

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа – Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки– Ядерные физика и технологии
 Отделение школы (НОЦ) – Отделение ядерно-топливного цикла

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
ИССЛЕДОВАНИЕ INVITRO «ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ» ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПУЧКЕ CO-60 ГАММА-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АППАРАТА

УДК 615.849.5:616-001.28:539.039.55

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Тхорик Оксана Владимировна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения ядерно-топливного цикла	Сухих Евгения Сергеевна	к. ф.-м. н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук	Меньшикова Екатерина Валентиновна	к. ф. н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент отделения ядерно-топливного цикла	Гоголева Татьяна Сергеевна	к. ф.-м. н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерная медицина	Черепенников Юрий Михайлович	к. т. н.		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ООП

Код результата	Результат обучения
Общекультурные компетенции	
P1	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов инновационной профессиональной деятельности.
P2	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.
P3	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем работать в иноязычной сфере, разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.
P4	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.
Профессиональные компетенции	
P5	Применять глубокие математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания для теоретических и экспериментальных исследований в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов
P6	Ставить и решать инновационные инженерно-физические задачи, реализовывать проекты в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов.
P7	Создавать теоретические, физические и математические модели, описывающие конденсированное состояние вещества, распространение и взаимодействие ионизирующих излучений с веществом и живой материей, физику кинетических явлений, процессы в реакторах, ускорителях, процессы и механизмы переноса радиоактивности в окружающей среде.
P8	Разрабатывать новые алгоритмы и методы: расчета современных физических установок и устройств; исследования изотопных технологий и материалов; измерения характеристик полей ионизирующих излучений; оценки количественных характеристик ядерных материалов; измерения радиоактивности объектов окружающей среды; исследований в

Код результата	Результат обучения
	радиоэкологии, медицинской физике и ядерной медицине.
Р9	Оценивать перспективы развития ядерной отрасли, медицины, анализировать радиационные риски и сценарии потенциально возможных аварий, разрабатывать меры по снижению рисков и обеспечению ядерной и радиационной безопасности, руководствуясь законами и нормативными документами, составлять экспертное заключение.
Р10	Проектировать и организовывать инновационный бизнес, разрабатывать и внедрять новые виды продукции и технологий, формировать эффективную стратегию и активную политику риск - менеджмента на предприятии, применять методы оценки качества и результативности труда персонала, применять знание основных положений патентного законодательства и авторского права Российской Федерации

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа – Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки – Ядерные физика и технологии
 Отделение школы (НОЦ) – Отделение ядерно-топливного цикла

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
0AM7M	Тхорик Оксане Владимировне

Тема работы:

ИССЛЕДОВАНИЕ INVITRO «ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ» ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПУЧКЕ СО-60 ГАММА-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АППАРАТА	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	5381/с от 07.05.2019

Срок сдачи студентом выполненной работы:	21.06.2019
------------------------------------------	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Техническая документация для гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100, ионизационной камеры FC65-G и клинического дозиметра Dose-1. Физические параметры анализатора дозного поля Blue Phantom.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аналитический обзор литературы возможности проведения «фотон-захватной» терапии на Co-60. 2. Рассмотрение методик оценки выживаемости клеток при радиобиологическом эксперименте. 3. Постановка актуальности, цели и задач исследования. 4. Экспериментальное исследование и математическая обработка полученных результатов. 5. Построение моделей переноса излучения для гамма-терапевтического аппарата TheratronEquinox 100. 6. Анализ полученных результатов. Построение кривых выживаемости. Сравнение экспериментальных результатов и результатов моделирования. Выводы.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы
(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент и ресурсоэффективность	Меньшикова Екатерина Валентиновна
Социальная ответственность	Гоголева Татьяна Сергеевна
Иностранный язык	Шайкина Ольга Игоревна

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

1. Введение
2. Описание системы планирования XiO
3. Описание программы «Компьютерная лаборатория»
4. Описание программы «Wolfram Mathematica»

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	04.02.2019
-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения ядерно-топливного цикла	Сухих Евгения Сергеевна	к. ф.-м. н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Тхорик Оксана Владимировна		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа– Инженерная школа ядерных технологий
 Направление подготовки – Ядерные физика и технологии
 Уровень образования – Магистратура
 Отделение школы (НОЦ)– Отделение ядерно-топливного цикла
 Период выполнения _____ (осенний / весенний семестр 2018 /2019 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	21.06.2019
------------------------------------------	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
28.02.2019	Обзор литературных источников и технической литературы.	10
30.03.2019	Экспериментальные измерения и обработка полученных данных.	10
29.04.2019	Построение модели гамма-терапевтического аппарата TheratonEquinox 100.	10
31.05.2019	Обработка результатов. Сравнение результатов моделей и экспериментальных результатов. Выводы.	10

**СОСТАВИЛ:
Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения ядерно-топливного цикла	Сухих Евгения Сергеевна	к. ф.-м. н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерная медицина	Черепенников Юрий Михайлович	К. Т. Н.		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
0AM7M	Тхорик Оксана Владимировна

Школа	ИЯТШ	Отделения школы (НОЦ)	Отделение ядерно-топливного цикла
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии/ Ядерная медицина

