для измерений пространственных распределений поглощенной дозы в воде, а также для юстировки биологических мишеней в процессе облучения, был разработан и изготовлен водный фантом с установленным трехкоординатным манипулятором. Разработка фантома проводилась в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ в области клинической дозиметрии [43]. Согласно этим рекомендациям фантом для измерения поглощенной дозы должен удовлетворять следующим условиям:

- в качестве стандартной среды для определения поглощенной дозы и измерений характеристик качества пучков тяжелых ионов рекомендуется использовать воду;
- водный фантом должен превышать размер используемого поля со всех четырех сторон как минимум на 5 см при измерениях распределений доз по глубине, и по крайней мере на 5 г/см² за максимальной измеряемой глубиной;
- при горизонтальных пучках входная стенка фантома должна быть сделана из пластика толщиной от 0.2 до 0.5 см;
- материал фантома должен быть водозэквивалентным, то есть, иметь такие же свойства поглощения и рассеяния как вода.

Созданный фантом представляет собой призматический бак размером 200 × 200 × 400 мм, изготовленный из полиметилметакрилата (ПММА). Трехкоординатный манипулятор монтируется на стенке бака и позволяет перемещать детекторы по всему объему фантома. Фантом устанавливается стационарно на экспериментальном столе таким образом, чтобы продольная ось совпадала с направлением пучка ионов. Используемый манипулятор построен на основе линейных перемещающих подвижек (производства фирмы STANDA

Ltd., Литва). Для перемещения вдоль оси распространения пучка ионов используется подвижка 8MT160–300 с диапазоном перемещения 300 мм, шагом 2.5 мкм и массой перемещаемого груза до 8 кг. Для перемещения поперек пучка ионов используются две подвижки 8MT175–200 с диапазоном перемещения 200 мм, шагом 2.5 мкм и массой перемещаемого груза до 8 кг по горизонтали и до 3 кг по вертикали. Диапазон перемещения манипулятора, как в поперечном, так и в продольном направлении перекрывает максимально возможные размеры дозного поля пучка. В частности, максимальный поперечный размер поля пучка ограничен апертурой выходного окна вакуумной камеры ионопровода и равен 100 мм, а максимально возможная энергия ионов углерода на данный момент не превышает 400 МэВ/а.е.м., что соответствует пробегу ионов в воде 140 мм. Управление подвижками осуществляется с помощью контроллера фирмы 8SMC1–USB-4PS, позволяющего управлять 4–мя подвижками. Точность воспроизведения координаты манипулятора составляет 50 мкм.

Юстировка фантома относительно оси пучка осуществляется с помощью лазерной системы, состоящей из двух полупроводниковых лазеров LAP AS-KR фирмы LAP GmbH Laser Applikationen (Германия). Положение луча одного лазера совмещается с осью пучка в вертикальной плоскости, а другого лазера – в горизонтальной. Использование данной системы позволяет проводить установку водного фантома относительно направления пучка с точностью не хуже 1 мм. Считывание и анализ сигналов с детекторов и приборов, используемых в эксперименте, а также управление манипулятором водного фантома осуществляется с помощью разработанного в ИТЭФ аппаратно–программного комплекса [68].

2.3 Система формирования дозных полей

В большинстве случаев в лучевой терапии, а также при проведении радиобиологических исследований *"in vivo"*, продольные размеры мишени значительно превышают ширину пика Брэгга, которая составляет величину порядка нескольких миллиметров и зависит от энергии пучка. В этом случае необходимо создание так называемого «модифицированного пика Брэгга» (spread-out Bragg peak), состоящего из суперпозиции отдельных пиков соответствующих разным энергиям пучка. При этом для создания дозного поля требуемой конфигурации существует два различных подхода, так называемые «активный» и «пассивный» метод формирования дозных полей. В первом случае объем облучаемой мишени условно разбивается на конечное число слоев расположенных на разной глубине вдоль оси распространения пучка, каждому из которых, соответствует определенное значение энергии пучка. Таким образом, изменяя энергию пучка, выводимого из ускорителя, и его интенсивность, можно добиться требуемой суперпозиции пиков Брэгга. При этом конфигурация дозного распределения в плоскости перпендикулярной оси распространения пучка создается с помощью системы растрового сканирования, состоящей из двух дипольных магнитов, отклоняющих пучок с малыми поперечными размерами (порядка нескольких миллиметров) на небольшой угол от первоначальной оси в вертикальном и горизонтальном направлении. Такая схема облучения (Рисунок 2.4) была успешно реализована в рамках пилотного проекта по созданию установки ионной лучевой терапии на базе медленного вывода пучка из ускорителя SIS-18 в GSI (Дармштадт, Германия) [69].

Были проведены исследования возможности формирования пучка ионов углерода с малыми поперечными размерами, так называемый карандашный пучок. При этом в рамках данных исследований основное внимание было уделено разработке невозмущающего метода диагностики простран-

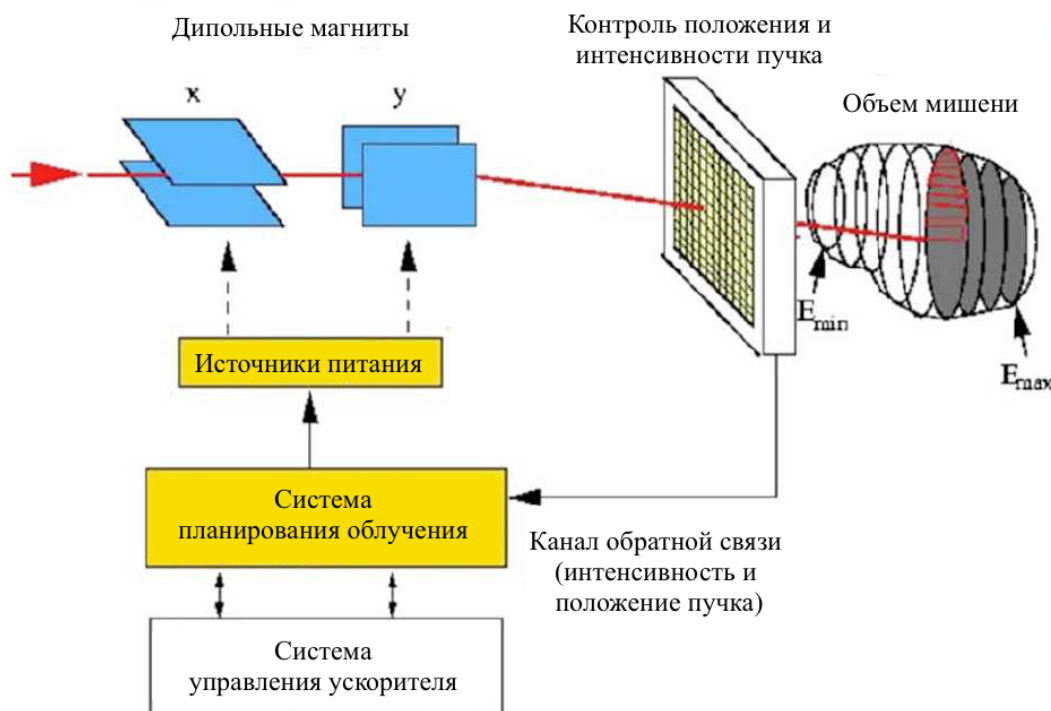


Рисунок 2.4. Схема активной системы формирования дозных полей, реализованной на установке SIS-18 в GSI, Германия (адаптировано из [69]).

ственных и временных параметров ионного пучка, основанного на регистрации свечения газа при прохождении через него сфокусированного ионного пучка [70].

Для проведения экспериментальных исследований в ИТЭФ была изготовлена вакуумная камера из нержавеющей стали. Камера спроектирована таким образом, что наблюдение свечения газа можно проводить по пяти различным направлениям либо с помощью ПЗС камер, либо с помощью ФЭУ (Рисунок 2.5). Камера располагается в конце линии транспортировки пучка и отделена от высоко-вакуумного тракта майларовой фольгой 100 мкм. Данная камера может быть откачана до 10^{-6} мбар или заполнена различными газами. Заполнение объема газом проводилось через специальный узел в нижней части диагностической камеры. В качестве рабочего газа в экс-

периментах использовался аргон. Также в одном из окон диагностической камеры был установлен вакуумный ввод, на штоке которого под углом 45° к оси пучка был закреплен пластиковый сцинтиллятор Viscon BC-412 фирмы Saint-Gobain (Франция).

С помощью магнитных элементов 510 – 511 ионно–оптического тракта установки ИТЭФ–ТВН, формировался пучок ионов углерода с малыми поперечными размерами. При этом острая фокусировка ионного пучка в диагностическую камеру осуществлялась с помощью двух квадрупольных линз 20К100 (F_1 и F_2 на Рисунке 2.2).

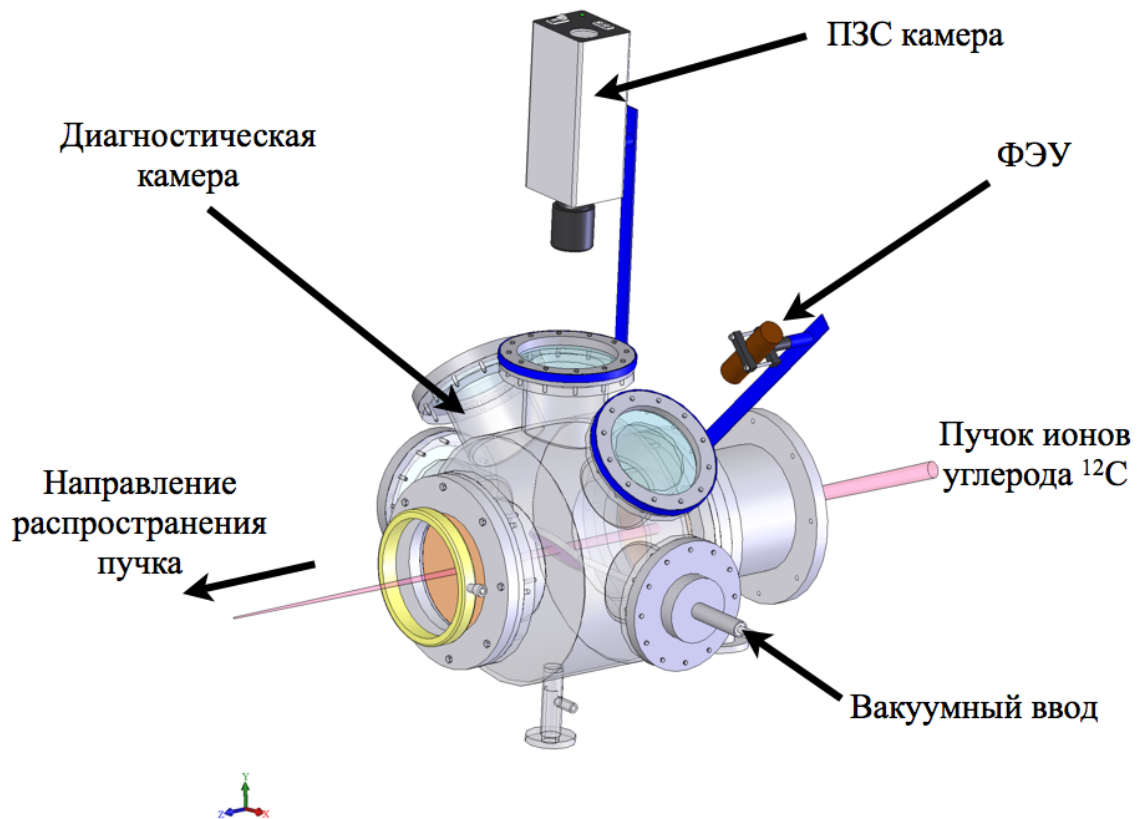


Рисунок 2.5. Общий вид диагностической камеры для невозмущающей газовой диагностики ионного пучка.

В процессе экспериментальных исследований давление газа в диагностической камере изменялось от 50 до 500 Торр. Из полученных изображений были определены профили распределения интенсивности в пятне фокусировки. Типичные профили свечения аргона (давление газа 500 Торр) и пласти-

кового сцинтиллятора зарегистрированные ПЗС камерой фирмы PCO (Германия) установленной над осью пучка представлены на Рисунке 2.6. Видно, что профили совпадают с хорошей точностью. Основные результаты измерения проекций свечения аргона под воздействие пучка ионов углерода представлены на Рисунке 2.7. На рисунке приведены зависимости ширины распределения на полувысоте (FWHM) от давления газа. Точность определения параметра FWHM ограничивается отношением сигнала к шуму на зарегистрированных изображениях. Поэтому, на рисунке представлены статистические погрешности измерений, полученные в результате обработки нескольких изображений зарегистрированных в одинаковых экспериментальных условиях. Видно, что значение параметра FWHM в пределах ошибки измерений не зависит от давления газа. При этом усредненное значение параметра 1.8 ± 0.2 мм достаточно хорошо согласуется с значением, полученными при анализе профилей изображения пучка на пластиковом сцинтилляторе и равным 1.9 ± 0.1 [70].

Таким образом была показана принципиальная возможность формирования пучка ионов с малыми поперечными размерами, а также разработаны основы метода невозмущающей газовой диагностики ионного пучка. Однако здесь следует отметить, что для эффективного использования пучков тяжелых ионов с малыми поперечными размерами в сочетании с «активным» методом формирования дозных полей требуется быстро изменять энергию ионного пучка, а также его интенсивность, в процессе облучения. На сегодняшний день на ускорителе ИТЭФ–ТВН такая возможность практически нереализуема. Поэтому в дальнейшем для формирования равномерных дозных полей с характерными поперечными размерами 20 – 100 мм было решено использовать систему из магнитных элементов, дефокусирующую ионный пучок на значительном расстоянии от места облучения и пассивную коллимирующую систему, расположенную в непосредственной близости от облучаемой мишени. Такая конфигурация позволяет сформировать псевдопараллельный

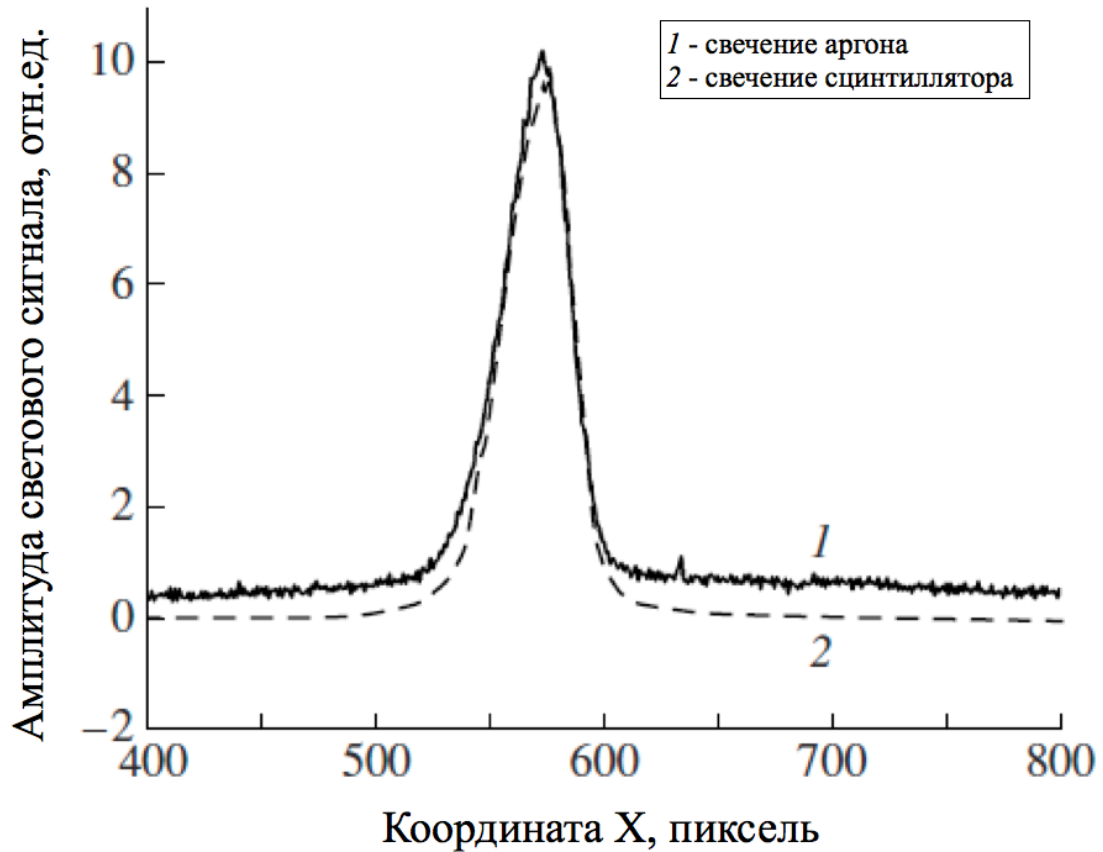


Рисунок 2.6. Характерные профили свечения аргона (при давлении 500 Торр) и сцинтиллятора Vicron BC-412 при воздействии ионного пучка.

(слабо–расходящийся) пучок ионов с требуемыми поперечными размерами.

Для определения оптимальных настроек магнито–оптического тракта 510 – 511 было проведено моделирование транспортировки пучка ионов при различных значениях параметров магнитных элементов¹. При оптимизации параметров магнитных элементов транспортного канала использовалась программа COSY Infinity [71, 72]. Геометрия экспериментальной установки и расположение магнитных элементов транспортного канала (Рисунок 2.2) были описаны в компьютерном коде, разработанном для моделирования и оптимизации. Расчеты показали, что к наилучшим результатам по однородности поля облучения приводит использование дуплета квадрупольных линз Q_3, Q_4 , триплета линз Q_5, Q_6, Q_8 и триплета линз Q_9, Q_{10}, Q_{11} тракта транспортиров-

¹Моделирование было выполнено Туртиковым В.И.

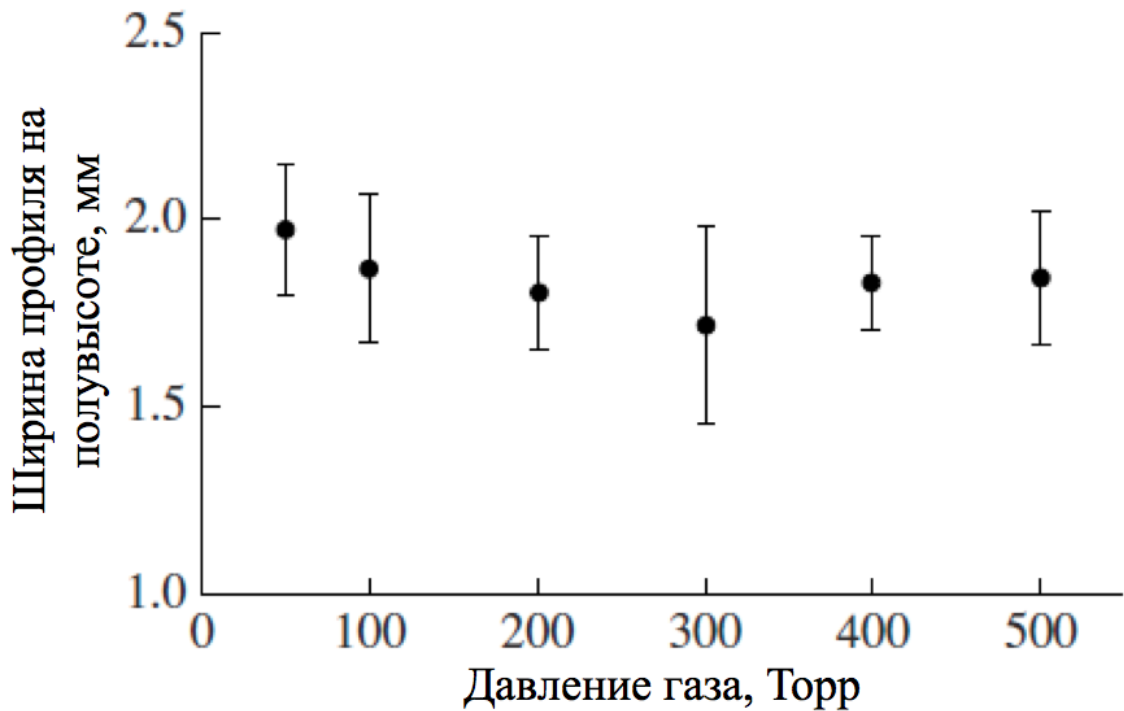


Рисунок 2.7. Экспериментальная зависимость ширины области свечения газа на полувывсоте под воздействием пучка ионов углерода от давления газа.

ки (Рисунок 2.2). Эти линзы используются для построения псевдопараллельного пучка ионов, имеющего малую расходимость. В качестве примера на Рисунке 2.8(а) и 2.8(б) приведены траектории лучей ионного пучка в вертикальной и горизонтальной плоскости соответственно, полученные в результате расчета по программе COSY Infinity. Поле облучения или размер пучка ионов на мишени может варьироваться в достаточно широких пределах посредством соответствующего изменения токов магнитных элементов.

В дальнейшем полученные расчетные значения токов магнитных элементов использовались для настройки тракта при проведении экспериментальных исследований. Однородность поля пучка в месте облучения контролировалась по интенсивности свечения сцинтиллятора, которое регистрировалось ПЗС камерой SDU – 285, связанной с компьютером (Рисунок 2.3), и, в случае необходимости, осуществлялась подстройка параметров магнитных элементов. При этом построение продольных профилей изображения пуч-

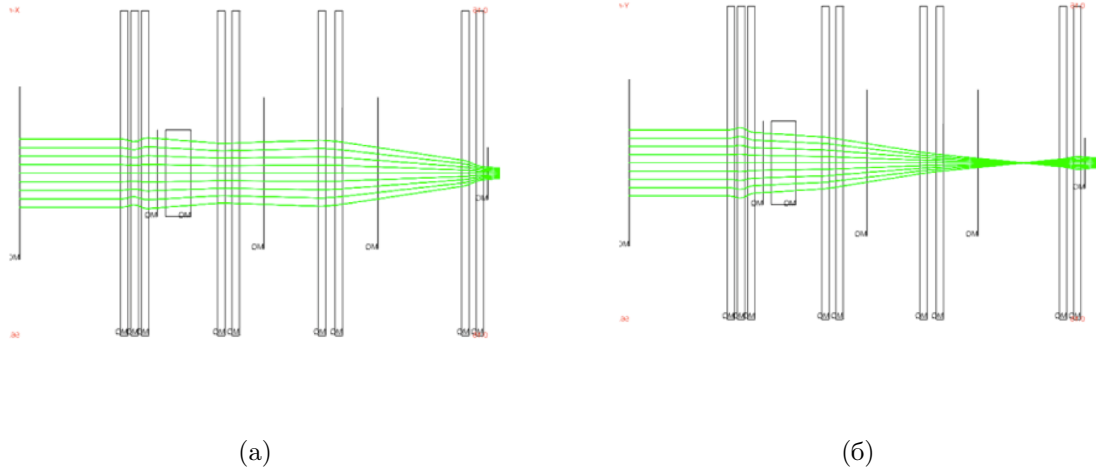


Рисунок 2.8. Результаты расчета траекторий лучей ионного пучка по программе COSY Infinity: (а) Горизонтальная плоскость; (б) Вертикальная плоскость.

ка производилось в режиме реального времени, что значительно упрощало процедуру настройки поля облучения. Более того, поскольку выводная траектория пучка из ускорительного кольца У-10 незначительно изменялась от эксперимента к эксперименту, в ряде случаев возникала необходимость в коррекции положения пучка в ионопроводе, для чего использовались корректирующие магниты $C_1 - C_4$, а контроль осуществлялся этой же измерительной системой.

Как упоминалось выше, на ускорительном комплексе ИТЭФ-ТВН отсутствует возможность осуществлять быстрое изменение энергии пучка. Поэтому для создания «модифицированного пика Брэгга» было предложено использовать гребенчатые фильтры. 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. Для дальнейших исследований был выбран один из гребенчатых фильтров, разработанных и созданных в отделе медицинской физики ИТЭФ [73]. На Рисунке 2.9 приве-

дена схема такого гребенчатого фильтра.

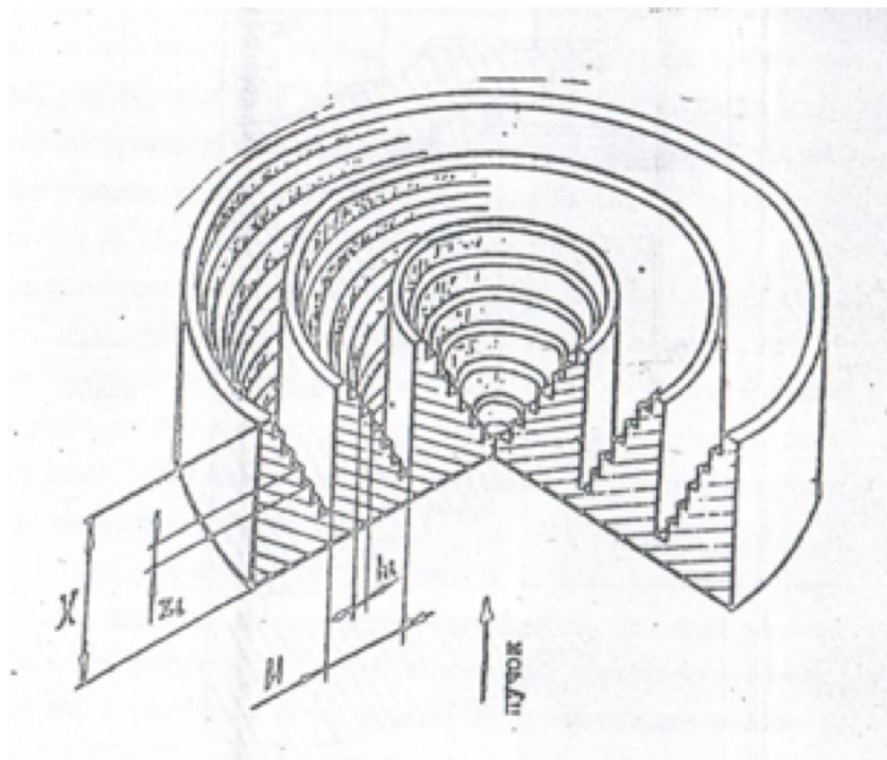


Рисунок 2.9. Структура гребенчатого фильтра [73].

2.4 Выводы

На базе канала быстрого вывода пучка из накопительного кольца У-10 ускорительного комплекса ИТЭФ–ТВН создана экспериментальная установка для проведения радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков тяжелых ионов. Для измерений пространственных распределений поглощенной дозы в воде, а также для юстировки биологических мишеней в процессе облучения, был разработан и изготовлен водный фантом с установленным трехкоординатным манипулятором. Юстировка фантома относительно оси пучка осуществляется с помощью лазерной системы, состоящей из двух лазеров и обеспечивающей возможность установки фантома

относительно направления пучка с точностью не хуже 1 мм. Для формирования равномерных дозных полей с характерными поперечными размерами 20 – 100 мм используется «пассивный» метод формирования, основанный на использовании системы магнитных элементов, дефокусирующих ионный пучок на значительном расстоянии от места облучения и пассивной коллимирующей системы, расположенной в непосредственной близости от облучаемой мишени. Для создания «модифицированного пика Брэгга» было предложено использовать гребенчатые фильтры. При проведении исследований использовался пучок ионов углерода ^{12}C , ускоренный до энергии 215 МэВ/а.е.м в бустерном синхротроне УК. Количество частиц предварительно задавалось уровнем накопления ионов в накопительном кольце У-10 и варьировалось в диапазоне $10^6 - 10^9$ частиц/импульс.

Глава 3

Определение поглощенной дозы в веществе при воздействии ионных пучков

3.1 Методика определения поглощенной дозы в веществе при воздействии ионных пучков

Как упоминалось в Главе 2 в радиобиологических исследованиях, проводимых на базе ускорительно-накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН, из-за особенностей вывода пучка из синхротрона возможно использование исключительно только ионных пучков с импульсом длительностью ~ 1 мкс. Как следствие, величина дозы в импульсе может достигать значений от нескольких десятков миллигрей до десятков грей в зависимости от плотности потока частиц. Данное обстоятельство не позволяет использовать для измерения поглощенной дозы коммерчески доступные на данный момент приборы, рассчитанные на работу в условиях медленного вывода, когда длительность ионного импульса варьируется в диапазоне от нескольких миллисекунд до нескольких секунд, а величина дозы в импульсе не превышает нескольких миллигрей. Поэтому на первом этапе необходимо было разработать методику, пригодную для определения дозы в импульсе в указанном выше диапазоне пиковых значений. В качестве основной методики определения поглощенной дозы в веществе был использован подход, основанный на измерении таких параметров ионного пучка, как величины тока пучка (число частиц в импульсе) и энергии частиц.

