

**ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИБОРЫ ДЛЯ ЭКОЛОГИИ,
МЕДИЦИНЫ, БИОЛОГИИ**

УДК 621.384.66

**ФОРМИРОВАНИЕ ПУЧКОВ ПРОТОНОВ ДЛЯ ОБЛУЧЕНИЯ МАЛЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ**

© 2026 г. С. В. Акулиничев^{a, b}, Д. А. Коконцев^{a, b, c}, Г. В. Мерзликин^{a, d, *},
Д. Г. Тагабилев^b, И.А. Яковлев^{a, b}

^a *Институт ядерных исследований Российской академии наук
Россия, 108840, Москва, Троицк, ул. Физическая, 27*

^b *Российский научный центр хирургии им. В.Б. Петровского
Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2*

^c *Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Министерства здравоохранения России
Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1*

^d *Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба,
филиал национального медицинского исследовательского центра радиологии
Министерства здравоохранения России
Россия, 249036, Обнинск Калужской обл., ул. Королёва, 4г*

**E-mail: grishamerzlikin@gmail.com*

Поступила в редакцию 22.05.2026

После доработки 22.07.2026

Принята к публикации 12.08.2026

Рассматривается методика формирования пучков протонов для облучения малых биологических мишеней дозой сверхвысокой мощности. Обоснована необходимость разработки нового коллиматора пучков протонов, обеспечивающего конформное облучение при минимизации вклада вторичного нейтронного фона. Показано, что разработанный комбинированный коллиматор обеспечивает меньшую полутень по сравнению с коллиматором из пластика, при этом наблюдаются меньший уровень нейтронного фона по сравнению с металлическим коллиматором и хорошая однородность дозы по глубине. Результаты расчетов верифицированы экспериментально на протонном пучке ИЯИ РАН с использованием радиохромных пленок и животных моделей. Сделан вывод о преимуществе разработанного коллиматора для облучения малых биологических мишеней.

Ключевые слова: протонная терапия, флеш-терапия, метод Монте-Карло, коллиматор.

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уже достаточно надежно установлено, что воздействие коротким и интенсивным ионизирующим излучением на злокачественные новообразования, когда суммарная терапевтическая доза подводится за доли секунды, позволяет осуществить избирательное летальное разрушение опухолевых клеток и существенно уменьшить

лучевое повреждение соседних нормальных тканей. [1] Этот способ облучения новообразований, названный флеш-терапией, представляет сейчас большой научный интерес и открывает новые возможности для повышения качества радиотерапии. Особые перспективы связаны с внедрением флеш-терапии пучками протонов, что может позволить снизить суммарную дозу на нормальные ткани, тем самым повышая качество облучения по сравнению с конвенциональной лучевой терапией пучками тормозных фотонов.

В настоящее время протонная флеш-терапия находится в стадии исследований, для проведения которых необходимо иметь большой резерв мощности тока пучков протонов промежуточных энергий, недоступный многим клиническим ускорителям протонов. Действующий сильноточный линейный ускоритель протонов Института ядерных исследований (ИЯИ) РАН в г. Троицке является одним из ускорителей, оптимально подходящих для проведения исследований протонной флеш-терапии. Лучевая установка с использованием разработанного в ИЯИ модулятора энергии типа гребенчатый фильтр [2] позволяет однородно с отклонением дозы в пределах 10% облучать объекты размером до $6 \times 6 \times 6$ см³. Характеристики получаемого в этой лучевой установке дозового распределения позволяют проводить эксперименты по облучению таких биологических объектов, как, например, клетки в культуре. Однако за счет значительной полутени поперечного дозового распределения в стандартной системе формирования [2] могут быть затруднены эксперименты с живыми объектами, требующими минимизации лучевого воздействия вне облучаемого очага.

