

АКТУАЛЬНЫЕ ЯДЕРНО-ФИЗИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

*А. П. Черняев, Е. Н. Лыкова*¹

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Настоящий обзор посвящен анализу научных исследований в области развития ядерно-физических методов и технологий для медицины². Рассматриваются наиболее актуальные результаты, многие из которых уже используются в практическом лечении пациентов. Предложены новые способы повышения качества (гарантии качества) лучевой терапии в процессе облучения на пучках тормозных фотонов и протонов. Описаны методы повышения точности МРТ-томографии патологических очагов при планировании лучевой терапии. В ядерной медицине предлагаются методы получения радионуклидов на ускорителях электронов для иммуно-ПЭТ диагностики и таргетной радиотерапии. Приведены новые результаты в биомедицинских приложениях радиационных технологий: для обработки продуктов питания, а также для стерилизации биоимплантатов.

This review is devoted to the analysis of scientific research on the development of nuclear physics methods and technologies for medicine. The most relevant results are considered, many of which are already used in the practical treatment of patients. New methods for improving the quality (quality assurance) of radiation therapy during irradiation with bremsstrahlung photons and protons are proposed. Methods for increasing the accuracy of MRI (magnetic resonance imaging) tomography of pathological foci in the planning of radiation therapy are described. In nuclear medicine, methods are proposed for obtaining radionuclides on electron accelerators for immune PET (positron emission tomography) diagnostics and targeted radiotherapy. New results in biomedical applications of radiation technologies are presented for the processing of food products, as well as for the sterilization of bioimplants.

PACS: 87.57.U–

Медицинская физика — наука прикладная. И на первый взгляд необходимость научных исследований не всегда очевидна. Кажется, что все предусмотрено системой действующих протоколов и правил, которые прилагаются к разработанным физиками и инженерами уникальным установкам: линейным резонансным ускорителям, установкам томотерапии. Для линейных ускорителей активно исследуется роль потоков вторичных частиц, в первую очередь нейтронов, формирующих дополнительную дозу в теле человека в течение сеансов лучевого лечения. Изучается влияние различных

¹E-mail: alexeevapo@mail.ru

²Выполнено в течение последних 10 лет сотрудниками и аспирантами кафедры физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ совместно с сотрудниками онкологических медицинских и научных центров.

источников таких нейтронов: элементов ускорителя, конструкционных материалов лечебного помещения и т. д. Причем эти потоки для разных моделей ускорителей различны. В протонной лучевой терапии синхротроны находятся в стадии активного развития. Поэтому для них актуальны научные достижения, уже вошедшие в практику лучевой терапии и обеспечения гарантии качества на линейных ускорителях электронов. Среди них введение в процесс лучевой терапии активного контроля за дыханием, благодаря чему учитывается изменение положения внутренних органов при дыхании, а также разработка для визуального контроля на протонных синхротронах принципов радиографии.

Для ядерной медицины актуальны поиск и наработка радионуклидов для иммуно-ПЭТ-диагностики, новейшего метода, в котором в качестве переносчика радионуклида используются моноклональные антитела и их фрагменты (клетки иммунной системы) с присущей им специфичностью.

Кроме того, актуальными являются и такие работы по сохранению здоровья нации, как радиационная обработка медицинских инструментов, трансплантационных тканей и объектов, а также продуктов питания.

На кафедру физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ в аспирантуру и соискателями приходят много талантливых физиков, в основном из МГУ и МИФИ. Они совмещают обучение в аспирантуре с работой либо в онкологических, либо научно-исследовательских учреждениях. В связи с этим у кафедры возникло много совместных работ с такими учреждениями. Выбор направлений их научных исследований осуществлялся при участии кафедры. Их актуальность обусловлена современным состоянием и развитием радиационной медицинской физики в мире. Перечисленный спектр прикладных исследований, безусловно, не полон, но его актуальность не вызывает сомнений.

Важность настоящей работы заключается и в том, что она может привлечь внимание к работам, проводимым в разных медицинских и научных учреждениях нашей страны, и способствовать дальнейшему развитию радиационных исследований в медицинской физике. Это в целом усилит нашу национальную российскую науку, обогащая ее опытом, полученным в научных исследованиях и клинической практике разных стран мира.

Обзор выполненных в московском университете работ разделим на несколько частей: прикладные исследования на ускорителях электронов и протонов, а также лучевой диагностики на МРТ-аппаратах, изучение вклада вторичного излучения в формирование поглощенной дозы пациентом, наработка радионуклидов для ядерной медицины на пучках тормозных фотонов и развитие методов радиационной обработки различных материалов для совершенствования сберегающих здоровье технологий.

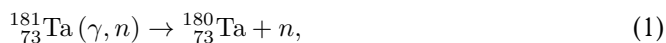
1. ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИНЕЙНЫХ УСКОРИТЕЛЯХ ЭЛЕКТРОНОВ

1.1. Вклад вторичных нейтронов в формирование поглощенной дозы пациентом. Актуальность данной темы не вызывает сомнений. С течением времени все чаще начинают использовать более высокие дозы для лечения онкологических заболеваний, и современные методики облучения позволяют достигать поставленных целей. Процент вылечившихся пациентов становится все выше и выше. Однако, как

показывает практика, в 10 % случаев возникновения вторичного рака 8 % приходится на последствия фактического облучения во время лучевой терапии. Независимо от вида лучевой терапии, дозы вне поля облучения, доставляемые фотонами, электронами, протонами или нейтронами, создают дополнительные проблемы для медицинских физиков.

При работе линейных медицинских ускорителей на энергиях свыше 8 МэВ формируются потоки вторичных нейтронов, которые могут создавать дополнительную неучтенную дозу для пациента. Причем в результате многократного рассеяния нейтронов она представляет собой общий фон в ускорительном зале, воздействующий на все тело пациента. Схожие исследования выполнялись для разных производителей и моделей ускорителей [1–3]. Важной задачей дальнейших исследований и повышения гарантии качества лучевого лечения онкологических больных является определение вкладов разных источников вторичных нейтронов, а также фона рассеянных фотонов для различных ускорителей, используемых в медицинских центрах Москвы.

Исследования проводились на ускорителях Varian Clinac, Varian Trilogy и Elekta Synergy¹ с энергиями 18 и 20 МэВ [4]. Измерения выполнены модифицированным методом с использованием сфер Бонера [5]. В экспериментах измеряли вклад тепловых и надкадмиевых нейтронов в общий поток нейтронов, определялся вклад потока нейтронов в общий поток тормозных фотонов. Регистрация тормозных γ -квантов и нейтронов проводилась с использованием (γ, n) - и (n, γ) -реакций. В качестве детектирующей мишени использовался естественный тантал ^{181}Ta :



Для восстановления спектра нейтронов с помощью имеющейся модификации спектрометра использована специальная программа, основанная на методе параметризации (рис. 1).

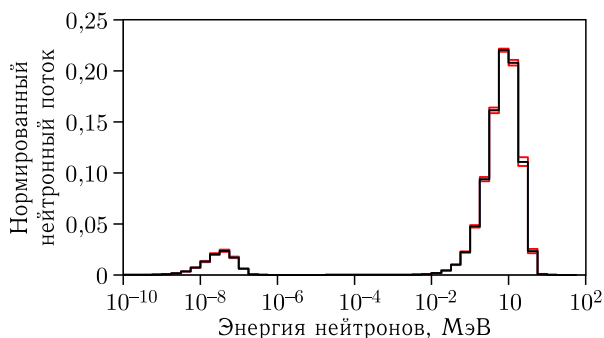


Рис. 1. Восстановленный спектр с двумя пиками: один пик от тепловых фотонейтронов низкой интенсивности, за которым следует хвост промежуточных фотонейтронов до достижения пика быстрых фотонейтронов

¹Работа выполнена совместно с ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ГКБ им. Д. Д. Плетнева и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Средняя энергия нейтронов составила 0,89 МэВ, а вклад дозы от нейтронов при модельных расчетах достигает 0,25 % от полной дозы фотонов. При фракционированной дозе 2 Гр в 35 сеансах пациент получит дополнительную дозу около 1,7 Гр, которую необходимо учитывать в действующих системах планирования лучевого лечения [8]. Это пример связи научных исследований с практическим использованием их результата.

Кроме вторичных нейтронов важно учитывать и вторичные электроны, которые проходят и образуются при взаимодействии с элементами формирования пучка тормозных фотонов, такими как многопестковый коллиматор. Данные исследования необходимы для уменьшения объема облучения, так как ткани за пределами мишени не подвергаются прямому воздействию излучения, но неизбежно облучаются.

1.2. Неучтенная доза от вторичных электронов. В современных системах планирования лечения области высокой дозы и области на пути первичного пучка обычно хорошо описаны. Вместе с тем точность определения дозы на расстояниях более нескольких сантиметров за пределами поля лечения, как правило, низкая [6–8]. В этих случаях требуются альтернативные методы для оценки дозы для пациента. Ускорители имеют разную конфигурацию головки ускорителя. Поэтому важно измерить дозы вне поля облучения для разных медицинских ускорителей и оценить вклад неучтенных доз за пределами области облучения.

Относительно низкие дозы облучения за пределами терапевтического объема представляют собой проблему, поскольку они могут оказывать вредное воздействие на пациента. Оценка риска поздних осложнений от вторичного облучения может быть сегодня более актуальной, чем в прошлом, так как современные методы лечения увеличили количество больных, которые выживают и живут достаточно долго, чтобы проявилось неблагоприятное радиационное воздействие на здоровые ткани.

В работе [9] различными ионизационными камерами и детекторами измеряется доза, выходящая за границы коллиматора.