Исходя из определения поглощенной дозы ее значение D , в греях, для некоторого слоя облучаемого вещества можно связать с указанными выше

параметрами пучка, используя следующее выражение:

$$D = 1.602 \cdot 10^{-9} \left(\frac{dE}{dx} \right)_E \times \frac{N}{S} \times \frac{1}{\rho}, \quad (3.1)$$

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 линейной передачи энергии (ЛПЭ)), определяемое формулой Бете – Блоха (1.5); N - число частиц, проходящих через поперечное сечение слоя, площадью S , см²; ρ , г/см³ - плотность вещества

В нашем случае задача определения поглощенной дозы усложняется тем, что точное значение энергии частиц в месте проведения экспериментальных исследований не известно. Это связано с тем, что на пути распространения пучка располагается ряд элементов (композитные окна ионопровода, пластиковые сцинтилляторы), химический состав которых может быть 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.

Следует также отметить, что формула (3.1) справедлива лишь в предположении равномерного распределения частиц по всей поверхности рассматриваемого слоя, а также для случая, когда изменение энергии частиц по толщине слоя незначительно ($\Delta E \ll E$).

3.2 Измерение параметров ионного пучка

3.2.1 Измерение количества частиц в импульсе

Для измерения количества частиц в импульсе в качестве основного мониторингового детектора использовался быстрый токовый трансформатор (БТТ) FCT-082 компании Vergoz Instrumentation (Франция), который располагался за коллимирующей системой. Паспортные параметры используемого токового трансформатора приведены в Таблице 3.1. Принцип работы детектора основан на регистрации магнитного поля, создаваемого током пучка, проходящего через кольцевой замкнутый магнитопровод. Выходной сигнал датчика создается за счет изменения магнитного потока, создаваемого током пучка, и представляет собой напряжение, изменение которого во времени пропорционально изменению тока пучка.

В упрощенном случае связь между током пучка и напряжением на сопротивлении нагрузки R можно представить в виде:

$$U(p) = I_b(p) \left(\frac{R}{n} \frac{p}{p + \frac{1}{\tau_d}} \right) = I_b(p)G(p), \quad (3.2)$$

где $I_b(p)$ и $U(p)$ Лаплас - изображения функции тока пучка $i_b(t)$ и выходного сигнала $u(t)$; n - число витков, намотанных на сердечник, при этом отношение R/n определяет чувствительность S_B используемого датчика; $\tau_d = L/R$ постоянная времени датчика (L - индуктивность), определяющая нижний предел частоты, а выражение стоящее в скобках в правой части по сути есть передаточная функция $G(p)$, определяющая его частотную характеристику. Однако в действительности из-за наличия емкостного эффекта в обмотках трансформатора и индуктивности рассеяния, передаточная функция имеет более сложный вид. При этом верхний предел частоты будет определяться постоянной времени $\tau_r = \sqrt{L_S C_S}$, где L_S - паразитная индуктивность в обмотках, определяющая индуктивность рассеяния, а C_S паразитная емкость.

Согласно теории импульсных трансформаторов тока отношение меж-

Таблица 3.1. Паспортные параметры быстрого токового трансформатора FCT-082 компании Bergoz Instrumentation (Франция).

Чувствительность S_B , В/А	5
Сопротивление нагрузки, Ом	50
Время нарастания, пс	500
Время спада, %/мкс	< 20
Верхний предел частоты -3 dB, МГц	700
Нижний предел частоты -3 dB, кГц	< 32
Пространственная чувствительность, %/мм	< 0.2
L/R постоянная времени (мин.), мкс	5

ду временными параметрами импульса тока пучка (длительность импульса t_p , времена нарастания и спада импульса) и указанными выше постоянными времени датчика τ_r и τ_d , определяет искажение формы выходного сигнала. Поскольку в описываемых экспериментальных исследованиях длительность фронта и среза импульса тока пучка составляет величину порядка 200 нс, что существенно превышает значение постоянно времени τ_r используемого токового трансформатора (время нарастания в Таблице 3.1), то влиянием последней на искажение выходного сигнала можно пренебречь.

Сигнал с токового трансформатора считывался осциллографом TDS-3034 фирмы Tektronix (США). Для усиления выходного сигнала с токового трансформатора использовались широкополосные усилители ZFL-500 фирмы Mini-Circuits (США) с полосой пропускания 0.05 – 500 МГц и коэффициентом усиления $K = 17$. Для исключения влияния усилителей на форму выходного сигнала БТТ, нижний предел частоты был уменьшен на порядок путем увеличения емкости усилителя. Характерный вид осциллограммы приведен на Рисунке 3.1. Оцифрованный сигнал обрабатывался программой РТЕК [68] с последующим расчетом количества частиц в импульсе. В общем случае ток

пучка из N частиц с зарядовым состоянием z протекающий за единицу времени t можно определить как

$$i_b(t) = \frac{qzN}{t}, \quad (3.3)$$

где $q = 1.602 \cdot 10^{-19}$ Кл - элементарный электрический заряд. Поскольку изменение напряжения в измерительной цепи БТТ пропорционально изменению тока пучка, то проинтегрировав выходной сигнал можно определить число частиц в импульсе N , прошедших через токовый трансформатор:

$$N = \frac{A}{qzKS_B}, \quad (3.4)$$

где A , В · с, - значение площади сигнала трансформатора, K коэффициент усиления широкополосного усилителя, S_B чувствительность используемого датчика. Однако, как видно из Рисунка 3.1 выходной сигнал с БТТ характеризуется наличием отрицательного напряжения, обусловленного тем фактом, что длительность импульса пучка сопоставима с величиной τ_d используемого 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 выходного сигнала токового трансформатора. Алгоритм коррекции выглядит следующим образом. В рабочем окне программы задавались значения временных меток t_1 и t_2 . Для каждого из указанных значений создавался массив, состоящий из десяти значений t_n (по пять значений слева и справа) и соответствующих им значений амплитуды выходного сигнала $u(t_n)$, которые затем усреднялись. Полученные точки $(\overline{t_1}, \overline{u(t_1)})$ и $(\overline{t_2}, \overline{u(t_2)})$ аппроксимировались функцией вида $y(t) = a + b \cdot t$. После этого производилось вычитание полученной функции $y(t)$ из исходной зависимости $u(t)$ с последующим интегрированием (Рисунок 3.1).

Для определения влияния используемого алгоритма коррекции нулевого уровня сигнала БТТ на точность определения числа частиц в импульсе,

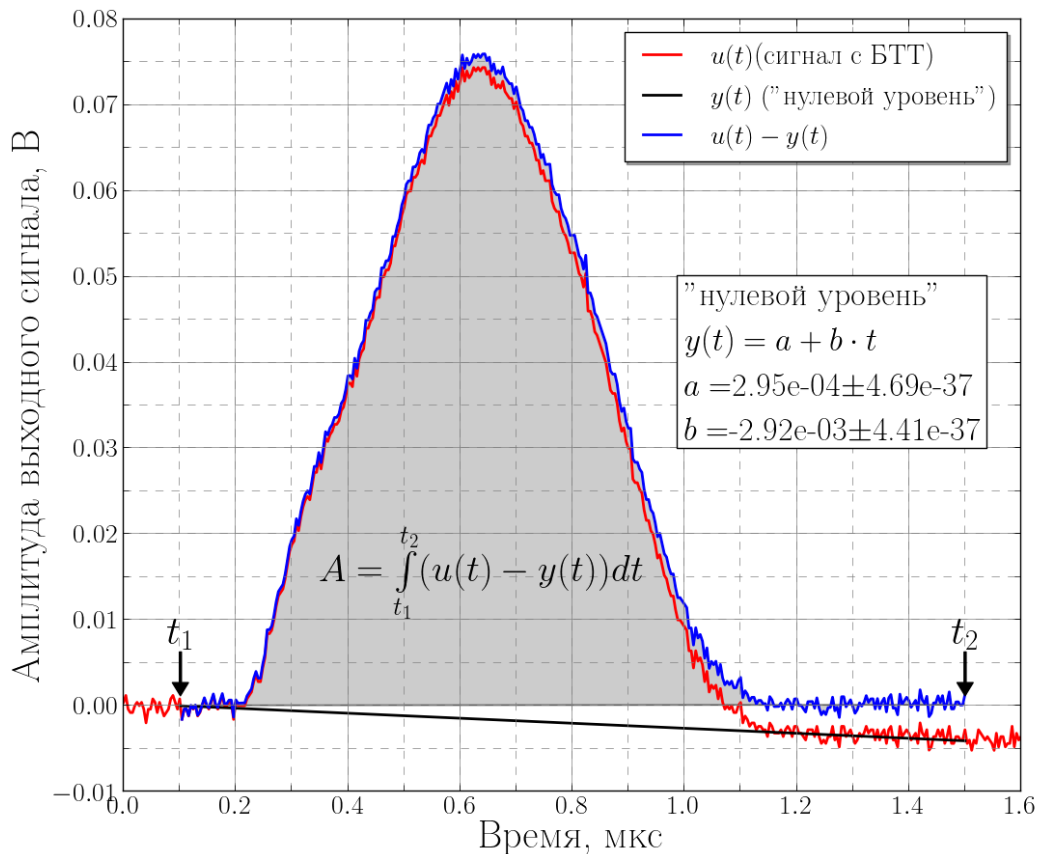


Рисунок 3.1. Форма выходного сигнала с быстрого токового трансформатора (БТТ).

было проведено математическое моделирование работы используемого токового трансформатора. Поскольку, как упоминалось выше, в нашем случае влияние постоянной времени датчика τ_r на искажение формы выходного сигнала пренебрежимо мало, то для определения связи между напряжением в измерительной цепи и током пучка можно воспользоваться уравнением (3.2). В дальнейшем, перейдя от Лаплас – изображений к оригиналам, из этого уравнения можно получить выражение для функции выходного сигнала токового трансформатора:

$$u(t) = i_b(t) * g(t) \quad (3.5)$$

где $i_b(t) * g(t)$ есть свертка функции описывающей изменение тока пучка $i_b(t)$ и передаточной функции $g(t)$ токового трансформатора. Согласно тео-

рии операционного исчисления [74] в случае если $i_b(t)$ и $g(t)$ обращаются в ноль при $t < 0$, то их свертку можно определить как:

$$u(t) = i_b(t) * g(t) = \int_0^t i_b(t-t')g(t')dt' \quad (3.6)$$

Так как в рассматриваемом случае передаточная функция токового трансформатора $g(t)$ зависит главным образом от постоянной времени τ_d , то следовательно ее выражение можно определить используя обратное преобразование Лапласа для функции $G(p)$ из уравнения (3.2):

$$\begin{aligned} G(p) &= S_B \frac{p}{p + \frac{1}{\tau_d}} = S_B \left(1 - \frac{1}{\tau_d \left(p + \frac{1}{\tau_d} \right)} \right) \Rightarrow \\ \Rightarrow g(t) &= \mathcal{L}^{-1}\{G(p)\} = S_B \left(\delta(t) - \frac{1}{\tau_d} e^{-\frac{t}{\tau_d}} \right), \end{aligned} \quad (3.7)$$

где $\delta(t)$ – есть дельта функция. Поскольку в описываемых экспериментальных исследования минимальная частота следования импульсов пучка, определяемая циклом инъекции пучка из ускорительного кольца в накопительное, была значительно больше длительности импульса (минимальное время между импульсами составляет 4 сек), то при проведении расчетов для описания функции тока пучка $i_b(t)$ использовалась функция, приведенная в работе [75], следующего вида:

$$i_b(t) = \begin{cases} a(\cos(bt)^2 - 1)^2 & t \in [0, \frac{\pi}{b}] \\ 0 & t \notin [0, \frac{\pi}{b}] \end{cases}, \quad (3.8)$$

где значения a и b определяют высоту и ширину импульса пучка. Использование данной функции обусловлено в первую очередь тем обстоятельством, что в отличие от функции Гаусса, часто используемой в физическом эксперименте, она обращается в ноль, что позволяет избежать проблемы бесконечной малости аргумента, присущей функции Гаусса. Подставив в формулу (3.6) выражения для $i_b(t)$ и $g(t)$ из (3.8) и (3.7) соответственно, и домножив на коэффициент усиления K используемого широкополосного усилителя, можно

получить следующее выражение, описывающее выходной сигнал токового трансформатора:

$$u_{model}(t) = S_B K \int_0^t a(\cos(b(t-t'))^2 - 1)^2 \left(\delta(t') - \frac{1}{\tau_d} e^{-\frac{t'}{\tau_d}} \right) dt'. \quad (3.9)$$

Для нахождения окончательного выражения для функции $u_{model}(t)$, уравнение (3.9) необходимо разбить на две части, в соответствии с граничным условием $t = \pi/b$. В первом случае, при $t \leq \pi/b$ уравнение (3.9) примет следующий вид:

$$u_{t \leq \pi/b}(t) = S_B K a(\cos(bt)^2 - 1)^2 - S_B K \frac{1}{\tau_d} \int_0^t (a \cos(b(t-t'))^2 - 1)^2 e^{-\frac{t'}{\tau_d}} dt', \quad (3.10)$$

а во втором случае, когда $t > \pi/b$, то в соответствии с (3.8) первое слагаемое будет равно нулю и следовательно:

$$u_{(t > \pi/b)}(t) = -S_B K \frac{1}{\tau_d} \int_{t-\pi/b}^t (a \cos(b(t-t'))^2 - 1)^2 e^{-\frac{t'}{\tau_d}} dt'. \quad (3.11)$$

Проинтегрировав соответствующие части в уравнениях (3.10) и (3.11), а затем произведя несложные математические преобразования можно получить следующие выражения для $u_{t \leq \pi/b}(t)$ и $u_{(t > \pi/b)}(t)$:

$$u_{(t \leq \pi/b)}(t) = S_B K a(\cos(bt)^2 - 1)^2 + S_B K \frac{a}{8} \left(\frac{4 \left(2b\tau_d \sin(2bt) + \cos(2bt) - e^{-\frac{t}{\tau_d}} \right)}{4b^2\tau_d^2 + 1} - \frac{4b\tau_d \sin(4bt) + \cos(4bt) - e^{-\frac{t}{\tau_d}}}{16b^2\tau_d^2 + 1} + 3 \left(e^{-\frac{t}{\tau_d}} - 1 \right) \right), \quad (3.12)$$

$$u_{(t > \pi/b)}(t) = -S_B K \frac{24ab^4\tau_d^4 e^{-\frac{t}{\tau_d}}}{64b^4\tau_d^4 + 20b^2\tau_d^2 + 1} \left(e^{\frac{\pi}{b\tau_d}} - 1 \right). \quad (3.13)$$

На Рисунке 3.2 приведена результирующая зависимость выходного сигнала $u_{model}(t)$, определяемая выражениями (3.12) и (3.13). При проведении

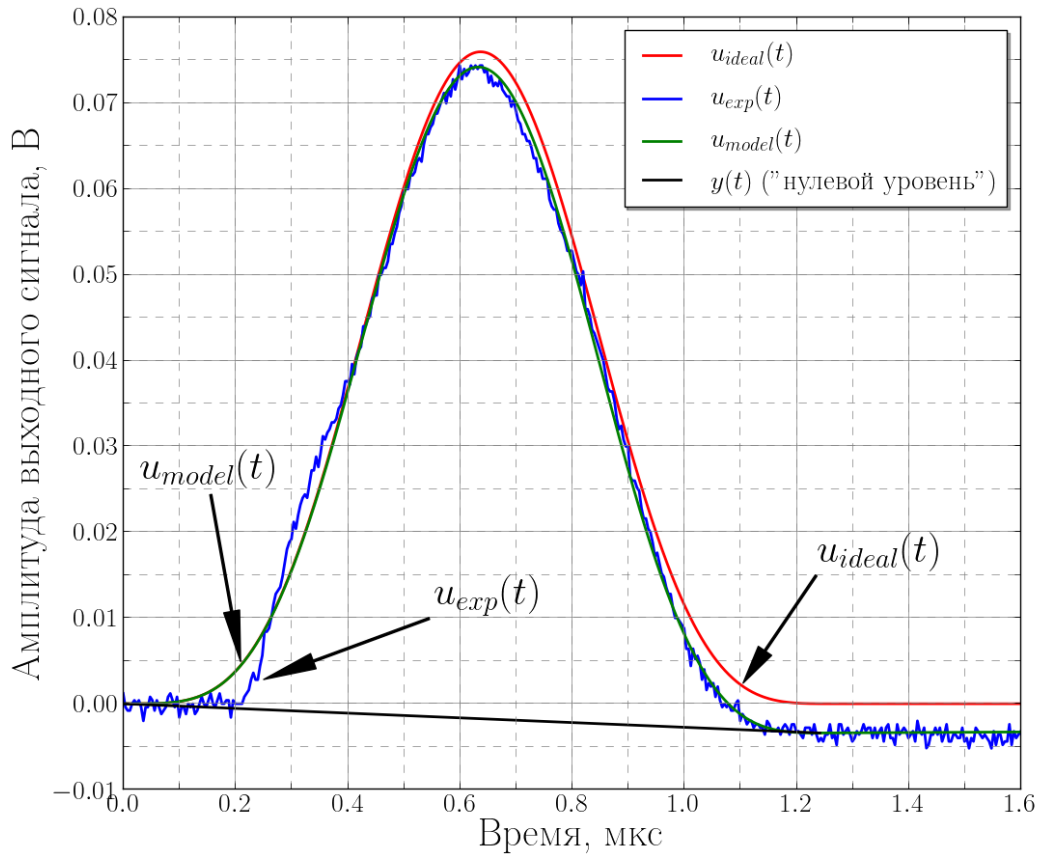


Рисунок 3.2. Результаты расчета выходного сигнала используемого быстрого токового трансформатора. Зависимости $u_{model}(t)$ и $u_{ideal}(t)$ получены при следующих значениях параметров a , b и τ_d : $a = 8.94 \times 10^{-4}$ сек. $^{-1}$, $b = \pi \cdot 7.86 \times 10^4$ сек. $^{-1}$ и $\tau_d = 1 \times 10^{-5}$ сек.

расчетов параметры a , b и τ_d подбирались таким образом, чтобы полученная зависимость $u(t)$ максимально соответствовала форме выходного сигнала с БТТ, полученной в эксперименте (Рисунок 3.1). Для сравнения на графике также построена зависимость $u_{ideal}(t)$, описывающая форму выходного сигнала для идеального трансформатора, что в нашем случае можно описать как:

$$u_{ideal}(t) = S_B K a (\cos(bt)^2 - 1)^2. \quad (3.14)$$

Для дальнейших оценок была проведена коррекция нулевого уровня функции $u_{model}(t)$ аналогичным образом, как и в случае реального сигнала с БТТ,

описанного выше. Окончательно, точность используемого в эксперименте алгоритма коррекции нулевого уровня σ_{bl} , выраженная в процентах, определялась через соотношение площадей, ограниченных функциями $u_{ideal}(t)$ и функции $u(t)$ с учетом коррекции нулевого уровня:

$$\sigma_{bl} = \left(\frac{\int (u_{model}(t) - y(t)) dt}{\int u_{ideal}(t)} - 1 \right) \cdot 100\%. \quad (3.15)$$

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. Проведенные 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 %.

3.2.2 Измерение удельных энергетических потерь

Для измерения пространственного распределения удельных энергетических потерь ионов в водном фантоме использовался полупроводниковый кремниевый детектор $p-i-n$ типа (ППД), который был специально разработан для работы в полях с высокой мощностью дозы [76]. Для создания $p-i-n$ – перехода в пластину высокоомного кремния p – типа толщиной 0.2 мм методом ионного легирования вводится примесь фосфора. Ионы фосфора перемещаясь по толщине кристалла и компенсируя акцепторы, создают широкую чувствительную i – область собственной проводимости, обедненную свободными носителями зарядов. Для увеличения ионизационного тока, вызванно-

го прохождением ионизирующей частиц через активную область детектора, ширину области перехода можно увеличить от 10 до 100 мкм, путем подачи напряжения обратной полярности (на p – область подается "минус"). Однако, поскольку плотность ионизации, создаваемая ионами углерода в чувствительной области $p - i - n$ перехода, значительно превышает величину ионизации от протонов, для которых изначально разрабатывался данный тип детекторов, величина протекающего тока уже достигает достаточного для измерения значения и при отсутствии напряжения смещения. При этом перемещение свободных носителей заряда (электронов и дырок), возникающих в i – области при прохождении заряженной частицы, происходит за счет внутреннего электрического поля перехода. Также следует отметить, что малая толщина активной зоны детектора, 10 мкм, позволяет пренебречь потерями энергии ионов в объеме детектора. 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 (3.1) 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.

При проведении измерений кремниевый детектор закреплялся на манипуляторе водного фантома и перемещался либо вдоль, либо поперек оси распространения пучка. При этом в процессе измерения распределений вдоль оси распространения пучка шаг перемещения изменялся от 5 мм до 100 мкм, что соответствовало измерениям величины удельных ионизационных энергопотерь в области плато и в области пика на кривой Брэгга. Для преобразования информации о заряде, образовавшемся в чувствительной области детектора при прохождении заряженных частиц в амплитуду импульса сигнал с ППД подавался на вход зарядочувствительного предусилителя с последующим считыванием его с помощью цифрового осциллографа TDS-3032 фирмы

Tektronix (США).

Как упоминалось в Главе 1, в ряде работ были получены результаты, свидетельствующие о нелинейном характере зависимости выходного сигнала некоторых типов полупроводниковых детекторов от мощности дозы в пучках протонов. Как следствие, это может приводить к различию в результатах измерений глубинных дозных распределений с помощью полупроводниковых детекторов и, например, с помощью ионизационных камер. Поэтому на первом этапе, для определения формы зависимости выходного сигнала используемого типа ППД от мощности дозы было необходимо провести соответствующие измерения. При проведении измерений полупроводниковый детектор помещался в водной фантом и с помощью манипулятора позиционировался относительно центра поля пучка диаметром 22 мм так, чтобы расстояние от поверхности чувствительной области ППД до входной стенки фантома было минимальным, порядка 0.5 мм. Величина мощности дозы задавалась числом частиц в импульсе, которое в свою очередь изменялось путем увеличения или уменьшения уровня накопления ионов в кольце У-10. На Рисунке 3.3 приведена результирующая зависимость выходного сигнала полупроводникового кремниевого детектора от числа частиц в импульсе проходящих на 1 см^2 . Видно, что в диапазоне $10^5 - 10^7$ частиц/ см^2 зависимость линейна. Дальнейшее увеличение числа частиц в импульсе приводит к ограничению амплитуды выходного сигнала, что обусловлено характеристикой используемого предусилителя.

Измеренные с помощью кремниевого детектора продольные (вдоль оси пучка) распределения поглощенной дозы в воде представлены на Рисунке 3.4 для двух случаев. В первом случае в качестве мониторингового детектора использовался быстрый токовый трансформатор, а во втором – широкоапертурная плоскопараллельная ионизационная камера Bragg Peak Chamber TN34070-2,5 фирмы PTW (Германия). Для измерения заряда, собираемого на электродах ионизационной камеры, использовался электрометр Unidose

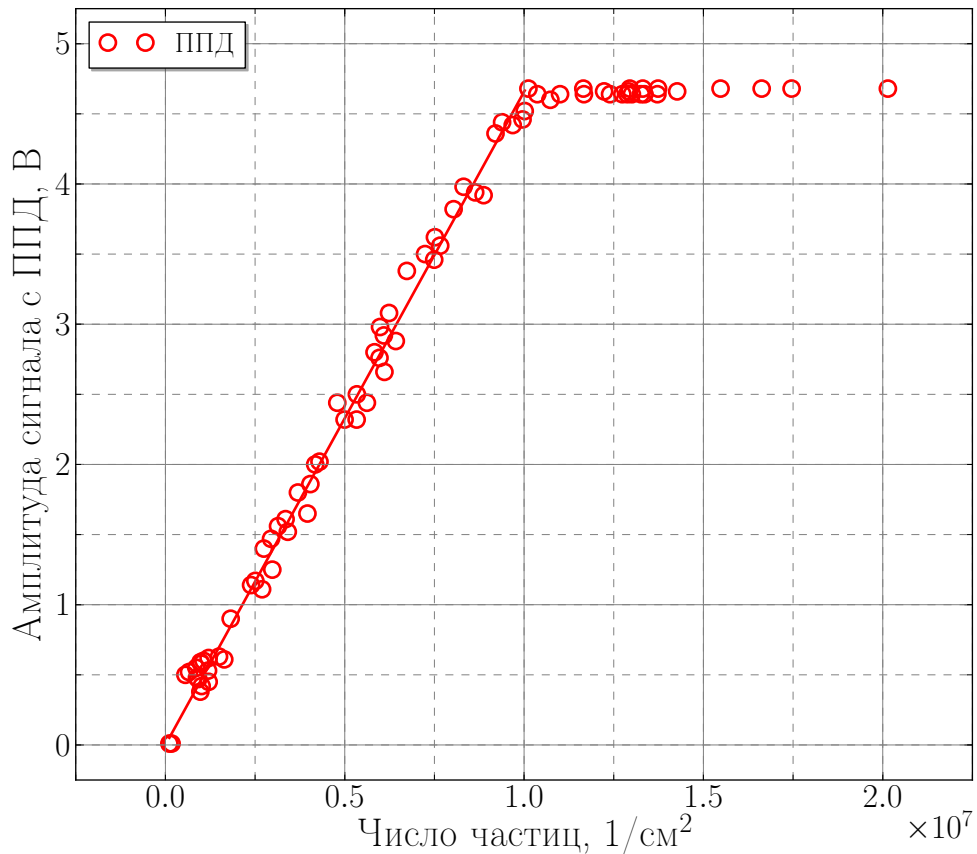


Рисунок 3.3. Зависимость выходного сигнала полупроводникового кремниевого детектора от числа частиц в импульсе.

Е фирмы РТW. При этом плотность потока частиц была снижена до уровня 10^5 частиц/ см^2 за импульс, поскольку при больших плотностях потока камера выходит за границы рабочего режима из-за короткой длительности импульса пучка. Указанные изготовителем толщины передней и задней стенок ионизационной камеры были учтены при анализе результатов измерений. Для исключения влияния нестабильности интенсивности пучка от импульса к импульсу (разброс не превышает 10 %) на результаты измерения, амплитуда результирующего сигнала нормировалась на показание быстрого токового трансформатора. Для компенсации незначительного изменения распределения частиц в поле пучка в процессе измерений в каждой точке проводилось по три измерения, которые затем усреднялись.

Анализ представленных на Рисунке 3.4 распределений показывает, что положение пика Брэгга для обоих случаев совпадает с достаточно хорошей точностью. На основании этих данных по положению пика Брэгга (среднее значение 86.7 ± 0.5 мм) была рассчитана энергия ионов в нулевой точке (z_0), расположенной непосредственно за входной стеной водного фантома. Ее величина составила $E = 199$ МэВ/а.е.м. Расчет 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 [77]. Также были проведены оценки погрешности полученного значения энергии пучка в точке z_0 . При точности измерения положения пика Брэгга ± 1 мм погрешность определения энергии пучка составит ± 20 МэВ. В нашем случае точность измерения положения пика Брэгга определяется точностью фиксации кремниевого полупроводникового детектора и точностью перемещения манипулятора, суммарная величина которых не превышает 0.5 мм. Таким образом, погрешность определения значения энергии ионов E не превысит 1 %.

Для дальнейшего анализа полученных экспериментальных данных с использованием транспортного кода SHIELD – HIT [78–81] было проведено моделирование эксперимента по измерению поглощенной дозы в водном фантоме¹. В расчете была воспроизведена геометрия эксперимента, схема которого представлена на Рисунке 3.5. Рассчитывалось энерговыделение (кривая Брэгга) вблизи оси пучка, как в воде, так и в кремниевом ППД, помещенном в воде на нескольких глубинах вдоль оси пучка. На Рисунке 3.6 приведены результаты расчета с использованием кода SHIELD – HIT.

