

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Маркова Николая Владимировича

«Дозиметрия импульсных пучков тяжелых ионов для радиобиологических исследований на ускорительном комплексе ИТЭФ-ТВН», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – приборы и методы экспериментальной физики

Ускоренные заряженные частицы являются эффективным инструментом для решения многих фундаментальных вопросов современной радиационной биологии. В настоящее время радиобиология является одной из наиболее интенсивно развивающихся в мире дисциплин в сфере наук “Life sciences” и имеет ряд важнейших прикладных аспектов, связанных с оценкой риска профессиональной работы с источниками ионизирующей радиации, диагностикой и лечением ряда тяжелых заболеваний, пилотируемыми полетами в космическом пространстве и т.д. Очевидно, что радиобиология, как междисциплинарная наука, может развиваться только на мощной физической базе. В России радиобиологические кластеры сформировались в ведущих ядерно-физических центрах, обладающих разнообразными источниками ионизирующего излучения: ГНЦ РФ ИТЭФ, ОИЯИ, ГНЦ РФ ИФВЭ, ГНЦ РФ ИАТЭ и МРНЦ РАМН в Обнинске и т.д. Так, в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ ведутся фундаментальные и прикладные исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц (в первую очередь, тяжелых ионов, ускоряемых на циклотроне У400М ЛЯР и Нуклотроне ЛФВЭ) на биологические структуры разного уровня сложности (ДНК, клетки растений и млекопитающих, отдельные органы, лабораторные животные). В ОИЯИ на протяжении многих лет действует также медицинский комплекс для лучевой терапии пучками протонов на базе фазотрона ЛЯП, но его возможности очень ограничены.

Важность развития базы для лучевой терапии в России невозможно переоценить. На сегодняшний день в развитых странах до 70% онкологических пациентов на каком-либо этапе заболевания проходит лечение пучками заряженных частиц, и такая терапия приобретает второе по значимости место после хирургии в лечении онкологии (так, в США имеется 3000 медицинских ускорителей). К сожалению, Россия отстает от развитых стран в лучевой терапии и медицинской физики на многие годы. В последнее время в мире активно развивается новый высокоэффективный метод лучевой терапии с помощью ионов углерода в силу ряда преимуществ перед протонами. Разработка методов углерод-

ной терапии рака ведется и в России.

Не менее важное и актуальное значение имеют исследования в области космической радиобиологии. Становится понятным, что в ходе длительных межпланетных полетов высокую опасность для экипажей кораблей представляют галактические космические лучи, и в первую очередь, энергетичный тяжелоионный компонент ГКЛ, создающих наиболее тяжелые нерепарируемые повреждения в биологических структурах. Особенность воздействия тяжелых ионов ГКЛ такова, что они могут обуславливать не только риск отдаленных стохастических последствий облучения, но и эргономический риск непосредственно в течение полета, связанный с возможными нарушениями функционирования центральной нервной системы космонавтов (главным образом, когнитивных функций мозга).

Диссертация Маркова Н.В. посвящена вопросам дозиметрии пучков тяжелых ионов при проведении радиобиологических исследований на ускорительно-накопительном комплексе ИТЭФ-ТВН. В свете всего вышесказанного, проведенные автором исследования несомненно актуальны и имеют большое практическое и научное значение. С участием автора на канале № 511 из накопительного кольца У-10 была создана установка для проведения радиобиологических экспериментов на пучке ионов углерода. В основе таких экспериментов лежит базовая информация об энергетических, пространственных и временных характеристиках ионного пучка в месте облучения образцов. При проведении экспериментов использовался пучок ионов углерода с энергией 215 МэВ/нуклон, что вполне достаточно для медицинского применения. Особенностью данного пучка является короткая длительность импульса (~ 1 мкс), что серьезно ограничивает методические возможности исследования характеристик пучка. Марковым Н.В. были разработаны и протестированы методики, необходимые для физической поддержки радиобиологических экспериментов на пучке и проведены облучения ионами углерода с различными значениями линейной передачи энергии биологических объектов по индукции хромосомных aberrаций в клетках карциномы молочной железы человека, по выживаемости клеток яичников китайского хомячка и клеток меланомы.