Все эксперименты проводились на линейных ускорителях Varian: HalcyonV1.0, TrueBeam STx, Trilogy, подающих пучок тормозных фотонов с энергией 6, 10 и 15 МэВ с и без сглаживающего фильтра. Для всех измерений создавался план облу-

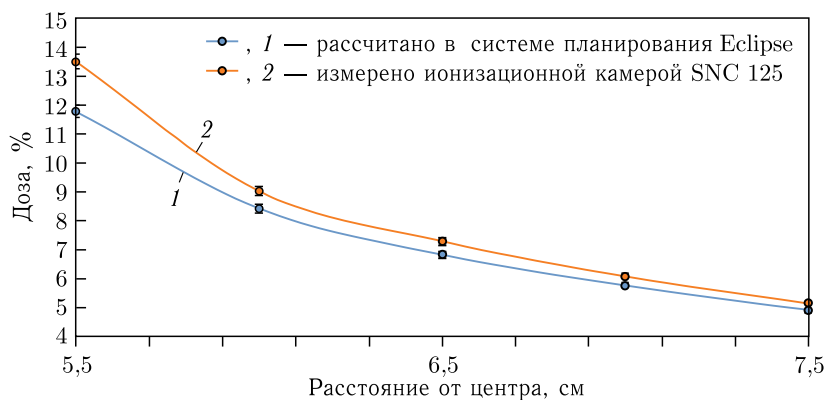


Рис. 2. Дозовый профиль на расстоянии 5,5 см для поля 10 × 10 см, энергия 6 МэВ

чения в системе планирования лучевой терапии Eclipse v15.6 и измерялся профиль пучка с помощью ионизационной камеры. Пример измеренных и рассчитанных профилей пучка представлен на рис. 2.

Для оценки утечки дозы и исследования зависимости потоков вторичных электронов от размера поля проведен ряд экспериментов с различными размерами полей. Проведен эксперимент с размерами полей 1×2 , 4×4 , 10×10 , 16×16 см. По результатам проведенных опытов можно сделать вывод, что утечка дозы становится больше по мере увеличения размера поля.

Современный ускоритель Varian Halcyon V1.0 вызывает интерес, так как его система коллимации отличается от «классических» линейных ускорителей тем, что в ней

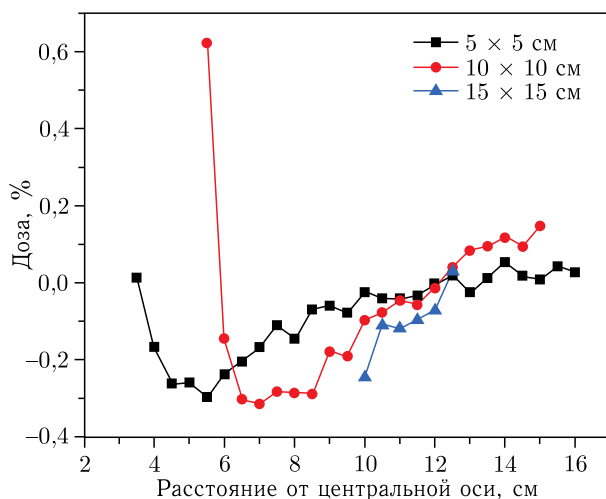


Рис. 3. Относительное изменение доз между измеренными и планируемыми дозами для установки Varian Halcyon V1.0

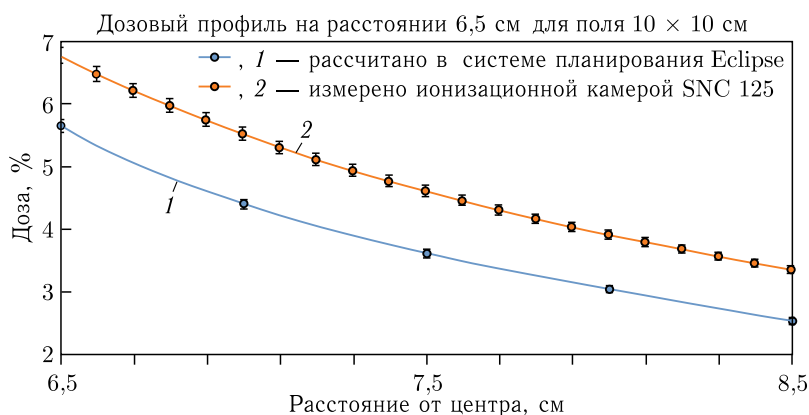


Рис. 4. Относительное изменение доз между измеренными и планируемыми дозами для установки Varian TrueBeam

присутствует уникальная ступенчатая двуслойная конструкция, состоящая из дистального и проксимального слоев. И как видно из рис. 3, максимальное отклонение составило 0,6 % от спланированной дозы.

Такие же исследования были проведены и на других аппаратах для дистанционной лучевой терапии. На рис. 4 представлены значения поглощенных доз на периферии пучка в водном фантоме для ускорителя Varian TrueBeam.

Как видно из рис. 4, максимальное отклонение составило уже 1,5–2 %. В стандартном фракционировании к мишени суммарно подводится 60–70 Гр, а доза от вторичных электронов, приходящаяся на здоровые ткани, составляет около 1,5 Гр.

Важность проведенных экспериментов состоит в том, что анализ полученных данных дает понимание того, как влияет размер поля на утечку дозы, какие дозиметрические приборы корректно использовать для тех или иных измерений, и стоит ли более тщательно промерять зоны тени пучка. Так как утечки дозы тесно связаны с поздними лучевыми реакциями, данная тема будет актуальна, пока совершенствуются ядерно-физические методы лечения рака.

1.3. Разработка новых методов тотального облучения тела пациента на ускорителях TomoTherapy и Elekta Synergy. TomoTherapy — одна из наиболее современных установок в лучевой терапии, интенсивно развивающаяся в мире. Всего таких установок порядка 400, а в нашей стране только три. Тем не менее в центре детской гематологии им. Дмитрия Рогачева¹ аспирантами и соискателями кафедры разработан передовой метод, используемый как в нашей стране, так и получивший широкое распространение за рубежом. Он заключается в медико-физическом обосновании и практической реализации конформного облучения протяженных мишеней (более 1–1,5 м) на медицинских линейных ускорителях TomoTherapy и Elekta Synergy с использованием технологии модуляции интенсивности. Идея, предложенная в работе [10, 11], крайне актуальна и направлена на эффективное облучение больших опухолей и тотальное облучение всего тела пациента (ТОТ), необходимое для лечения онкогематологических заболеваний у детей и взрослых. Актуальность подтверждена международной рабочей группой SIOP², которая использовала результаты данной работы при разработке международных рекомендаций по проведению тотального облучения тела (ТОТ) у детей [12]. Разработанные методы реализованы в клинической практике больницы при лечении более чем 400 пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом.

Основная проблема при облучении протяженных мишеней связана с тем, что размер радиационного поля медицинского линейного ускорителя существенно меньше, чем линейный размер опухоли. Это приводит к необходимости создания областей наложения радиационных полей друг на друга. Физический смысл работы [10] в том, чтобы достигнуть требуемой однородности облучения области наложения радиационных полей, снижения поглощенной дозы в органах риска пациента при сохранении покрытия мишени предписанной дозой, а также оценить величины погрешности доставляемой поглощенной дозы, чтобы избежать недооблучения или переоблучения мишени и органов риска.

¹ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗРФ.

²International Society of Pediatric Oncology.

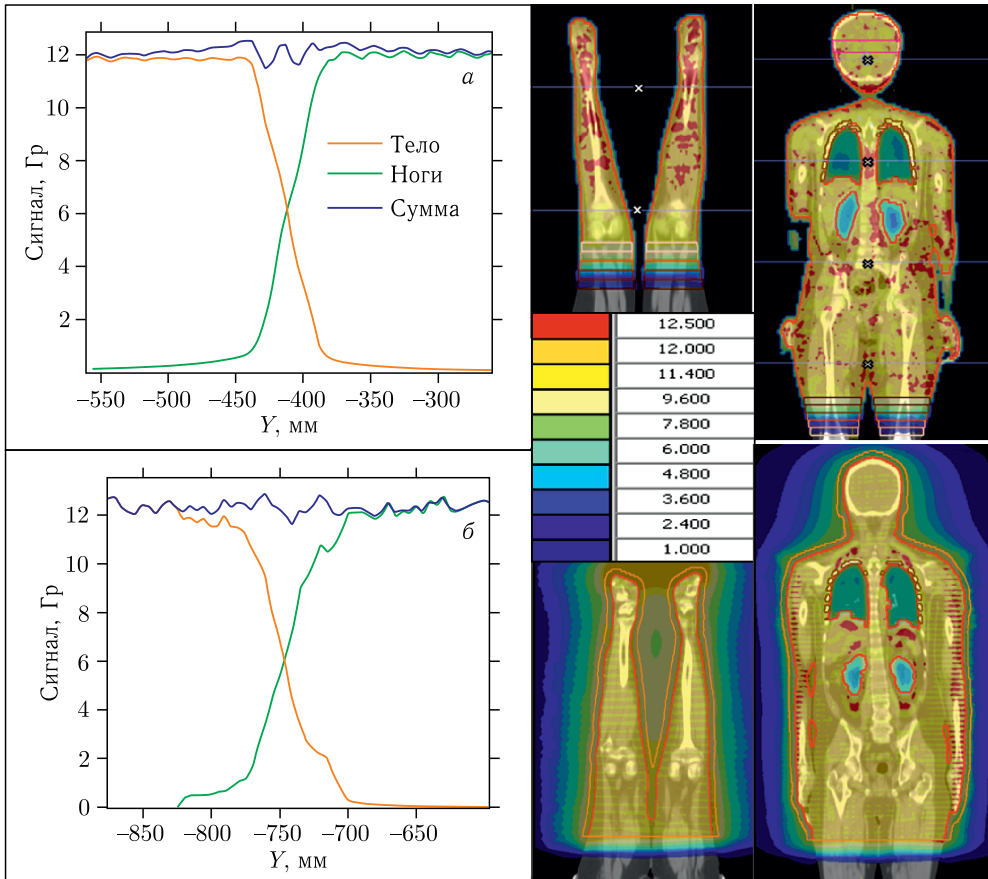


Рис. 5. Профиль поглощенной дозы в области наложения радиационных полей и распределение дозы в коронарной плоскости пациента для TomoTherapy (а) и Elekta (б)

Расчет поглощенной дозы в области наложения радиационных полей на медицинских линейных ускорителях Elekta и TomoTherapy выполнялся независимо для верхней и нижней частей тела пациента. Наложение полей проводится в части тела, где отсутствуют критические органы (рис. 5) для обоих видов ускорителей, причем результат суперпозиции полей обеспечивает требуемую однородность облучения (см. рис. 5). Для линейного ускорителя TomoTherapy пример профиля поглощенной дозы в области наложения радиационных полей при расположении мишени на расстоянии 10 см от оси вращения источника приведен на рис. 5, а. Для ускорителя Elekta плавное изменение градиента дозы в области наложения полей создавалось с помощью дополнительных структур при оптимизации плана (см. рис. 5, б).