Из сравнения расчетной кривой с результатами эксперимента видно, что положение пика Брэгга по глубине в эксперименте и в расчете отличается на величину порядка 2 мм. Различие связано, главным образом с тем, что в описываемых измерениях не была установлена использовавшаяся ра-

¹Расчеты были выполнены группой Н.М. Соболевского

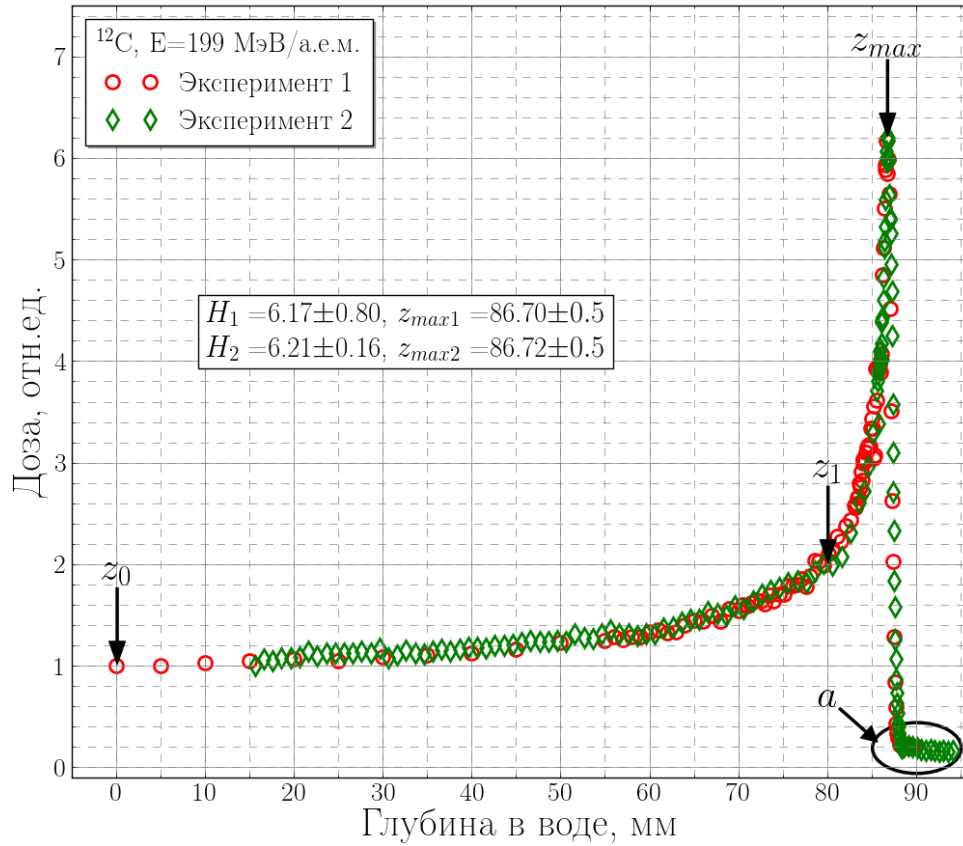


Рисунок 3.4. Глубинное распределение дозы, измеренное полупроводниковым кремниевым детектором.

нее ионизационная камера (ИК на Рисунке 3.5). 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.

Еще одной важной величиной, характеризующей продольные распределения дозы, является отношение энергетических потерь ионов в пике Брэгга z_{max} к величине потерь энергии частиц в точке z_0 :

$$H = \frac{(dE/dx)_{z_{max}}}{(dE/dx)_{z_0}}. \quad (3.16)$$

Анализ приведенных в литературе экспериментальных данных, полученных на других установках, а так же результатов различных расчетных кодов, мо-

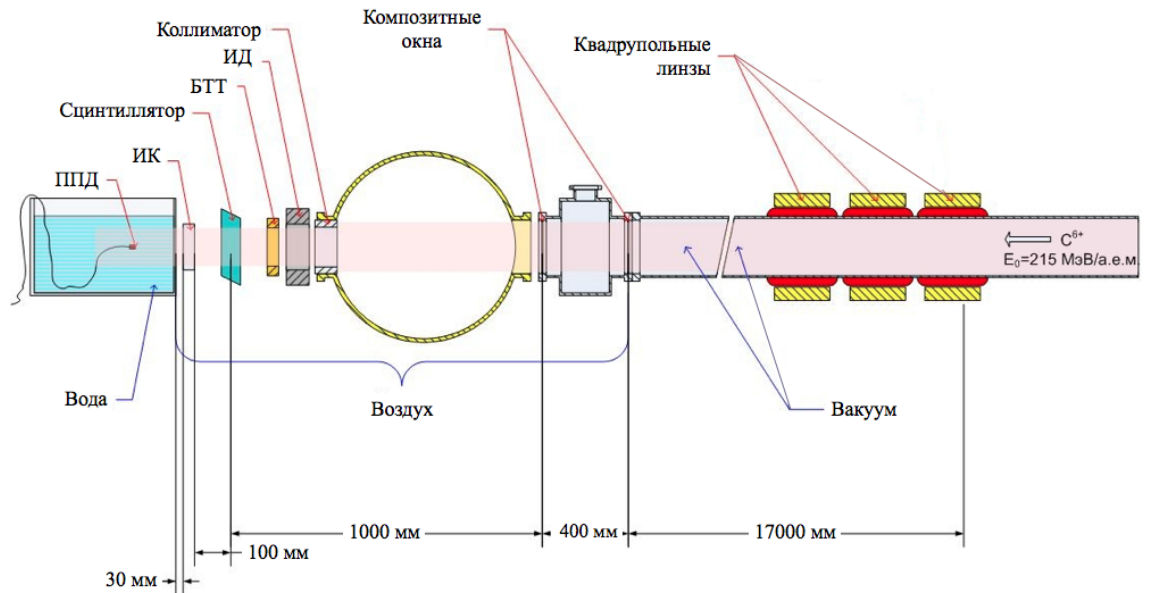


Рисунок 3.5. Схема эксперимента, использовавшаяся при проведении расчетов с помощью кода SHIELD – HIT.

деллирующих взаимодействие тяжелых ионов с веществом, показывает, что для ионов углерода с энергией около 200 МэВ/а.е.м. в воде, это отношение соответствует величине ~ 6 [82, 83]. Полученное в описываемых экспериментальных исследований значение $H = 6.19 \pm 0.41$, достаточно хорошо согласуется с данным значением, а также с результатами расчета с использованием кода SHIELD – HIT.

3.3 Определение величины поглощенной дозы в тонком слое вещества при облучении ионами

По величине энергии пучка E , полученной в результате измерения положения пика Брэгга в воде, и соответствующему табличному значению потерь энергии для воды, используя соотношение (3.1), можно определить величину поглощенной дозы в воде в точке z_0 для заданного количества частиц в импульсе. Для определения величины поглощенной дозы в воде в любой точке на глубине z_i необходимо использовать измеренное в эксперименте продоль-

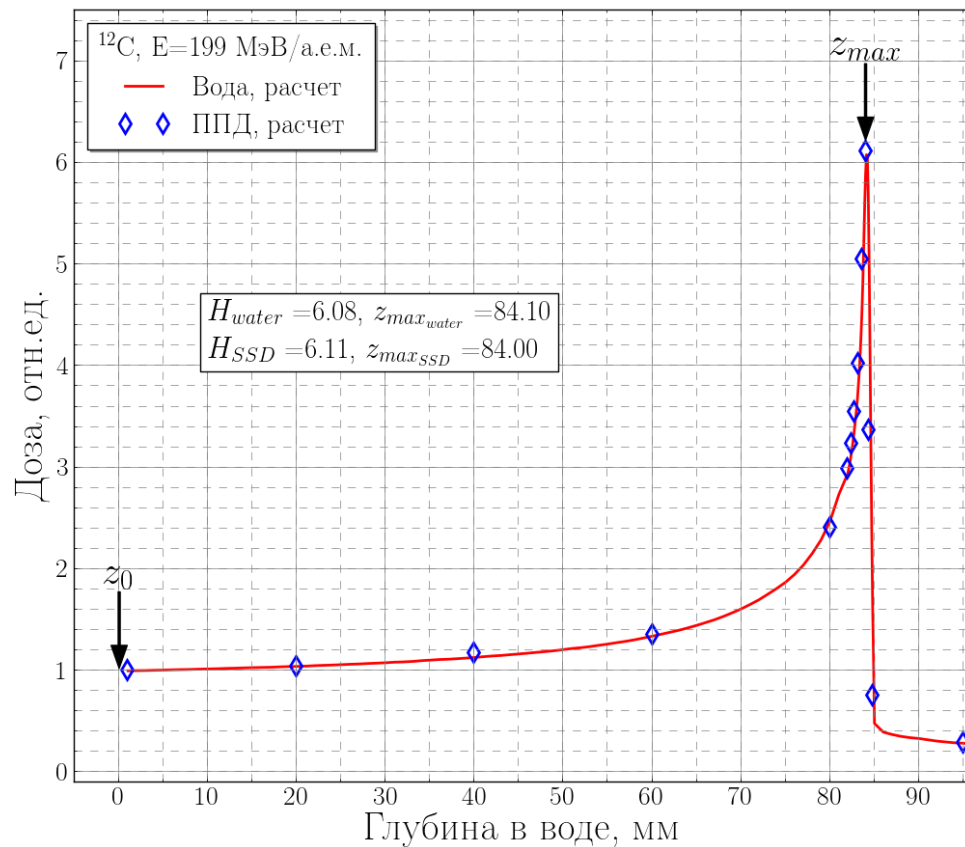


Рисунок 3.6. Глубинное распределение дозы ионов углерода в воде, полученное в результате расчета с использованием кода SHIELD – HIT.

ное относительное распределение дозы (Рисунок 3.4), а также соответствующее рассматриваемой точке поперечное дозное распределение. При проведении радиобиологических исследований предъявляются жесткие требования к неоднородности дозного распределения в исследуемом объекте. В частности, неоднородность поперечного дозного поля не должна превышать 5 %. В качестве примера на Рисунке 3.7 и 3.8 приведены поперечные распределения поглощенной дозы в воде, измеренные с помощью ППД, для коллиматора с апертурой 43×80 мм² в поперечном сечении. Для наглядности приведенные на графиках значения поглощенной дозы нормированы на максимальное значение. Распределения были измерены полупроводниковым кремниевым детектором в точках z_0 и z_1 (см. Рисунок 3.4), расположенных на глубине 0

и 80 мм соответственно. Для данной энергии пучка эти координаты соответствуют области плато и области, где начинается резкий рост энергетических потерь ионов. Из полученных результатов видно, что ширина профилей на полувысоте практически не зависит от глубины. Причем ее значение как для вертикального, так и для горизонтального распределения совпадает с геометрическими размерами коллиматора (на графиках отмечено серым цветом).

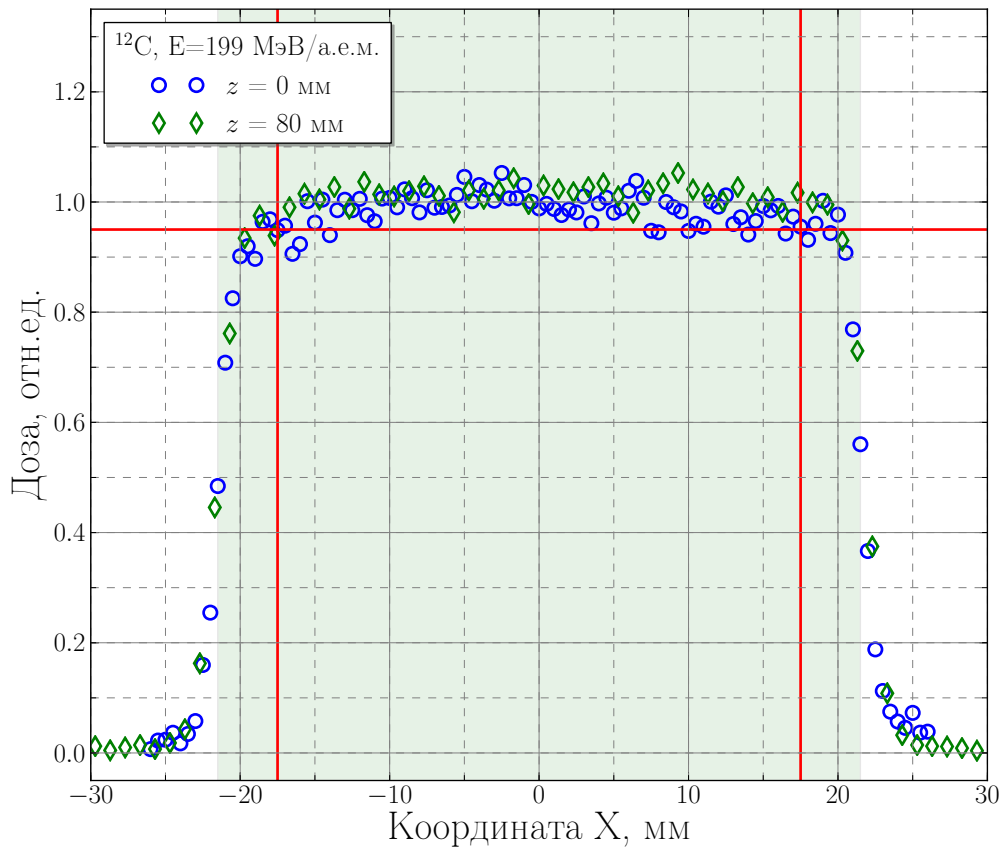


Рисунок 3.7. Горизонтальное распределение поглощенной дозы в поперечном сечении пучка измеренные с помощью полупроводникового кремниевого детектора для двух значений глубины z в водном фантоме. Вертикальные прямые указывают размер области, в которой неоднородность дозы не превышает 5 %.

Таким образом, используя данную методику, можно определить величину поглощенной дозы в воде в любой заданной точке. Поскольку в прово-

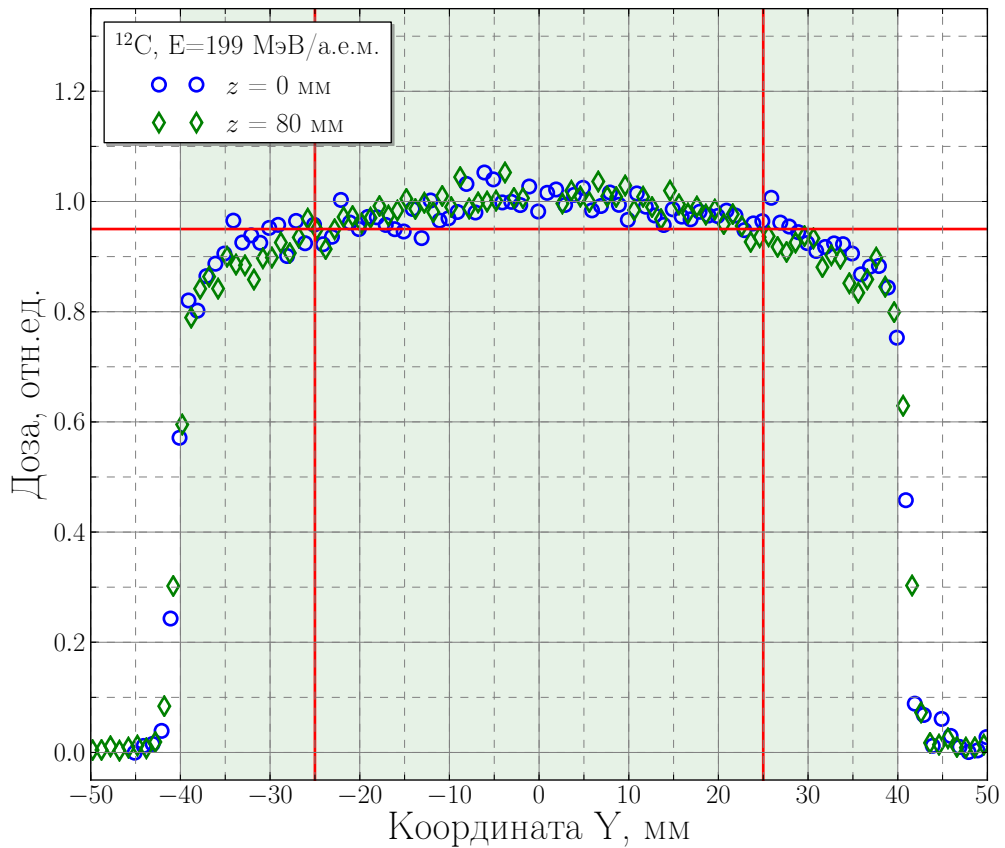


Рисунок 3.8. Вертикальное распределение поглощенной дозы в поперечном сечении пучка измеренные с помощью полупроводникового кремниевого детектора для двух значений глубины z в водном фантоме. Вертикальные прямые указывают размер области, в которой неоднородность дозы не превышает 5 %.

димых радиобиологических исследованиях применяются материалы с плотностями, близкими к плотности воды, то данная методика справедлива и для определения поглощенной дозы в исследуемом объекте. Погрешность определения поглощенной 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 % [67].

3.4 ВЫВОДЫ

Для определения величины поглощенной дозы в веществе при воздействии пучков ионов был использован подход, основанный на измерении таких параметров ионного пучка, как величины тока пучка (число частиц в импульсе) и энергии частиц. Число частиц в импульсе измерялось с помощью быстрого токового трансформатора FCT-082 компании Bergoz Instrumentation (Франция), расположенного за коллимирующей системой. Были проведены оценки точности измерения числа частиц в импульсе с помощью данного детектора, которые показали что ошибка измерений не превышает 3.5 %. Для измерения пространственного распределения удельных энергетических потерь ионов в водном фантоме использовался полупроводниковый кремниевый детектор $p-i-n$ типа, который был специально разработан для работы в полях с высокой мощностью дозы. Измерения зависимости выходного сигнала используемого типа полупроводникового детектора от числа частиц в импульсе (мощности дозы) показали, что диапазоне 10^5-10^7 частиц/см² зависимость имеет линейный характер. В дальнейшем с использованием данного детектора были проведены измерения кривой энерговыделения моноэнергетического пучка ионов углерода в воде. На основании полученных данных по положению пика Брэгга была рассчитана энергия ионов в нулевой точке, расположенной непосредственно за входной стеной водного фантома, значение которой составило 199 ± 2 МэВ/а.е.м. Также было проведено сравнение глубинных дозных распределений полученных в эксперименте с результатами расчета в коде SHIELD – HIT. Результаты расчета и эксперимента находятся в достаточно хорошем соответствии друг с другом. Исходя из полученных данных можно определить величину поглощенной дозы в тонком слое вещества при воздействии ионов углерода с заданной энергией. При этом, 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, ошибка в определении поглощенной дозы не превышает 5 %.

Глава 4

Дозиметрия с использованием радиохромных пленок GafChromic

В радиационной дозиметрии при использовании таких традиционных измерительных систем, как ионизационные камеры, термолюминесцентные детекторы и радиографические пленки зачастую возникает ряд проблем, связанных с измерением изодозных кривых и глубинных дозных распределений в полях с высокими градиентами доз. Так, например, ионизационные камеры зачастую не обеспечивают должного пространственного разрешения, требуемого для многих задач планирования облучения. Использование термолюминесцентных детекторов, даже малых размеров, является достаточно сложной и трудоемкой процедурой при измерении одно- или двумерных дозовых распределений. Более того, использование традиционной процедуры обработки данного типа детекторов не позволяет проводить повторное считывание дозиметрической информации. Недостатком радиографических пленок является то, что они чувствительны к дневному свету и требуют химической обработки для считывания информации. Плюс ко всему они не являются тканеэквивалентными из-за наличия в их составе галоидных соединений серебра. Одним из возможных путей решения данных проблем является использование радиохромных пленок (РХП), обладающих высоким пространственным разрешением. С точки зрения радиобиологических исследований проводимых на ускорительно-накопительном комплексе ИТЭФ – ТВН радиохромные пленки могут быть использованы, как для определения поглощенной дозы облучения, так и для контроля однородности дозных полей, формируемых пучком ионов углерода. К настоящему времени проведено достаточно большое количество экспериментальных исследований, посвященных изучению различных

аспектов использования радиохромных пленок для дозиметрии фотонного и электронного излучения. При этом применение метода радиохромной дозиметрии для пучков протонов и особенно тяжелых ионов, изучено в меньшей степени. В данной главе представлены основные результаты исследования дозиметрических свойств одного из типа радиохромных пленок GafChromic при облучении фотонами и ионами углерода.

4.1 Метод радиохромной пленочной дозиметрии

На протяжении последних нескольких десятилетий происходит активное внедрение метода радиохромной дозиметрии в различные области науки, промышленности и медицины, связанные с радиационными технологиями. Изначально, из-за низкой чувствительности, использование данного типа дозиметров было ограничено промышленным применением, требующим проведения дозиметрии высоких доз (отпускаемые дозы варьируется в диапазоне от 0.1 до 1000 кГр). В частности была показана возможность их использования при радиационной дефектоскопии, стерилизации медицинских изделий и материалов, обработке пищевых продуктов [84–86]. Однако со временем развитие и усовершенствование технологий производства радиохромных материалов позволило значительно увеличить чувствительность данного метода дозиметрии, что в свою очередь расширило область его применения на диапазон малых доз. Так, например, на сегодняшний день радиохромные дозиметры в виде пленок широко используются для проведения процедуры гарантии качества в IMRT и брахиатерпии, для дозиметрии фотонных полей малых размеров в стереотактической лучевой терапии, а также применяются для построения изодозных кривых и глубинных дозных распределений в радиобиологических экспериментах [87]. Более того, уже сейчас доступны типы радиохромных пленок, использование которых возможно и в лучевой диагностике, где величина поглощенной дозы варьируется в диапазоне от 0.01

до 0.1 Гр.

В основе действия современных радиохромных дозиметров в виде пленок лежат процессы полимеризации мономерных молекул активного вещества под действием ионизирующего излучения. В результате этих процессов образованные полимеры приобретают определенный цвет, интенсивность которого зависит от величины поглощенной дозы. Таким образом, для считывания информации с радиохромных пленок не требуется дополнительной химической или термической обработки, как в случае рентгеновских пленок или термолюминисцентных детекторов. Помимо этого, в отличие от радиографических пленок используемые радиохромные материалы практически не чувствительны к видимому свету, вследствие чего в процессе работы с ними нет необходимости в дополнительных мерах предосторожности.

В настоящее время наибольшее распространение получили различные типы РХП выпускаемые под брендом GafChromic, фирмой International Specialty Products Inc (США), входящей в компанию Ashland. Для проведения исследований, описываемых в данной работе, была выбрана радиохромная пленка GafChromic MD-V2-55 (номер партии R0419MDV2), позволяющая проводить измерения поглощенной дозы в диапазоне от 1 до 100 Гр. Данный тип пленки состоит из двух слоев активного вещества толщиной 17.5 мкм. Каждый слой с одной из сторон покрыт прозрачным полиэстером толщиной 96 мкм, а с другой стороны закреплен на подложке из полиэстера толщиной 25 мкм, с помощью связующего слоя. Общая толщина пленки составляет величину 317.5 мкм. В Таблице 4.1 приведены данные о материале, толщине, плотности и примерном составе каждого из слоев используемого типа РХП [88].

Активной слой РХП GafChromic MD-V2-55 представляет собой суспензию, состоящую из мономерных микрокристаллов пентакоса-10,12-диинной кислоты, относящейся к классу диацетиленов [89]. При воздействии ионизирующего излучения в результате твердофазной полимеризации из исходных

Таблица 4.1. Структура РХП GafChromic MD-V2-55 и примерный состав каждого из слоев [88].

Материал	Толщина, мкм	Плотность, г/см ³	Состав (%)			
			С	Н	О	N
Полиэстер	96.00	1.35	0.4545	0.3636	0.1818	-
Активное вещество	17.50	1.08	0.2914	0.5680	0.0712	0.0694
Желатин	0.75	1.20	0.1960	0.5500	0.1180	0.0590
Акрил	32.00	1.20	0.3333	0.5714	0.0952	-
Полиэстер	25.00	1.35	0.4545	0.3636	0.1818	-
Акрил	32.00	1.20	0.3333	0.5714	0.0952	-
Желатин	0.75	1.20	0.1960	0.5500	0.1180	0.0590
Активное вещество	17.50	1.08	0.2914	0.5680	0.0712	0.0694
Полиэстер	96.00	1.35	0.4545	0.3636	0.1818	-

диацетиленов образуются полимерные цепи. В общем случае, твердотельная полимеризация диацетиленов относится к классу топохимических реакций, при протекании которой мономерные единицы сохраняют свое изначальное кристаллографическое положение [90]. Полимеризация происходит за счет поворота мономеров относительно их центров масс (Рисунок 4.1). По мере протекания реакции полимеризации, за счет присоединения к атому углерода с двумя неспаренными электронами, новых мономерных единиц, происходит увеличение поглощающей способности активного вещества. При этом изначально бесцветная пленка приобретает синий цвет, глубина которого зависит от величины поглощенной дозы.

Величиной, характеризующей изменение оптических свойств пленки в результате облучения, является оптическая плотность (OD), определяемая как десятичный логарифм отношения интенсивности падающего света I_0 к интенсивности света прошедшего через пленку I_1 :

$$OD = \log_{10} \frac{I_0}{I_1}. \quad (4.1)$$

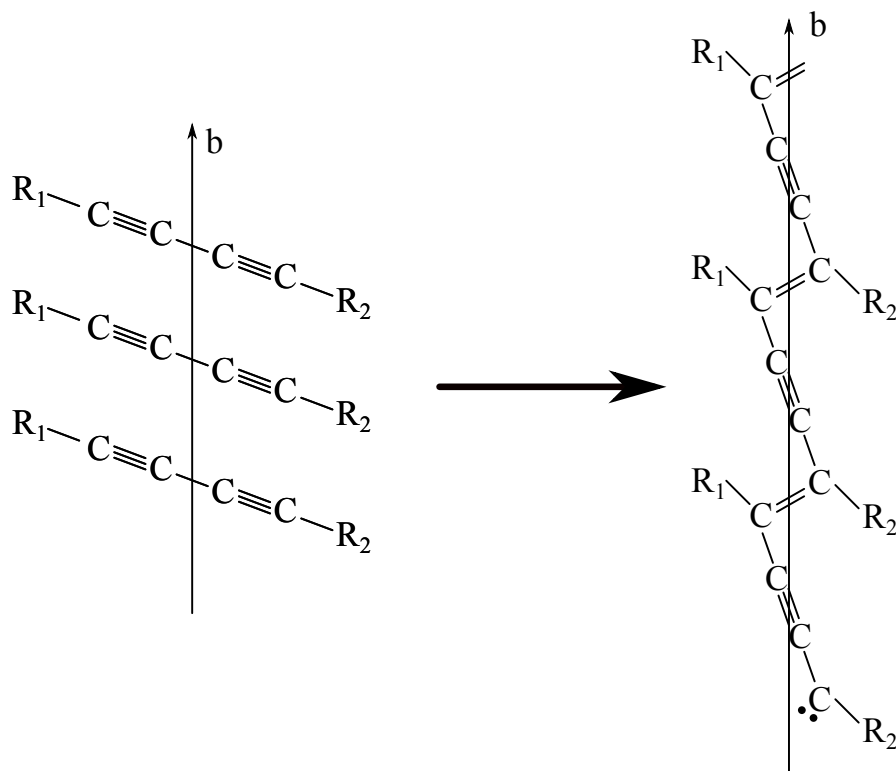


Рисунок 4.1. Схема топомимической полимеризации мономерных диацетиленов при воздействии ионизирующего излучения.

Вследствии того, что значение OD для необлученной пленки не равно нулю (пленка является не совсем прозрачной), для определения изменения оптической плотности пленки, вызванного воздействием излучения ($netOD$), необходимо использовать разность величин оптической плотности для облученной и необлученной пленок:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{I_{1unexp}}{I_{1exp}}, \quad (4.2)$$

где I_{1exp} и I_{1unexp} значения интенсивности света прошедшего через облученную и необлученную пленку соответственно.

Спектр поглощения в видимой области используемого типа пленок характеризуется наличием двух ярко выраженных пиков (Рисунок 4.2), соответствующих длинам волн 617 и 675 нм [91], и следовательно для получения максимального динамического диапазона определение изменения оптических свойств пленки необходимо проводить используя монохроматичный источник

света с соответствующей длиной волны. Однако, поскольку подобная процедура является достаточно трудоемкой, приемлемым является использование коммерчески доступных планшетных сканеров, имеющих возможность работать в режиме сканирования на просвет. При этом важно иметь в виду, что сенситометрические кривые, описывающие зависимость изменения оптических свойств пленки от величины поглощенной дозы, будут различны для каждой конкретной дозиметрической системы, определяемой типом используемой пленки, типом сканера и протоколом дозиметрии [92]. Более того при использовании радиохромных пленок в клинической дозиметрии рекомендуется проводить калибровочные измерения для каждой партии пленок, поскольку параметры пленки могут незначительно отличаться от партии к партии [87]. Таким образом, для определения дозиметрических свойств используемого типа РХП при облучении пучками тяжелых ионов, необходимо было провести калибровочные измерения с использованием опорного пучка известного качества.