Характеристики данного ускорителя позволяют реализовать режим флеш-терапии с ультракоротким облучением одним мощным импульсом протонов, недоступный для большинства других ускорителей протонов. В этом режиме, называемом нами для краткости режимом “сплэш” (от английского splash, сокращение single-pulse-flash), суммарная терапевтическая доза подводится за один импульс протонов длительностью около 100 мкс, что примерно на 4 порядка быстрее, чем в обычном флеш-режиме, который широко исследуется в других научных центрах. Средняя мощность поглощенной дозы в таком режиме может достигать 1 МГр/с, что, насколько нам известно, является рекордным значением для ускорителей протонов. Недавно проведенные в ИЯИ РАН эксперименты с образцами клеток в культуре показали значительное усиление апоптоза опухолевых клеток при облучении именно в режиме сплэш.

Для проведения исследований флеш-терапии необходимо решать задачи генерации, формирования, подведения к мишени и дозиметрии импульсов протонов с длительностью порядка 100 мкс и током до 10 мА. Многие стандартные методы формирования пучков и

их дозиметрии, например с использованием ионизационных камер, не подходят для таких сверхкоротких и сверхмощных импульсов протонов. Связанные с флеш-терапией современные задачи радиобиологии и используемые при этом методы лучевой терапии предъявляют строгие требования как к конформности дозового распределения, так и к мощности дозы и абсолютной величине поглощенной дозы, подводимой к мишени за ультракороткое время. Достижение требуемых значений этих параметров является необходимым условием для изучения фундаментальных механизмов флеш-эффекта, характеризующегося снижением токсичности для нормальных тканей при сверхвысоких значениях мощности дозы.

В протонной терапии для формирования дозовых распределений в облучаемой мишени применяются два основных подхода: сканирование тонким (“карандашным”) пучком и пассивное рассеяние протонов с использованием формирующих устройств. Метод пассивного рассеяния в наибольшей степени соответствует доставке суммарной терапевтической дозы за один импульс ускорителя, что может обеспечить достижение максимальных значений средней за фракцию облучения мощности дозы.

Системы формирования с пассивным рассеянием протонов обычно состоят из устройств модуляции энергии, изменяющих энергетический спектр протонов, а также рассеивающих структур и коллиматоров, задающих глубинное распределение дозы и поперечный профиль пучка на мишени. Традиционно для коллимации используются тяжелые металлы с высоким атомным номером (латунь, медь, вольфрам и сплав Вуда), которые обеспечивают малую полутень дозового распределения за счет их высокой тормозной способности для протонов. Однако такие материалы генерируют значительный и плохо контролируемый фон вторичных нейтронов, а также сами сильно активируются [3], что накладывает ограничения на качество и темп проведения экспериментов по облучению биологических объектов. Альтернативой являются коллиматоры из легких водо-эквивалентных материалов (полиэтилен, РММА, акрил), которые значительно меньше активируются и дают минимальный нейтронный фон. Однако, как следствие их низкой плотности, такие коллиматоры создают весьма широкую полутень дозового распределения, что может быть критично при облучении малых объектов. Таким образом, применение стандартных формирующих устройств с пассивным рассеянием для облучения объектов малых размеров (порядка нескольких сантиметров) сталкивается с проблемой: стандартные коллиматоры либо создают значительный дополнительный радиационный фон из-за вторичных нейтронов и активации тяжелого материала коллиматора, либо не обеспечивают необходимого качества пучка с достаточно малой полутенью. Сканирование узким пучком протонов для облучения с высокой мощностью