Безопасность и эффективность методов тотального облучения ТОТ подтверждена клинически. Не было ни одного случая смертности, связанного с лучевыми реакциями при поздней токсичности 3–4-й степени, со стороны почек и легких не выявлены негативные реакции в течение длительного периода наблюдения (в среднем — 2,3 года, максимальном — 7,5 лет).

1.4. Метод транзитной дозиметрии на основе встроенных в ускоритель TomoTherapy детекторов. Как отмечалось ранее, медицинский линейный ускоритель TomoTherapy позволяет облучать длинные мишени — позвоночник, лимфоидную систему и даже все тело. Это подразумевает создание сложных и долго реализуемых планов лучевой терапии, что в свою очередь повышает требования к проверке как созданных планов, так и самого аппарата. Поэтому аспирантами кафедры совместно с сотрудниками больницы им. Дмитрия Рогачева был разработан и внедрен в практику еще один метод — порталная дозиметрия с использованием встроенных в установку детекторов. Физическая идея — использование сигнала большого числа ксеноновых детекторов для контроля за работой механических узлов ускорителя и контроля за изменением поглощенной дозы не только в начале лечения, но и в процессе проведения полного курса лучевой терапии.

Метод позволяет детектировать ошибки в работе ускорителя TomoTherapy на всех этапах его работы. Это дает возможность заблаговременно (до начала лечения пациентов) отследить неточности работы механических частей ускорителя, а также отслеживать параметры ускорителя в динамике во время лечения.

Метод основан на использовании встроенных в ускоритель TomoTherapy детекторов. Это массив из 640 ксеноновых ионизационных камер, которые после каждой процедуры хранят в себе большой объем информации о флюенсе фотонного излучения. Данная информация и была использована для последующего анализа. В работе [13] обработаны данные ежедневных проверок качества излучения, позволяющие отслеживать такие изменения параметров ускорителя, которые невозможно отследить другими стандартными методами. С помощью оценки флюенса излучения неоднократно определялись механические задержки в работе некоторых частей аппарата, влияющих на итоговую поглощенную дозу при лечении.

С помощью данного метода также возможно оценить полученную пациентом дозу, связанную с изменением геометрии пациента (вес, отек) при каждом сеансе лучевой терапии. Это позволяет эффективнее и быстрее производить корректировку лечения.

Разработанный метод успешно прошел тестирование и включен в клиническую практику отделения лучевой терапии, и его использование делает облучение на аппарате TomoTherapy более качественным и надежным.

1.5. Аннигиляционные фотоны как метод контроля пространственного распределения дозы в лучевой терапии на пучках фотонов. Разработан метод оценки распределения дозы в теле пациента во время проведения лучевой терапии тормозными фотонами. Ранее исследования по разработке аналогичного метода для ионной лучевой терапии выполнялись в работах отечественных и зарубежных ученых, в частности, в Германии и Республике Корея [14, 15].

В работе [16] предложена оригинальная идея — по числу актов аннигиляции определить распределение поглощенной дозы. Предполагается, что между общим числом взаимодействий тормозных фотонов с биологическими тканями и получаемым в результате этих взаимодействий дозовым распределением существует связь, которая может быть описана математической функцией. Исходя из этих предположений в работе получена приближенная функция пересчета, позволяющая оценить глубинное распределение дозы по распределению аннигиляционных фотонов. Задача решена в рамках численного эксперимента для пучка тормозных фотонов из ускорителя электронов на основе пакета программ GEANT4. На рис.6 сравниваются смоделирован-

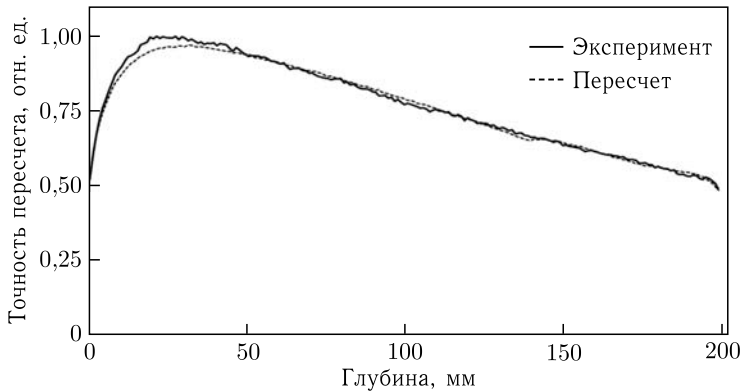


Рис. 6. Сравнение смоделированного глубинного распределения дозы и пересчитанного из распределения аннигиляционных фотонов

ное и «пересчитанное» распределение дозы. В результате проведенных расчетов была оценена точность пересчета в максимуме распределения, которая отличается от величины поглощенной дозы на 4%. Градиенты спада дозы в широком интервале глубины совпадают с точностью порядка 1%. Такой метод может использоваться для контроля величины поглощенной дозы в процессе сеанса лучевой терапии.

1.6. Оценка дисторсии изображений в магнитных резонансных томографах.

В настоящее время в российских лечебных учреждениях функционируют 1400 аппаратов магнитно-резонансной томографии (МРТ), спрос на них непрерывно растет. Томографы совершенствуются: модифицируются последовательности сканирования, возрастает величина магнитного поля. Использование сильного магнитного поля позволяет улучшить временное разрешение и уменьшить длительность исследования, что особо важно для МР-визуализации движущихся органов [17].

Изображения МРТ применяются в лучевой терапии (ЛТ) ввиду их лучшей контрастности мягких тканей по сравнению с компьютерной томографией (КТ). При планировании по КТ-снимкам мягкие ткани плохо различимы. МРТ же прекрасно визуализирует ткани головного мозга [18]. Поэтому МРТ-изображения используются при планировании радиохирургии головного мозга, когда на патологические образования воздействуют при помощи однократного облучения внешне сгенерированными пучками ионизирующего излучения. При проведении радиохирургии достигается высокая точность попадания пучка в заданную область мишени. В клинической практике контуры метастазов в голове определяются на МРТ-снимках и переносятся на КТ-изображения. Однако геометрические искажения (дисторсия) в МРТ-снимках снижают точность доставки дозы и являются одним из главных недостатков применения МРТ-томограмм в лучевой терапии [19].

В работе [20] измерялись дисторсии МРТ-изображений с помощью специального фантома.

На рис.7, а показано, что дисторсия на МРТ-изображениях минимальна в центре магнитной катушки томографа и постепенно увеличивается с расстоянием от центра. Это приводит к тому, что патологические очаги и критические структуры будут опре-

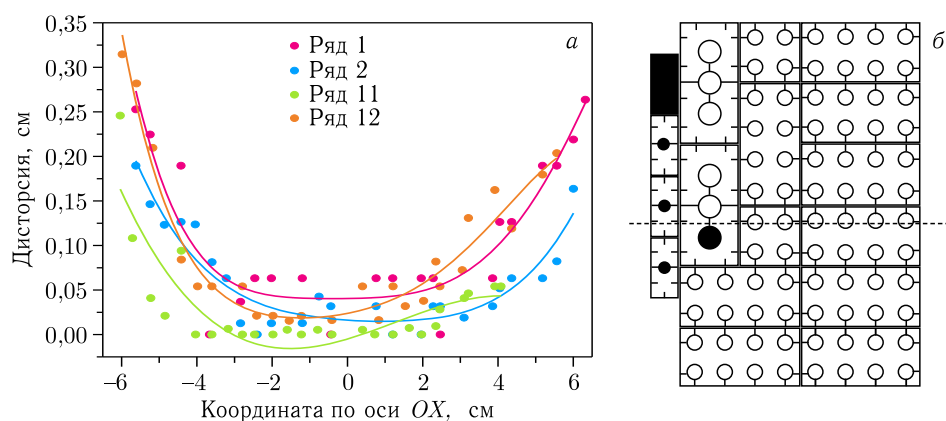


Рис. 7. График зависимости дисторсии МРТ-изображения по оси OX от расстояния до центральной оси OZ (а) и расположение пробирок в эксперименте (б)

делены с ошибкой, что в свою очередь приведет к недооблучению или переоблучению тканей. В этом случае необходима коррекция расчетов доставки дозы.

С практической точки зрения актуальность работы [21] обусловлена тем, что погрешности определения границ объемов облучения можно скорректировать при планировании лучевой терапии. Зная степень геометрического искажения, можно регулировать контуры мишеней на МРТ-снимках, а также подстраивать план лечения, избегая возможных геометрических промахов. В перспективе можно создать автоматизированные методы нахождения дисторсии и ее устранения. Такой метод позволит внести качественные изменения в лучевую терапию.

1.7. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в планировании стереотаксической радиотерапии интракраниальной патологии. При планировании лучевой терапии используются всевозможные технологии получения и обработки изображений. Одной из таких передовых технологий является диффузионная магнитно-резонансная томография (дМРТ).

В случае лучевого лечения интракраниальной мишени нередкими бывают ситуации, когда стандартного набора изображений недостаточно для того, чтобы дифференцировать различные морфологические структуры опухолевых и неопухолевых патологических процессов. В этом контексте диффузионно-взвешенные изображения¹ стали широко используемой методикой *in vivo* исследования структуры и функций компонент центральной нервной системы (ЦНС), основывающейся на информации о трехмерной анизотропии физической диффузии молекул воды в биологической ткани [20].