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Материальные затраты 326 руб. Затраты на спецоборудование 727 000 руб. Основная заработная плата исполнителей темы 107 437 руб. Дополнительная заработная плата исполнителей темы 10 744 руб. Отчисления во внебюджетные фонды 35 230 руб. Накладные расходы 2 523 руб.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Тариф на промышленную электроэнергию 5,8 за 1 кВт·ч Районный коэффициент города Томска -1,3
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Размер страховых взносов - 30%. Пониженная ставка - 27,1%.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	Оценочная карта конкурентных технических решений
2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	Иерархическая структура работ
3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	Оценка конкурентоспособности технических решений Матрица SWOT График проведения и бюджет НИ Диаграмма Ганта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	21.03.2019
-------------------------------------------------------------	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук	Меньшикова Екатерина Валентиновна	к.ф.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Тхорик Оксана Владимировна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа 0АМ7М	ФИО Тхорик Оксана Владимировна
-----------------	-----------------------------------

Школа Уровень образования	ИЯТШ магистратура	Отделение Направление/специальность	Ядерно-топливного цикла 14.04.02 Ядерные физика и технологии/ Ядерная медицина
------------------------------	----------------------	----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>1. Описание рабочего места (рабочей зоны) на предмет возникновения:</p>	<ul style="list-style-type: none"> – вредных факторов производственной среды: повышенный уровень электромагнитных полей, отклонение показателей микроклимата от оптимальных, ионизирующее излучение, шум, вибрация. – опасных факторов производственной среды: вероятность возникновения пожара, вероятность поражения электрическим током.
<p>2. Перечень законодательных и нормативных документов по теме</p>	<ul style="list-style-type: none"> – требования к охране труда по работе с ПЭВМ; – радиационная безопасность; – электробезопасность; – пожарная безопасность.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</p>	<ul style="list-style-type: none"> – действие фактора на организм человека; – приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); – предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).
<p>2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности</p>	<ul style="list-style-type: none"> – электробезопасность (причины, средства защиты); – пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	05.04.2019
-------------------------------------------------------------	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент отделения ядерно-топливного цикла	Гоголева Т.С.	к.ф.-м.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0АМ7М	Тхорик Оксана Владимировна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 103 с., 20 рис., 26 табл., 27 источников, 1 прил.

Ключевые слова: фотон-захватная терапия; гамма-терапевтический аппарат; кривые выживаемости; медицинская физика.

Объектом исследования является фотон-захватная лучевая терапия на пучке Co-60.

Цель работы – изучение *in-vitro* биологического эффекта лучевой терапии в присутствии доз-дополняющего агента на пучке излучения гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 с изотопом Co-60 с энергией фотонов 1.25 МэВ

В процессе исследования проводились радиобиологические эксперименты по облучению культурных флаконов пучком Co-60, измерение глубинного распределения дозы в водном фантоме на гамма-терапевтическом аппарате, компьютерное моделирование головки гамма-терапевтического аппарата и радиобиологических экспериментов, произведен расчет финансовой составляющей работы, описаны факторы, влиявшие на выполнение работы.

В результате исследования были построены кривые выживаемости для химиотерапии, лучевой и химио-лучевой терапии, проведены оценка локального энерговыделения фотонного излучения в присутствии цисплатина, анализ и сравнение полученных данных, оценена финансовая составляющая работа и описаны внешние факторы, которые влияли на работу.

Степень внедрения: в настоящее время предмет исследования находится к стадии теоретической проработки.

Область применения: медицинская физика.

Экономическая эффективность/значимость работы на данный момент не установлена, так как предмет исследования находится в стадии теоретической проработки.

Оглавление

Введение	13
1 Аналитический обзор литературы	15
1.1 Основы взаимодействия фотонного излучения с веществом	15
1.2 Линейно-квадратичная модель	19
1.3 Особенности воздействия ионизирующего излучения на опухолевые клетки	23
1.4 Физические принципы «фотон-захватной» лучевой терапии	26
1.5 Радиобиологическое обоснование «фотон-захватной» лучевой терапии	28
1.5.1 Анализ применяемых химиопрепаратов	28
1.5.2 Классификация противоопухолевых препаратов	29
1.5.3 Комплексные соединения платины	31
1.6 Используемое оборудование	32
1.6.1 Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 100	32
1.6.2 Устройство головки гамма-терапевтического аппарата	34
1.6.3 Цилиндрическая ионизационная камера FC65-G	35
1.6.4 Клинический дозиметр DOSE-1	36
1.6.5 Анализатор дозового поля Blue Phantom	38
2 Практическая часть	40
2.1 Создание математической модели головки аппарата Theratron Equinox в программе «Компьютерная лаборатория»	40
2.2 Моделирование радиобиологического эксперимента в программе «Компьютерная лаборатория»	42
2.3 Подготовка к радиобиологическому эксперименту	44