4.2 Экспериментальное исследование дозиметрических свойств РХП GafChromic MD-V2-55

4.2.1 Калибровка на пучке фотонов

Для определения зависимости изменения оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощенной дозы были проведены калибровочные измерения на пучке фотонов с энергией 6 МэВ. В качестве источника фотонов использовался медицинский линейный ускоритель Elekta «Synergy S» в Медицинском Радиологическом Научном Центре (ФГБУ МРНЦ, Обнинск, Калужская область). При проведении облучения РХП размером $4.5 \times 4.0 \text{ см}^2$ помещались в центре поля пучка $10.4 \times 10.4 \text{ см}^2$ перпендикулярно его оси на глубине 1.6 см в водо-эквивалентном пластике. В про-

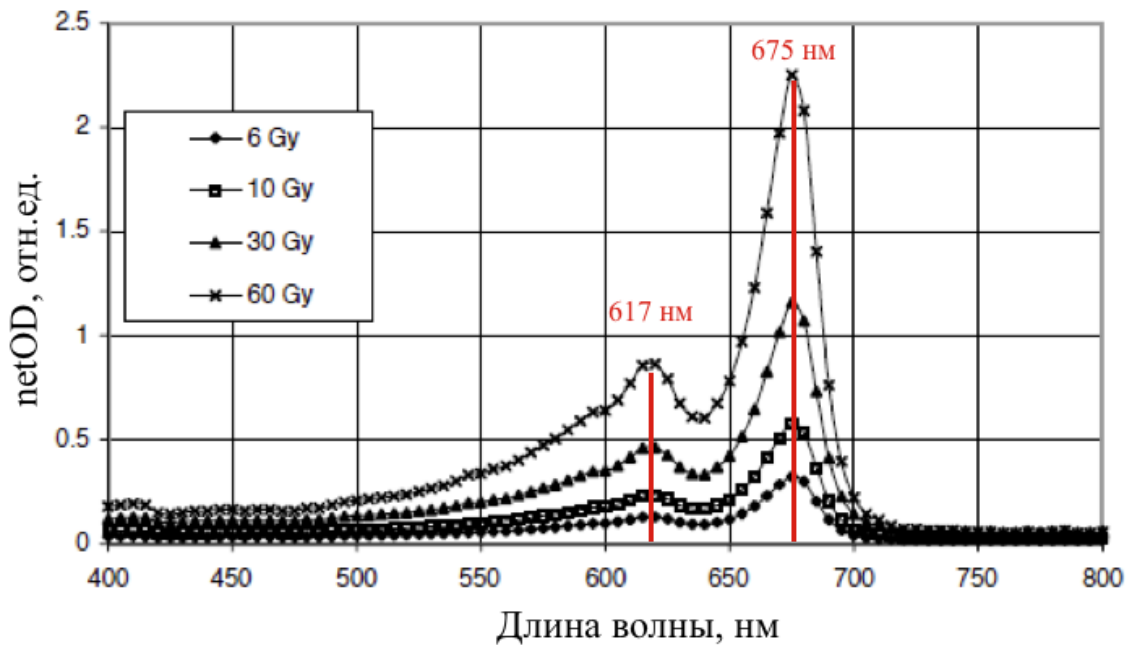


Рисунок 4.2. Спектральная чувствительность радиохромной пленки GafChromic MD-55-2, являющейся предшественником пленки MD-V2–55 имеющей схожую структуру, за исключением небольшого отличия в толщине слоев (адаптировано из [91]).

в процессе калибровки было облучено шесть пленок при значениях поглощенной дозы: 1, 5, 10, 15, 20 и 25 Гр. В качестве контрольной использовалась пленка такого же размера, которая в процессе выполнения калибровки находилась в тех же условиях, что и облученные, но не подвергалась воздействию фотонов. Анализ облученных пленок проводился через 48 часов после облучения. Данный временной интервал обусловлен тем, что стабилизация изменения цвета для данного типа пленок происходит в течении 24 – 48 часов после облучения [91]. Для оцифровки пленок использовался планшетный сканер Epson Perfection V700 Photo (SEIKO EPSON Corporation, Япония), позволяющий сканировать пленки с максимальным размером 216x297 мм (Таблица 4.2). Для исключения влияния неоднородности световой засветки сканера каждая из исследуемых пленок всегда располагалась в центральной части сканера. В процессе работы был выбран цветной режим сканирования с глубиной цвета

48 бит (по 16 бит на красную, зеленую и синюю составляющую) и разрешением 300 пикселей/дюйм, при этом были отключены все настройки, используемые для коррекции изображения. Оцифрованные изображения были сохранены в формате TIFF (Tagged Image File Format).

Таблица 4.2. Характеристики используемого сканера Epson Perfection V700 Photo (SEIKO EPSON Corporation, Япония).

Тип сканера	планшетный цветной сканер
Тип датчика	Color Epson MatrixCCD TM
Тип лампы	флуоресцентная с холодным катодом
Разрешение сканера, dpi	6400×9600
Интерполяционное разрешение, dpi	12800×12800
Оптическая плотность	4,0 D _{Max}
Глубина цвета, бит	48
Область сканирования, мм	216×297

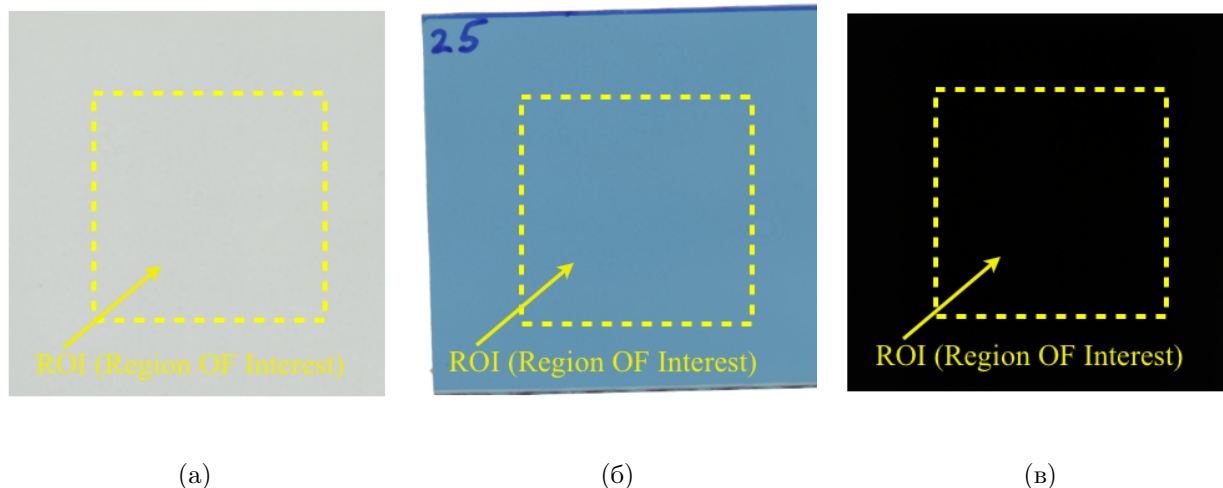


Рисунок 4.3. Оцифрованные изображения: необлученной пленки (а); пленки облученной дозой 25 Гр (б); черной фотобумаги, не пропускающей свет (в).

Для дальнейшего анализа результатов использовался пакет обработки изображений ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, США). Поскольку

механическое воздействие в процессе нарезки пленки может оказать определенное влияние на изменение оптических свойств пленки (процессы полимеризации в активном веществе РХП могут быть инициированы не только ионизирующим излучением, но также термическим и механическим воздействием), то при проведении анализа пленок в центре оцифрованного изображения выделялась область (ROI – Region Of Interest) с размерами заведомо меньше чем размеры самой пленки (Рисунок 4.3). В данном случае была выбрана область $2.5 \times 2.5 \text{ см}^2$. После этого для каждой из пленок определялись усредненные значения пикселей PV и стандартное отклонение от среднего σ_{PV} в исследуемой области. На Рисунке 4.4 представлена зависимость полученных значений PV от величины поглощенной дозы для красной, зеленой и синей составляющей оцифрованного изображения РХП. Видно, что наибольший динамический диапазон соответствует красной составляющей изображения, которая и была выбрана для последующего анализа полученных результатов. Также было проведено исследование влияния ориентации РХП в процессе сканирования на результирующие значения PV . Как видно из Рисунка 4.5 усредненные значения пикселей при вертикальном и горизонтальном расположении пленок, равно как и значения для лицевой и оборотной стороны пленки совпадают в пределах значений σ_{PV} .

Изменения оптических свойств РХП в результате облучения пучком фотонов определялись используя выражение (4.2) следующим образом:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}}, \quad (4.3)$$

где PV_{unexp} и PV_{exp} – усредненные значения пикселей в исследуемой области ROI для необлученной и облученной пленки соответственно, а значение PV_{bckg} , определяющее темновую засветку сканера, получено при сканировании черной фотобумаги, не пропускающей свет. Поскольку измеряемые величины усредненных значений пикселей являются независимыми (некоррелирующими), то ошибку определяемой величины $netOD$ можно найти используя

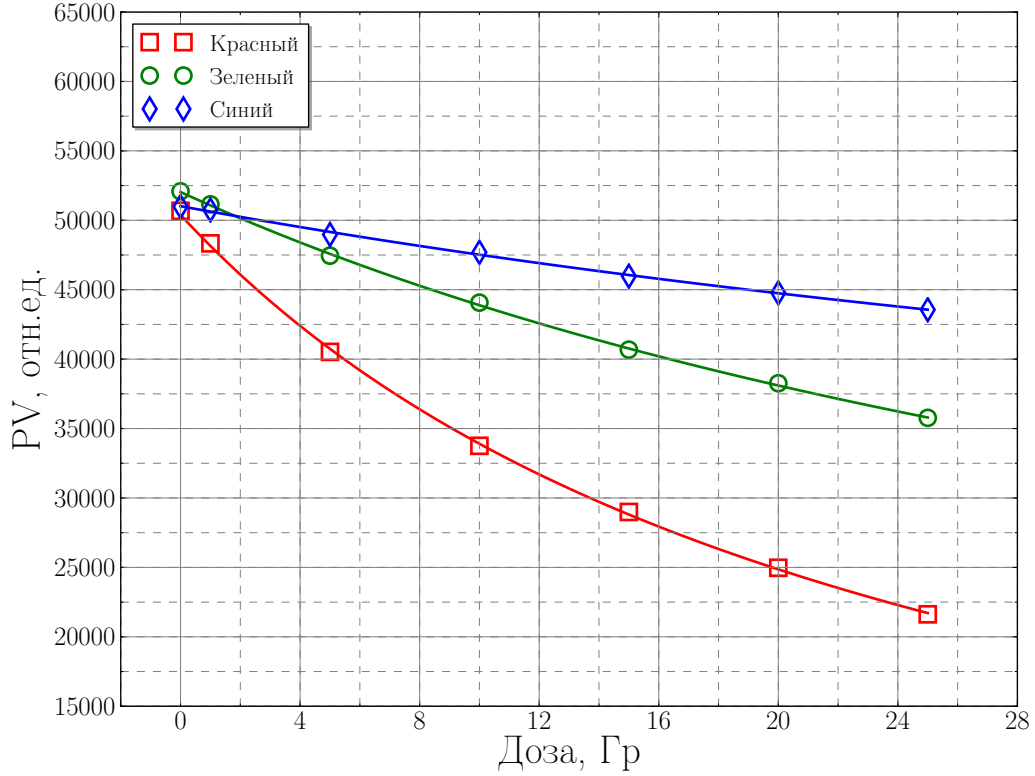


Рисунок 4.4. Зависимость усредненных значений пикселей PV в выделенной области ROI от величины поглощенной дозы для красной, зеленой и синей составляющей оцифрованного изображения РХП.

закон сложения ошибок ("error propogation equation") [93]:

$$\sigma_{netOD} = \frac{1}{\ln 10} \sqrt{\frac{\sigma_{PV_{unexp}}^2 + \sigma_{PV_{bckg}}^2}{(PV_{unexp} - PV_{bckg})^2} + \frac{\sigma_{PV_{exp}}^2 + \sigma_{PV_{bckg}}^2}{(PV_{exp} - PV_{bckg})^2} + \frac{2\sigma_{PV_{bckg}}^2}{(PV_{unexp} - PV_{bckg})(PV_{exp} - PV_{bckg})}}, \quad (4.4)$$

где $\sigma_{PV_{unexp}}$, $\sigma_{PV_{exp}}$ и $\sigma_{PV_{bckg}}$, стандартные отклонения от среднего соответствующих значений PV_{unexp} , PV_{exp} и PV_{bckg} . Результирующая зависимость, характеризующая изменение оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощенной дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ, представлена на Рисунке 4.6.

Поскольку полученная зависимость является калибровочной, и в дальнейшем будет использована для определения величины поглощенной дозы D

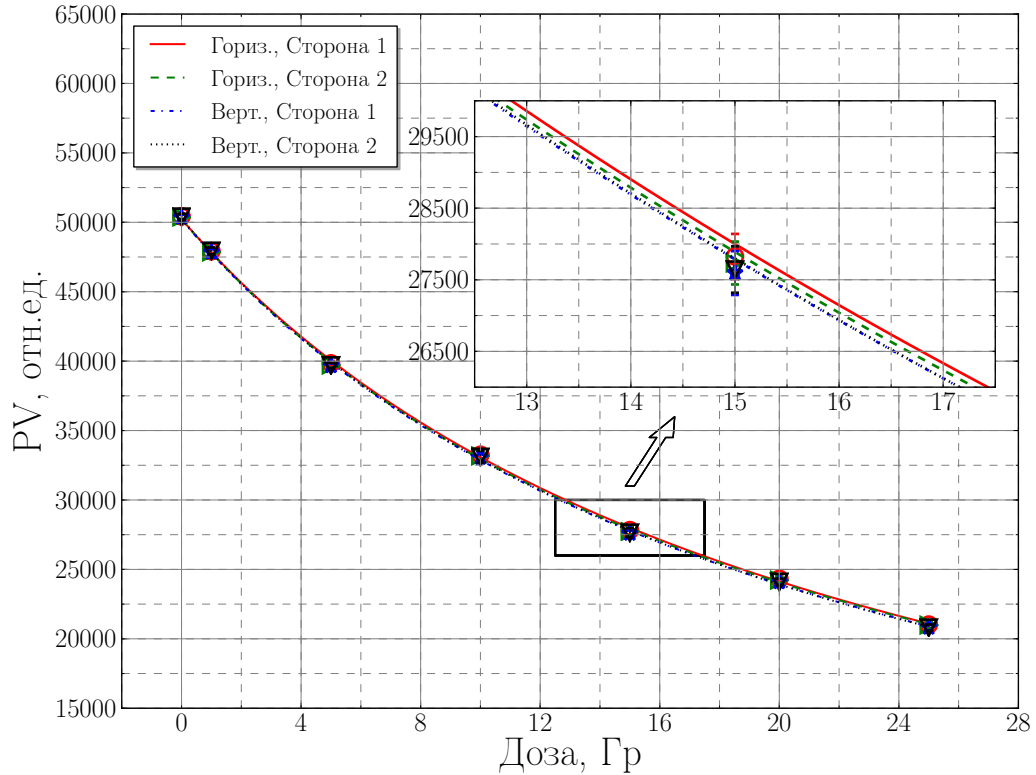


Рисунок 4.5. зависимость усредненных значений пикселей PV для красной компоненты изображения от поглощенной дозы для различных вариантов ориентации РХП в процессе сканирования.

по измеренному значению $netOD$, то на графике построена не зависимость $netOD(D)$, а обратная ей – $D(netOD)$. Для аппроксимации экспериментальных данных использовалась функция, приведенная в работе [92], следующего вида:

$$D_{fit}(netOD) = a + b \cdot netOD + c \cdot netOD^n, \quad (4.5)$$

с параметром $a = 0$. При выборе данной функции авторы оперировали следующими критериями:

- функция должна монотонно возрастать;
- функция должна проходить через ноль;
- число параметров должно быть минимально, для уменьшения относительной погрешности.

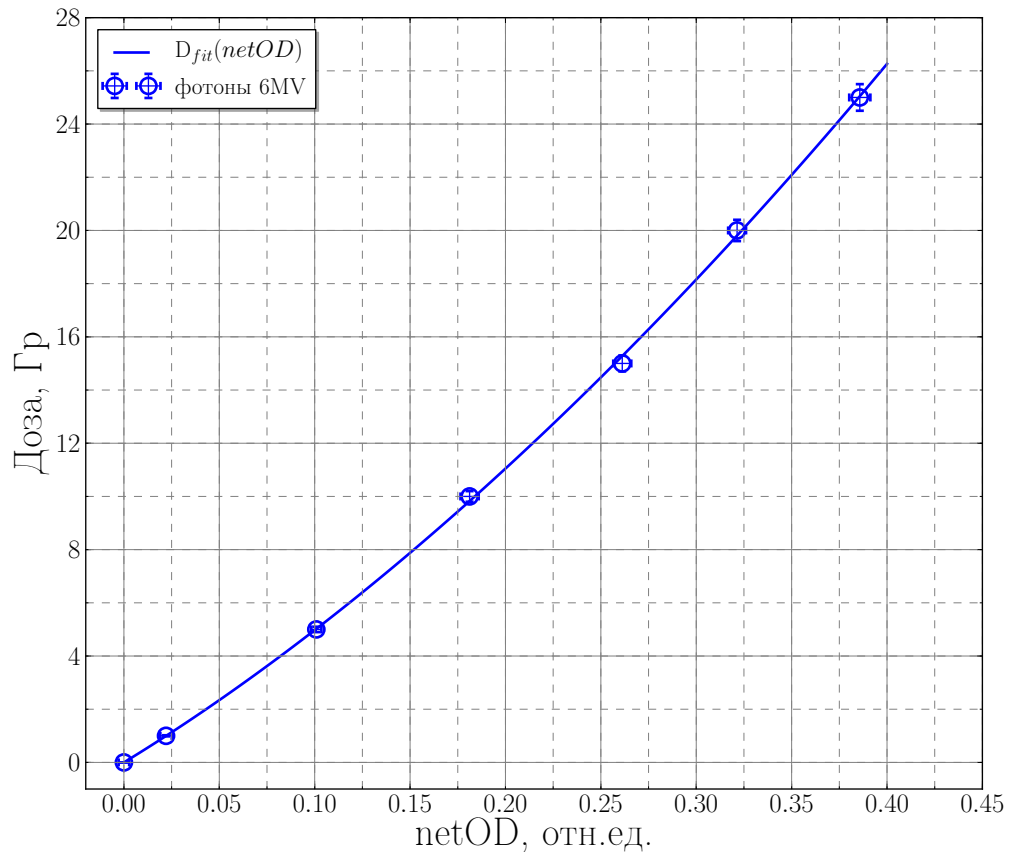


Рисунок 4.6. Зависимость, характеризующая изменение оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощенной дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ.

Подбор параметров b , c и n аппроксимирующей функции (4.5) осуществлялся с использованием модифицированного алгоритма Левенберга–Марквардта [94] реализованного в пакете *scipy.odr* (ODR – "orthogonal distance regression") библиотеки *SciPy*, являющейся стандартной библиотекой языка программирования *Python*. Значения указанных выше параметров, полученные в результате оптимизации приведены в Таблице 4.3. Как и в случае определения ошибки величины *netOD* погрешность значения поглощенной дозы из уравнения (4.5) можно определить воспользовавшись зако-

ном сложения ошибок:

$$\sigma_{D_{fit}} = \sqrt{\frac{(netOD)^2\sigma_b^2 + netOD^{2n}\sigma_c^2 + (c \cdot netOD^n \ln(netOD))^2\sigma_n^2 + (b + c \cdot n \cdot (netOD)^{n-1})^2\sigma_{netOD}^2}{}} \quad (4.6)$$

Таблица 4.3. 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

4.2.2 Измерение глубинного дозного распределения при облучении ионами углерода

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 GafChromic MD-V2-55. Схема эксперимента представлена на Рисунке 4.7. На этапе подготовки к эксперименту, используя магнитную оптику канала транспортировки пучка и систему коллиматоров, был сформирован параллельный пучок диаметром 80 мм. Настройка равномерности распределения потока частиц в сечении пучка осуществлялась по изображению на пластиковом сцинтилляторе Vicron BC-412 фирмы Saint-Gobain (Франция), расположенном перпендикулярно оси пучка. Изображение пучка в каждом импульсе регистрировалось ПЗС камерой SDU-285. Поскольку камера располагалась сбоку от пучка, для регистрации изображения за сцинтиллятором под углом 45 градусов к оси пучка было установлено зеркало, изготовленное из тонкого металлизированного майлара толщиной 150 мкм. Для определения дозного распределения

использовалась сборка из пластин различной толщины, изготовленных из полиметилметакрилата (ПММА). Между пластинами на оси распространения пучка располагались радиоохромные пленки размером $20 \times 20 \text{ мм}^2$. Поскольку минимальная толщина имевшихся в наличии пластин из ПММА составляет 1 мм, для более детального измерения в области пика Брэгга за последней пластиной помещалась стопка из 20 радиоохромных пленок. 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), при этом среднее значение числа частиц в импульсе было на уровне 2.0×10^7 частиц/см². Измерение интенсивности осуществлялось с помощью быстрого токового трансформатора.

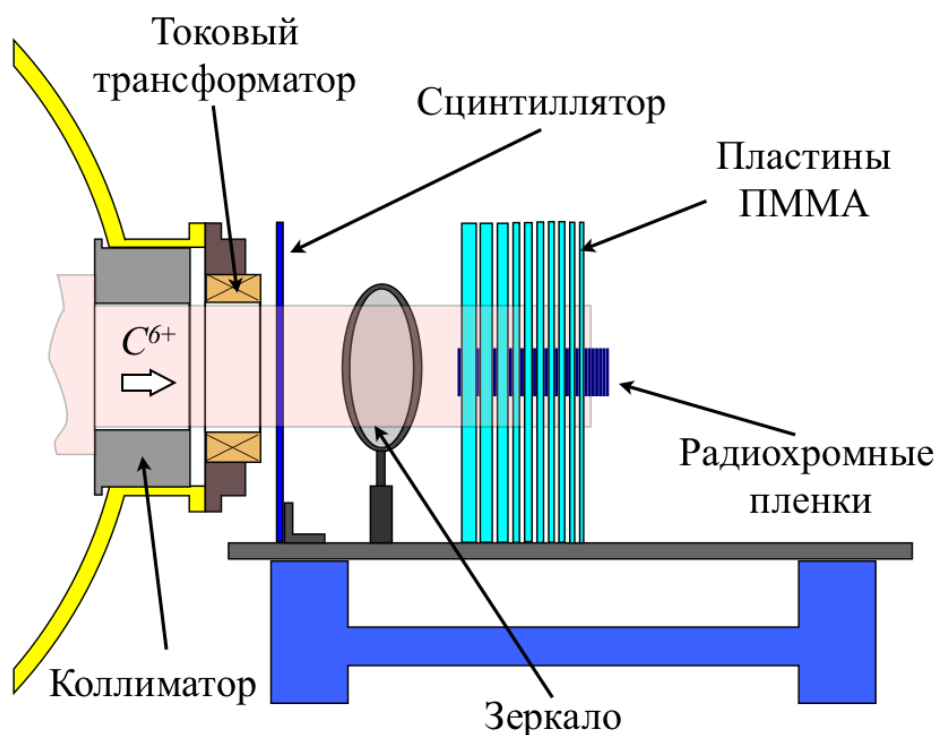


Рисунок 4.7. Схема эксперимента по определению глубинного дозного распределения моноэнергетичного пучка ионов углерода в водо-эквивалентной среде с использованием РХП GafChromic MD-V2-55.

После облучения пленки обрабатывались по такой же методике, как и в случае калибровки на пучке фотонов. Для каждого полученного значения $netOD$, используя выражение (4.5) и параметры, приведенные в Таблице 4.3, 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 поглощенной дозы фотонного излучения. В качестве примера, на Рисунке 4.8, представлено глубинное дозное распределение для сборки, облученной интенсивностью 3.9×10^8 частиц/см². Согласно методике, описанной в Главе 3, данное значение интенсивности соответствует величине поглощенной дозы 10 Гр в нулевой точке z_0 . Для сравнения с результатами измерения глубинного дозного распределения, полученного с помощью ППД в водном фантоме, все толщины ПММА и радиохромных пленок при построении этой зависимости были переведены в эквивалентную толщину воды. Для пересчета толщины РХП использовались данные о толщине и плотности каждого из слоев пленки, приведенные в Таблице 4.1. Для определения водо-эквивалентной толщины пластика использовался соответствующий масштабный коэффициент $R_{plastic}$, характеризующийся величиной водо-эквивалентного пробега ионов углерода в данном материале, который был измерен экспериментально. Коэффициент $R_{plastic}$ определялся как отношение разности положений пика Брэгга в воде, измеренных с помощью ППД со сборкой пластин ПММА известной толщины, помещенной в водный фантом и без них к величине последней. В результате этих измерений, для используемого типа пластика было получено следующее значение $R_{plastic} = 1.16 \pm 0.15$.

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 энерговыделения ионов углерода в воде с использованием ППД, описанными в предыдущей главе. Поскольку измерения с помощью ППД проводились в водном фантоме, то для сопоставления

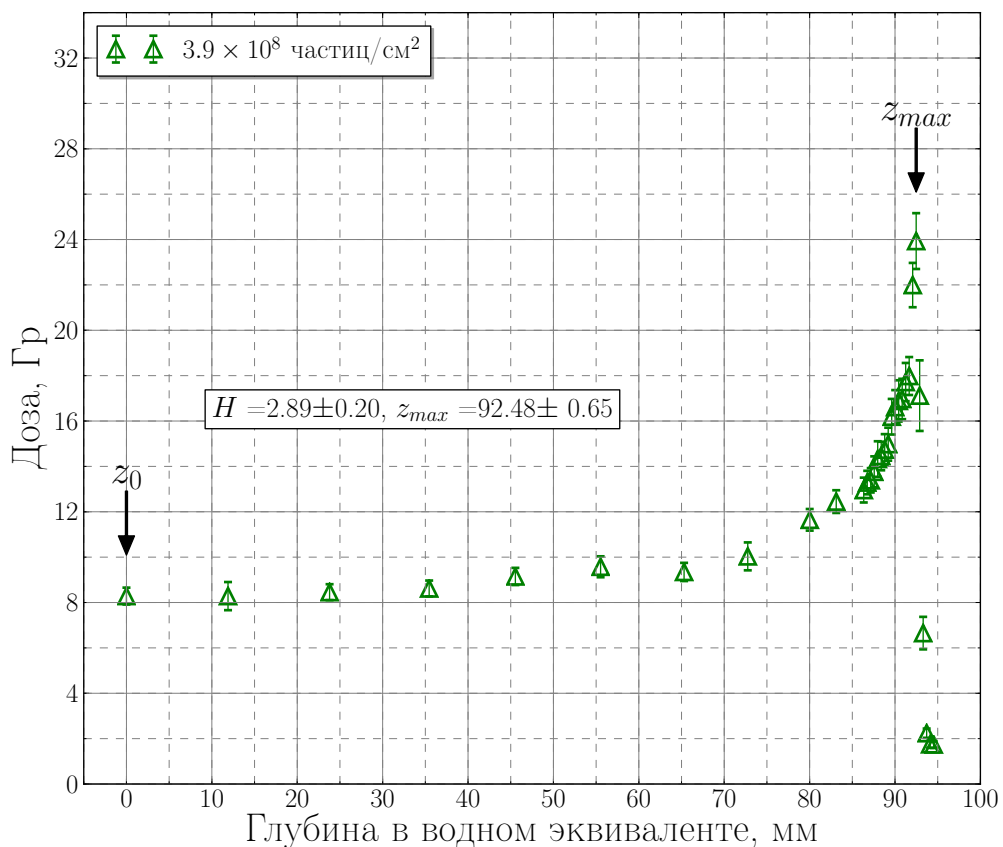


Рисунок 4.8. Глубинное дозное распределение в единицах поглощенной дозы фотонного излучения для моноэнергетического пучка ионов углерода в водно-эквивалентной среде, измеренное с использованием РХП GafChromic MD-V2-55.

результатов необходимо учитывать толщину входного окна водного фантома сделано из ПММА. Входное окно имеет толщину 5 мм, что с учетом определенного выше коэффициента $R_{plastic}$ соответствует 5.8 мм воды. Таким образом, значение глубины расположения пик Брэгга в воде, определенное с помощью ППД, составляет 92.5 ± 0.5 мм. Видно, что с учетом точности позиционирования сборок относительно оси пучка и точности перемещения полупроводникового детектора внутри водного фантома, указанные выше значения положения пика Брэгга находятся в достаточно хорошем соответствии.

Из полученных глубинных распределений при четырех значениях ин-

тенсивности пучка было так же определено значение H величины поглощенной дозы в пике Брэгга к величине поглощенной дозы в входной точке (z_0). Как видно из Рисунка 4.9 значения H для всех четырехборок хорошо согласуются в пределах погрешности измерений. Это свидетельствует о том, что для указанного диапазона интенсивности пучка РХП не входит в насыщение. Однако, усредненное по четыремборокам значение H занижено более чем в 2 раза по сравнению с соответствующим отношением энергетических потерь ионов углерода, определенном при измерении глубинного распределения с помощью кремниевого полупроводникового детектора ($H = 6.17$). Это свидетельствует о наличии эффекта уменьшения чувствительности РХП при увеличении энерговыделения ионов углерода. Похожие результаты были получены для другого типа радиохромных пленок GafChromic EBТ при облучении ионами углерода с энергией 250 МэВ/а.е.м. [59], где значение H занижено в 1.8. Так же в работе [58] было показано, что при измерении глубинного дозного распределения протонов с энергией 29 МэВ с помощью РХП GafChromic MD-V2-55 и EBТ значения H отличаются в 1.6 и 1.3 раза, соответственно по сравнению с результатами численного моделирования.