Подавляющее большинство дМРТ выполняется с использованием некоторого варианта эхо-планарной последовательности импульсов (ЭПИ), в которой диффузионно-кодирующие градиентные импульсы расположены симметрично относительно рефокусирующего 180° радиочастотного импульса (рис. 8). Данный вид последовательности

¹ Диффузионно-взвешенные изображения — ДВИ, англ. — Diffusion-Weighted Imaging (DWI).

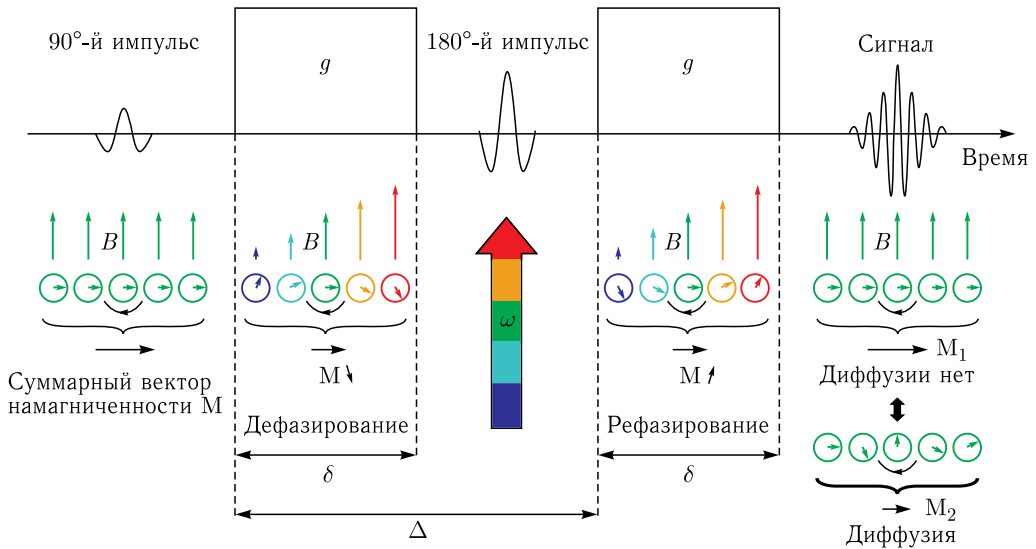


Рис. 8. Схема импульсной последовательности для измерения ДВИ

чувствителен к внерезонансным полям из-за малой ширины полосы пропускания в направлении фазового кодирования, что приводит к явным однонаправленным искажениям и последующей некорректной интерпретации результатов обработки. Помимо задачи предварительной коррекции диффузионная МРТ (дМРТ) нуждается в дополнительной постобработке, в рамках которой описание диффузии в вокселе является нетривиальной задачей.

Тем не менее в клинической работе, и особенно в планировании лучевой терапии, в данный момент наблюдается рост важности дМРТ, что делает все более актуальным наличие программного обеспечения (ПО), способного эффективно проводить коррекцию искажений, быстро обрабатывать и достоверно визуализировать диффузионные данные, а также оснащенного инструментами их анализа с точки зрения различных задач радиотерапии [22]. На данный момент в планировании лучевой терапии описываемый функционал недоступен в рамках коммерческого специализированного программного обеспечения [23]. А существующие программные системы для работы с дМРТ имеют фундаментально научный характер.

В работе предложен подход к коррекции дМРТ (рис. 9) с использованием деформируемой регистрации изображений с различными морфологическими сериями МРТ (например, T1w и T2w) с применением функции локальной автокорреляции (чувствительна к локальным структурам изображения, искаженного изменением контраста, т.е. полем смещения МРТ или колебаниями поглощения контраста) и алгоритмом Гаусса–Ньютона в качестве метода оптимизации параметров.

МР-сигнал вариабелен из-за неоднородности МП, что приводит к тому, что если в одной части исследуемого объема сегментация происходит корректно, то это не дает гарантии достоверного результата в другой. Был разработан алгоритм сегментации, использующий концепцию марковского случайного поля (МСП) как удобное средство

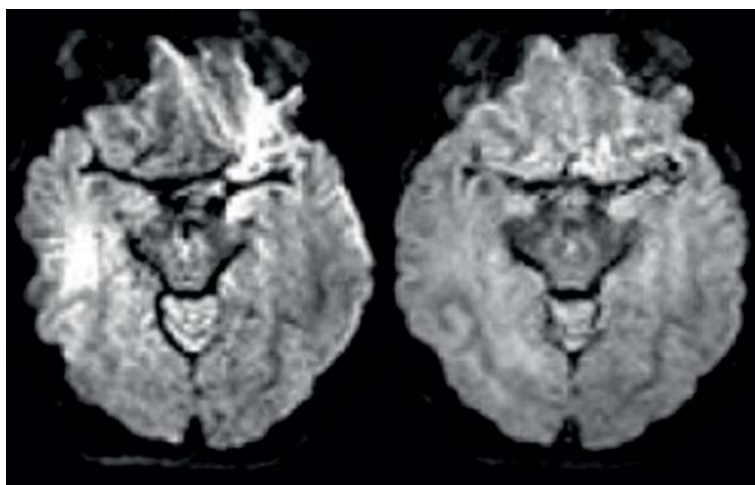


Рис. 9. ДВИ до (слева) и после (справа) коррекции дисторсии методом деформируемой регистрации изображений

для введения зависимости между соседними вокселями, который включает в себя следующие важные характеристики:

- 1) непараметрическое распределение интенсивностей изображения тканей, описываемое статистикой окна Парзена [24];
- 2) пространственные связи (корреляции) соседних тканей, учитываемые МСП для управления зашумленными данными;
- 3) моделирование неоднородности сигнала с помощью МСП и последующей ее коррекции.

Реализован программно-аналитический инструментарий, позволяющий визуализировать распределение физических параметров диффузии в виде карт, а также на их основе с использованием метода k -средних кластеризовать и сегментировать мишень через выделение областей с измененной функциональностью с целью уточнения клинического объема облучения. Результат соответствия данных автосегментации глиобластом (соответствие с контурами, созданными радиотерапевтом) выражался с помощью так называемого коэффициента Dice, который составил в среднем $0,933 \pm 0,137$.

В своей наиболее простой форме трактография предполагает, что каждый воксель визуализации характеризуется одной преобладающей ориентацией волокна и объединяет эти локальные ориентации, чтобы вывести глобальные траектории [25]. В работе предложен алгоритм трактографии с использованием преобразования Хафа (реализует процедуры голосования для всех потенциальных кривых в изображении, при этом по завершении алгоритма кривые, которые действительно существуют в изображении, будут иметь относительно высокие баллы голосования и соответственно реконструированы). Было показано, что в контексте функциональной радиохирургии благодаря использованию данных трактографии возможно снижение объема облучения внутренней капсулы, получающей 12 Гр, с $(0,408 \pm 0,008) \text{ см}^3$ до $(0,260 \pm 0,009) \text{ см}^3$.

2. ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СИНХРОТРОНАХ

Хорошо известно, что протонная терапия является более эффективной разновидностью дистанционной лучевой терапии онкологических заболеваний по сравнению с фотонной и электронной. Ее преимущество по сравнению с терапией пучками тормозных фотонов обусловлено особенностями взаимодействия ускоренных протонов с веществом. Энергия наиболее интенсивно передается веществу в конце пробега, в области, называемой пиком Брэгга. Использование протонов позволяет повысить конформность облучения, обеспечить резкие дозовые градиенты, снизить радиационную нагрузку на здоровые ткани и органы риска. Наиболее широкое распространение получила протонная терапия в режиме точечного сканирования¹, поскольку обеспечивает наивысшую точность облучения и не требует изготовления индивидуальных элементов пассивного рассеяния. В данном режиме облучение целевого объема производится послойно тонким пучком протонов переменной интенсивности, направление которого задается в реальном времени системой магнитных разверток.

2.1. Учет дыхания в протонной лучевой терапии. Технология точечного сканирования уже активно применяется для локализаций головы и шеи. Однако протонная терапия может быть эффективна и для других распространенных локализаций [22, 26]: легкие, молочная железа, предстательная железа, печень и т. д. Расширение области ее применения в перечисленных локализациях затрудняется значительным влиянием движения [27] внутренних органов и тканей (их называют интрафракционными), которое происходит в процессе сеанса облучения. Это дыхание пациента, сердцебиение и перистальтика кишечника. Такие движения приводят к искажениям дозового распределения, формируемого в режиме точечного сканирования: нарушению формы и структуры дозового поля, снижению однородности дозы, появлению областей передозировки и недостаточной дозировки («горячих» и «холодных» точек).

В работе [30] была выполнена оценка влияния интрафракционного движения на распределение дозы в пределах условного целевого объема.

Моделирование подвижного целевого объема производилось экспериментально с помощью динамического водного фантома, который представляет собой емкость с водой размером $30 \times 20 \times 20$ см с помещенной в нее тканеэквивалентной мишенью размером $6 \times 6 \times 6$ см. Движение тканеэквивалентной мишени осуществлялось по одной координате с шагом 0,1 мм. Модель движения мишени соответствовала ритму дыхания человека, состоящего из фаз вдоха, выдоха и паузы дыхания. Мишени фантома совмещались со стандартным дозиметрическим оборудованием: ионизационными камерами и дозиметрическими пленками, а их облучение производилось терапевтическим сканирующим пучком протонного синхротрона. Расчет планов облучения выполнен методом Монте-Карло на основе результатов конусно-лучевой томографии рабочей области фантома. По рассчитанным планам фантом многократно облучался при различных параметрах движения мишени. Доза в мишени фиксировалась с помощью дозиметрических пленок, расположенных в поперечном и продольном направлениях относительно ракурса подвода пучка. По полученным пленкам осуществлялось

¹Spot Scanning Proton Therapy — SSPT.