2.4	Описание радиобиологического эксперимента	46
	Заключение	49
3	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	50
3.1	Потенциальные потребители результатов исследования	50
3.2	Анализ конкурентных технических решений	51
3.3	SWOT-анализ	53
3.4	Оценка готовности проекта к коммерциализации	55
3.5	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	57
3.6	Инициация проекта.....	59
3.6.1	Цели и результат проекта	59
	В данном разделе приведена о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.....	59
3.6.2	Организационная структура проекта.....	62
3.6.3	Ограничения и допущения проекта	63
3.7	Планирование ВКР	64
3.7.1	Структура работ в рамках ВКР	65
3.7.2	Определение трудоемкости выполнения ВКР	67
3.7.3	Разработка графика проведения ВКР	68
3.7.4	Расчет затрат на специальное оборудование для научных(экспериментальных) работ.....	70
3.7.5	Основная заработная плата исполнителей	71
3.7.6	Дополнительная заработная плата	73
3.7.7	Отчисления во внебюджетные фонды	74

3.7.8 Накладные расходы	75
3.7.9 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	76
3.8 Реестр рисков проекта	76
3.9 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	78
4. Социальная ответственность.....	81
4.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов	81
4.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПК и с источниками ИИ	83
4.2.1 Организационные мероприятия	83
4.2.2 Технические мероприятия.....	84
4.2.3 Условия безопасной работы.....	86
4.3 Радиационная безопасность	89
4.3.1 Основы радиационной безопасности.....	89
4.3.2 Работа с закрытыми источниками ионизирующего излучения	91
4.4 Электробезопасность.....	93
4.5 Пожарная безопасность.....	96
Выводы.....	98
Список публикаций студента	99
Список используемой литературы	100
Приложение А	103

Ведение

В настоящее время количество онкологических заболеваний растет. По данным ВОЗ за период с 2005 по 2015 год прирост заболеваемости составил около 15%. При этом по прогнозам ВОЗ смертность из-за онкологических заболеваний в ближайшее время выйдет на первое место в мире по причине смертей. Сейчас существует множество методик по лечению онкологических заболеваний, основными из них являются химиотерапия, резекция опухоли и лучевая терапия.

Методики лучевого лечения злокачественных опухолей остаются основным инструментом современных врачей-онкологов. Основными методиками лечения онкобольных в Томске и Томской области являются 3D конформная лучевая терапия и лучевая терапия с модуляцией интенсивности. Однако, в большинстве клиник до сих пор сохранились гамма-терапевтические аппараты, на которых можно проводить только конвенциональное. При этом одной из главных проблем данного метода лечения и лучевой терапии в целом является снижение дозы облучения, приходящейся на критические органы, но, при этом увеличение энерговыделения непосредственно в опухоли. В настоящее время ученые всего мира работают над решением этой проблемы. Наиболее перспективными из ныне существующих разработок являются нейтрон-захватная терапия и «фотон-захватная» терапия.

Термин «фотон-захватная терапия» (ФЗТ) был предложен по аналогии с процессами, протекающими при нейтрон-захватной терапии [1]. Физический принцип ФЗТ основан на увеличении локального энерговыделения в биологической ткани, при наличии в ней специальных препаратов, содержащих «тяжелые» элементы (с большим атомным номером Z), при облучении фотонами. В результате взаимодействия фотонного излучения с «тяжелыми» элементами число вторичных частиц увеличивается. Именно за счет этого дозовая нагрузка на опухоль значительно возрастает. К достоинствам фотон-захватной терапии, в сравнении с традиционными методами лучевой терапии,

относится то, что подведение необходимой терапевтической дозы к опухоли осуществляется созданием определенной концентрации препарата, а не нацеливанием и фокусировкой пучка излучений [1].

Целью данной работы стало изучение *in-vitro* биологического эффекта лучевой терапии в присутствии доз-дополняющего агента (цисплатина) на пучке излучения гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 с изотопом Co-60 с энергией фотонов 1.25 МэВ. Основные задачи, поставленные в данной работе:

- провести аналитический обзор соответствующей литературы;
- создать математическую модель головки аппарата Theratron Equinox 100 в программе «Компьютерная лаборатория»;
- провести моделирование радиобиологических экспериментов по облучению культурных флаконов с клетками HeLa;
- провести радиобиологический эксперимент по облучению культурных флаконов с клетками HeLa с и без присутствия доз-дополняющего агента (цисплатина) и, на основе полученных данных, построить кривые выживаемости для лучевой и химиолучевой терапии;
- проанализировать полученные данные и сделать соответствующие выводы по проделанной работе.

1 Аналитический обзор литературы

В данной главе рассматриваются теоретические и методические основы данной работы. В рамках данной главы рассматриваются особенности взаимодействия ионизирующего излучения с веществом и биологическими объектами. Дополнительно были рассмотрены основные процессы, определяющие эффект облучения опухолевых клеток. Были описаны физические и радиобиологические основы «фотон-захватной» терапии.

На основании этого был проведен теоретический анализ целесообразности осуществления ФЗТ с использованием ^{60}Co в качестве источника ионизирующего излучения. Также проведено физическое и экономическое обоснование выбора доз-дополняющего агента для радиобиологического эксперимента.

Для корректного анализа результатов радиобиологических экспериментов в данной части работы рассмотрены методика построения кривых выживаемости на основе линейно-квадратичной модели.

1.1 Основы взаимодействия фотонного излучения с веществом

Фотонное ионизирующее излучение – это косвенно ионизирующее электромагнитное излучение высокой энергии. Особенности взаимодействия фотонов с веществом зависит от энергии частиц и не зависит от их природы. Взаимодействие фотонов с веществом определяет целый комплекс процессов, однако основной вклад в ослабление фотонного пучка вносят три основных процесса взаимодействия:

- 1) фотоэлектрическое поглощение (фотоэффект);
- 2) комптоновское рассеяние (эффект Комптона);
- 3) эффект образования электронно-позитронных пар.