4.2.3 Определение относительной эффективности РХП при различных значениях энерговыделения ионов

Для количественной оценки эффекта уменьшения чувствительности РХП, описанного в предыдущем разделе, был введен коэффициент относительной эффективности RE , который определяется как отношение поглощенной дозы фотонного излучения к поглощенной дозе ионов углерода (с заданным значением энергии), соответствующих одинаковому значению $netOD$:

$$RE = \frac{D_{photons}}{D_{ions}} \Bigg|_{netOD}. \quad (4.7)$$

Таким образом, используя результаты измерения глубинного дозного распределения моноэнергетичного пучка ионов углерода в водо-эквивалентной

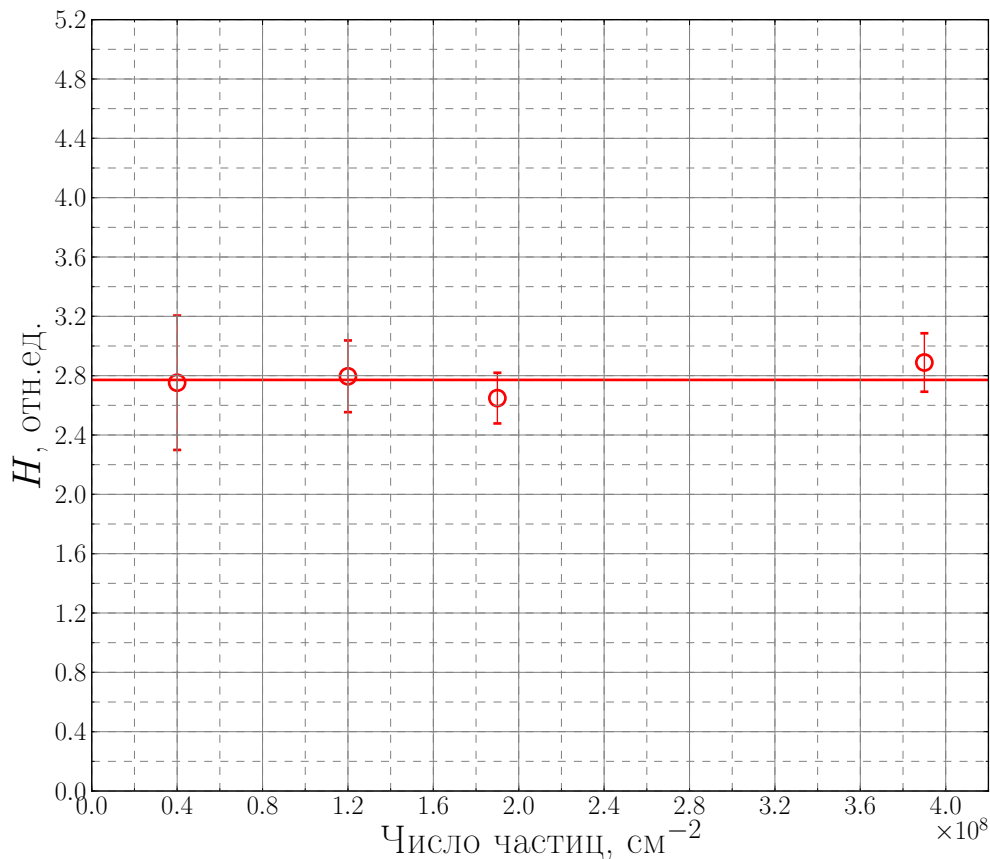


Рисунок 4.9. Отношение величины поглощенной дозы в пике Брэгга к величине поглощенной дозы в входной точке (z_0) для четырех сборок, облученных при различных значениях интенсивности пучка (4.0×10^7 , 1.2×10^8 , 1.9×10^8 и 3.9×10^8 частиц/ см^2).

среди с использованием РХП GafChromic MD-V2-55 можно определить зависимость относительной эффективности пленок от величины энерговыделения ионов или их энергии. При определении величины RE для каждого значения $netOD$, полученного при облучении пленок ионами углерода, используя функцию $D_{fit}(netOD)$ из (4.5) и соответствующие значения параметров из Таблицы 4.3, рассчитывалось значение величины поглощенной дозы фотонного излучения, которое затем сопоставлялось с величиной поглощенной дозы, при облучении ионами углерода.

Однако, здесь следует сделать небольшое уточнение. В описанном выше

эксперименте по измерению глубинного дозного распределения с помощью РХП размеры пленок были существенно меньше поля пучка. В результате чего было не возможно оценить однородность распределение частиц в поперечном сечении пучка в процессе измерений, что в конечном счете может привести к неправильной интерпретации полученных результатов. Для исключения влияния данного фактора были проведены дополнительные измерения зависимости $netOD$ от величины поглощенной дозы при различных значениях энерговыделения ионов углерода, в случае когда поле пучка было меньше размеров пленки. Измерения проводились в трех точках кривой энерговыделения моноэнергетичного пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.): непосредственно за входной стенкой водного фантома (точка А), на глубине 82 мм в водном эквиваленте (точка В) и в точке соответствовавшей пику Брэгга (точка С). В процессе облучения радиохромные пленки, размером 60×60 мм², фиксировались на 3-х координатном манипуляторе, с помощью которого осуществлялось позиционирование относительно оси пучка. При этом диаметр пучка был уменьшен до 45 мм за счет установки другого коллиматора. Как и ранее в процессе облучения для определения числа частиц, приходящихся на 1 см² облучаемой пленки использовался быстрый токовый трансформатор. Величина поглощенной дозы для каждой из пленок определялась в соответствии с методикой, описанной в разделе 3.3.

С этой же целью был проведен эксперимент по облучению данного типа РХП ионами углерода на медицинском пучке ускорителя SIS-18 в GSI (Дармштадт, Германия). Как упоминалось в Главе 2, отличительной особенностью медицинского пучка в GSI является возможность использования активной системы формирования дозных полей, сочетающей в себе систему растрового сканирования карандашным пучком и систему пошагового изменения энергии пучка выводимого из синхротрона. В описываемых исследованиях для создания равномерного дозного поля в поперечном направлении с размерами 60×60 мм² использовался пучок диаметром 2 мм с фиксированной энергией

150 МэВ/а.е.м.

Зависимости $netOD$ от количества частиц для двух значений энерговыделения ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. (точки А, В и С), а так же результаты контрольного облучения радиохромных пленок ионами углерода с энергией 150 МэВ/а.е.м. на ускорителе SIS-18 в GSI приведены на Рисунке 4.10. Из представленных графиков видно, что при одном и том же значении количества частиц, увеличение энерговыделения ионов приводит к увеличению величины изменения оптической плотности радиохромных пленок. Однако, данное изменение не пропорционально, что хорошо видно из зависимости $netOD$ от величины поглощенной дозы, определенной по формуле (3.1), представленной на Рисунке 4.11. Для сравнения на график также нанесены данные, полученные в результате калибровки РХП на пучке фотонов.

На основе полученных данных был построен график зависимости относительной эффективности радиохромных пленок RE от величины поглощенной дозы, для трех значений энерговыделения ионов углерода (Рисунок 4.12). Видно, что по мере увеличения энерговыделения ионов (уменьшения их энергии) величина RE уменьшается. Также, исходя из представленного графика, можно отметить, что в случае облучения пленок ионами углерода с энергией 215 МэВ/а.е.м. в точке А и ионами углерода с энергией 150 МэВ/а.е.м. значения RE практически совпадают и равняются среднему значению 0.82 ± 0.05 . Помимо этого следует отметить, что для фиксированного значения энерговыделения ионов коэффициент RE не зависит от величины поглощенной дозы, в пределах ошибки измерения. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в рассматриваемом диапазоне поглощенных доз (1 - 30 Гр) пленка не входит в насыщение.

В дальнейшем полученные результаты были сопоставлены с зависимостью RE от энергии ионов, определенной на основе данных по измерению глубинного дозного распределения с помощью РХП. При построе-

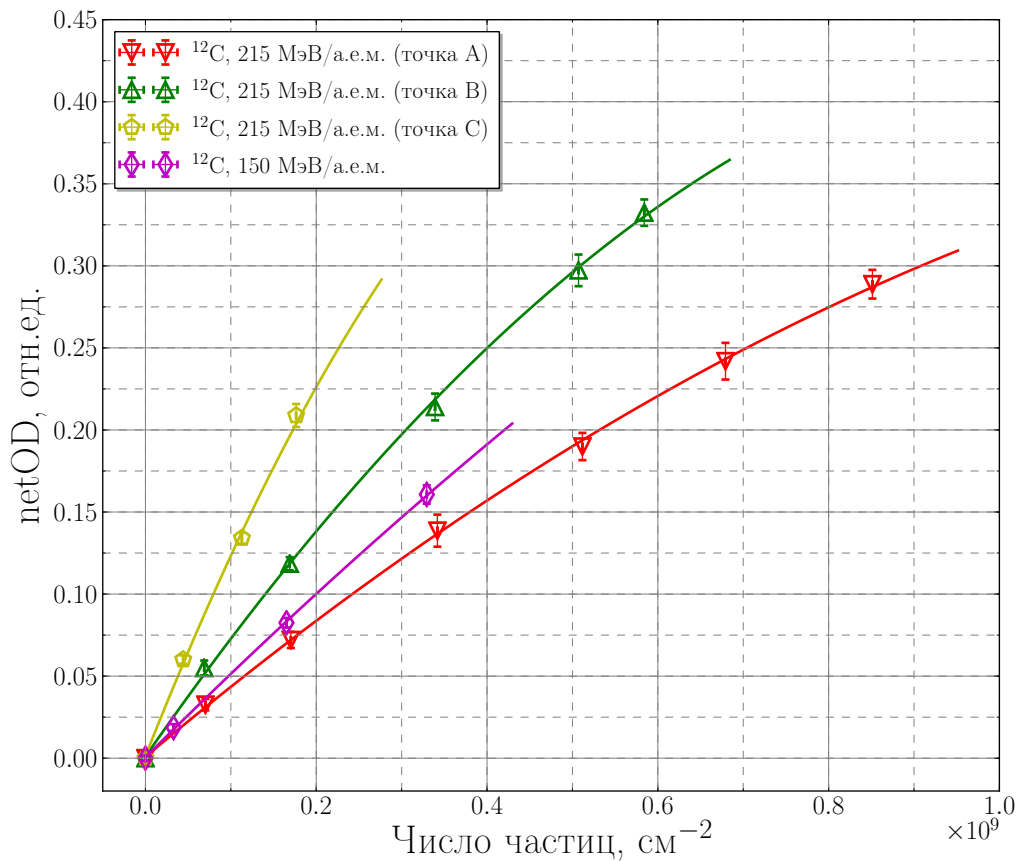


Рисунок 4.10. Зависимость $netOD$ от количества частиц, приходящихся на 1 см^2 облучаемой поверхности пленки, для четырех значений энерговыделения ионов углерода.

нии данной зависимости энергия ионов, в каждой соответствующей точке на кривой энерговыделения определялась с помощью программного пакета SRIM (в расчетах использовался модуль TRIM). На Рисунке 4.13 приведена зависимость $RE(E)$, полученная для сборки, облученной интенсивностью 3.9×10^8 частиц/см². Из представленной зависимости видно, что в диапазоне энергий ионов 215 – 100 МэВ/а.е.м. коэффициент RE практически не меняется и находится на уровне 0.8. Однако по мере увеличения энерговыделения ионов, величина RE уменьшается, и при значении энергии ионов, соответствующей области пика Брэгга достигает значения 0.4, что достаточно хорошо согласуется с определенным выше значением RE (Рисунок 4.12).

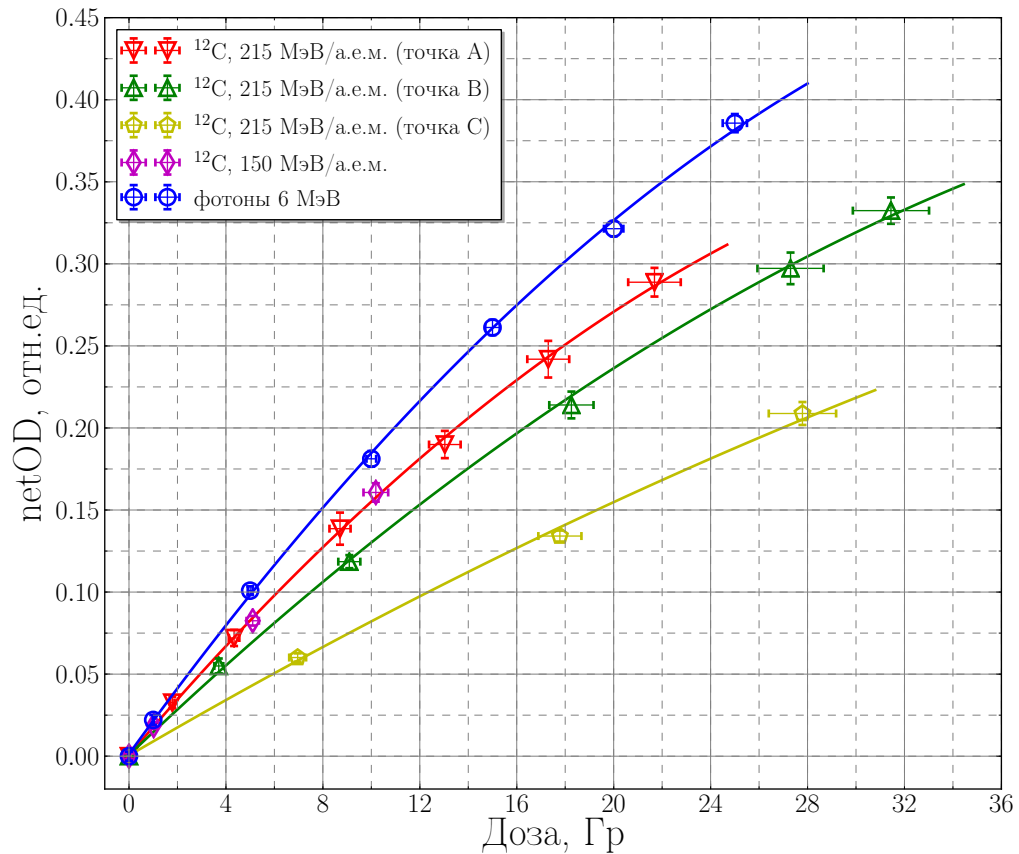


Рисунок 4.11. Зависимость $netOD$ от величины поглощенной дозы для четырех значениях энерговыведения ионов углерода и пучка фотонов с энергией 6 МэВ.

Для аппроксимации полученной зависимости $RE(E)$ использовалась функция вида:

$$RE_{fit}(E) = A_0 + \frac{A_1 E}{1 - e^{A_2 E}}. \quad (4.8)$$

Полученные в результате аппроксимации параметры A_0 , A_1 и A_2 , описывающие зависимость $RE(E)$ для трех облученных сборок приведены в Таблице 4.4. Видно, что с учетом ошибки полученные значения находятся в достаточно хорошем соответствии друг с другом.

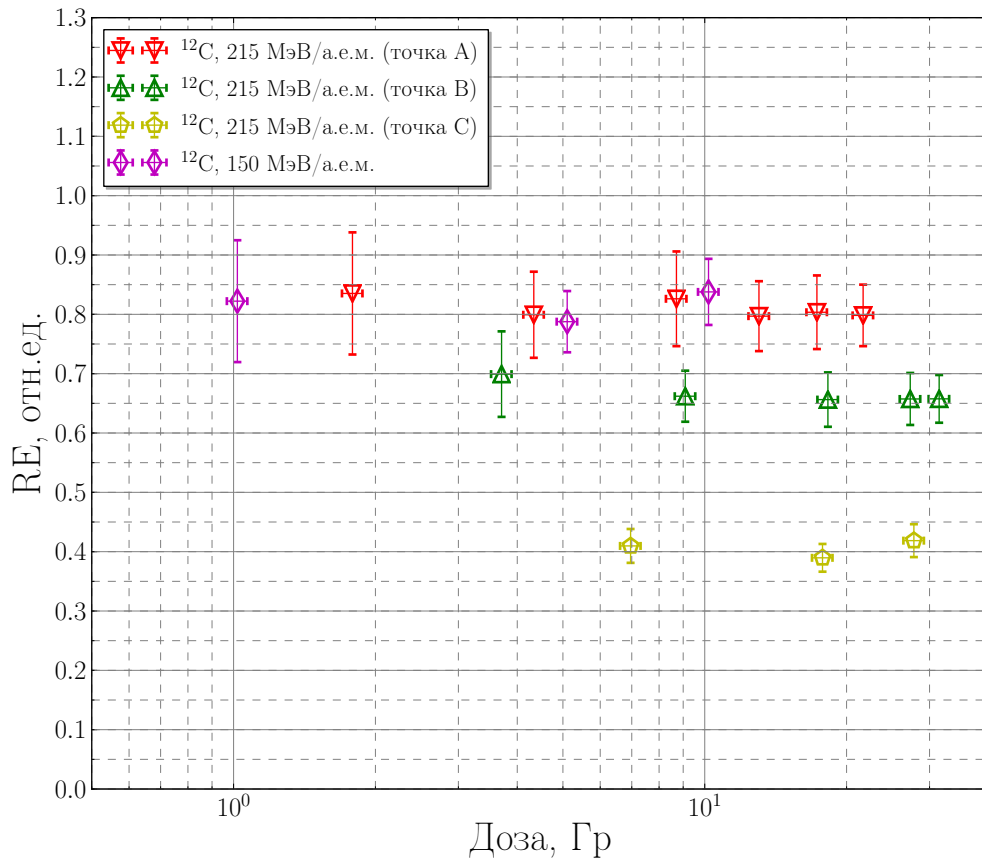


Рисунок 4.12. График зависимости относительной эффективности радиохромных пленок RE от величины поглощенной дозы, при четырех значениях энерговыделения ионов углерода.

Таблица 4.4. Значения параметров A_0 , A_1 и A_2 аппроксимирующей функции $RE_{fit}(E)$.

Число частиц, см^{-2}	A_0	A_1	A_2
4.0×10^7	0.83 ± 0.01	0.018 ± 0.002	0.035 ± 0.003
1.2×10^8	0.82 ± 0.02	0.024 ± 0.003	0.041 ± 0.005
1.9×10^8	0.83 ± 0.01	0.020 ± 0.002	0.037 ± 0.003

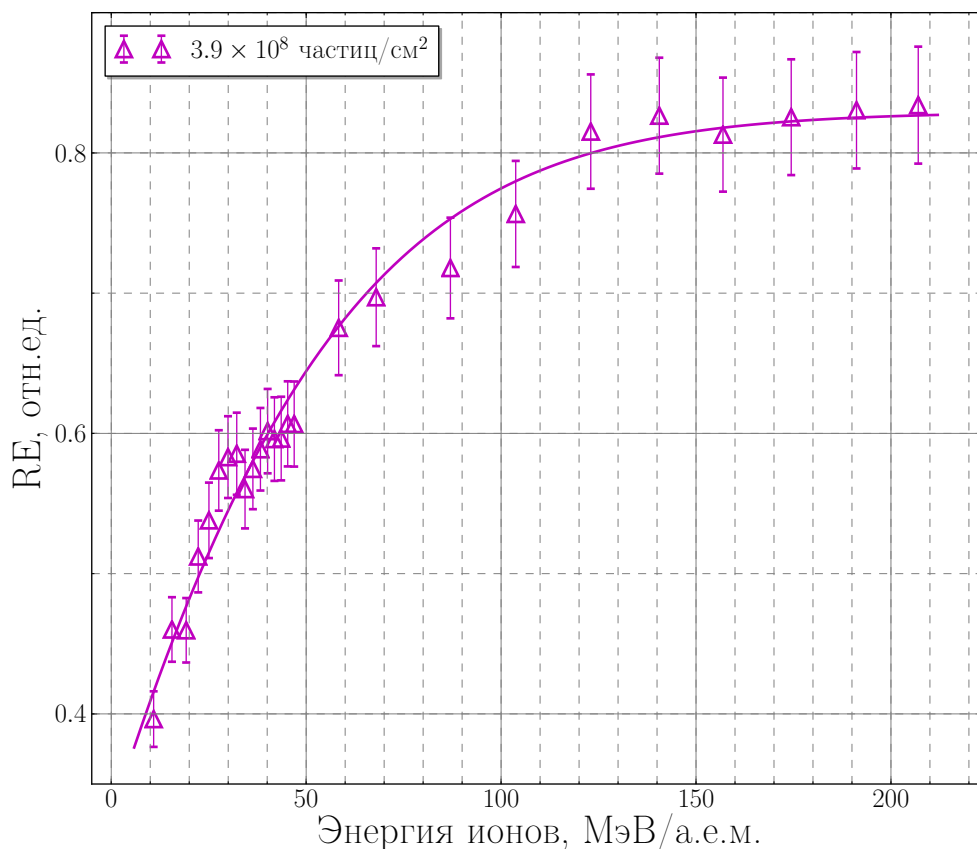


Рисунок 4.13. График зависимости относительной эффективности радиохромных пленок RE от энергии ионов.

4.3 Построение изодозных распределений в плоскости перпендикулярной оси пучка ионов

Как было показано выше используемый тип РХП характеризуется наличием эффекта уменьшения чувствительности при увеличении энерговыделения ионов, что не позволяет проводить прямые измерения величины поглощенной дозы. Тем не менее для дальнейшего использования данного типа радиохромных пленок в радиобиологических исследованиях, проводимых в ИТЭФ, были проведены исследования возможности определения величины поглощенной дозы и построения изодозных кривых в плоскости перпендикулярной оси пучка по измеренному распределению $netOD$. Для построения

изодозных распределений была написана программа на языке программирования Python. В качестве исходных данных используются файлы, содержащие оцифрованные изображения облученных и необлученных пленок, сохраненные в формате TIFF (48-bit RGB). С помощью программы ImageJ исходные изображения разделялись на три составляющие (по 16 бит), соответствующие красной, зеленой и синей компоненте. Далее, используя модуль работы с изображениями PIL (Python Imaging Library), полученные изображения пленок, соответствующие красной компоненте, переводились в матрицу значений пикселей, с последующим определением значения $netOD$ для каждого элемента матрицы:

$$netOD_{ij} = \log_{10} \frac{(PV_{unexp})_{ij} - (PV_{bckg})_{ij}}{(PV_{exp})_{ij} - (PV_{bckg})_{ij}}, \quad (4.9)$$

где $(PV_{unexp})_{ij}$, $(PV_{exp})_{ij}$ и $(PV_{bckg})_{ij}$ элементы матрицы значений пикселей для необлученной, облученной пленок и черной фотобумаги соответственно.

Затем, рассчитав значения энергии ионов в месте расположения облученной пленки и используя усредненные значения параметров аппроксимирующей функции $RE_{fit}(E)$ из Таблицы 4.4, определялся коэффициент относительной эффективности для данной пленки. После этого, используя результаты калибровки пленок на пучке фотонов и выражение 4.7, с учетом определенного коэффициента RE , матрица значений $netOD_{ij}$ переводилась в значения поглощенной дозы. В качестве примера, на Рисунке 4.14 и 4.15 представлены полученные двухмерные дозные распределение в виде изодозных кривых с шагом 10 %. Данные получены при облучении двух пленок, одна из которых располагалась непосредственно за входной стенкой водного фантома, а другая на глубине 82 мм в водном эквиваленте. Размеры поля пучка в процессе облучения задавались коллиматором диаметром 12 мм. Из представленных распределений видно, что для пленки располагавшейся непосредственно за входной стенкой водного фантома границам коллиматора соответствует уровень изодоз около 40 %. При этом для пленки, облученной

на глубине 82 мм, уровню изодоз 40 % соответствует поле пучка диаметром 14 мм. Причем полученное значение в процентном соотношении отличается от результатов измерения полупроводниковым детектором для поля большего размера, где ширина профилей поперечных распределений практически не зависит от глубины. Данное различие связано в первую очередь с более высоким пространственным разрешением РХП по сравнению с используемым полупроводниковым детектором, что в конечном счете позволяет увеличить точность определения поперечных размеров пучка.

4.4 Выводы

Проведены исследования дозиметрических свойств радиохромной пленки GafChromic MD-V2-55 при облучении фотонами и ионами углерода. Получена калибровочная кривая, характеризующая изменение оптической плотности потемнения данного типа пленки от величины поглощенной дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ. На основании данной зависимости, с помощью радиохромных пленок, определено глубинное дозное распределение моноэнергетического пучка ионов углерода в водо-эквивалентной среде в единицах поглощенной дозы фотонного излучения. Из сравнения полученного распределения с результатами измерений полупроводниковым детектором, следует что чувствительность используемого типа радиохромных пленок уменьшается при увеличении энерговыделения ионов. Для количественной оценки данного эффекта был введен коэффициент относительной эффективности RE , который определяется как отношение поглощенной дозы фотонного излучения к поглощенной дозе ионов углерода (с заданным значением энергии), соответствующих одинаковому изменению оптической плотности пленки, а также определена зависимость данного коэффициента от энергии ионов.

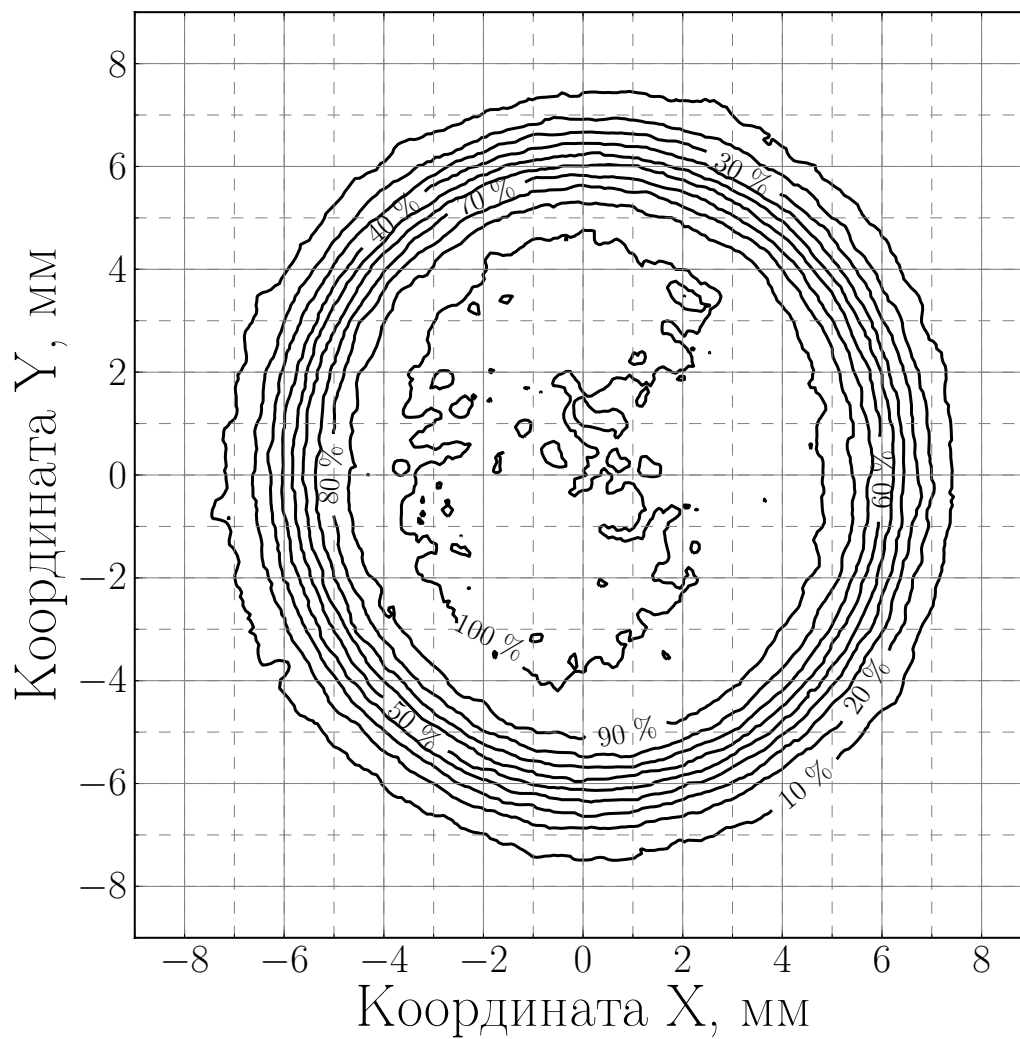


Рисунок 4.14. Двухмерное дозное распределение в плоскости перпендикулярной оси моноэнергетического пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.) в точке расположенной непосредственно за входной стенкой водного фантома для поля пучка диаметром 12 мм.