дозы малых объектов также сталкивается с проблемами. В пучках протонов, поперечный размер которых становится сравним со среднеквадратичным отклонением протонов при сканировании, нарушается условие латерального равновесия заряженных частиц вследствие множественного кулоновского рассеяния. Это приводит к прогрессирующему с глубиной истощению плотности потока частиц на центральной оси пучка. В результате даже при точном совмещении положения пика Брэгга с мишенью фактическое значение пиковой дозы, а следовательно, и мгновенная мощность дозы, значительно отклоняется от значений, предсказанных моделями, калиброванными для широких полей. Отсюда следует актуальность задачи оптимизации формирующих устройств с использованием пассивного рассеяния протонов и в том числе разработка специализированного коллиматора для работы с малыми полями высокой интенсивности, которой посвящена данная работа. В работе также проводится сравнение результатов расчетов с экспериментальными данными и приведен пример результатов практического использования разработанного коллиматора.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Конфигурация системы формирования для облучения малых мишеней протонами в модифицированном пике Брэгга рассматривалась нами ранее в работе [4]. Однако в ходе экспериментальной проверки был выявлен ряд ее недостатков, таких как существенная потеря интенсивности и значительный фон вторичных нейтронов при прохождении протонного пучка.

Основными требованиями при разработке устройств системы формирования пучка для облучения протонами с большой интенсивностью мишеней малого размера были однородность дозы в объеме целевой мишени, минимизация полутеней дозового распределения, минимизация вклада в дозу от вторичных нейтронов и от активации материала формирующих устройств. Для выполнения этих требований понадобилось модернизировать стандартные коллиматоры пучка. При моделировании конструкции коллиматора в качестве стандартных устройств были рассмотрены однородные коллиматоры, изготовленные из меди, плексигласа и графита. Внешние размеры коллиматоров в поперечной к пучку плоскости во всех случаях составили $15 \times 15 \text{ см}^2$, что достаточно для экранирования лабораторного животного вне облучаемой области. С целью повышения резкости спада поглощенной дозы на границах облучаемой области предложена конструкция комбинированного коллиматора, минимизирующая как поток вторичных нейтронов, так и активацию деталей устройства. В основу положена конструкция, состоящая из акрилового резервуара длиной по направлению пучка 20 см с

водным наполнением. Функцию формирования пучка выполняет помещенная в центральную часть резервуара медная трубка-втулка, толщина стенки которой составляет 1 мм, а диаметр проходного отверстия, выбранный исходя из типичных размеров интракраниальных новообразований грызунов, равен 14 мм (внешний диаметр составляет 16 мм) (рис. 1).

Рис. 1.

Для каждого варианта коллиматора выбрана его толщина по направлению пучка в соответствии с тормозной способностью данного материала и с условием полной остановки протонов с начальной энергией 150 МэВ в материале коллиматора вне апертуры отверстия в нем (табл. 1).

Таблица 1. Толщина по направлению пучка коллиматоров из различных материалов

Материал	Толщина, мм
Медь	30
Графит	120
Плексиглас	160
Комбинированный	187 (вода)+13 (акрил) / 200 (медь во втулке)

Для сравнения свойств коллиматоров, указанных в табл. 1, проведены симуляции в программном пакете TOPAS MC [5]. Для этого исследованы продольные и поперечные профили дозовых распределений в водном фантоме небольших размеров, имитирующем лабораторное животное, а также эффективная доза вторичного нейтронного излучения, методика расчета которой описана в работе [6]. В этой методике используется пересчет флюенса нейтронов в эффективную дозу нейтронного излучения [7] на основании эмпирических коэффициентов, представленных в международном докладе ICRP 116 [8]. При проведении расчетов в цифровую модель лучевой установки в ИЯИ РАН [9] попеременно вводились рассматриваемые коллиматоры, при этом сохранялись геометрическое положение мишени и другие параметры модели и начального пучка протонов на выходе из канала транспортировки протонов. Для верификации проведенных расчетов для коллиматоров были проведены эксперименты на пучках протонов с измерением реальных дозовых распределений с использованием водного фантома и радиохромных пленок ЕВТ-3 (Gafchromic, США).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Для расчетной оценки качества коллиматоров выбраны следующие характеристики: средняя по всей глубине водного фантома поглощенная доза, распределение эффективной дозы нейтронного излучения в продольном и поперечном относительно оси пучка направлениях, неоднородность глубинного распределения поглощенной дозы в воде, а также полутень дозового профиля на входе пучка в фантом, характеризующая резкость спада дозового поля на мишени. Для всех описанных в работе расчетов использовано одинаковое количество первичных протонов, равное 10^8 . Значения эффективных доз нейтронного излучения, пересчитанные на 1 Гр поглощенной дозы в мишени, представлены в табл. 2. Там же представлены средние значения и значения неоднородности поглощенной дозы по глубине. Последняя величина оценивалась как относительная разница в процентах наибольшей и наименьшей поглощенных доз в мишени. Также в табл. 2 показаны рассчитанные значения полутеней, характеризующих скорость спада поглощенной дозы от 80% до 20% от максимального значения.