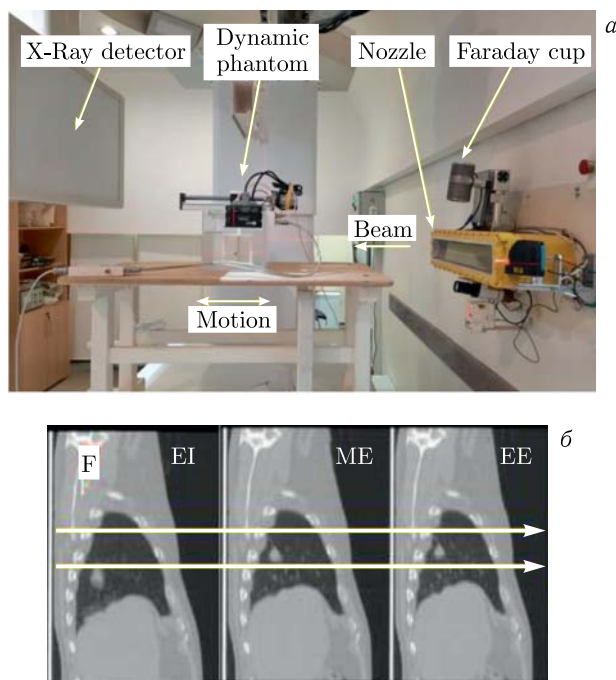


Рис. 10. а) Процесс облучения динамического фантома на комплексе протонной терапии «Прометеус» [29]. б) Проекция грудной клетки с подвижной опухолью (белый объем) в различных фазах дыхания [30]

построение срезов дозовых распределений в мишени, по которым рассчитывались величины средней дозы и однородности дозы в пределах области интереса.

Были исследованы дозовые распределения, получаемые при движении органов с амплитудами в диапазоне от 2 до 10 мм при различных временных параметрах движения. Во всех случаях наблюдалось появление областей передозировки и недостаточной дозировки, искажения формы дозового поля и снижение однородности дозы в области интереса вплоть до 75,5%. Наблюдаемые эффекты снижают эффективность протонной терапии сканирующим пучком. Показано, что простое расширение объема облучения с учетом амплитуды движения не компенсирует влияния интрафракционного движения.

Для полноценного учета движения органов человека при лечении подвижных опухолей необходима разработка новых методов компенсации движения внутренних органов и тканей пациента. Например, в работах [31, 32] облучение подвижной мишени производилось методом ресканнинга¹, что позволило повысить однородность дозового поля и скомпенсировать «горячие» и «холодные» точки.

2.2. Метод радиографии на пучке протонов. В протонной терапии большая часть энергии выделяется вблизи остановки пучка протонов в области пика Брэгга.

¹Метод ресканнинга — это многократное сканирование облучаемого объема.

Однако для использования этого преимущества необходимо знать пробеги протонов с точностью не менее 1 мм. Реально планирование лучевого лечения на пучке протонов осуществляется с использованием рентгеновского излучения в КТ-томографах. Процесс преобразования коэффициентов ослабления рентгеновского излучения, полученных при КТ-исследованиях, в относительные тормозные способности среды для протонов приводит к возникновению больших погрешностей длин пробега протонов в теле пациента. Современные методы не позволяют пересчитать длины пробега протонов из коэффициентов ослабления фотонов с необходимой точностью. Поэтому актуальной задачей является протонная визуализация, которая включает в себя протонную радиографию и томографию. Реализация протонной томографии позволяет восстановить для протонов относительную тормозную способность среды напрямую без КТ-исследований. Использование протонной радиографии в качестве средства контроля положения пациента перед облучением позволит упростить существующие установки, избежать использования КТ-томографов и, следовательно, уменьшить общую дозу, передаваемую пациенту.

В работах [33–35] разработан режим работы синхротрона, в рамках которого возможен вывод пучка сверхнизкой интенсивности — основное условие радиографии. Для этого реализована система контроля пучка сверхнизкой интенсивности для специального режима работы синхротрона, позволяющая с целью стабилизации вывода пучка в диапазоне интенсивностей от $5 \cdot 10^4$ до $5 \cdot 10^5$ протонов за цикл работать в системе обратной связи. На рис. 11 представлена схема реализации протонной томографии.

Предложена и апробирована система калибровок модуля управления и контроля пучка сверхнизкой интенсивности для использования в режиме работы комплекса совместно с терапевтической модой. В рамках исследования современных методов восстановления протонных изображений сформулированы оптимальные условия для планирования протонной терапии в клинической практике.

Для реализации метода протонной терапии на пучке сверхнизкой интенсивности ускорителя необходимо выполнение трех условий: это, во-первых, максимально высокая энергия протонного пучка (порядка 250 МэВ); во-вторых, максимально низкие потоки частиц (от $5 \cdot 10^4$ до $5 \cdot 10^5$ протонов за цикл), по сравнению с терапевти-

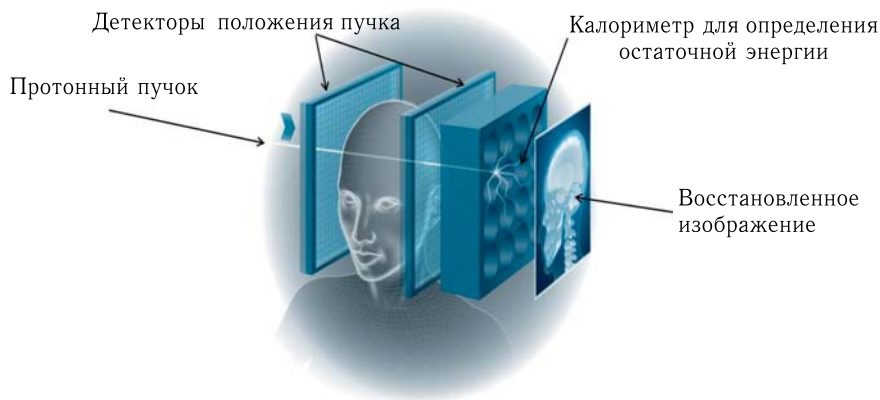


Рис. 11. Схема реализации протонной радиографии

ческими; в-третьих, отработанные методики облучения объектов и алгоритмы восстановления протонных изображений. Однако пока таких протонных медицинских ускорителей нет.

3. НАРАБОТКА РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ НА УСКОРИТЕЛЯХ ЭЛЕКТРОНОВ

Исследование способов наработки радионуклидов для целей ядерной медицины — задача актуальная уже не одно десятилетие. Ускорители электронов экономичнее и технологически проще по сравнению с ускорителями тяжелых заряженных частиц. В фотоядерных реакциях с испусканием заряженных частиц образуются изотопы химических элементов, отличных от вещества облучаемой мишени. Химическое выделение таких изотопов позволит получать медицинские источники высокой степени чистоты и удельной активности, отвечающие требованиям ядерной медицины.

В последние десятилетия стабильно растет количество исследований способов производства медицинских радионуклидов на ускорителях электронов [36–39]. Казущийся недостаток этого метода заключается в том, что сечения фотоядерных реакций на порядки ниже, чем сечения ядерных реакций под действием нуклонов. Тем не менее, пучки тормозного излучения имеют широкие поперечные размеры и высокую проникающую способность, позволяя тем самым облучать мишени с большими массами (порядка десятков грамм).

В работах [40–44] приведены методики наработки радионуклидов ^{89}Zr и ^{177}Lu на ускорителях электронов для иммуно-ПЭТ-диагностики и таргетной радионуклидной терапии соответственно.

Радионуклид ^{89}Zr является одним из претендентов для развития нового метода ПЭТ-диагностики — иммунодиагностики, позволяющей получать изображения на молекулярном уровне. Он имеет период полураспада 3,3 сут и распадается испусканием позитрона, низкая энергия которого (395 кэВ) позволяет достигнуть разрешения ~ 1 мм [45]. У него при распаде отсутствуют γ -линии, которые могли бы создавать ложные совпадения в ПЭТ-сканерах. Химически этот изотоп хорошо удерживается в антителах, не попадая в кровоток и не ухудшая контрастность, а переносчиками позитрон-излучающего радионуклида ^{89}Zr являются моноклональные антитела (иммуно-ПЭТ).

Традиционно ^{89}Zr получают в реакциях на иттрии с захватом протонов или дейтронов $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$, $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ с использованием циклотронов.

Для реакции на протонах обычно используется пучок 14–14,5 МэВ. Облучению подвергается фольга из натурального иттрия (природный иттрий — 100% ^{89}Y). Реакция с дейтроном требует энергий пучка 4–5 МэВ. Полученный ^{89}Zr нуждается в многоступенчатой очистке, так как при этом происходит накопление примесных долгоживущих изотопов ^{88}Zr с периодом полураспада 83,4 сут и его дочернего изотопа ^{88}Y с периодом полураспада 106 сут. В работе [46] было получено, что для протонных пучков с энергией 11,6 МэВ выход ^{89}Zr составляет около 14–16 МБк/мкА·ч. С токами до 30 мкА и при длительности облучения 3–3,5 ч возможна наработка примерно 1,4 ГБк ^{89}Zr высокой радионуклидной чистоты.

Для исследования возможности получения ^{89}Zr в фотоядерных реакциях было проведено облучение мишеней естественного молибдена и молибдена, обогащенно-

го по изотопу молибден-94, тормозными γ -квантами с максимальной энергией 18 и 55 МэВ. Анализ спектров облученных мишеней показал, что при облучении мишени из природного молибдена тормозными γ -квантами с максимальной энергией 55 МэВ радионуклиды ^{89}Zr образуются, в основном, в реакциях $^{94}\text{Mo}(\gamma, \alpha n)^{89}\text{Zr}$, $^{92}\text{Mo}(\gamma, p2n)^{89}\text{Nb}$.

Радиоизотоп ^{89}Nb после распада превращается в ядро ^{89}Zr . Двухэтапное химическое выделение из облученной молибденовой мишени (сначала ниобия, а затем, после распада — ^{89}Nb , выделение непосредственно ^{89}Zr) позволит получить источник ^{89}Zr с высокой радионуклидной чистотой, требующейся для применения в медицинских целях.