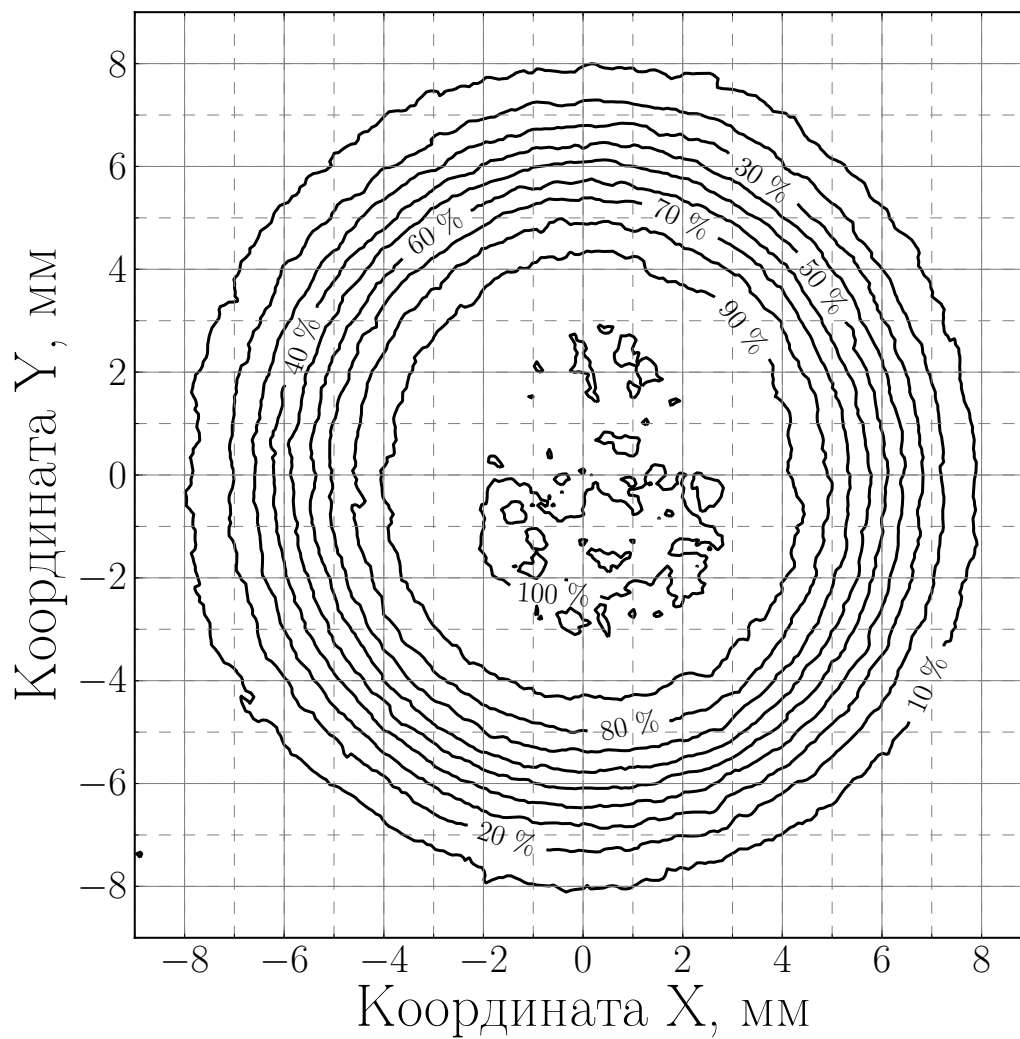


Рисунок 4.15. Двухмерное дозное распределение в плоскости перпендикулярной оси моноэнергетического пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.) в точке расположенной на глубине 82 мм в водном эквиваленте для поля пучка диаметром 12 мм.

Глава 5

Биологическая дозиметрия импульсных пучков ионов углерода

Последние полвека с внедрением в жизнь ядерной энергетики, расширением использования радиации в медицине, а также планированием длительных космических полетов в радиационной биологии появилась настоятельная потребность оценивать поглощенную дозу ионизирующих излучений биологическими методами, которые позволяют оценить суммарный эффект от действия радиации на организм, а также оценить возможные отдаленные последствия облучения. В данной главе приведены основные результаты радиобиологических исследований на импульсном пучке ионов углерода в ИТ-ЭФ, где в качестве биологического дозиметра использовались хромосомные aberrации в лимфоцитах крови человека.

5.1 Хромосомные aberrации в лимфоцитах крови человека

При воздействии ионизирующего излучения на живую клетку наиболее чувствительной мишенью является носитель ее генетической информации – ДНК. Повреждение ДНК приводит к генетическим изменениям в клетке, утере наследственного механизма передачи информации и ее дальнейшей гибели. На сегодняшний день наиболее распространенным методом оценки радиационно-индуцированных генетических изменений в клетках является цитогенетический метод, при котором в качестве биологического маркера облучения используются хромосомные aberrации, регистрируемые в делящихся клетках, – так называемый метафазный метод анализа хромосомных aberr-

ций. В конце 50-х годов было установлено, что между числом выживающих после облучения клеток и числом клеток без хромосомных перестроек существует тесная корреляция, т.е. аберрации хромосом являются критерием летального поражения клеток при воздействии ионизирующего излучения [49]. Метод анализа хромосомных аберраций позволяет оценивать повреждение генома клетки, так как аберрации происходят из не репарированных или неправильно репарированных повреждений ДНК, что, по сути, является визуализацией остаточных повреждений ДНК к моменту деления клетки.

На протяжении последних 40 – 50 лет одним из самых распространенных и практически единственным методом биодозиметрии человека является метафазный метод анализа хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови человека (ЛПКЧ). В настоящее время существует целый ряд рекомендаций различных международных организаций по практическому использованию этого метода для оценки доз облучения среди которых можно выделить последние рекомендации МАГАТЭ [95]. Радиобиологической основой для применения этого метода в биодозиметрии является высокая радиочувствительность лимфоцитов, а также наличие специфических для радиации хромосомных перестроек, дозовая зависимость частоты которых для большинства видов излучения хорошо изучена.

В рамках радиобиологических исследований, проводимых в ИТЭФ, была получена зависимость появления цитогенетических повреждений в ЛПКЧ от величины поглощенной дозы при воздействии ионов углерода ^{12}C , ускоренных до энергии 215 МэВ/а.е.м в синхротроне ускорительного комплекса ТВН – ИТЭФ. На сегодняшний день в мире на базе различных ускорительных центров проводятся обширные исследования индукции хромосомных аберраций ускоренными тяжелыми ионами в широком диапазоне ЛПЭ в клетках млекопитающих и человека. Одним таких центров является институт тяжело-ионных исследований GSI (Дармштадт, Германия), где к настоящему времени проведены серии исследований по определению хромосомных аберраций

в ЛПКЧ при облучении различными типами ионов в широком диапазоне ЛПЭ. Таким образом, сопоставление результатов полученных в ИТЭФ с данными, приведенными немецкими коллегами, позволит напрямую сравнивать эффективность пучков тяжелых ионов в ИТЭФ по сравнению с аналогичными пучками, получаемыми на ускорителе в GSI, что в конечном итоге даст возможность провести оценку правильности работы описанной в данной работе методики определения величины поглощенной дозы.

5.2 Описание эксперимента

Образцы периферической крови двух здоровых доноров объемом 5 – 7 мл каждый отбирали методом венепункциры гепаринизированным шприцем. При подготовке к облучению образцы крови помещали в пластиковые пробирки типа Эппендорфа (пробирка конической формы с плотно защёлкивающейся крышкой) объемом 0.5 мл. Облучение проб крови проводилось в следующей геометрии (Рисунок 5.1): пучок ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. проходил выходное окно ионопровода, коллиматор диаметром 80 мм, сцинтиллятор и майларовое зеркало. За зеркалом располагался фантом с установленным на нем трехкоординатным манипулятором. Емкости с кровью были помещены в специально изготовленный держатель из плексигласа, который фиксировался на манипуляторе, позволяющем юстировать мишени относительно оси пучка. Поскольку максимальный внутренний диаметр используемых пробирок составлял величину порядка 5 мм, то в такой геометрии облучение возможно проводить только в области "плато" на кривой энерговыделения ионов¹.

¹Следует отметить, что облучение в пробирках подобного типа возможно и при использовании «модифицированного пика Брэгга», описанного в Главе 2, однако в этом случае задача интерпретации биологических данных существенно усложнится, поскольку в этом случае объем мишени будет облучен ионами углерода с различными значениями ЛПЭ. Поэтому на данном этапе исследования подобные эксперименты не проводились

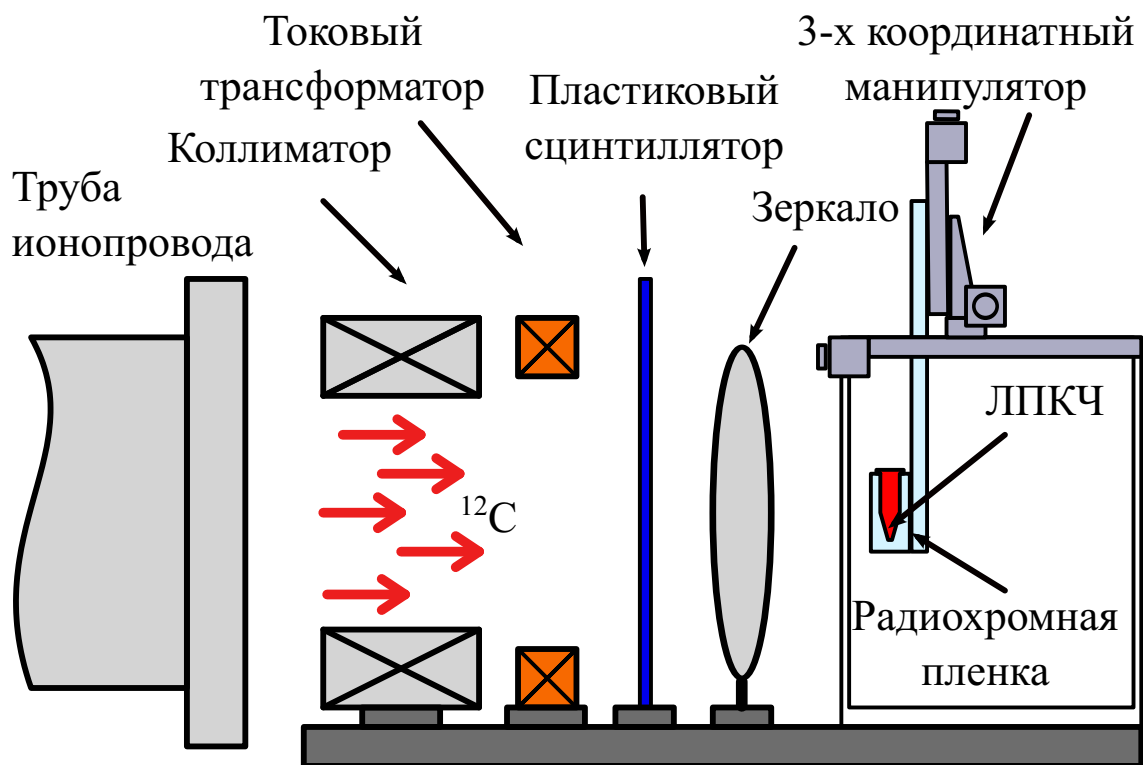


Рисунок 5.1. Схема эксперимента по облучению лимфоцитов периферической крови человека ионами углерода ^{12}C с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м.

Для определения дозовой зависимости индукции хромосомных aberrаций было проведено четыре независимых эксперимента по облучению ЛПКЧ в диапазоне поглощенных доз от 0.5 до 8 Гр. В процессе планирования облучения на основании рассчитанного значения энергии пучка $E = 199$ МэВ/а.е.м. и соответствующего табличного значения потерь энергии для воды (~ 16 кэВ/мкм) в точке облучения, используя соотношение (3.1), определялось количество частиц необходимое для набора требуемой дозы облучения. Также следует отметить, что в процессе облучения ЛПКЧ в качестве независимого дозиметра использовались радиохромные пленки MD-V2-55 фирмы Gafchromic. Пленки располагались за образцами и позволяли контролировать равномерность дозного распределения в процессе облучения.

После облучения 0.5 мл цельной крови добавляли к 4.5 мл питательной среды RPMI1640 с добавлением 20 % фетальной сыворотки, 2 мМ глютами-

на, пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл), 1.5-2 % фитогемагглютиниана, и инкубировали в плотно закрытых пробирках при 37° С. Препараты для метафазного анализа готовили по стандартной методике: за 3 ч до фиксации вводили колцемид (0.1 мкг/мл) – ингибитор образования веретена деления для накопления клеток на стадии митоза; гипотоническую обработку проводили теплым 0.075 М раствором КСl в течение 15-18 минут, фиксировали через 48-50 ч после начала культивирования с ФГА. Все клетки фиксировали смесью (3:1) метанола и ледяной уксусной кислоты с трехкратной сменой фиксатора и окрашивали 3 %-ным раствором красителя Гимза.

5.3 Анализ хромосомных aberrаций

При анализе хромосомных aberrаций просчитывали 100–200 метафаз на дозу. Учитывали aberrации хромосомного типа, включающие хромосомные фрагменты и хромосомные обмены (дицентрики и центрические кольца с относящимися к ним ацентрическими (АЦ) фрагментами, АЦ кольца), а также хроматидные фрагменты и обмены. Характерный вид каждого из типов хромосомных aberrаций приведены на Рисунке 5.2, а на Рисунке 5.3 приведено изображение хромосомных aberrаций под микроскопом.

При анализе экспериментальных данных погрешности числа aberrантных клеток и суммарного выхода aberrаций рассчитывались как $\sqrt{n/N}$, где n - число aberrантных клеток или aberrаций, а N –число проанализированных клеток. Погрешности среднего по нескольким экспериментам числа aberrантных клеток и суммарного выхода aberrаций рассчитывали как стандартное отклонение от среднего.

Для проведения оценки эффективности воздействия ионов углерода использовали 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 кри-

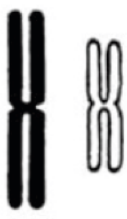






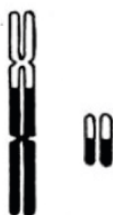
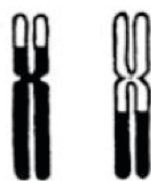
Нормальные	Хроматидные фрагменты	Хромосомные фрагменты	Ацентрические кольца	Кольцевые	Транслокации
					
Хроматидный обмен		Дицентрики		Взаимный обмен	
					

Рисунок 5.2. Типы хромосомных aberrаций.

вая семи экспериментов, полученная коллегами из GSI [96,97]). Зависимости количества хромосомных aberrаций в ЛПКЧ от величины поглощенной дозы при облучении фотонами и ионами углерода приведены на Рисунке 5.4. Также была построена зависимость числа хромосомных aberrаций от величины $netOD$ радиохромных пленок GafChromic MD-V2-55 (процедура обработки облученных пленок описана в Главе 4), использовавшихся в качестве ”дозиметра свидетеля” в процессе облучения ионами углерода (Рисунок 5.5). 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 поглощенной дозы использовалась линейно-квадратичная модель вида:

$$Y = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2, \quad (5.1)$$

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

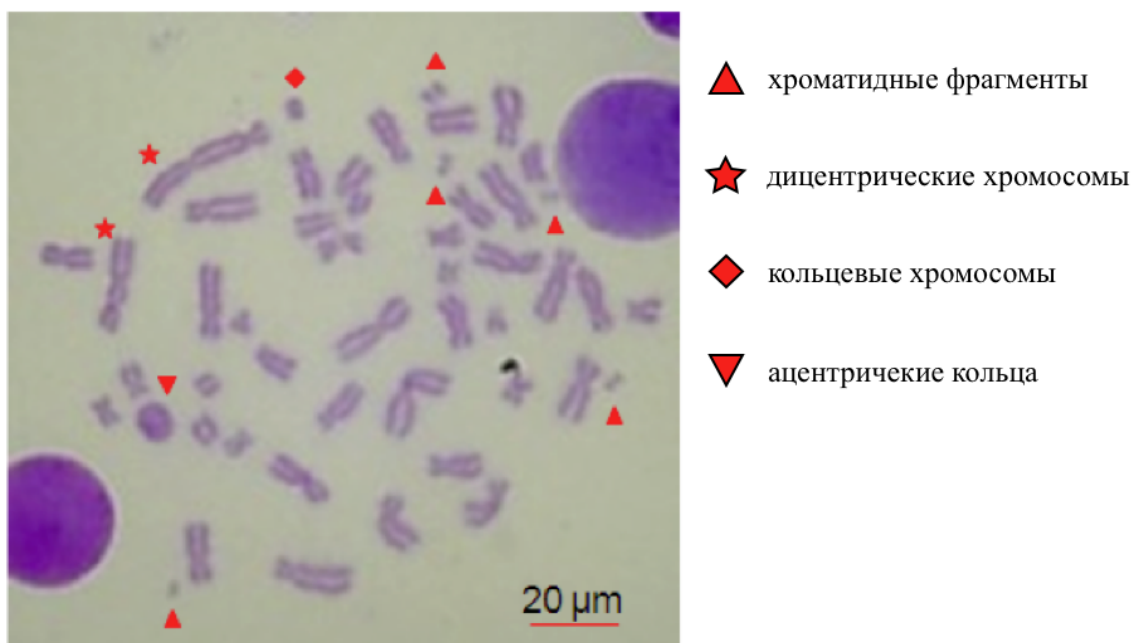


Рисунок 5.3. Изображение хромосомных aberrаций под микроскопом.

зы в грях. В основе данной модели лежит представление о том что при облучении клеток летальными являются двойные разрывы ДНК, которые появляются либо в результате одновременного разрыва обеих спиралей ДНК одной ионизирующей частицей, либо в результате совпадений двух независимо образовавшихся одиночных разрывов комплементарных спиралей, оказавшихся напротив друг друга. При этом параметры α и β , характеризуют вероятность индукции и репарации разрывов ДНК в облученных клетках [49]. Для определения параметров α и β , как и в случае аппроксимации зависимости $D_{fit}(netOD)$ (см. раздел 4.2) использовался модифицированный алгоритм Левенберга–Марквардта из пакета *scipy.odr* (ODR – "orthogonal distance regression") библиотеки *SciPy*, являющейся стандартной библиотекой языка программирования *Python*. Полученные в результате аппроксимации значения параметров α и β при облучении ионами углерода и γ – квантами ^{60}Co приведены в Таблице 5.1.

Относительная биологическая эффективность ионов углерода (ОБЭ) вычислялась как отношение изоэффективных (т.е. вызывающих одинаковый

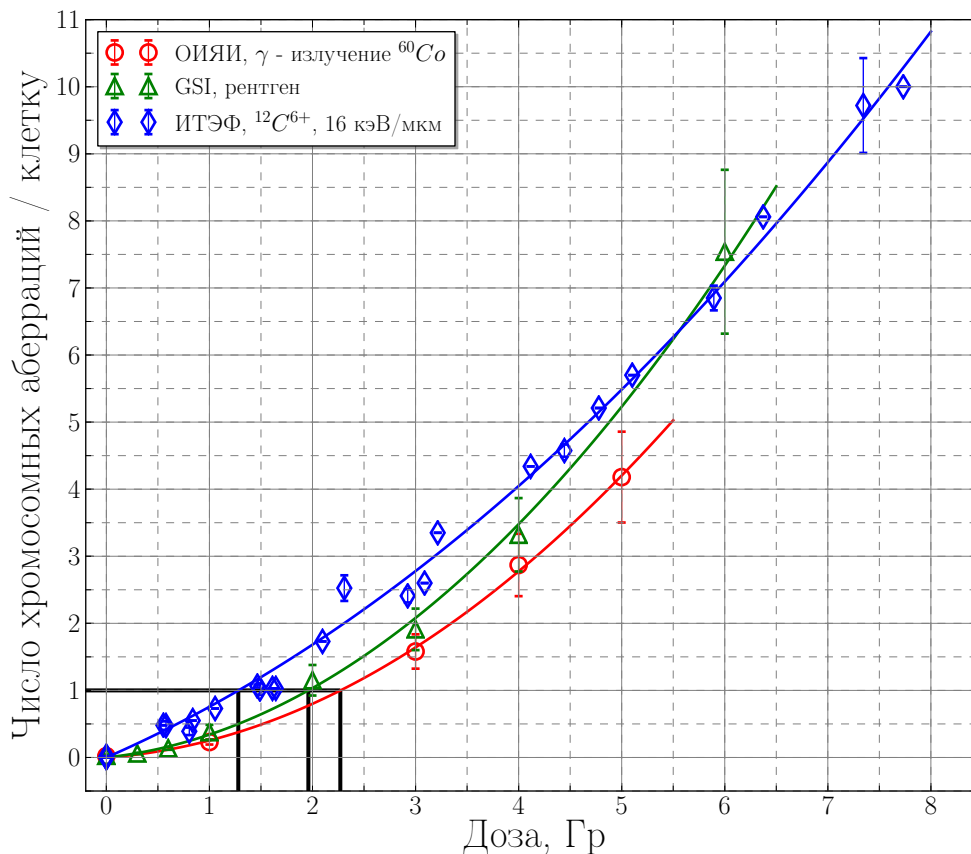


Рисунок 5.4. Зависимость количества хромосомных aberrаций в ЛПКЧ от величины поглощенной дозы.

биологический эффект) доз стандартного и исследуемого излучений. В результате сравнения экспериментальных данных 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.

Полученные в результате аппроксимации 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 ЛПЭ в диапазоне от 11 до 3160 кэВ/мкм на ускорителе в GSI [98] (Рисунок 5.6). Из представленного графика видно, что полученное значение α при облучении лимфоцитов крови человека на ускорителе ИТЭФ – ТВН ионами углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м.

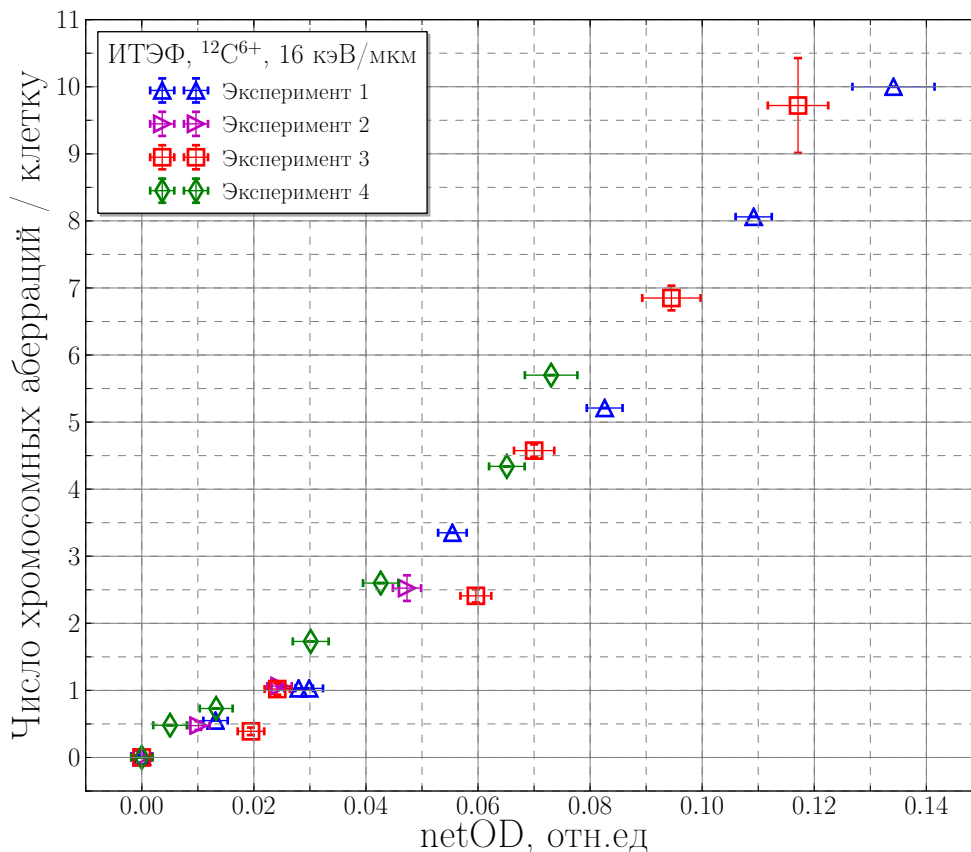


Рисунок 5.5. Зависимость числа хромосомных aberrаций от величины $netOD$ радиохромных пленок GafChromic MD-V2-55.

и значением ЛПЭ 16 кэВ/мкм находится в достаточно хорошем соответствии с общим видом зависимости $\alpha(\text{ЛПЭ})$, 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 ЛПКЧ.

5.4 Выводы

Проведены исследования зависимости индукции хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека от величины поглощенной

Таблица 5.1. Значения параметров α и β аппроксимирующей функции из (5.1) 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 при облучении импульсным пучком ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. Для определения зависимости было проведено четыре независимых эксперимента по облучению ЛПКЧ в диапазоне поглощенных доз от 0.5 до 8 Гр. Значение ЛПЭ ионов углерода в области расположения облучаемых клеток соответствовало значению 16 кэВ/мкм. Зависимость числа хромосомных aberrаций от величины *netOD* радиохромных плёнок GafChromic MD-V2-55, использовавшихся в процессе облучения в качестве независимого «дозиметра – свидетеля», позволяет судить о повторяемости условий облучений от эксперимента к эксперименту. Относительная биологическая эффективность ионов углерода вычислялась как отношение изоэффективных (т.е. вызывающих одинаковый биологический эффект) доз стандартного и исследуемого излучений. В результате сравнения экспериментальных данных 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. Также было проведено сопоставление полученных в рамках данных исследований результатов по индукции хромосомных aberrации в ЛПКЧ с данными полученными в GSI при облучении ЛПКЧ пучками тяжелых ионов с линейной передачи энергии в диапазоне от 11 до 3160 кэВ/мкм.

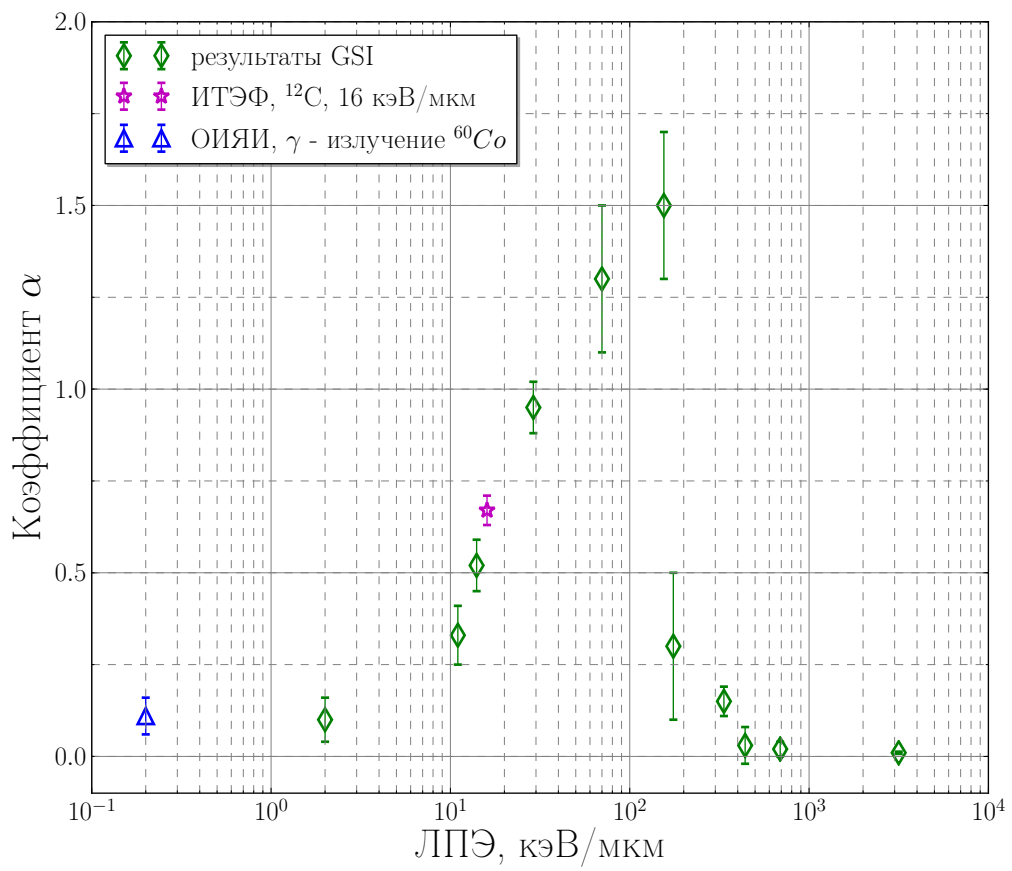


Рисунок 5.6. Зависимость коэффициента α из уравнения (5.1) от величины ЛПЭ.

Глава 6

Результаты радиобиологических исследований с использованием импульсных пучков ионов углерода

В данной главе приведено описание и представлены основные результаты экспериментов по облучению различных биологических объектов, проведенных на созданной экспериментальной установке с использованием разработанной системы дозиметрии

6.1 Радиобиологические исследования с использованием импульсных пучков ионов углерода по технологии «in vitro»

В рамках данных исследований было проведено облучение клеток меланомы V16F10, клеток яичников китайского хомячка СНО-К1 и клеток аденокарциномы Cal 51. При проведении исследований клеточные культуры наносились в виде монослоя толщиной ~ 50 мкм на стенку культурального флакона площадью 25 или 12.5 см². В процессе облучения культуральные флаконы фиксировались на 3-х координатном манипуляторе водного фантома, с помощью которого производилось их позиционирование относительно оси пучка. В зависимости от размеров флаконов на подготовительной стадии перед проведением экспериментов формировались однородные дозные поля диаметром 45 и 80 мм (неоднородность поля не превышала 5 %). Все исследования проводились с использованием моноэнергетического пучка ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. Облучение клеток проводилось в двух точках, расположенных на различной глубине в водном фантоме,

Таблица 6.1. Параметры облучения клеток ионами углерода на установке ТВН-ИТЭФ.