Представленная диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы, списка иллюстраций и списка таблиц. Полный объем диссертационной работы - 161 страница.

Во введении сформулирована основная цель работы, обоснована ее актуальность и важность исследований, описана общая методика исследований и личный вклад диссертанта, перечислены положения, выносимые на защиту.

В первой главе автор дает краткий обзор процессов взаимодействия пучков тяжелых ионов с веществом. Обсуждаются механизмы потерь энергии ионов, характерные для используемых в радиобиологических экспериментах и лучевой терапии значений энергии ионов. Рассматриваются различные методы дозиметрии пучков тяжелых заряженных частиц. Обсуждаются присущие им преимущества и недостатки, при этом особое внимание уделено точности измерения величины поглощенной дозы с использованием той или иной методики.

Во второй главе дается подробное описание экспериментальной установки, созданной на базе канала № 511 быстрого вывода пучка из ускорительно-накопительного кольца У-10 ускорительного комплекса ГНЦ РФ ИТЭФ. Для измерений пространственных распределений поглощенной дозы в воде, а также для позиционирования биологических мишеней в процессе облучения, был разработан и изготовлен водный фантом с установленным 3-х координатном манипулятором. На созданной установке используется пассивный метод формирования дозных полей, позволяющий получить равномерное поле с поперечными размерами до 100 мм. В основе реализованного метода лежит использование магнитных элементов канала транспортировки пучка и системы коллиматоров, расположенных за выходным окном вакуумной камеры ионопровода. Для создания модифицированного пика Брэгга, необходимого для облучения протяженных мишеней, были использованы гребенчатые фильтры, ранее разработанные в отделе медицинской физики в ИТЭФ. Помимо этого были проведены исследования возможности формирования узкого ("карандашного") пучка с поперечными размерами в несколько миллиметров для использования в системе растрового сканирования при облучении опухолей.

В третьей главе автор приводит описание экспериментов по измерению энергетического состава пучка ионов углерода и мониторингованию тока пучка. Для определения точного значения энергии ионов во входной точке водного фантома использовались данные по положению пика Брэгга кривой энерговыведения ионов в воде, полученные экспериментально, которые затем сопоставлялись с результатами расчета пространственного энерговыведения методом Монте-Карло по программе SRIM. Измерение числа частиц в импульсе осуществлялось с помощью быстрого токового трансформатора. На основе математического расчета, автором была проведена оценка точности измерения числа частиц с использованием данного детектора и предложен метод коррекции его показаний. На основе полученных результатов автор анализирует суммарную погрешность определения расчетной величины поглощенной дозы для тонкого слоя облучаемого вещества. В целом,

погрешность в определении поглощенной дозы не превышает 5 %, что считается достаточно хорошим результатом в радиобиологии.

В четвертой главе рассматривается метод радиохромной пленочной дозиметрии, приводится подробное описание самого метода, а также процедуры обработки облученных радиохромных пленок GalfChromic. Автором были проведены систематические исследования дозиметрических свойств одного из типов пленок при облучении как фотонами, так ионами углерода. Отмечается, что чувствительность данного типа пленок сильно зависит от значения ЛПЭ ионов. Данное обстоятельство не позволяет проводить прямые измерения величины поглощенной дозы. Для коррекции показаний радиохромной пленки при облучении ионами углерода разных энергий был введен коэффициент относительной эффективности, определяемый как отношение поглощенной дозы фотонного излучения к поглощенной дозе ионов углерода (с заданным значением энергии), соответствующих одинаковому значению изменения оптической плотности потемнения пленки. На основе экспериментальных данных была измерена энергетическая зависимость коэффициента относительной эффективности пленок MD-V2-55 (в диапазоне 10- 215 МэВ/нуклон). В дальнейшем данная зависимость использовалась при построении изодозных распределений в плоскости перпендикулярной оси пучка ионов, для чего автором была написана соответствующая программа.