Как известно, в области потока фотонов в рентгеновском диапазоне энергий главную роль играют фотоэффект и эффект Комптона.

Фотоэффект – это явление испускания электронов веществом под действием электромагнитного излучения. В результате взаимодействия фотон поглощается атомом, при этом передавая всю свою энергию одному из электронов. В результате электрон покидает атом, вследствие чего происходит ионизация атома. Таким образом, для перехода из возбужденного в нормальное состояние атому необходимо испустить характерное (флуоресцентное) рентгеновское излучение (ХРИ) или оже-электроны. Схема способов снятия возбужденного состояния атомов приведены на рисунке 1.

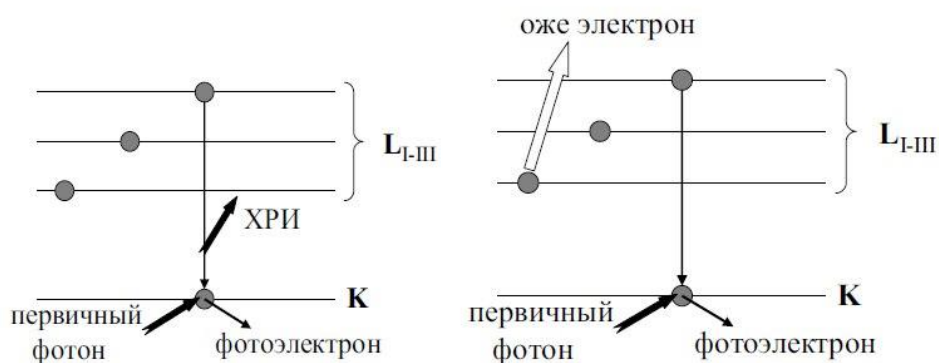


Рисунок 1. Схема радиационного перехода и оже-эффекта [2]

При ХРИ электрон с более высокого уровня переходит на соответствующий уровень испущенного электрона, испуская при этом фотонное характеристическое излучение.

При оже-эффекте электрон с более верхнего уровня переходит на соответствующий уровень испущенного электрона, при этом энергия передается одному из электронов с вышележащего уровня, который покидает атом (оже-электрон) [2].

Известно, что сечение фотоэффекта пропорционально Z^5 и быстро увеличивается с уменьшением энергии первичного фотона. Из этого можно сделать вывод, что фотоэффект играет существенную роль в веществах с большим Z и при относительно небольших энергиях.

Эффект Комптона – это явление рассеяния электромагнитного излучения на атомных электронах, сопровождающееся уменьшением энергии первичного излучения [2]. Схема эффекта Комптона приведена на рисунке 2. В результате взаимодействия первичный фотон не поглощается атомом. Он рассеивается, передавая часть своей энергии атомному электрону.

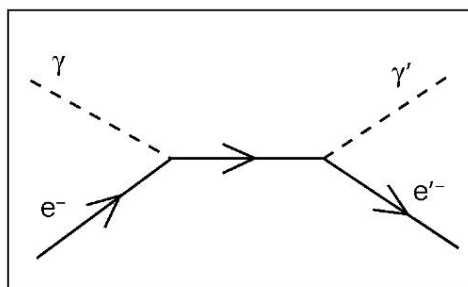


Рисунок 2. Схема эффекта Комптона [3]

При взаимодействии со свободным электроном фотон передает ему часть энергии и меняет направление движения (рассеивается). При рассеянии фотона большой энергии, электрон отдачи может приобрести значительную скорость и вылететь из атома.

Известно, что сечение комптоновского эффекта пропорционально Z и монотонно уменьшается с увеличением энергии фотона.

Для фотонов высоких энергий основным процессом взаимодействия с веществом является процесс образования электрон-позитронных пар.

Образование электрон-позитронных пар – это явление превращения первичного фотона в электрон-позитронную пару, сопровождающееся передачей всей энергии этого фотона [2]. При этом энергия фотона должна быть выше пороговой (свыше 1.02 МэВ). Схема процесса образования электрон-позитронных пар приведена на рисунке 3.

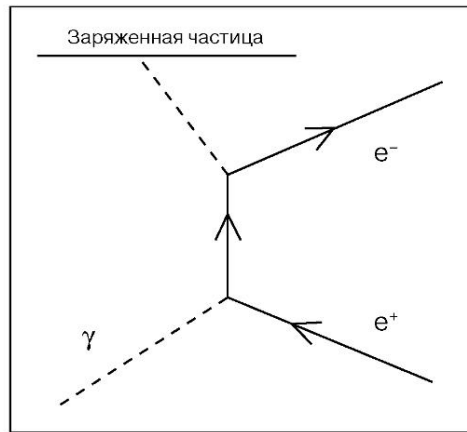


Рисунок 3. Схема образования электрон-позитронных пар [3]

С увеличением энергии первичного фотона сечение реакции монотонно возрастает. При увеличении энергии до нескольких десятков мегаэлектронвольт сечение растет почти линейно, но при дальнейшем увеличении энергии фотона оно возрастает все более медленно.