Тип клеток	Глубина в водном эквиваленте, мм	ЛПЭ, кэВ/мкм	Диапазон доз, Гр
B16F10	23	20	0 – 10
	85	44	0 – 8
СНО-К1	0	16	0 – 8
	82	40	0 – 5
Cal51	0	16	0 – 4
	82	40	0 – 4

при этом в качестве тормозителя пучка использовались пластины из ПММА различной толщины. Параметры облучения каждого из типа клеток приведены в Таблице 6.1

Для оценки биологического действия ионов углерода на исследуемые типы клеток использовались два метода. В случае облучения клеток B16F10 и СНО-К1 эффективность воздействия ионов углерода определялась по выживаемости клеток. В качестве основного метода определения количества выживших клеток был использован тест на колониеобразование. За колонию принимали группу не менее чем 32 живых клеток одинаковой морфологии, расположенных в непосредственном контакте друг с другом. Выживаемость клеток SE определяли по следующей формуле:

$$SE = \frac{N_{col}}{N_{cell} \times (PE/100)}, \quad (6.1)$$

где N_{col} - число образовавшихся колоний, N_{cell} - число посаженных клеток и PE - эффективность посева данной клеточной линии в данных условиях. Для аппроксимации экспериментальных данных по выживаемости клеток ис-

пользовалась зависимость вида:

$$SE = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2). \quad (6.2)$$

На Рисунке 6.1 представлены результаты облучения клеток меланомы в виде кривой «доза – эффект», построенной в системе полулогарифмических координат, где по линейной оси абсцисс отложена доза излучения, а по логарифмической оси ординат - процент выживших клеток. Исходя из полученных данных было определено значение ОБЭ ионов углерода с заданными значениями ЛПЭ для данного типа клеток, для чего использовались данные по выживаемости клеток в результате облучения на источнике ^{60}Co , а также данные, приведенные в работе [99]. Значение коэффициента ОБЭ при 10 % выживаемости составило 1.45 ± 0.12 для значения ЛПЭ ионов 20 кэВ/мкм и 2.46 ± 0.15 для значения ЛПЭ 44 кэВ/мкм.

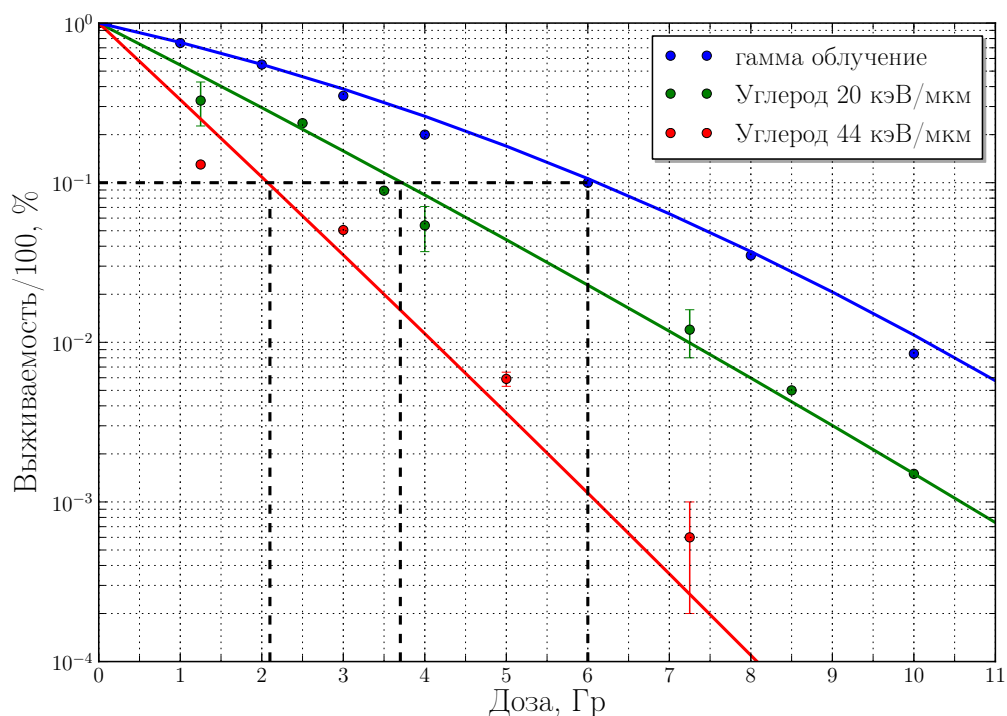


Рисунок 6.1. Зависимость выживаемости клеток В16F10 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 20 и 44 кэВ/мкм.

Зависимости выживаемости клеток СНО-К1 при облучении ионами уг-

лерода для значений ЛПЭ ионов углерода 16 и 40 кэВ/мкм представлены на Рисунках 6.2 и 6.3 соответственно. Было проведено сравнение полученных результатов с данными облучения клеток СНО-К1 на ускорителе SIS-18 в GSI, приведенными в работе [100]. Для сравнения были выбраны результаты облучения ионами углерода с близкими значениями ЛПЭ 16 и 32 кэВ/мкм (данные значения соответствуют энергии пучка 190 и 75 МэВ/а.е.м.), представленные на Рисунках 6.2 и 6.3. Из графиков видно, что результаты находятся в достаточно хорошем соответствии друг с другом. Опираясь на зависимость выживаемости клеток от величины поглощенной дозы при облучении рентгеновским излучением, полученную немецкими коллегами, было определено значение ОБЭ ионов углерода для данного типа клеток, равное 1.65 ± 0.11 и 2.27 ± 0.13 для ЛПЭ ионов 16 и 40 кэВ/мкм соответственно.

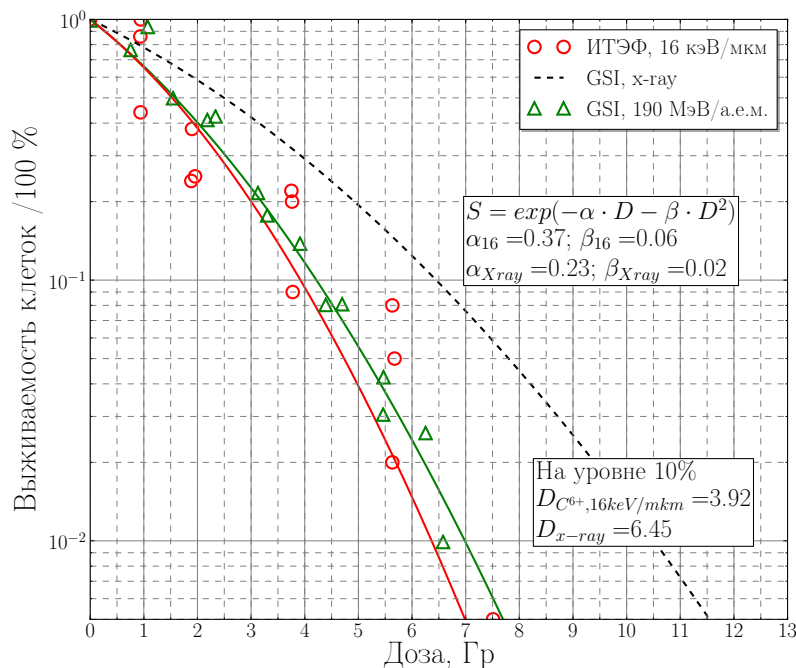


Рисунок 6.2. Зависимость выживаемости клеток СНО-К1 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 16 кэВ/мкм.

Для определения биологического эффекта воздействия ионов углерода на клетки аденокарциномы Cal 51, как и в случае облучения ЛПКЧ (Глава 5),

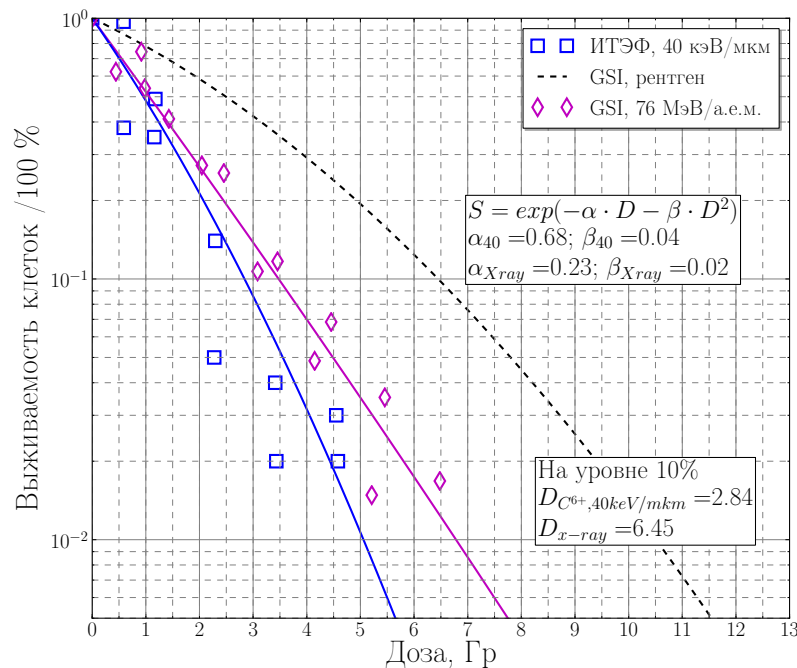


Рисунок 6.3. Зависимость выживаемости клеток СНО-К1 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 40 кэВ/мкм.

использовался метод анализа хромосомных aberrаций. Для аппроксимации экспериментальных данных по индукции хромосомных aberrаций в зависимости от величины поглощенной дозы использовалась линейно-квадратичная модель вида:

$$Y = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2, \quad (6.3)$$

Полученные зависимости частоты хромосомных aberrации от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерод с значениями ЛПЭ 16 и 40 кэВ/мкм представлены на Рисунке 6.4. На график также нанесены результаты облучения данного типа клеток на источнике γ – излучения в ОИЯИ. В результате сравнения экспериментальных данных было получено значение ОБЭ ионов углерода на уровне 1 aberrации/клетку по сравнению с γ – излучением, равное 2.02 ± 0.11 для ЛПЭ ионов 16 кэВ/мкм и 3.63 ± 0.16 для ЛПЭ 40 кэВ/мкм.

Из приведенных выше результатов радиобиологических исследований,

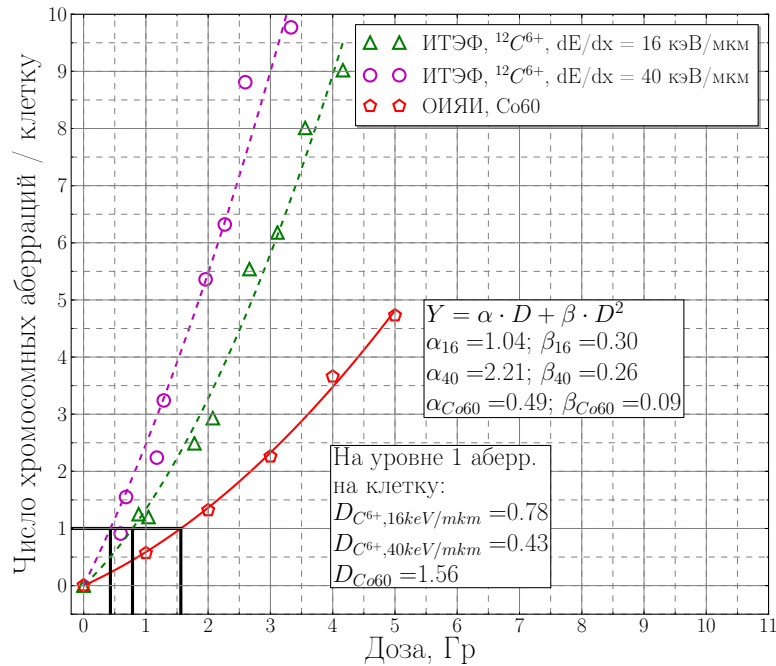


Рисунок 6.4. Зависимость числа хромосомных абerrаций в клетках Cal 51 от величины поглощенной при облучении ионами углерода с ЛПЭ 16 и 40 кэВ/мкм.

видно, что с увеличением ЛПЭ ионов углерода зависимость «доза-эффект» становится более линейной, за счет увеличения количества двунитивых разрывов ДНК (вероятность образования таких повреждений описывается коэффициентом α в используемых для аппроксимации линейно-квадратичных моделях). Полученная закономерность хорошо согласуется с существующими представлениями о том, что с ростом ЛПЭ излучения повышается поражаемость клеток и снижается их способность к восстановлению [49].

6.2 Радиобиологические исследования с использованием импульсных пучков ионов углерода по технологии «in vivo»

Были проведены работы по разработке схемы «in vivo» исследований биологической эффективности ионов углерода на установке ИТЭФ-ТВН. В рамках данной работы были проведены исследования с целью определения возможности формирования модифицированного пика Брэгга требуемой конфигурации. Как упоминалось в Главе 2 модифицированный пик, представляет собой суперпозицию отдельных кривых энерговыделения соответствующих различным начальным энергиям пучка. На сегодняшний день на созданной в ИТЭФ установке оптимальной возможностью создания модифицированного пика Брэгга является использование гребенчатых фильтров. Принцип действия данных фильтров сводится к преобразованию исходного моноэнергетического пучка в пучок с широким энергетическим спектром. Подбором соответствующих параметров фильтра можно добиться необходимой ширины модифицированного пика. Была проведена серия экспериментов по формированию необходимого глубинного дозного распределения. Схема эксперимента представлена на Рисунке 6.5.

Пучок ионов углерода с энергией 215 МэВ/а.е.м. проходил через сборку пластин из ПММА суммарной толщиной 23 мм. Затем с помощью коллиматора диаметром 32 мм из пучка вырезалась центральная часть. Измерение числа частиц проводилось с помощью быстрого токового трансформатора, расположенного сразу за коллиматором. Однородность поля пучка контролировалась по свечению сцинтиллятора. За сцинтиллятором находилась оправка для крепления гребенчатого фильтра. Оправка состоит из нескольких частей: входной коллиматора с внешним диаметром 50 мм и отверстием диаметром 20 мм, паз под гребенчатый фильтр, чистовой коллиматор диаметром

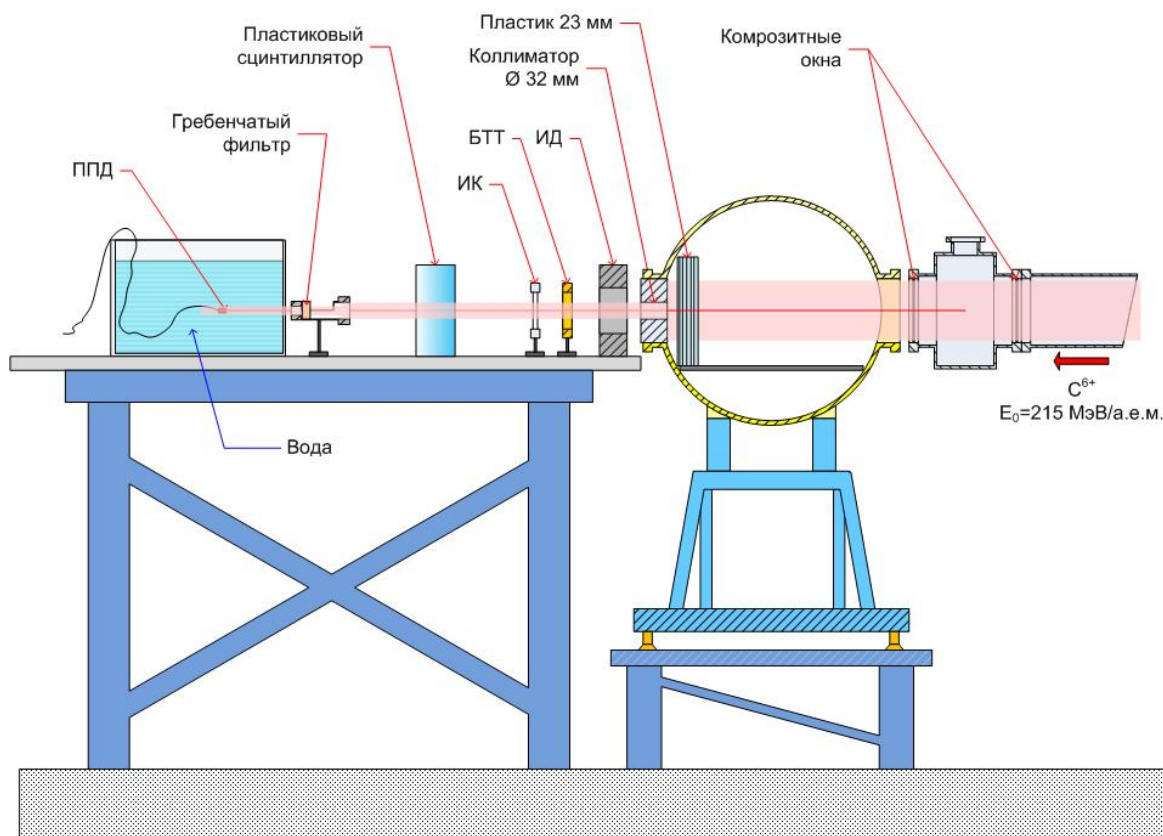


Рисунок 6.5. Схема проведения эксперимента по формированию модифицированного пика Брэгга.

12 мм (Рисунок 6.6). Измерение профиля энергосвечения ионов углерода в воде проводилось с помощью ППД, перемещаемого внутри водного фантома. На Рисунке 6.7 представлены результаты измерения модифицированного глубинного дозного распределения для одного из гребенчатых фильтров. Из графика видно, что протяженность пика составляет ~ 10 мм, при этом отношение дозы в области пика к входной дозе соответствует величине 1.7.

На следующем этапе был проведен эксперимент по облучению лабораторных животных. Перед облучением экспериментальных животных (мышей линии С57bl/6) содержали в стандартных условиях, принятых в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Опухолевой моделью служила перевивная меланома В16F10. Экстирпированную опухоль измельчали, диспергировали в растворе Хенкса с красителем и подкожно инокулировали под кожу голени в объеме 0.1 мл, который содержал 6 млн. клеток меланомы. После перевивки рако-



Рисунок 6.6. Внешний вид оправки для крепления гребенчатого фильтра.

вых клеток ежедневно производили обмер опухоли. По достижении среднего диаметра растущей на голени опухоли в 1 см (так называемый «регистрируемый» объем) у мышей проводили её локальное облучение ионами углерода. Схема эксперимента по облучению животных и фотография экспериментальной установки представлены на Рисунках 6.8 и 6.9.

После облучения все животные находились под наблюдением в РОНЦ РАМН, где ежедневно проводилось измерение опухоли и расчёт её усреднённого объема по трем замеренным диаметрам. Для оценки противоопухолевого эффекта использовали такие параметры, как продолжительность задержки роста опухоли, время дорастания опухоли до двойного объема и коэффициент торможения роста опухоли. В дальнейшем, полученные результаты показали, что у лабораторных животных облученных ионами углерода наблюдалось существенное замедление роста опухоли по сравнению с контрольными жи-

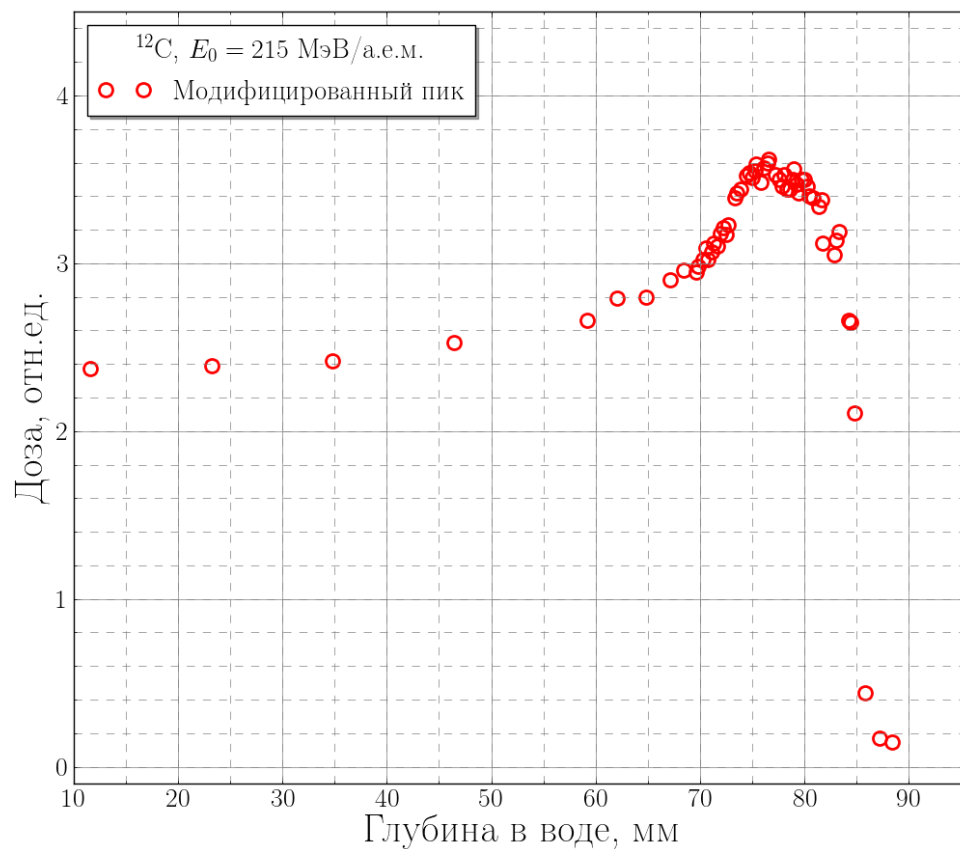


Рисунок 6.7. Глубинное дозное распределение ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. в воде, полученное с использованием гребенчатого фильтра.

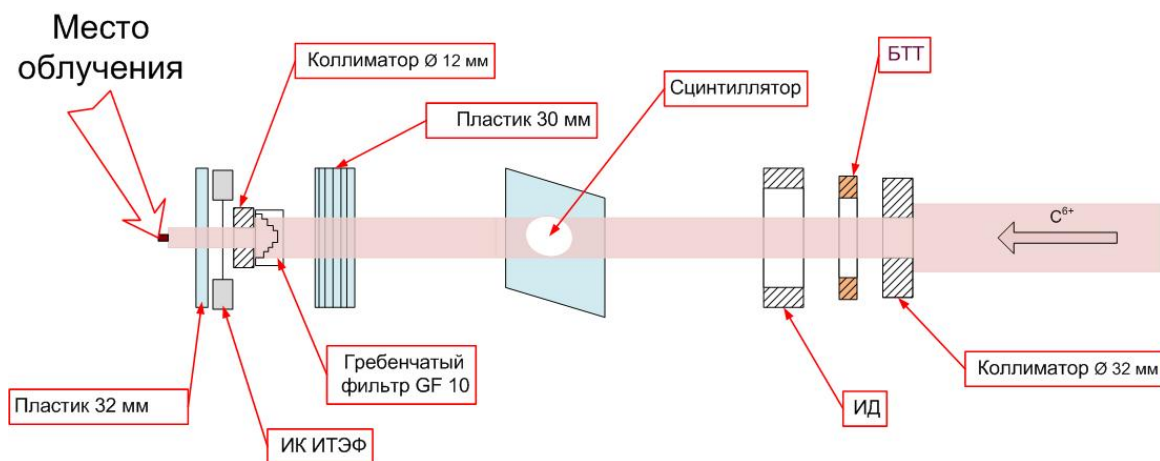


Рисунок 6.8. Схема эксперимента по облучению лабораторных животных с перевитыми опухолями.

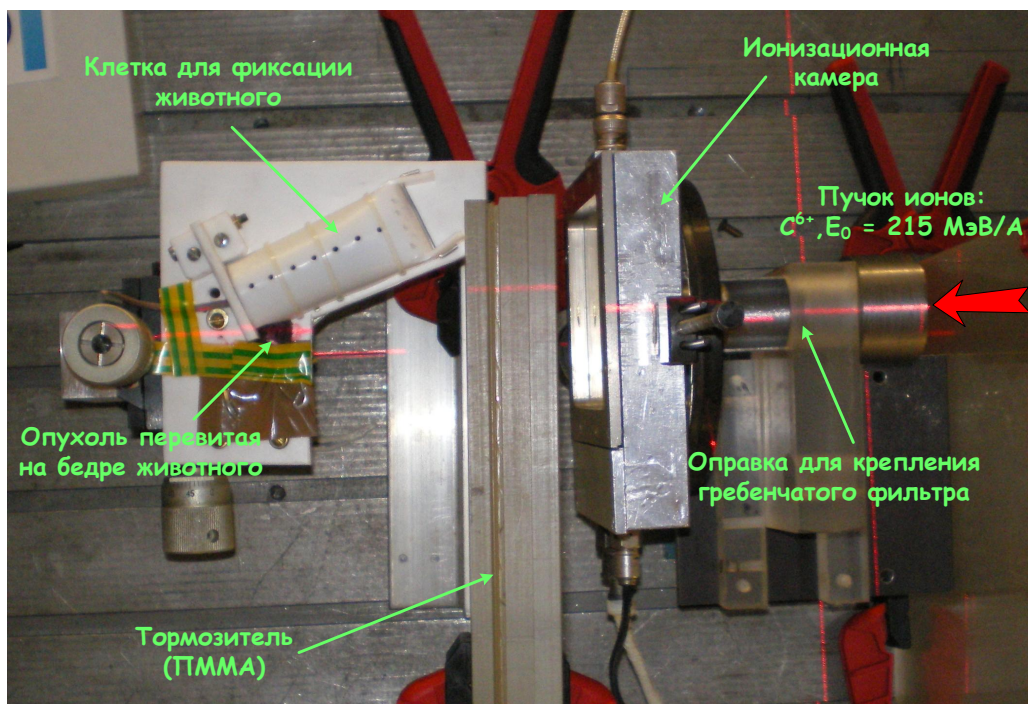


Рисунок 6.9. Фотография экспериментальной установки при облучении лабораторных животных с перевитыми опухолями.

животными, не подвергавшимися облучению. Тем самым была показана принципиальная возможность проведения «in vivo» исследований на базе созданной в ИТЭФ экспериментальной установки.

6.3 Выводы

На созданной экспериментальной установке с использованием разработанной дозиметрической системы были проведены серии экспериментов по облучению различных типов клеток ионами углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. В частности были облучены клетки меланомы В16F10, клетки яичников китайского хомячка СНО-К1 и клетки аденокарциномы Са1 51. Для оценки биологического действия ионов углерода на исследуемые типы клеток использовались два метода. В случае облучения клеток В16F10 и СНО-К1

эффективность воздействия ионов углерода определялась по выживаемости клеток, а при облучении клеток адекарциномы Cal 51 для оценки эффективности использовался метод анализа хромосомных aberrаций. Помимо проведения радиобиологических исследований по технологии «in vitro», была также показана принципиальная возможность проведения «in vivo» исследований на базе созданной в ИТЭФ экспериментальной установки. В рамках данных исследований были проведены несколько экспериментов по формированию модифицированного пика Брэгга с использованием гребенчатого фильтра. В дальнейшем в полученной геометрии дозного поля было проведено облучение лабораторных животных с перевитыми опухолями.

Заключение

Разработанная и созданная в рамках данной работы система дозиметрии импульсных пучков тяжелых ионов служит основой радиобиологических исследований на ускорительном комплексе ИТЭФ-ТВН. 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 свое 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.

В ходе проведения исследований в рамках данной диссертационной работы были получены следующие основные результаты:

1. На ускорителе ИТЭФ–ТВН была создана и подготовлена к проведению экспериментальных исследований установка, на которой возможно изучение биологического действия пучков тяжелых ионов. Отработана и налажена схема формирования дозных полей требуемой конфигурации, в основе которой лежит «пассивный» метод формирования дозных полей.
2. Разработана и реализована методика оценки величины поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов, основанная на измерении величины тока и энергии ионов в пучке. С использованием данной методики исследовано распределение поглощенной дозы в воде для моноэнергетического пучка ионов углерода ^{12}C с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. и длительностью импульса ~ 1 мкс.

- Проведено сравнение полученных экспериментальных данных с результатами моделирования эксперимента по измерению поглощенной дозы в водном фантом с использованием транспортного кода SHIELD – HIT
3. Проведено систематическое исследование дозиметрических свойств радиохромных пленок GafChromic MD–V2–55 при облучении ионами углерода ^{12}C и фотонами с энергией 6 МВ. В рамках данных исследований определена зависимость изменения оптических свойств пленок от величины поглощенной дозы фотонного излучения. На основании полученных данных, с использованием данного типа РХП проведены измерения глубинного дозного распределения моноэнергетического пучка ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. в водо–эквивалентной среде, свидетельствующие о наличии эффекта уменьшения чувствительности пленок при увеличении энергетических потерь ионов.
 4. На основании полученных данных об изменении оптических свойств радиохромных пленок GafChromic MD–V2–55 от величины поглощенной дозы при воздействии ионов углерода различных энергий разработана методика построения изодозных распределений в плоскости перпендикулярной оси пучка ионов по измеренному распределению оптической плотности потемнения пленок. В дальнейшем данная методика использовалась при облучении биологических объектов, где радиохромные пленки использовались в качестве «дозиметра–свидетеля»
 5. Проведены исследования по определению биологической эффективности импульсных (длительность импульса ~ 1 мкс) пучков ионов углерода ^{12}C . Получены экспериментальные данные о индукции хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека при облучении моноэнергетическим пучком ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м., на основании которых было определено значение ОБЭ ионов с указанными параметрами для данного типа клеток. Полученные результаты, являющиеся по сути биологическим методом дозимет-

рии, находятся в достаточно хорошем соответствии с результатами приведенными в литературе.