Пятая глава посвящена биологической дозиметрии импульсных пучков ионов углерода. В качестве метода биологической дозиметрии был использован метафазный анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека. В ходе проведения нескольких независимых экспериментов, была получена зависимость числа хромосомных aberrаций на клетку от величины поглощенной дозы при облучении ионами углерода с значением ЛПЭ 16 кэВ/мкм. В результате аппроксимации экспериментальных данных с использованием известной линейно-квадратичной модели было определено значение коэффициента α , характеризующее вероятность индукции хромосомных aberrаций. Сопоставление полученного в рамках данных исследований значения $0,67 \pm 0,04$ с результатами облучения лимфоцитов крови человека пучками тяжелых ионов на синхротроне в GSI (Германия) позволяет судить о корректности использованного подхода в определении величины поглощенной дозы.

В шестой главе представлено описание и приведены основные результаты первых радиобиологических исследований, проведенных на ускорителе в ГНЦ РФ ИТЭФ. Было проведено облучение трех линий клеточных культур, как опухолевого так и нормального типа, ионами углерода с различными значениями ЛПЭ. В результате сравнения получен-

ных экспериментальных данных с результатами облучения клеток гамма-излучением были определены соответствующие условиям облучения значения относительной биологической эффективности ионов углерода. Также в главе дается описание эксперимента по облучению лабораторных животных с перевитыми опухолями. Автор отмечает, что у животных облученными ионами углерода наблюдалось существенное замедление роста опухоли по сравнению с контрольными животными, не подвергавшимися облучению.

В заключении автор приводит основные результаты проведенных исследований.

Представленная диссертация не лишена недостатков, в частности трудно согласиться с термином “уникальная” применительно к созданной установке для радиобиологических исследований. В сущности, “уникальность” связана не столько с уровнем достигнутых результатов, сколько с временными характеристиками пучка ионов на канале № 511, и с ограниченностью, в этой связи, методических возможностей решения задачи. То же самое относится и к термину “оригинальная” по отношению к методике расчета поглощенной дозы по потерям энергии частиц (энергии) и их флюенсу (току) в случае моноэнергетического пучка, т.к. данный подход вытекает из самого определения поглощенной дозы.

Не исследовано влияние на точность измерения дозы возможных примесных частиц в пучке ионов с тем же отношением A/Z (тем более, что оговаривалось присутствие в пучке до установки различных мишеней). Судя по участку кривой за пиком Брегга на рис. 3.4 эта примесь при выполнении измерений была невелика, но для медицинских применений её уровень надо контролировать. Далее, методика радиохромных пленок не оперативна, и для мониторинга пространственного распределения пучка в поперечной плоскости в ходе сеанса её применять затруднительно. Для этого могла бы использоваться, например, многопроволочная пропорциональная камера в токовом режиме.

К сожалению, в диссертации имеют место (в небольшом количестве) опiski, ошибки и использование жаргонных терминов.

Тем не менее, указанные недостатки не снижают, в целом, значимость диссертации как законченной научной работы, имеющей большую практическую важность.

Работа базируется на достаточно большом количестве экспериментальных исследований, потребовавших от автора понимания не только физики взаимодействия пучков тяжелых заряженных частиц с веществом и методов их дозиметрии, но также и понимания механизмов биологического действия ионизирующих излучений.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Они достаточно полно представлены в научных публикациях, в том числе в трех журна-

лах из перечня ВАК, а также неоднократно докладывались на конференциях и семинарах.

Диссертация написана доходчивым и ясным языком, аккуратно оформлена, содержит большое число иллюстраций, делающих изложение полученных результатов наглядным. Автореферат правильно и полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Таким образом, считаю, что представленная диссертационная работа полностью отвечает всем требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор Марков Николай Владимирович безусловно заслуживает присвоения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – "Приборы и методы экспериментальной физики".

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,

заместитель директора по научной работе Лаборатории радиационной биологии,

Объединенный Институт Ядерных Исследований, 141980, Московская область, г. Дубна,

ул. Жолио-Кюри, д. 6,

Тел.: +7-49621-64313, Эл. почта: tim@jinr.ru

Тимошенко Геннадий Николаевич

Подпись Г.Н. Тимошенко удостоверяю.
Ученый секретарь ЛРБ ОИЯИ



И.В. Кошлань

“ 9 ” октября 2014 г.