Образовавшиеся в результате фотонного взаимодействия позитроны взаимодействуют с атомными электронами, что с большой вероятностью приводит к их аннигиляции (взаимному уничтожению). Освобождаемая при этом энергия равна сумме масс электрона и позитрона, реализуется в виде квантов электромагнитного излучения.

Таким образом, в результате процессов взаимодействия электронов и фотонов в веществе развивается электрон-фотонный ливень [2]. Энергия первичного высокоэнергетического фотона постепенно перераспределяется между десятками (сотнями) вторичных частиц: электронов, позитронов, фотонов. В результате число частиц увеличивается и поглощенная энергия в едином слое вещества увеличивается, таким образом развивается электромагнитный ливень. Схема развития электрон-фотонного ливня представлена на рисунке 4. Однако, в силу закона сохранения энергии, средняя энергия частиц каскада постепенно уменьшается, и все большее число электронов попадает в область энергии меньше критической, где радиационные потери энергии меньше потерь на ионизацию и возбуждение атомов. Энергия фотонов так же постепенно уменьшается и становится меньше пороговой,

прекращается процесс образования электрон-позитронных пар. Число частиц в каскаде начинает уменьшаться, что приводит к затуханию ливня.

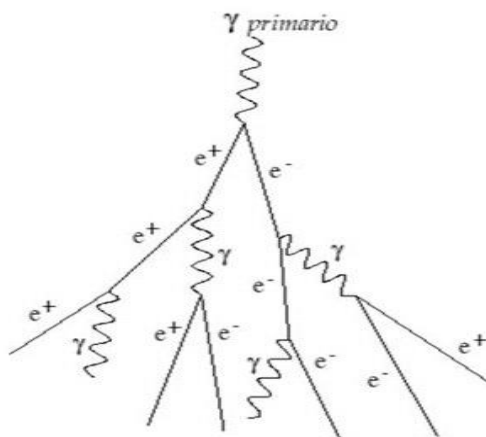


Рисунок 4. Схема развития электромагнитного каскада [2]

Особенности фотонного излучения для ^{60}Co с энергией 1,25 МэВ являются неявными. Это значит, при взаимодействии с веществом в равной степени может проявиться каждый из типов взаимодействия.

1.2 Линейно-квадратичная модель

Важной частью радиобиологических исследований служат описательные модели: они обеспечивают основу для анализа и сопоставления получаемых данных и в результате способствуют выработке соответствующих теоретических представлений по действию радиации на живые организмы. Зачастую модели необходимы для связи экспериментальных данных с клиническими, что позволяет улучшить методы лечения. На сегодняшний день одной из основных моделей, применяемых как радиобиологами, так и врачами радиологами является Линейно-квадратичная модель (ЛКМ).

Предположим, что одна частица пересекает радиочувствительный объем, а так же что нет флуктуаций в передаче энергии частицей данному объему. Тогда распределение Пуассона определяет среднее число эффективных ударов на единицу дозы. Вероятность найти клеточное ядро в котором

произошло ω летальных событий, если в среднем на одно ядро в популяции приходится Ω летальных событий определяется формулой [4]:

$$P(\omega, \Omega) = \frac{\Omega^\omega}{\omega!} \exp(-\Omega) \quad (1)$$

Поскольку выживают только ядра в которых не произошли летальные события, тогда вероятность выжить как функция поглощенной дозы D имеет вид [4]:

$$\frac{N}{N_0}(D) = P(0, \Omega) = \exp(-\Omega(D)) \quad (2)$$

Где N – общее число клеток в фракции, а N_0 – число выживших после облучения клеток.

Теперь необходимо установить характер зависимости среднего количества летальных событий в ядрах от поглощенной дозы. Исторически первые попытки установить такую зависимость были предприняты в рамках теории мишени. Она предполагает, что данная зависимость имеет экспоненциальный характер и в полулогарифмическом масштабе изображается прямой линией (рисунок 5).

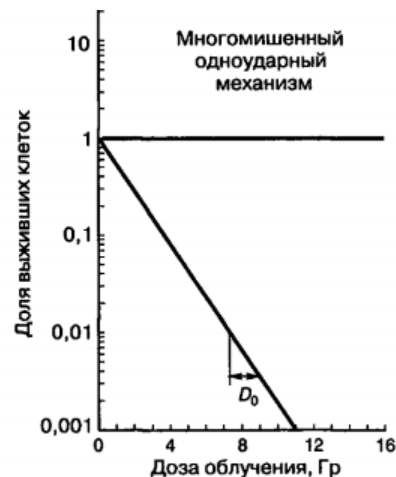


Рисунок 5. Зависимость среднего количества летальных событий в ядрах от поглощенной дозы [4]

Как правило кривая выживаемости для большинства клеток млекопитающих характеризуется «плечом». Для объяснения данного факта теория мишени была дополнена и кривые получаемые с помощью модифицированной теории мишени имеют вид представленный на рисунке 6.