Таблица 2. Характеристики результирующих дозовых полей для различных коллиматоров

Характеристика	Медь	Плексиглас	Графит	Комбинированный
Эффективная доза нейтронного излучения в поперечном направлении, мЗв/Гр	25	3	5	3
Эффективная доза нейтронного излучения в продольном направлении, мЗв/Гр	5	1.7	3	2.3
Средняя величина поглощенной дозы (на 10^8 протонов), мГр	1.08	1.34	1.13	0.96
Неоднородность поглощенной дозы по глубине	9.3%	19.4%	6.2%	9.6%
Полутень, мм	1.35	2.42	1.13	0.93

Рассчитанные для протонов с начальной энергией 150 МэВ глубинные дозовые распределения в кубическом водном фантоме размером 5 см, имитирующем биологическую мишень, представлены для различных коллиматоров на рис. 2. Рассчитанные поперечные профили поглощенной дозы на входе пучка протонов в водный фантом представлены на рис. 3.

Рис. 2.

Рис. 3.

В качестве еще одного параметра, характеризующего качество коллиматоров, выбрано усредненное значение правой и левой полутеней. Значение полутеней определялось с использованием специально разработанной программы на языке Python, оценивающей положения 20% и 80% изодозы методом кусочно-линейной интерполяции данных, полученных в результате моделирования и прямых измерений. Для верификации рассчитанных дозовых распределений проведен ряд экспериментов на протонном пучке в ИЯИ РАН с использованием нового комбинированного коллиматора. В качестве мишени в экспериментах был использован кубический фантом, изготовленный из многослойного водо-эквивалентного пластика, позволяющий фиксировать в пучке радиохромные пленки размером $5 \times 5 \text{ см}^2$. Для измерения поперечного профиля пленки крепились снаружи фантома, а для измерения глубинного дозового распределения пленки размещались внутри фантома по направлению пучка под небольшим углом. Через 24 ч после облучения данные с пленок считывались сканером Epson Perfection V800 Photo с разрешением 72 точки на дюйм. Последующая обработка с целью получения одномерных дозовых профилей проведена в программе DoseLAB Pro с использованием калибровки пленок с той же временной задержкой. Полученные результаты представлены на рис.4.

Рис. 4.

Зеленой кривой на графиках изображены результаты расчетов в программном пакете TOPAS MC. Для сопоставления экспериментальных данных с расчетом использовался гамма-анализ, широко применяемый для задач сравнения распределений с произвольными шагами [10]. Черными точками обозначены данные с использованием радиохромных пленок, удовлетворяющие гамма-критерию (3 мм / 3%). Красными точками обозначенные данные, не удовлетворяющие данному критерию. Полученные экспериментальные значения полутени для поперечного профиля дозы и неоднородности поглощенной дозы по глубине представлены в табл. 3, в которой для наглядности повторно приведены и соответствующие расчетные значения из табл. 2.