В результате анализа данных экспериментов установлено, что при облучении природного молибдена вклад активности примесного изотопа ^{88}Zr составляет менее 10^{-4} от активности медицинского изотопа ^{89}Zr . При наработке на ниобии доля активности ^{88}Zr составляет менее 10^{-3} от активности ^{89}Zr . Подсчитано, что после облучения 1 г ниобиевой мишени током 1 мкА в течение 1 ч образуется 300 кБк ^{89}Zr .

При облучении молибдена пучком тормозных фотонов с граничной энергией 18 МэВ оказалось, что экспериментальный выход ^{89}Zr на порядок больше, чем ожидалось из расчетных данных с использованием программного кода Talys 1.9. Был получен эффективный выход, равный $(1,04 \pm 0,09)$ мб. Таким образом, при облучении мишени молибдена-94 весом около 10 г и током 0,1 мА в течение одного периода полураспада ^{89}Zr пучком тормозных γ -квантов с максимальной энергией 18 МэВ нарабатывается активность $^{89}\text{Zr} \sim 10^{11}$ Бк (активность используемых в ПЭТ-диагностике источников $\sim 10^9$ Бк).

Наличие линейных ускорителей электронов в онкоцентрах позволяет непосредственно в самой клинике осуществлять производство медицинских радионуклидов с применением предложенного подхода. Это значительно упрощает логистические вопросы, которые в некоторых случаях вообще вынуждают отказываться от использования новых методик.

Радионуклид ^{177}Lu по своим характеристикам оказывается полезным для таргетной радионуклидной терапии. Он обладает оптимальным для терапевтического радионуклида периодом полураспада: 6,7 сут. Низкая энергия электронов 134 кэВ, образующихся в результате его распада, позволяет локализовать терапевтическую дозу только в местах накопления радиофармпрепарата. Сопровождающие распад радионуклида γ -кванты с энергией 113 и 208 кэВ позволяют использовать один и тот же фармацевтический препарат на базе ^{177}Lu сначала для диагностики заболевания с помощью гамма-камеры, а потом — для терапии. Они же позволяют визуализировать его распределение в организме во время лечения.

Исследовательские реакторы позволяют осуществлять наработку ^{177}Lu в ходе реакции нейтронного захвата $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. Природный лютетий содержит 97,41% ^{175}Lu и 2,59% ^{176}Lu , поэтому для наработки достаточного для медицинских целей количества требуется предварительное обогащение материала мишени. Преимуществом метода является отсутствие необходимости радиохимического выделения ^{177}Lu и незначительного числа радиоактивных отходов. В качестве недостатка выступает наличие примесного долгоживущего (с периодом полураспада $T_{1/2} = 160,44$ сут) изотопа ^{177m}Lu [47].

^{177}Lu производится на исследовательских реакторах. Но они работают в научно-исследовательских и промышленных организациях, часто располагающихся далеко от медицинских учреждений. Причем число действующих исследовательских реакторов сокращается.

Сегодня основной способ получения ^{177}Lu высокой удельной активности — облучение реакторными нейтронами иттербия ^{176}Yb $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ и получение ^{177}Yb , который с периодом полураспада $T_{1/2} = 1,91$ ч превращается в ^{177}Lu .

Ядро ^{176}Yb имеет большое сечение захвата тепловых нейтронов (2,85 б). Образуемое ядро ^{177}Yb претерпевает β^- -распад, в результате которого возникает изотоп ^{177}Lu . Такой способ приводит к быстрому достижению относительно высокой удельной активности ^{177}Lu . Однако в результате интенсивного выгорания ядер исходного материала в процессе облучения величины удельной активности и выхода (максимальной активности) продукта реакции не совпадают. Большое сечение захвата нейтронов обуславливает значительное поглощение нейтронов в мишени, снижающее выход и удельную активность целевого радионуклида.

Один из возможных альтернативных каналов получения ^{177}Lu — фотоядерные реакции с вылетом заряженных частиц на мишенях тантала и гафния в диапазоне граничных энергий тормозного излучения 20–55 МэВ.

Источником ^{177}Lu может быть реакция $^{181}\text{Ta}(\gamma, \alpha)^{177}\text{Lu}$. При облучении пучком тормозных γ -квантов с энергией 40 МэВ средневзвешенный выход этой реакции в наших исследованиях составил (33 ± 8) мкб, что на два порядка выше значения, предсказанного в рамках статистического подхода с использованием программного пакета Talys 1.9.

В фотоядерных реакциях с вылетом протонов существенно влияние изоспинового расщепления. Выход ^{177}Lu при облучении мишеней из природного гафния тормозными γ -квантами с максимальными энергиями 37 и 55 МэВ оказался равным $7,6 \cdot 10^4$ и $16 \cdot 10^4$ Бк/мкА·г при облучении в течение 1 ч. Таким образом, при облучении мишени весом 10 г из естественного гафния током 0,1 мА в течение 10 сут нарабатывается 650 мКи активности ^{177}Lu . В настоящее время в ядерной медицине используются источники ^{177}Lu активностью около 27 мКи. Приведенные величины показывают перспективность использования ускорителей электронов для производства ^{177}Lu , особенно при использовании обогащенных мишеней гафния.

4. РАДИАЦИОННАЯ ОБРАБОТКА МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ, ТКАНЕЙ И СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ

4.1. Технологии радиационной стерилизации костных имплантатов. Разработка новых высокотехнологичных методов стерилизации костных имплантатов является одной из наиболее актуальных проблем современной биоимплантологии. Востребованность такого пластического материала исчисляется миллионами единиц в год и постоянно возрастает [48], причем в стоимостном выражении около половины объема современного рынка стерилизации медицинских объектов и изделий занимают радиационные технологии [49]. Эффективность стерилизации в процессе радиационного воздействия имеет прямую зависимость от величины поглощенной дозы. В тканевых банках ряда стран в качестве «базовой» в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ

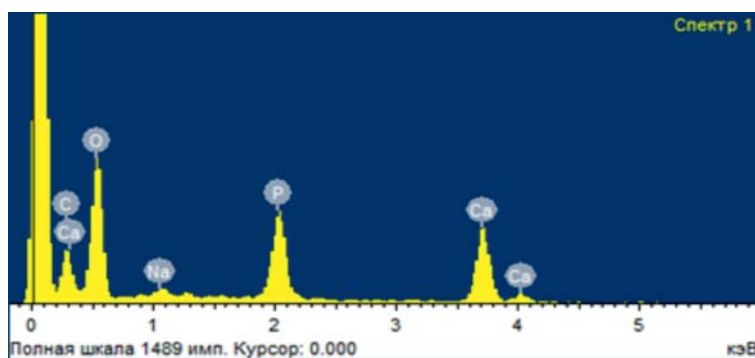


Рис. 12. Спектральный состав участка поверхности костного имплантата после озонной обработки в процессе комбинированной радиационной стерилизации

принята величина 25 кГр. Вместе с тем установлено [50], что, начиная с величины дозы 15 кГр, имеют место изменения свойств и характеристик тканей и материала имплантата. На кафедре разработана новая технология комбинированной радиационной стерилизации биоимплантатов, позволяющая обеспечить необходимый уровень стерильности при величине поглощенной дозы в 11–12 кГр [51]. Предварительная обработка костных заготовок озono-кислородной смесью обеспечивает ослабление популяции патогенов и подавление их радиорезистентности. Кроме того, озонное воздействие приводит к увеличению содержания кислорода на поверхности костного образца, что подтверждается наличием интенсивного кислородного пика в данных регистрации элементного состава (рис. 12) [52]¹.

Результатом является увеличение эффективности последующего радиационного воздействия. Таким образом, удастся решить задачу повышения качества костных имплантатов путем достижения высокой степени его стерильности при значительном снижении дозовой нагрузки.

4.2. Методы обеспечения сохранности и безопасности объектов органического и неорганического происхождения. Здоровье нации в значительной степени зависит от качества и количества продуктов питания. Для этого необходимо сохранить урожай, оставить часть его для посева. Обеспечить сохранность продуктов на разном уровне их готовности к потреблению, обеспечив их микробиологическую безопасность. Необходимо стерилизовать медицинские изделия и препараты, и различные биоматериалы. В сельском хозяйстве надо обеспечить будущий урожай, для чего проводить дезинсекцию зерновых культур, контролировать фитосанитарное состояние сельскохозяйственных культур. Оказалось, что радиационная обработка решает эти проблемы лучше и безопаснее для здоровья людей, чем хорошо известные термические и химические методы. Этим направлениям посвящено много работ, ряд из которых выполнены в МГУ.

¹Исследование выполнено совместно с Всероссийским научно-исследовательским институтом лекарственных и ароматических растений (Москва) и Северо-Восточным федеральным университетом им. М. К. Аммосова (Якутск).

4.2.1. Повышение эффективности обработки биообъектов ускоренными электронами. При обработке электронами неизбежна неоднородность облучения объектов, обусловленная характером распределения поглощенной дозы по глубине объекта. В работе [53] представлен метод с использованием комбинации алюминиевых пластин-модификаторов пучка, позволяющий увеличить равномерность распределения поглощенной дозы до 98 % для объектов толщиной до 8 см при двустороннем облучении ускоренными электронами с энергией 10 МэВ. Столь высокая однородность обработки недостижима без использования предложенного метода.

Для точной оценки однородности распределения дозы по объему обрабатываемых объектов необходима информация об энергетическом спектре пучка, генерируемого радиационно-технической установкой. Работа [54] посвящена реконструкции спектров пучка электронов, а также распределений поглощенной дозы в целевом веществе, например, в продукте или в фармпрепарате, путем решения обратной задачи, а именно восстановлению спектра по экспериментально измеренному распределению дозы в известном веществе, например, в алюминии. Далее осуществлялся подбор линейной комбинации моноэнергетических пучков электронов таким образом, чтобы суммарное распределение дозы в объекте из известного материала, рассчитанное в ходе компьютерного моделирования, наилучшим образом описывало экспериментально измеренное распределение дозы в данном материале. Далее с учетом восстановленного спектра моделировалось распределение поглощенной дозы в целевом веществе. В ходе исследования был предложен алгоритм восстановления спектров ускорителей электронов с точностью не менее 85 %. При этом точность восстановления распределения поглощенной дозы по глубине объекта достигала 95 %.