Рисунок 6. Зависимость доли выживших клеток от дозы облучения [4]

Основным недостатком модифицированной теории мишени, которой соответствует кривая изображенная на рисунке 6, является характер ее поведения в области малых доз, где она представляет прямую линию параллельную оси абсцисс. Такой результат не подтверждается экспериментальными данными, а также теория мишени в качестве параметров использует 4 значения, а также аналитическая форма кривой имеет достаточно сложный характер. В связи с этим, даже не смотря на все успехи теории мишени, ей на смену пришла ЛКМ.

В данной модели предполагается что аналитический вид зависимости среднего числа летальных повреждений (Ω , следовательно, биологический эффект) от дозы имеет следующий вид [5]:

$$\Omega(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (3)$$

Тогда аналитический вид кривой выживаемости имеет следующий вид [5]:

$$\frac{N}{N_0}(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (4)$$

Соответствующая кривая представлена на рисунке 7. Такая модель позволяет успешно описывать эффекты радиации в области низких доз (0-3 Гр), а так же не имеет прямолинейных участков. Форма данной кривой определяется соотношением α/β [5]. Поскольку размерность параметра α задается Гр^{-1} , а параметра β в Гр^{-2} , то размерность α/β является Гр. Этот

параметр представляет собой дозу, при которой линейный компонент радиационного эффекта равен квадратичному

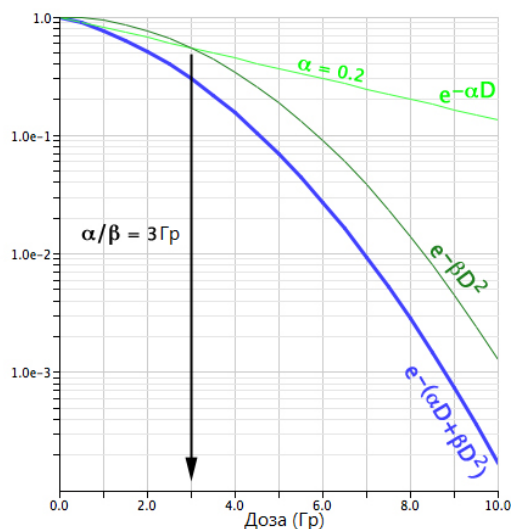


Рисунок 7. Кривые выживаемости клеток построенные на основе ЛКМ [5]

Как трактовать такую модель с точки зрения биологического эффекта. На сегодняшний день данный вопрос остается не до конца выясненным, но хорошую трактовку ей можно придать если считать, что линейный компонент соответствует нерепарируемым, летальным событиям двойного разрыва цепей ДНК, а квадратичный компонент соответствует двум сублетальным одиночным разрывам цепей, находящимся на близком к друг другу расстоянии [5]. Данное предположение подтверждается в исследованиях зависимости биологического эффекта от мощности дозы. В них показано что при снижении мощности дозы кривая выживаемости спрямляется и приближается к экстраполированному линейному начальному участку кривой, при этом квадратичный компонент исчезает. Этого следует ожидать, поскольку при низкой мощности дозы два сублетальных одиночных разрыва сильно разнесены во времени, а также вероятность их взаимодействия крайне мала [5].

На сегодняшний день данная модель и ее трактовка с точки зрения биологического эффекта вызывает некоторые обсуждения, но тем не менее она является лучшей описательной моделью выживания клеток, а также широко применяется в лучевой терапии ввиду связи между отношением α/β и реакции

тканей на облучение, на основании которого разрабатываются режимы фракционирования облучения [4,5,6].

1.3 Особенности воздействия ионизирующего излучения на опухолевые клетки

Ионизирующее излучение оказывает сильное влияние на жизненные процессы биологического объекта. Это влияние обусловлено возбуждением и ионизацией биологических молекул заряженными частицами. В результате взаимодействия с веществом эти молекулы становятся химически активными. Если бы энергия, которую получают молекулы от ионизирующих частиц, просто переходила в тепло, то ионизирующее излучение оказывало бы незначительное воздействие на биологический объект. Однако активированная излучением молекула может инициировать процесс химических взаимодействий с участием многих молекул. Рассмотрим действие излучения на биологическую молекулу [2].

Первая стадия процесса – физическая. Первичный фотон при взаимодействии с веществом образует вторичные частицы. Эти частицы, взаимодействуя с биологическим объектом передают дополнительную энергию атомам и молекулам вещества, в результате чего образуются первичные продукты радиолиза. Основная часть образовавшихся ионов и свободных электронов локализуется вблизи траектории движения первичных частиц.

Вторая стадия процесса – физико-химическая. За время протекания этой стадии образовавшиеся ионы и свободные электроны взаимодействуют друг с другом и нормальными молекулами. В результате чего, образуется новая волна возбужденных молекул, которые способны самопроизвольно диссоциировать (распасться). При этом образуются свободные радикалы – химически нестабильные осколки молекул, имеющие неспаренный электрон на внешней орбите. В конце этой стадии образуются новые молекулярные соединения,

включающие в себя свободные радикалы. При этом некоторые (или даже все) стабильные молекулы могут отличаться от первичных молекул.

Третья стадия процесса – химическая. На этой стадии за счет прямого ионизирующего излучения и образовавшихся свободных радикалов повреждаются все компоненты клетки: белки, ферменты, мембранные компоненты и др. Однако повреждение перечисленных выше компонентов не оказывает существенного влияния на жизнеспособность клетки. Это связано с быстрым процессом регенерации и замены поврежденных компонентов клетки. Однако в клетке имеются уникальные структуры, повреждение которых ведет к летальному исходу. К таким структурам относится молекула ДНК, которая представляет собой длинную двойную спираль, состоящую из повторяющихся звеньев из дезоксирибозы и фосфорной кислоты. Звенья соединены между собой эфирными связями, образуя так называемый сахарно-фосфатный скелет [7].