Таблица 3 . Сравнение экспериментальных и расчетных характеристик дозовых полей

Характеристика	Эксперимент	Расчет
Неоднородность поглощенной дозы по глубине	13.9%	9.6%
Размер полутени, мм	0.69	0.93

Как следует из табл. 3, экспериментальная неоднородность поглощенной дозы по глубине оказалась несколько выше расчетного значения, что может быть связано с высокой дискретностью экспериментальных данных пленочных детекторов. Однако важным результатом является то, что неоднородность дозы для комбинированного коллиматора существенно ниже неоднородности дозы для однородного коллиматора из плексигласа (табл. 2). Экспериментальное значение полутени дозовых распределений для комбинированного коллиматора оказалось даже ниже расчетного значения, что является подтверждением важного преимущества комбинированного коллиматора для облучения малых мишеней. В качестве иллюстрации практического применения комбинированного коллиматора приведен рис. 5.

Рис. 5.

Для корректного позиционирования и дальнейшего совмещения дозового поля с облучаемым объектом использовался рентгеновский пучок, направленный соосно протонному излучению. Путем последовательного перемещения животной модели, зафиксированной на деревянной подложке, определялось оптимальное положение мишени относительно центра отверстия коллиматора, который определялся пересечением линий контрастных меток лучевой установки. Зафиксированная между моделью и подложкой радиохромная пленка позволяет ретроспективно оценить поглощенную дозу протонного излучения. Как следует из рис. 4, 5, поглощенная доза однородна по всему объему мишени в пределах апертуры коллиматора.

4. ВЫВОДЫ

В работе представлен сравнительный анализ коллиматоров из различных материалов, использованных для облучения малых мишеней фиксированным пучком протонов с начальной энергией около 150 МэВ и высокой мощностью дозы. На основании результатов компьютерных симуляций методом Монте-Карло сделан вывод о существенных преимуществах использования комбинированного коллиматора по сравнению с коллиматорами из меди, плексигласа и графита. Для разработанного комбинированного коллиматора проведен анализ расчетных и экспериментальных распределений дозы, показавший существенные преимущества использования комбинированного коллиматора при облучении биологических мишеней малого объема.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность А.И. Алексеевой и Ю.К. Гаврилову за участие в экспериментах, а также Ю.В. Печенину за изготовление комбинированного коллиматора.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-15-00040).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Glukhov S.I., Kuznetsova E.A., Akulinichev S.V.* Antioxidants. 2025. V. 14. Art. 1372. <https://doi.org/10.3390/antiox14111372>.
2. *Яковлев И.А.* Методы повышения комфортности протонной лучевой терапии. Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва: Ин-т ядерных исслед. РАН, 2018. 125 с.
3. *Guardiola C., Peucelle C., Prezado Y.* Med. Phys. 2017. V. 44 (4). P. 1470. <https://doi.org/10.1002/mp.12131>
4. *Акулиничев С.В., Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Куделькина В.В., Мартынова В.В., Мерзликин Г.В., Тагабилев Д.Г., Яковлев И.А.* Эксперименты по исследованию флеш-эффекта при облучении лабораторных животных протонами. Изв. РАН. Серия физическая. 2026. Т. 6 (в печати).
5. *Perl J, Shin J, Schümann J, Faddegon B, Paganetti H.* Med. Phys. 2012. V. 39(11). P. 6818. <https://doi.org/10.1118/1.4758060>
6. *Мерзликин Г.В., Акулиничев С.В., Яковлев И.А.* ЭЧАЯ. 2026. Т. 57(3). С. 322. [Merzlikin G.V., Akulinichev S.V., Yakovlev I.A. Phys. Part. Nuclei. 2026. V. 57. P. 373. <https://doi.org/10.1134/S1063779625701412>]
7. *Han S.-E., Cho G., Lee S.B.* Nucl. Eng. Technol. 2017. V. 49. P. 801. <https://doi.org/10.1016/j.net.2016.12.003>.
8. ICRP, 2010. Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures. ICRP Publication 116, Ann. ICRP 40(2–5).
9. *Мерзликин Г.В., Акулиничев С.В., Яковлев И.А.* Вестник МГУ. Серия: Физика, астрономия. 2023. № 1. Ст. 2310201. [Merzlikin G.V., Akulinichev S.V., Yakovlev I.A. Moscow University Physics Bulletin. 2023. V. 78(1). P. 18. <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9392.78.2310201>.]
10. *Chen M., Lu W., Chen Q., Ruchala K., Olivera G.* Phys. Med. Biol. 2009. V. 54(7). P. 2037. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/7/012>.