4.2.2. Поиск оптимальных диапазонов доз для эффективной радиационной обработки. При радиационной обработке продуктов питания важно контролировать как микробиологическую обсемененность продукта, так и его химический состав. Работа [55] посвящена исследованию влияния дозы облучения на состав органических летучих соединений в продуктах мясного происхождения с помощью газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией. Летучие органические соединения ответственны за органолептические показатели продукции, при этом даже незначительные изменения в концентрациях тех или иных соединений могут являться индикаторами необратимых химических изменений в продукте после воздействия ионизирующего излучения. Оказалось, что характер зависимостей концентраций соединений от дозы облучения определяется двумя конкурирующими процессами: распадом соединений под действием радикалов и их накоплением в продукте за счет распадов других органических соединений, например, жирных кислот. Также были определены верхние границы эффективных диапазонов доз обработки для отдельных категорий пищевой продукции, превышение которых приводило к изменению химического состава продуктов.

4.2.3. Идентификация факта облучения пищевой продукции. Данные исследования актуальны в связи с участвовавшими фактами незадекларированной радиационной обработки пищевой продукции в России. В работах [56, 57] обнаружены органические соединения, альдегиды и кетоны, являющиеся потенциальными маркерами радиационной обработки отдельных категорий продуктов питания. Так, например, концентрация ацетона в мясе птицы экспоненциально возрастала с увеличением дозы облучения. Также установлено, что в продуктах мясного и рыбного происхождения, а также

в картофеле концентрация альдегидов: гексаналя, наноляля, пентаналля, ацетальдегида, возрастала в 2–3 раза по сравнению с контрольными образцами продукции с увеличением дозы обработки, и со временем хранения наблюдался пик возрастания содержания альдегидов, характерный для доз облучения свыше 500 Гр. Таким образом, альдегиды являются универсальными маркерами радиационной обработки широкого спектра пищевой продукции.

4.2.4. *Подавление грибковых заболеваний сельскохозяйственных культур.* В работе [58] установлен факт снижения степени заражения грибковыми заболеваниями картофеля нового урожая после проведения поверхностной радиационной обработки семенного картофеля. Установлено, что облучение низкоэнергетическими ускоренными электронами в дозе 30 Гр повышает качество урожая, подавляя склероциальные и несклероциальные формы ризоктиниоза до 50% на клубнях нового урожая по сравнению с необработанным посевным материалом, при этом подавление урожайности культуры не превышает 30%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего спектра исследовательских работ обусловлена расширением использования ядерно-физических методов в лучевой терапии, ядерной медицине, реализацией на практике радиационных технологий для обеспечения населения качественными продуктами питания (важнейшим элементом, гарантирующим здоровье нации), а также при радиационной многофакторной стерилизации медицинских инструментов, медикаментов, биоимплантатов и предметов медицинского назначения.

Проведенные исследования показывают, что в лучевой терапии совершенствование установок и систем планирования лучевой терапии привело к росту качества лучевого лечения (гарантии качества). Это снижает суммарные погрешности при облучении. Однако в результате стали заметны факторы систематических погрешностей, такие как потоки вторичных частиц (электронов, протонов, фотонов), формирующие неучтенную дозу при облучении. Причем их вклад заметен, и пренебрегать им нельзя. Учет дисторсии позволяет использовать при планировании лучевого лечения мягких тканей МРТ-томографы и уменьшить дозу, получаемую пациентами. Появление таких уникальных установок, как томотерапия, позволило не только облучать большие опухоли, но и разработать методы облучения больших опухолей с использованием традиционных медицинских ускорителей электронов.

Развитие протонной терапии также привело к необходимости улучшения гарантии качества. Предложенный метод учета функции дыхания (как это происходит при планировании лечения на ускорителях электронов) улучшает качество планирования лечения и точность протонной терапии. Метод протонной радиографии реализован на медицинском протонном синхротроне. Он позволяет осуществлять томографию в процессе подготовки и во время сеанса лучевой терапии без использования КТ-томографов, и следовательно, уменьшать дозовую нагрузку на пациента. В ядерной медицине решается актуальная задача — наработка новых радионуклидов для иммуно-ПЭТ-диагностики и таргетной радионуклидной терапии, причем на ускорителях электронов.

Получили развитие новые здоровьесберегающие технологии, в основе которых радиационная обработка продуктов питания и изделий медицинского назначения. Для

стерилизации имплантатов опробован метод двухфакторной обработки озоном с последующим облучением пучком ускоренных электронов, который дал лучшие результаты, чем использование каждого из факторов отдельно, и позволил обеспечить эффективную стерилизацию биоимплантатов при вдвое меньшей поглощенной дозе.

При радиационной обработке продуктов питания установлена связь между дозовым интервалом облучения, микробиологическим состоянием облученных продуктов. Разработан метод, обеспечивающий однородность распределения дозы в обрабатываемом продукте. Расширяются возможности применения технологий, аналогичных конформной лучевой терапии, в том числе с учетом формы объекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Howell R. M., Kry S. F., Burgett E., Hertel N. E. et al.* Secondary Neutron Spectra from Modern Varian, Siemens, and Elekta Linacs with Multileaf Collimators // *Med. Phys.* 2009. V. 36. P. 4027–4038.
2. *Martínez-Ovalle S. A., Barquero R., Gómez-Ros J. M., Lallena A. M.* Neutron Dose Equivalent and Neutron Spectra in Tissue for Clinical Linacs Operating at 15, 18 and 20 MV // *Radiat. Prot. Dosim.* 2011. V. 147, No. 4. P. 498–511.
3. *Sanchez-Doblado F., Domingo C., Gomez F. et al.* Estimation of Neutron-Equivalent Dose in Organs of Patients Undergoing Radiotherapy by the Use of a Novel Online Digital Detector // *Phys. Med. Biol.* 2012. V. 57. P. 6167–6191.
4. *Лыкова Е. Н., Желтоножская М. В., Смирнов Ф. Ю. и др.* Исследование потока тормозных фотонов и нейтронов при работе медицинского ускорителя электронов // *Мед. радиология и рад. безопасность.* 2019. Т. 64, № 3. С. 78–84.
5. *Желтоножская М. В., Лыкова Е. Н., Черняев А. П., Яценко В. Н.* Исследование потока вторичных частиц медицинского ускорителя электронов // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2019. Т. 83, № 7. С. 1003–1008.
6. *Howell R. M., Scarboro S. B., Kry S. F., Yaldo D. Z.* Accuracy of Out-of-Field Dose Calculations by a Commercial Treatment Planning System // *Phys. Med. Biol.* 2010. V. 55. P. 6999–7008.
7. *Huang J. Y., Followill D. S., Wang X. A., Kry S. F.* Accuracy and Sources of Error of Out-of-Field Dose Calculations by a Commercial Treatment Planning System for Intensity-Modulated Radiation Therapy Treatments // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2013. V. 14. P. 186–197.
8. *Лыкова Е. Н.* Исследование потоков вторичных частиц при работе медицинского ускорителя с энергией 18–20 МэВ. Дис. . . . Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. М., 2019.
9. *Лыкова Е. Н., Морозова Е. П., Петрова А. Ф. и др.* Исследование пропускания дозы в многолепестковом коллиматоре на ускорителе Varian Halcyon // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2022. Т. 86, № 4. С. 557–562.
10. *Loginova A. A., Tovmasian D. A., Lisovskaya A. O. et al.* Optimized Conformal Total Body Irradiation Methods with Helical Tomotherapy and Elekta VMAT: Implementation, Imaging, Planning and Dose Delivery for Pediatric Patients // *Front. Oncol.* 2022. V. 12. P. 785917.
11. *Логинова А. А., Кобызева Д. А., Нечеснюк А. А. и др.* Сравнение лечебных планов тотального облучения тела (ТОТ) с использованием ротационной лучевой терапии, модулированной по объему и спиральной томотерапии // *Исслед. и практика в медицине.* 2018. Т. 5, № S2. С. 86.
12. *Hoeben Bianca A. W., Pazos M., Seravalli E. et al.* ESTRO ACROP and SIOPE Recommendations for Myeloablative Total Body Irradiation in Children // *Radiat. Oncol.* 2022. V. 173. P. 119–133.