За счет повреждения молекулы ДНК происходит разрыв химических связей между атомами. Если наблюдается разрыв в одной из нитей ДНК, такой разрыв называют одиночным. Совпадение разрывов противоположных нитей ДНК в одной точке приводит к появлению двойных разрывов. Стоит отметить, что одиночные разрывы в молекуле ДНК наблюдаются постоянно в результате теплового движения молекул, окислительных процессов и др. Поэтому существует специальный ферментативный механизм, который непрерывно контролирует целостность ДНК, распознает повреждения и успешно репарирует подавляющую часть разрывов. Репарационные процессы, протекающие в клетке, позволяют спасти большую часть клеток от гибели.

Двойные разрывы являются нетипичными для молекулы ДНК, поэтому репарируются значительно хуже, чем одиночные. Кроме того, репарация не всегда заканчивается восстановлением исходной молекулы. Например, вместо воссоединения разорванной связи может возникнуть связь между свободными концами двух противоположных нитей молекулы ДНК, между свободными концами в местах разных разрывов одной и той же нити ДНК и даже между

свободными концами разных молекул ДНК. Неверная репарация двойных разрывов приводит к возникновению хромосомных aberrаций, что препятствует считыванию с нее генетической информации, а также нормальной репликации ДНК и последующему распределению генетического материала между клетками при их делении. Это значит, что наличие двойных разрывов молекулы ДНК может привести к потере (или модификации) некоторых генов и, следовательно, к потере генетической информации, которая может быть существенной для выживания клетки. Именно поэтому молекула ДНК считается наиболее уязвимой к радиационному повреждению частью клетки.

После повреждения ионизирующим излучением большинство клеток не умирает немедленно. После задержки клеточного цикла клетка обычно вступает в фазу митоза. Поврежденным клеткам зачастую не удается полностью завершить митоз или они проходят далее через один или несколько клеточных циклов, прежде чем увязнуть в очередном делении. Вместе с тем существуют некоторые виды клеток, например лимфоциты, которые погибают, не доходя до митоза. Это явление называют интермитозной гибелью клетки. Оно тесно связано с процессом, который называют апоптозом (программируемой гибелью клетки) [8].

В настоящий момент выделяют 5 основных биологических факторов, влияющие на отклик нормальных тканей и злокачественных опухолей при проведении фракционной лучевой терапии. В англоязычных источниках эти факторы обычно называют концепцией 5R, т.к. название этих процессов начинаются с английской буквы «R» [7]:

1. Радиочувствительность (англ. radiosensitivity). При данном режиме фракционирования (или однократного облучения) некоторые органы и системы организма показывают более сильную ответную реакцию, чем другие (например, кроветворная система и почки). Аналогичная ситуация имеет место у опухолей.

2. Репарация (англ. repair). Процесс восстановления клеток в течение нескольких часов после облучения.

3. Пересортировка (англ. reassortment). Эффекты, связанные с развитием клеточного цикла. После первой дозы облучения выживают клетки, находящиеся в основном в радиорезистентной фазе клеточного цикла, и через несколько часов они могут перейти в более радиочувствительную фазу.

4. Репопуляция (англ. repopulation). В течение 4 – 6 недель курса лучевой терапии выжившие клетки опухоли могут пролиферировать и, таким образом, увеличить число клеток, которые необходимо убить.

5. Реоксигенация (англ. reoxygenation). Наиболее резистентными в опухоли являются гипоксические клетки. Они выживают, как правило, после первых фракций лучевой терапии. Однако затем их снабжение кислородом улучшается, и радиочувствительность этих клеток увеличивается.

1.4 Физические принципы «фотон-захватной» лучевой терапии

Основной причиной появления радиационно-индуцированных эффектов является поглощение энергии излучения в клетках организма. В результате взаимодействия фотонного излучения с биологическим объектом часть первичного излучения способствует образованию свободных радикалов, а часть этой энергии расходуется на непосредственное повреждение критических структур клетки. С увеличением выделенной энергии увеличивается вероятность проявления радиационно-индуцированных эффектов [9].

Основным результатом взаимодействия фотонного излучения с веществом является ионизация и возбуждение атомов вещества. В процессе ионизации и последующего перехода в нейтральное состояние рождается большое количество вторичного низкоэнергетического излучения. Это излучение ионизирует близлежащие атомы, приводит к лавинообразной реакции возникновения высокоактивных радикалов, что ведет к разрушению макромолекул ДНК и РНК, белков и различных структур клетки.

Из пункта 1.1 данной работы известно, что чем ниже энергия излучения и тяжелее атомный номер вещества, с которым взаимодействуют фотоны, тем

выше вероятность возникновения фотоэффекта. Из этого следует, что если в опухолевую клетку ввести доз-дополняющий агент, с тяжелым атомным номером, то вероятность гибели этой клетки возрастет.