В дальнейшем на созданной установке с использованием разработанной системы дозиметрии были проведены серии экспериментов различных биологических объектов, в рамках проводимых в ИТЭФ радиобиологических исследований на пучках тяжелых ионов. В частности было проведено облучение различных типов клеток, в том числе:

- клетки карциномы молочной железы человека Cal 51;
- клетки яичников китайского хомячка СНО–К1;
- клетки меланомы В16F10;
- животных с перевитыми опухолями меланомы и мушки дрозофилы.

Пользуясь случаем, автор выражает благодарность своему научному руководителю Голубеву А.А. за неоценимую помощь и руководство в процессе выполнения данной работы. Также хотелось бы выразить слова благодарности всем сотрудникам лаборатории № 118 принимавшим участие в создании экспериментальной установки и в проведении экспериментальных исследований, в особенности Канцыреву А.В. за его изумительные идеи при создании системы автоматизации экспериментов. Помимо этого невозможно не упомянуть Фертмана А.Д. бок о бок с которым были проведены практически все эксперименты и чей опыт экспериментатора был примером для автора. Отдельно хотелось бы отметить значительную помощь Лукьяшина В.Е., чей многолетний опыт работы в области дозиметрии пучков протонов служил отправной точкой данных исследований.

Также хотелось бы поблагодарить коллег биологов, за подготовку к облучению биологических объектов и обработку полученных результатов, в особенности Насонову Е.А. за проведенный анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека, а также за ценные знания из области радиобиологии, полученные в ходе интересных обсуждений. Автор также выражает слова благодарности и поддержки всем сотрудникам ускорительного ком-

плекса ИТЭФ, чьи знания и энтузиазм позволили не только создать уникальный ускорительный комплекс, но и на протяжении многих лет поддерживать его на высоком мировом уровне.

В заключении хотелось бы выразить слова благодарности своей семье и в особенности жене, поддержка и терпение которых позволили выполнить данную работу.

Литература

1. Alwan Ala. — Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире в 2010 г. — Всемирная организация здравоохранения, 2011.
2. World Cancer Report 2008 / Ed. by Peter Boyle, Bernard Levin. — International Agency for Research on Cancer, 2008.
3. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001—summary and conclusions. / Ringborg Ulrik, Bergqvist David, Brorsson Bengt et al. // Acta Oncol. — 2003. — Vol. 42, no. 5-6. — P. 357–365.
4. Radiation oncology: future needs and equipment. Current situation in Spain / Palacios Eito Amalia, Espinosa Calvo Maria, Manas Rueda Ana, Las Heras de Manuel // Clin Transl Oncol. — 2008. — Vol. 10, no. 8. — P. 478.
5. Radiation therapy facilities in the United States / Leslie K. Ballas, Elena B. Elkin, Deborah Schrag et al. // International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. — 2006. — Vol. 66, no. 4. — P. 1204–1211.
6. Michael Barton, Michael Frommer, Jesmin Shafiq. Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries. // Lancet Oncol. — 2006. — Vol. 7, no. 7. — P. 584–595.
7. International Atomic Energy Agency, Vienna. — Setting up a radiotherapy programme : clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects, 2008.
8. Planning national radiotherapy services : a practical tool : IAEA human health series : 14. — Vienna : International Atomic Energy Agency, 2010.

9. Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. ESTRO-QUARTS: Work package 1 / Ben J. Slotman, Brian Cottier, Sören M. Bentzen et al. // *Radiotherapy and Oncology*. — 2005. — Vol. 75, no. 3. — P. 349.E1–349.E6.
10. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of evidence-based clinical guidelines : Rep. / Liverpool Hospital ; Executor: Geoff Delaney, Susannah Jacob, Carolyn Featherstone, Michael Barton. — Sydney : 2003.
11. The role of radiotherapy in cancer treatment / Geoff Delaney, Susannah Jacob, Carolyn Featherstone, Michael Barton // *Cancer*. — 2005. — Vol. 104, no. 6. — P. 1129–1137.
12. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project / Søren M. Bentzen, Germaine Heeren, Brian Cottier et al. // *Radiotherapy and Oncology*. — 2005. — Vol. 75, no. 3. — P. 355–365.
13. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database / Eduardo Rosenblatt, Joanna Izewska, Yavuz Anacak et al. // *The Lancet Oncology*. — 2013. — Vol. 14, no. 2. — P. e79–e86.
14. DIRAC (DIrectory of RAdiotherapy Centres). — URL: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac/default.asp>.
15. В.А. Костылев. Анализ состояния радиационной онкологии в мире и в России // *Медицинская физика*. — 2009. — № 3(43). — С. 5–20.
16. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — ФГБУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена" Минздрава России, 2013.
17. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ. — 2012. — URL:

http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0512/001/.

18. Голдыбенко Г.В., Костылев В.А. Проблемы радиационной онкологии. — МАКС Пресс, 2002.
19. Bucci M. Kara, Bevan Alison, Roach Mack. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2005. — Vol. 55, no. 2. — P. 117–134.
20. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. / W Kilby, J R Dooley, G Kuduvalli et al. // Technol Cancer Res Treat. — 2010. — Vol. 9, no. 5. — P. 433–452.
21. Menzel H G, Wambersie A, Pihet P. The clinical RBE and microdosimetric characterization of radiation quality in fast neutron therapy. // Acta Oncol. — 1994. — Vol. 33, no. 3. — P. 251–259.
22. Particle therapy facilities in operation. — URL: <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html> (online; accessed: 28-June-2013).
23. Management of intracranial and extracranial chordomas with CyberKnife stereotactic radiosurgery / Bowen Jiang, Anand Veeravagu, Marco Lee et al. // Journal of Clinical Neuroscience. — 2012. — Vol. 19, no. 8. — P. 1101–1106.
24. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles // Progress in Particle and Nuclear Physics. — 2000. — Vol. 45, Supplement 2, no. 0. — P. S473–S544.
25. Amaldi Ugo, Kraft Gerhard. European Developments in Radiotherapy with Beams of Large Radiobiological Effectiveness // Journal of Radiation Research. — 2007. — Vol. 48, no. Suppl A. — P. A27–A41.
26. Simpson J A. Elemental and Isotopic Composition of the Galactic Cosmic Rays // Annual Review of Nuclear and Particle Science. — 1983. — Vol. 33, no. 1. — P. 323–382.

27. McPhee Jancy C., Charles John B. Human health and performance risks of space exploration missions : evidence reviewed by the NASA Human Research Program / edited by Jancy C. McPhee, John B. Charles. NASA SP ; 2009-3405. — Houston, Tex. : National Aeronautics and Space Administration, Lyndon B. Johnson Space Center ; Washington, DC : For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O., [2009], 2009.
28. Durante Marco. Radiation protection in space // *La Rivista del Nuovo Cimento*. — 2002. — Vol. 28, no. 9.
29. The NASA Space Radiation Laboratory at Brookhaven National Laboratory: Preparation and delivery of ion beams for space radiation research / Kevin Brown, Leif Ahrens, I Hung Chiang et al. // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. — 2010. — Vol. 618, no. 1–3. — P. 97–107.
30. Durante M, Reitz G, Angerer O. Space radiation research in Europe: flight experiments and ground-based studies. // *Radiat Environ Biophys*. — 2010. — Aug. — Vol. 49, no. 3. — P. 295–302.
31. Preparatory study of a ground-based space radiobiology program in Europe / M. Durante, G. Kraft, P. O'Neill et al. // *Advances in Space Research*. — 2007. — Vol. 39, no. 6. — P. 1082–1086.
32. Sihver L. Physics and biophysics experiments needed for improved risk assessment in space // *Acta Astronautica*. — 2008. — Vol. 63, no. 7–10. — P. 886–898.
33. Vaglenov A., Fedorenko B., Kaltenboeck B. RBE and genetic susceptibility of mouse and rat spermatogonial stem cells to protons, heavy charged particles and 1.5 MeV neutrons // *Advances in Space Research*. — 2007. — Vol. 39, no. 6. — P. 1093–1101.

34. Радиобиологические исследования в ОИЯИ : Препринт ОИЯИ : P19-2000-245 / Объединенный институт ядерных исследований ; исполн.: Красавин Е.А., Говорун Р.Д. — Дубна : 2000.
35. Б.С. Федоренко. Экспериментальные исследования биологической эффективности ускоренных заряженных частиц релятивистских энергий // Физика элементарных частиц и атомного ядра. — 1991. — Т. 22, № 5. — С. 1199 – 1229.
36. Цитогенетические нарушения в клетках экспериментальных животных и человека при действии ускоренных заряженных частиц и космического излучения / Федоренко Б.С., Ворожцова С.В., Герасименко В.Н. и др. // Физика элементарных частиц и атомного ядра. — 1999. — Т. 30, № 2. — С. 469 – 526.
37. Н.Н. Алексеев, Д.Г. Кошкарев, Б.Ю. Шарков. Нелиувиллевское накопление ядер углерода в ускорительно-накопительном комплексе ИТЭФ // Письма в ЖЭТФ. — 2009. — Т. 77, № 3. — С. 149 – 152.
38. Ускоритель-накопитель ИТЭФ-ТВН / Алексеев Н.Н., Акимов Г.Н., Алексеев П. Н. и др. // Письма в ЭЧАЯ. — 2004. — Т. 1, № 3. — С. 78 – 87.
39. Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry : ICRU report No 51 / International Commission on Radiation Units and Measurements. — Bethesda, USA : 1993.
40. Radiation Protection in Nuclear Medicine / Ed. by Soren Mattsson, Christoph Hoeschen. — Springer Berlin Heidelberg, 2013.
41. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под ред. М.Ф. Киселёв, Н.К.Шандала. — ООО ПКФ «Алана», 2009.
42. Dosimetry for ion beam radiotherapy / Christian P Karger, Oliver Jäkel, Hugo Palmans, Tatsuaki Kanai // Physics in Medicine and Biology. — 2010. — Vol. 55, no. 21. — P. R193.

43. Absorbed dose Determination in External Beam Radiotherapy - An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water : IAEA Technical reports series No. 398 / International Atomic Energy Agency. — Vienna, Austria : 2000.
44. Determination of Absorbed Dose in a Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures : ICRU report No 24 / International Commission on Radiation Units and Measurements. — Bethesda, USA : 2000.
45. Karger Christian P, Jakel Oliver. Current status and new developments in ion therapy. // Strahlenther Onkol. — 2007. — Vol. 183, no. 6. — P. 295–300.
46. Группен К. Детекторы элементарных частиц: Справочное издание. Пер. с англ. / Под ред. Л. М. Курдадзе, С. И. Эйдельман. — Сибирский хронограф, 1999.
47. Калашникова В. И., Козодаев М. С. Детекторы элементарных частиц / Под ред. М. С. Козодаева. — Наука, 1966.
48. Schardt Dieter, Elsässer Thilo, Schulz-Ertner Daniela. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits // Reviews of Modern Physics. — 2010. — Vol. 82, no. 1. — P. 383–425.
49. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных / Под ред. С. П. Ярмоненко. — Высшая школа, 2004.
50. Ahlen Steven P. Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles // Rev. Mod. Phys. — 1980. — Vol. 52. — P. 121–173.
51. Review of Particle Physics / J. Beringer, J. F. Arguin, R. M. Barnett et al. // Phys. Rev. D. — 2012. — Vol. 86.
52. Medin Joakim. Implementation of water calorimetry in a 180 MeV scanned pulsed proton beam including an experimental determination of

- k Q for a Farmer chamber // *Physics in Medicine and Biology*. — 2010. — Vol. 55, no. 12. — P. 3287.
53. Ross C K, Klassen N V. Water calorimetry for radiation dosimetry. // *Phys Med Biol*. — 1996. — Vol. 41, no. 1. — P. 1–29.
54. Absorbed dose to water determination with ionization chamber dosimetry and calorimetry in restricted neutron, photon, proton and heavy-ion radiation fields / H J Brede, K-D Greif, O Hecker et al. // *Physics in Medicine and Biology*. — 2006. — Vol. 51, no. 15. — P. 3667.
55. Grusell Erik, Medin Joakim, Grusell Erik. General characteristics of the use of silicon diode detectors for clinical dosimetry in proton beams // *Physics in Medicine and Biology*. — 2000. — Vol. 45, no. 9. — P. 2573.
56. On the properties of n-type silicon diode detectors for clinical proton dosimetry / D. Nichiporov, V. Kostjuchenko, J. Symons, V. Khrunov // *Radiation Measurements*. — 2011. — Vol. 46, no. 12. — P. 1628 – 1633.
57. Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation / B Spielberger, M Scholz, M Krämer, G Kraft // *Physics in Medicine and Biology*. — 2001. — Vol. 46, no. 11. — P. 2889.
58. LET dependence of GafChromic films and an ion chamber in low-energy proton dosimetry / Daniel Kirby, Stuart Green, Hugo Palmans et al. // *Physics in Medicine and Biology*. — 2010. — Vol. 55, no. 2. — P. 417.
59. 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.
60. Calculation of the x-ray film response to heavy charged particle irradiation / B Spielberger, M Scholz, M Krämer, G Kraft // *Physics in Medicine and Biology*. — 2002. — Vol. 47, no. 22. — P. 4107.
61. Spielberger B, Krämer M, Kraft G. Three-dimensional dose verification with x-ray films in conformal carbon ion therapy // *Physics in Medicine and Biology*. — 2003. — Vol. 48, no. 4. — P. 497.

62. Nichiporov Dmitri. Verification of absolute ionization chamber dosimetry in a proton beam using carbon activation measurements. // *Med Phys.* — 2003. — May. — Vol. 30, no. 5. — P. 972–978.
63. ЛПЭ-спектрометрия радиотерапевтического пучка ионов ^{12}C / К. Брабцова, Б. Влчек, А.Г. Молоканов и др. // *Сообщения ОИЯИ.* — 2010.
64. ЛПЭ-спектрометрия радиотерапевтических пучков ионов ^{12}C / И. Амброзова, Б. Влчек, А.Г. Молоканов, К. Пахнерова-Брабцова // *Сообщения ОИЯИ.* — 2012.
65. Линейный ускоритель протонов И-2 на энергию 25 МэВ / Баталин В.А., Данильцев Е. Н., Жданко А. А. и др. // *Приборы и техника эксперимента.* — 1967. — Т. 5. — С. 9 – 70.
66. ITER-TWAC Renewal and Upgrading Program / N.N. Alexeev, P.N. Alekseev, V. Andreev et al. // *Proceedings of 23rd Russian Particle Accelerator Conference (RuPAC 2012): St. Petersburg, Russia, September 24-28, 2012.* — 2012. — P. 112 – 116.
67. Методика определения поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов / Н. В. Марков, А. В. Бахмутова, А. А. Голубев, А. В. Канцырев // *Приборы и техника эксперимента.* — 2014. — № 1. — С. 90 – 96.
68. 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. — № 4. — С. 1 – 13.
69. Magnetic scanning system for heavy ion therapy / Th. Haberer, W. Becher, D. Schardt, G. Kraft // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* — 1993. — Vol. 330, no. 1–2. — P. 296 – 305.

70. 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.
71. Berz M. Differential algebraic description of beam dynamics to very high orders // Particle Accelerators. — 1989. — Vol. 24. — P. 109 – 124.
72. COSY INFINITY Version 8.1 - user's guide and reference manual : Technical Report MSUHEP-20704 / Department of Physics and Astronomy, Michigan State University, East Lansing ; Executor: M. Berz, K. Makino : 2001.
73. Спиральный гребенчатый фильтр / В.С. Хорошков, В.М. Бреев, В.А. Золотов и др. // Препринт ИТЭФ. — 1986.
74. А.Г.Свешников, А.Н.Тихонов. ТЕОРИЯ ФУНКЦИЙ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕМЕННОЙ / Под ред. А. Н. Тихонова, В. А. Ильина, А. Г. Свешникова. — 4-ое изд. -М.: Наука, 1979.
75. The LHC Fast BCT system: A comparison of Design Parameters with Initial Performance / D. Belohrad, L.K. Jensen, O.R. Jones et al. // CERN-VE-2010-010. — 2010.
76. Лукьяшин В.Е. Измерение параметров выведенных протонных пучков полупроводниковыми детекторами // Труды XV Совещания по ускорителям заряженных частиц. — 1996. — С. 341.
77. Biersack J.P., Ziegler J.F. The Stopping and Range of Ions in Solids / Ed. by Heiner Ryssel, Hans Glawischnig. — Springer Berlin Heidelberg, 1982. — Vol. 10 of Springer Series in Electrophysics.
78. URL: <http://www.inr.ru/shield/shi-hit-rus.html>.
79. 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.

80. Calculation of stopping power ratios for carbon ion dosimetry / Ok-sana Geithner, P Andreo, N Sobolevsky et al. // *Physics in Medicine and Biology*. — 2006. — Vol. 51, no. 9. — P. 2279.
81. An analytical model for light ion pencil beam dose distributions: multiple scattering of primary and secondary ions / M Hollmark, I Gudowska, Dž Belkić et al. // *Physics in Medicine and Biology*. — 2008. — Vol. 53, no. 13. — P. 3477.
82. Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. / M Kramer, O Jakel, T Haberer et al. // *Phys Med Biol*. — 2000. — Vol. 45, no. 11. — P. 3299–3317.
83. APPLICATION OF GEANT4 IN THE DEVELOPMENT OF NEW RA-DIATION THERAPY TREATMENT METHODS / RICKARD HOLM-BERG, ANDERS BRAHME, IRENA GUDOWSKA et al. // *Astroparticle, Particle and Space Physics, Detectors and Medical Physics Applications, Proceedings of the 9th Conference*. — 2006. — P. 451–461.
84. Radiochromic dosimetry for validation and commissioning of industrial radiation processes / W.L. McLaughlin, J.C. Humphreys, Dene Hocken, W.J. Chappas // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry*. — 1988. — Vol. 31, no. 4–6. — P. 505 – 514.
85. A thin film recording medium for use in food irradiation / M.C. Saylor, T.T. Tamargo, W.L. McLaughlin et al. // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry*. — 1988. — Vol. 31, no. 4–6. — P. 529 – 536.
86. McLaughlin William L., Desrosiers Marc F. Dosimetry systems for radiation processing // *Radiation Physics and Chemistry*. — 1995. — Vol. 46, no. 4–6, Part 2. — P. 1163 – 1174.
87. Devic Slobodan. Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future // *Physica Medica*. — 2011. — Vol. 27, no. 3. — P. 122 – 134.

88. Kirby Daniel. Radiation dosimetry of conventional and laser – driven particle beams : Ph.D. thesis / Daniel Kirby ; The University of Birmingham. — 2011.
89. Rink Alexandra. Point-based ionizing radiation dosimetry using radichromic materials and a fibreoptic readout system : Ph.D. thesis / Alexandra Rink ; University of Toronto. — 2008.
90. Г.А. Виноградов. Механизм и кинетика полимеризации сопряженных диацетиленов. Физические свойства полидиацетиленов // Успехи химии. — 1984. — Т. L III, № 1. — С. 135 – 175.
91. Radiochromic film for medical radiation dosimetry / Martin J Butson, Peter K.N Yu, Tsang Cheung, Peter Metcalfe // Materials Science and Engineering: R: Reports. — 2003. — Vol. 41, no. 3–5. — P. 61 – 120.
92. Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers. / Slobodan Devic, Jan Seuntjens, Gyorgy Hegyi et al. // Med Phys. — 2004. — Vol. 31, no. 9. — P. 2392–2401.
93. Bevington Philip R., Robinson D. Keith. Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences. — 3rd. edition. — McGraw-Hill, 2003.
94. Boggs P. T., Rogers J. E. Orthogonal Distance Regression // Contemporary Mathematics. — 1990. — Vol. 112. — P. 186 – 194.
95. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual : IAEA Technical Reports Series No. 405 / International Atomic Energy Agency. — Vienna, Austria : 2001.
96. Relationship between aberration yield and mitotic delay in human lymphocytes exposed to 200 MeV/u Fe-ions or X-rays. / Sylvia Ritter, Elena Nasonova, Yoshiya Furusawa, Koichi Ando // J Radiat Res. — 2002. — Vol. 43 Suppl. — P. S175–9.
97. Lee R, Nasonova E, Ritter S. Chromosome aberration yields and apoptosis in human lymphocytes irradiated with Fe-ions of differing LET. // Adv Space Res. — 2005. — Vol. 35, no. 2. — P. 268–275.

98. 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. — Vol. 50, no. 3. — P. 371–381.
99. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ ИМПУЛЬСНОГО ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ УСКОРИТЕЛЯ И-100 / Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Корякин С.Н. и др. // *Медицинская физика.* — 2009. — Т. 4.
100. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. / W K Weyrather, S Ritter, M Scholz, G Kraft // *Int J Radiat Biol.* — 1999. — Vol. 75, no. 11. — P. 1357–1364.

Список иллюстраций

1.1	Зависимость ионизационных потерь тяжелых заряженных частиц от энергии.	30
1.2	Зависимости ионизационных потерь различных типов ионов от энергии частиц, рассчитанные с использованием кода Geant 4.	31
1.3	Глубинное дозное распределение фотонов различных энергий и ионов углерода ^{12}C с энергией 250 и 300 МэВ/а.е.м. (адаптировано из [48]).	33
1.4	Глубинное дозное распределение протонов с энергией 131 МэВ и ионов углерода ^{12}C с энергией 250 МэВ/а.е.м. (адаптировано из [48]).	36
2.1	Принципиальная схема ускорительно – накопительного комплекса ИТЭФ – ТВН (адаптировано из [37]).	50
2.2	Линия транспортировки пучка. B_1, B_2 – поворотные магниты; $C_1 – C_4$ – корректирующие магниты; $Q_1 – Q_{16}$ – квадрупольные линзы.	54
2.3	Внешний вид экспериментальной установки и ее основных элементов.	55
2.4	Схема активной системы формирования дозных полей, реализованной на установке SIS-18 в GSI, Германия (адаптировано из [69]).	59
2.5	Общий вид диагностической камеры для невозмущающей газовой диагностики ионного пучка.	60
2.6	Характерные профили свечения аргона (при давлении 500 Торр) и сцинтиллятора Bicron BC-412 при воздействии ионного пучка.	62

2.7	Экспериментальная зависимость ширины области свечения газа на полувисоте под воздействием пучка ионов углерода от давления газа.	63
2.8	Результаты расчета траекторий лучей ионного пучка по программе COSY Infinity: (а) Горизонтальная плоскость; (б) Вертикальная плоскость.	64
2.9	Структура гребенчатого фильтра [73].	65
3.1	Форма выходного сигнала с быстрого токового трансформатора (БТТ).	72
3.2	Результаты расчета 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.	75
3.3	Зависимость выходного сигнала полупроводникового кремниевое детектора от числа частиц в импульсе.	79
3.4	Глубинное распределение дозы, измеренное полупроводниковым кремниевым детектором.	81
3.5	Схема эксперимента, использовавшаяся при проведении расчетов с помощью кода SHIELD – HIT.	82
3.6	Глубинное распределение дозы ионов углерода в воде, полученное в результате расчета с использованием кода SHIELD – HIT.	83
3.7	Горизонтальное распределение поглощенной дозы в поперечном сечении пучка измеренные с помощью полупроводникового кремниевого детектора для двух значений глубины z в водном фантоме. Вертикальные прямые указывают размер области, в которой неоднородность дозы не превышает 5 %.	84

3.8	Вертикальное распределение поглощенной дозы в поперечном сечении пучка измеренные с помощью полупроводникового кремниевого детектора для двух значений глубины z в водном фантоме. Вертикальные прямые указывают размер области, в которой неоднородность дозы не превышает 5 %.	85
4.1	Схема топохимической полимеризации мономерных диацетиленов при воздействии ионизирующего излучения.	92
4.2	Спектральная чувствительность радиохромной пленки GafChromic MD-55-2, являющейся предшественником пленки MD-V2-55 имеющей схожую структуру, за исключением небольшого отличия в толщине слоев (адаптировано из [91]).	94
4.3	Оцифрованные изображения: необлученной пленки (а); пленки облученной дозой 25 Гр (б); черной фотобумаги, не пропускающей свет (в).	95
4.4	Зависимость усредненных значений пикселей PV в выделенной области ROI от величины поглощенной дозы для красной, зеленой и синей составляющей оцифрованного изображения РХП.	97
4.5	зависимость усредненных значений пикселей PV для красной компоненты изображения от поглощенной дозы для различных вариантов ориентации РХП в процессе сканирования.	98
4.6	Зависимость, характеризующая изменение оптических свойств РХП GafChromic MD-V2-55 от величины поглощенной дозы при облучении фотонами с энергией 6 МэВ.	99
4.7	Схема эксперимента по определению глубинного дозного распределения моноэнергетичного пучка ионов углерода в водоэквивалентной среде с использованием РХП GafChromic MD-V2-55.	101

- 4.8 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. 103
- 4.9 Отношение величины поглощенной дозы в пике Брэгга к величине поглощенной дозы в входной точке (z_0) для четырех сборок, облученных при различных значениях интенсивности пучка (4.0×10^7 , 1.2×10^8 , 1.9×10^8 и 3.9×10^8 частиц/см²). . . 105
- 4.10 Зависимость *netOD* от количества частиц, приходящихся на 1 см² облучаемой поверхности пленки, для четырех значений энерговыведения ионов углерода. 108
- 4.11 Зависимость *netOD* от величины поглощенной дозы для четырех значениях энерговыведения ионов углерода и пучка фотонов с энергией 6 МэВ. 109
- 4.12 График зависимости относительной эффективности радиохромных пленок *RE* от величины поглощенной дозы, при четырех значениях энерговыведения ионов углерода. 110
- 4.13 График зависимости относительной эффективности радиохромных пленок *RE* от энергии ионов. 111
- 4.14 Двухмерное дозное распределение в плоскости перпендикулярной оси моноэнергетичного пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.) в точке расположенной непосредственно за входной стенкой водного фантома для поля пучка диаметром 12 мм. 114
- 4.15 Двухмерное дозное распределение в плоскости перпендикулярной оси моноэнергетичного пучка ионов углерода ($E_0 = 215$ МэВ/а.е.м.) в точке расположенной на глубине 82 мм в водном эквиваленте для для поля пучка диаметром 12 мм. 115

5.1	Схема эксперимента по облучению лимфоцитов периферической крови человека ионами углерода ^{12}C с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м.	119
5.2	Типы хромосомных aberrаций.	121
5.3	Изображение хромосомных aberrаций под микроскопом.	122
5.4	Зависимость количества хромосомных aberrаций в ЛПКЧ от величины поглощенной дозы.	123
5.5	Зависимость числа хромосомных aberrаций от величины $netOD$ радиохромных пленок GafChromic MD-V2-55.	124
5.6	Зависимость коэффициента α из уравнения (5.1) от величины ЛПЭ.	126
6.1	Зависимость выживаемости клеток V16F10 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 20 и 44 кэВ/мкм.	129
6.2	Зависимость выживаемости клеток СНО-К1 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 16 кэВ/мкм.	130
6.3	Зависимость выживаемости клеток СНО-К1 от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с ЛПЭ 40 кэВ/мкм.	131
6.4	Зависимость числа хромосомных aberrаций в клетках Cal 51 от величины поглощенной при облучении ионами углерода с ЛПЭ 16 и 40 кэВ/мкм.	132
6.5	Схема проведения эксперимента по формированию модифицированного пика Брэгга.	134
6.6	Внешний вид оправки для крепления гребенчатого фильтра.	135

- 6.7 Глубинное дозное распределение ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. в воде, полученное с использованием гребенчатого фильтра. 136
- 6.8 Схема эксперимента по облучению лабораторных животных с перевитыми опухолями. 136
- 6.9 Фотография экспериментальной установки при облучении лабораторных животных с перевитыми опухолями. 137

Список таблиц

2.1	Проектные параметры ускорительно–накопительного комплекса ИТЭФ –ТВН [38].	49
3.1	Паспортные параметры быстрого токового трансформатора FCT-082 компании Vergoz Instrumentation (Франция).	70
4.1	Структура РХП GafChromic MD-V2-55 и примерный состав каждого из слоев [88].	91
4.2	Характеристики используемого сканера Epson Perfection V700 Photo (SEIKO EPSON Corporation, Япония).	95
4.3	Значения параметров b , c и n аппроксимирующей функции $D_{fit}(netOD)$	100
4.4	Значения параметров A_0 , A_1 и A_2 аппроксимирующей функции $RE_{fit}(E)$	110
5.1	Значения параметров α и β аппроксимирующей функции из (5.1) при облучении ЛПКЧ ионами углерода и γ – квантами. . .	125
6.1	Параметры облучения клеток ионами углерода на установке ТВН-ИТЭФ.	128