13. Товмасын Д. А., Логинова А. А., Черняев А. П., Нечеснюк А. В. Нестандартное использование встроенных детекторов аппарата ТомоТерапу для проведения процедур гарантии качества // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3: Физика, астрономия. 2021. № 6. С. 46–52.
14. An Su Jung, Beak Cheol-Ha, Lee Kisung, Chung Yong Hyun. A Simulation Study of a C-Shaped In-Beam PET System for Dose Verification in Carbon Ion Therapy // Nucl. Instr. Meth. A. 2013. V. 698. P. 37–43.
15. Ponisch F., Parodi K., Hasch B. G., Enghardt W. The Modelling of Positron Emitter Production and PET Imaging during Carbon Ion Therapy // Phys. Med. Biol. 2004. V. 49, No. 23. P. 5217–5232.
16. Синельников А. Г., Черняев А. П., Щербаков А. А. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2022. Т. 86, № 8. С. 1123–1126.
17. Зубков М. А., Андрейченко А. Е., Кретов Е. И. Магнитно-резонансная томография человека в сверхвысоком поле: новые задачи и новые возможности // УФН. 2019. Т. 189, № 12. С. 1293–1314; Phys. Usp. 2019. V. 62, No. 12. P. 1214–1232.
18. Pappas E. P., Alshanty M., Moutsatsos A. MRI-Related Geometric Distortions in Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning: Evaluation and Dosimetric Impact // Technol. Cancer Res. Treat. 2017. V. 16, No. 6. P. 1120–1129.
19. Liu X., Li Z., Rong Y., Cao M., Li H. A Comparison of the Distortion in the Same Field MRI and MR-Linac System with a 3D Printed Phantom // Front. Oncol. 2021. V. 11. P. 579451.
20. Мязькиви И. В. Оценка влияния дисторсии изображений магнитно-резонансной томографии на планирование лучевой терапии. М., 2022. С. 45.
21. Urazova K. A., Gorlachev G. E., Chernyaev A. P., Golanov A. V. Diffusion Magnetic Resonance Imaging Data: Development of Methods and Tools for Diagnosis and Treatment of Brain Diseases // Bull. Sib. Med. 2021. V. 20, No. 2. P. 191–201.
22. Antipina N. A., Urazova K. A., Kuznetsova A. S., Golanov A. V. Evaluation and Comparison of Dosimetric Parameters for Cyberknife and Novalis Stereotactic Radiotherapy of Brain Tumours // J. Radiosurg. SBRT. 2017. V. 5, No. 1. P. P015.
23. Hasan K. M., Walimuni I. S., Abid H., Hahn K. R. A Review of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Computational Methods and Software Tools // Comput. Biol. Med. 2011. No. 41(12). P. 1062–1072.
24. Duda R. O., Hart P. E. Pattern Classification and Scene Analysis. New York: John Wiley and Sons, 1973.
25. Уразова К. А., Горлачев Г. Е., Черняев А. П. Трактография головного мозга на основе диффузионных данных магнитно-резонансной томографии // Мед. физика. 2019. № 3. С. 114–129.
26. Bertholet J. et al. Real-Time Intrafraction Motion Monitoring in External Beam Radiotherapy // Phys. Med. Biol. 2019. V. 64. P. 15TR01.
27. Kubiak T. Particle Therapy of Moving Targets — the Strategies for Tumour Motion Monitoring and Moving Targets Irradiation // Br. J. Radiol. 2016. V. 89. P. 20150275.
28. Balakin V., Bazhan A., Alexandrov V., Pryanichnikov A., Shemyakov A., Shestopalov A. Status of Protom Synchrotrons for Proton Therapy // Intern. J. Part. Ther. 2021. V. 7, No. 4. P. 198–199.
29. Wang et al. Evaluation and Comparison of New 4DCT Based Strategies for Proton Treatment Planning for Lung Tumors // Radiat. Oncol. 2013. V. 8. P. 73.
30. Belikhin M. A., Grigoryeva M. S., Zavestovskaya I. N., Pryanichnikov A. A., Chernyaev A. P., Shemyakov A. E. Experimental Study of the Target Motion Effect on the Dose Distribution in Scanning Proton Beam Therapy // Bull. Lebedev Phys. Inst. 2022. V. 49, No. 5. P. 132–136.

31. Belikhin M., Pryanichnikov A., Shemyakov A., Chernyaev A. Experimental Dosimetric Estimation of Volume Rescanning for Spot Scanning Proton Therapy // *Physica Medica*. 2022. V. 94. P. 86–87.
32. Belikhin M. A., Chernyaev A. P., Pryanichnikov A. A., Shemyakov A. E. Experimental Simulation of Volume Repainting Technique at Proton Synchrotron in Context of Spot Scanning Proton Therapy // *Proc. of the 27th Russ. Part. Accel. Conf. (RuPAC'21)*, Alushta, Russia, Sept. 27–Oct. 1, 2021. P. 192–195.
33. Pryanichnikov A., Zhogolev P., Shemyakov A., Belikhin M., Chernyaev A. Development of the Low Intensity Beam Extraction Mode for Proton Imaging at Protom Synchrotron // *Physica Medica*. 2022. V. 94. P. 113.
34. Pryanichnikov A. A., Zhogolev P. B., Shemyakov A. E., Belikhin M. A., Chernyaev A. P., Rykalin V. Low Intensity Beam Extraction Mode on the Protom Synchrotron for Proton Radiography Implementation // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021. V. 2058. P. 012041.
35. Pryanichnikov A., Zhogolev P., Shemyakov A., Belikhin M., Rykalin V. New Beam Extraction Mode on Protom Synchrotrons for Proton Tomography // *Intern. J. Part. Ther.* 2021. V. 7, No. 4. P. 158.
36. Roberts A. et al. Measured Bremsstrahlung Photonuclear Production of ^{99}Mo (^{99m}Tc) with 34 MeV to 1.7 GeV Electrons // *Appl. Radiat. Isot.* 2015. V. 96. P. 122–128.
37. Loveless C. et al. Photonuclear Production, Chemistry, and *In Vitro* Evaluation of the Theranostic Radionuclide ^{47}Sc // *EJNMMI Res.* 2019. V. 9, No. 1.
38. Aliev R. et al. Photonuclear Production of Medically Relevant Radionuclide ^{47}Sc // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2020. V. 326, No. 2. P. 1099–1106.
39. Hovhannisyan G., Bakhshiyani T., Dallakyan R. Photonuclear Production of the Medical Isotope ^{67}Cu // *Nucl. Instr. Meth. B.* 2021. V. 498. P. 48–51.
40. Zheltonozhskaya M. V., Zheltonozhsky V. A., Lykova E. N. et al. Production of Zirconium-89 by Photonuclear Reactions // *Nucl. Instr. Meth. B.* 2020. V. 470. P. 38–41.
41. Zheltonozhskiy V. A., Zheltonozhskaya M. V., Remizov P. D. et al. Study of Reactions with the Emission of Protons on $^{179,180}\text{Hf}$ // *Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys.* 2022. V. 86, No. 9. P. 1309–1314.
42. Zheltonozhsky V. A., Savrasov A. M., Zheltonozhskaya M. V., Chernyaev A. P. Excitation of Lu-177,178 in Reactions with Bremsstrahlung with Escaping of Charged Particles // *Nucl. Instr. Meth. B.* 2020. V. 476. P. 68–72.
43. Zheltonozhsky V. A., Zheltonozhskaya M. V., Savrasov A. V. et al. Studying the Excitation of k-Isomers of $^{180,182}\text{Hf}$ and ^{177}Lu in (γ, α) Reactions // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2021. V. 18, No. 3. P. 319–322.
44. Zheltonozhsky V. A., Savrasov A. M., Zheltonozhskaya M. V., Chernyaev A. P. Excitation of ^{180}Hf with (γ, p) -Reaction // *Eur. Phys. J. A.* 2021. V. 57, No. 4. P. 121.
45. Reddy S., Robinson M. Immuno-Positron Emission Tomography in Cancer Models // *Semin. Nucl. Med.* 2010. V. 40, No. 3. P. 182–189.
46. Dabkowski A. et al. Optimization of Cyclotron Production for Radiometal of Zirconium 89 // *Acta Phys. Polon. A.* 2015. V. 127, No. 5. P. 1479–1482.
47. Sairanbayev N., Koltochnik S., Shaimerdenov A., Chakrova Y., Gurin A., Kenzhin Y. Analysis of Lutetium-177 Production at the WWR-K Research Reactor // *Appl. Radiat. Isot.* 2021. V. 169. P. 109561.
48. Розанов В. В., Матвейчук И. В. Современное состояние и перспективные инновационные направления развития способов стерилизации биоимплантатов // *Альманах клин. медицины*. 2019. Т. 47, № 7. С. 634–646.
49. Trends in Radiation Sterilization of Health Care Products. Vienna: Intern. At. Energy Agency, 2008.

50. *Nguyen H., Cassady A.I., Bennett M.B. et al.* Reducing the Radiation Sterilization Dose Improves Mechanical and Biological Quality While Retaining Sterility Assurance Levels of Bone Allografts // *Bone*. 2013. V. 57. P. 194–200.
51. Патент РФ № 2630464. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов / Матвейчук И. В., Розанов В. В., Гордонова И. К., Никитина З. К., Сидельников Н. И., Литвинов Ю. Ю., Николаева А. А., Черняев А. П., Пантелеев И. В. 2017.
52. *Розанов В. В., Матвейчук И. В., Черняев А. П., Николаева Н. А., Саввинова Л. Н.* Исследование структурно-функциональных характеристик поверхности костных имплантатов при комбинированной стерилизации // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2020. Т. 84, № 11. С. 1587–1592.
53. *Студеникин Ф. Р., Близнюк У. А., Черняев А. П. и др.* Влияние алюминиевых пластиномодификаторов пучка на однородность распределения поглощенной дозы по глубине объекта при обработке ускоренными электронами // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3: Физика, астрономия*. 2022. Т. 1. С. 3–9.
54. *Bliznyuk U. A., Borshchegovskaya P. Y., Ipatova V. S. et al.* Determining the Beam Spectrum of Industrial Electron Accelerator Using Depth Dose Distribution // *Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys.* 2022. V. 86. P. 500–507.
55. *Bliznyuk U., Borshchegovskaya P., Bolotnik T. et al.* Research into Gas Chromatography-Mass Spectrometry (gc-ms) for Ensuring the Effect of 1 Mev-Accelerated Electrons on Volatile Organic Compounds in Turkey Meat // *Separations*. 2022. V. 9, No. 8.
56. *Bliznyuk U., Avdyukhina V., Borshchegovskaya P. et al.* Effect of Electron and X-Ray Irradiation on Microbiological and Chemical Parameters of Chilled Turkey // *Sci. Rep.* 2022. V. 12, No. 1. P. 750.
57. *Черняев А. П., Розанов В. В., Беклемишев М. К. и др.* Применение низкоэнергетических электронов для антимикробной обработки мяса птицы // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2020. Т. 84, № 11. С. 1617–1622.
58. *Чуликова Н. С., Малюга А. А., Близнюк У. А. и др.* Влияние пучка ускоренных электронов с энергией 1 МэВ на рост и микрофлору картофеля // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2022. Т. 86, № 12. С. 1817–1825.

Получено 18 ноября 2022 г.