ПОДПИСИ К РИСУНКАМ

Рис. 1. Схема комбинированного коллиматора: 1 – дистиллированная вода, 2 – акриловая стенка резервуара, 3 – медная втулка

Рис. 2. Рассчитанные глубинные дозовые распределения в водном фантоме

Рис. 3. Поперечные профили распределений поглощенной дозы

Рис. 4. Сравнение экспериментальных (точки) и расчетных (линии) глубинных (слева) и поперечных (справа) распределений дозы

Рис. 5. Распределение изодоз для облучения протонами новообразования в области головы животной модели (крысы)

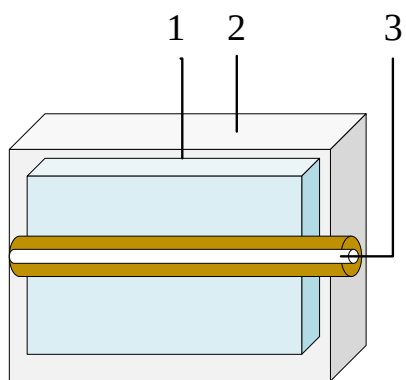


Рис.1

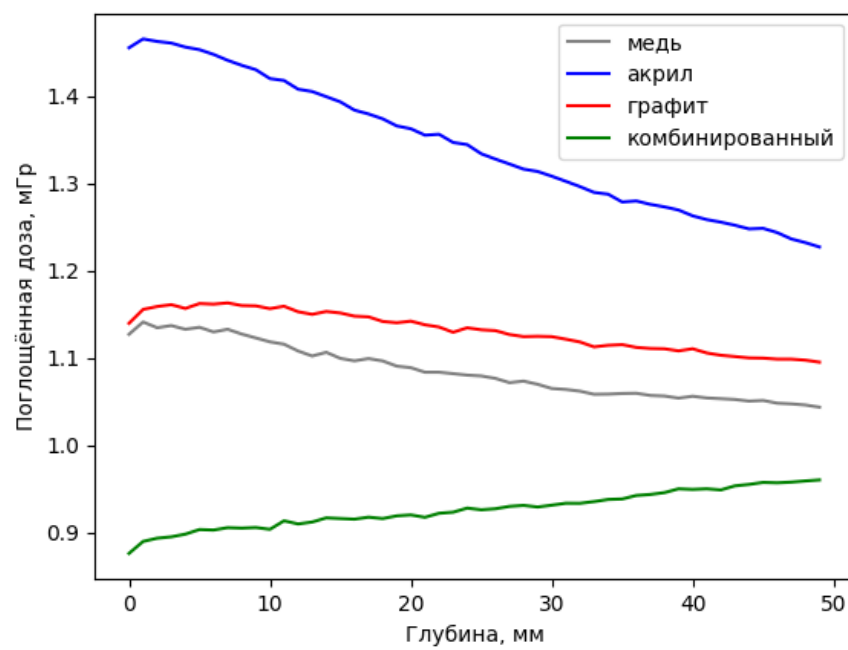


Рис. 2

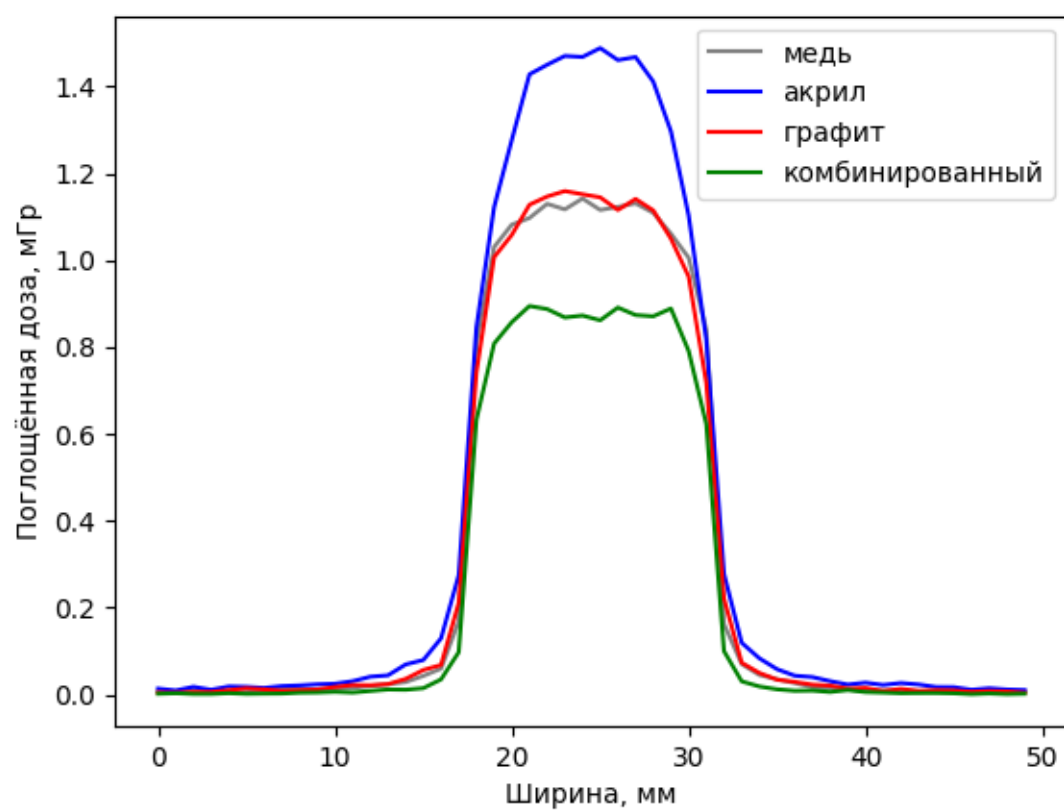


Рис. 3

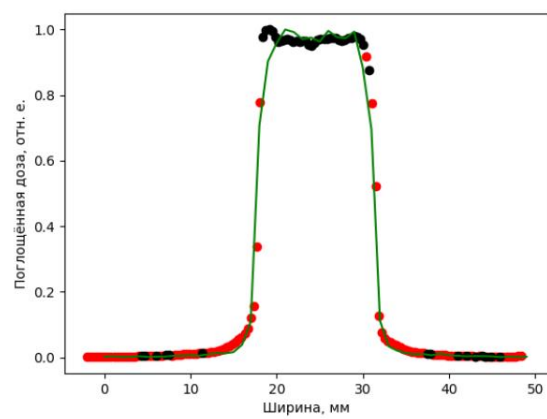
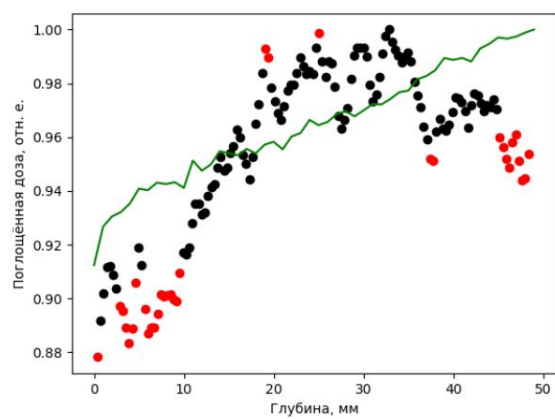


Рис. 4



Рис.5