Таким образом, основной задачей фотон-захватной лучевой терапии является увеличение дозы при фотонной терапии непосредственно в ткани опухоли при одновременном снижении лучевой нагрузки на нормальные ткани.

Суть фотон-захватной терапии заключается в том, чтобы в биологический объект ввести препарат, содержащий наночастицы доз-дополняющих агентов (веществ, содержащих тяжелые металлы с большим атомным номером). После чего на данный биологический объект воздействуют фотонным излучением. В результате взаимодействия первичных фотонов с тяжелыми элементами, образуются дополнительные вторичные частицы. Известно, что злокачественные опухоли, помимо того, что быстро делятся, состоят из менее дифференцируемых клеток, а значит, являются более чувствительными к излучению. В результате активного взаимодействия первичного и вторичного ионизирующего излучения с клетками злокачественной опухоли, образуется большое число свободных радикалов. Свободные радикалы повреждают генетический материал злокачественной опухоли, тем самым уничтожают ее.

Существует несколько математических моделей, которые описывают взаимодействие фотона с наночастицами доз-дополняющих агентов и последующий каскад вторичных энергий, что приводит к локальному увеличению поглощённой дозы. Показано, что наночастицы доз-дополняющих агентов увеличивают относительную биологическую эффективность (ОБЭ), в результате чего с увеличением дозы увеличивается вероятность гибели опухолевых клеток.

1.5 Радиобиологическое обоснование «фотон-захватной» лучевой терапии

Фотон-захватная лучевая терапия является разновидностью химиолучевой терапии. Химиолучевая терапия (ХЛТ) – это совмещение химиотерапии и лучевой терапии. В данном методе используются противоопухолевые препараты, которые усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток. При этом уменьшается поражаемость соседних тканей и органов.

1.5.1 Анализ применяемых химиопрепаратов

Согласно [10] все химиопрепараты делятся на цитотоксические и цитостатические препараты.

Цитотоксические препараты (цитотоксины) – противоопухолевые препараты, запускающие процесс некроза внутри злокачественной клетки.

Цитостатические препараты (цитостатики) – противоопухолевые препараты, нарушающие процессы роста, развития и механизмы деления всех клеток, включая злокачественные, тем самым инициируя такую форму клеточной гибели, как апоптоз.

Прямое повреждающее действие противоопухолевые препараты оказывают на делящиеся клетки не только злокачественных образований, но и любых органов и тканей и не влияют на клетки, находящиеся в состоянии покоя (фаза G_0 клеточного цикла) [10].

В [10] указана следующая классификация цитостатических противоопухолевых препаратов:

- Фазоспецифические (зависимые) – группа препаратов, действующие на S, M и G_2 фазы клеточного цикла;

- Фазонеспецифические (независимые) – часть препаратов, действующих на G₁ и/или на все фазы цикла (действие проявляется одновременно в разных фазах клеточного цикла);

- Цикл-независимые - группа препаратов, действие которых не зависит от клеточного цикла.

Преимуществом цитостатических препаратов является то, что они запускают апоптоз. Апоптоз является процессом запрограммированной клеточной гибели, тогда как некроз сопровождается воспалением.

Недостатком данного вида препаратов является то, что не обеспечивается избирательность противоопухолевого действия. Другими словами, не только опухолевые клетки уязвимы перед препаратом, но также и делящиеся клетки нормальных тканей организма. Также минусом является то, что терапевтическая широта, т.е. интервал между лечебной и токсической дозой практически у всех препаратов небольшой.

1.5.2 Классификация противоопухолевых препаратов

Согласно [11] противоопухолевые средства условно можно разделить на синтетические и природные. К синтетическим относят алкилирующие агенты и антиметаболиты, различающиеся между собой по механизму действия. К продуктам природного происхождения относятся антибиотики, вещества растительного происхождения, гормоны и ферменты.

В зависимости от механизма действия противоопухолевые препараты делятся на следующие группы:

- Алкилирующие (образующие ковалентные связи с ДНК) – сюда входят комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин, циклоплатин и оксалиплатин), производные нитрозомочевины, алкилсульфонаты, хлорэтиламины и этиленимины;

- Антиметаболиты;

- Противоопухолевые антибиотики;
- Вещества растительного происхождения;
- Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты;
- Ферментные препараты;
- Гормоны и антигормоны.

В основе биологического действия группы алкилирующих препаратов лежит реакция связывания цитостатика с нуклеофильными группами ДНК и белков с последующими разрывами нуклеотидных цепей.

В результате алкилирования молекул ДНК, образования сшивок и разрывов приводит к нарушениям их функций и в конечном итоге к гибели. Все алкилирующие препараты являются преимущественно фазонеспецифическими. Особенно выраженным действием они обладают по отношению активно пролиферирующим клеткам.

Преимуществом алкилирующих препаратов является то, что при связывании с молекулой ДНК злокачественной клетки, ее структура нарушается и дальнейшее деление клетки невозможно. Еще одним плюсом является то, что при использовании различных соединений в качестве носителя алкилирующих групп, можно изменить их свойства, что служит основой поиска новых препаратов.

Недостатком является токсичность для здоровых клеток, что приводит к их гибели. Особенно чувствительны к действию данных препаратов быстро делящиеся (стволовые) клетки красного костного мозга, гонад, клетки слизистой ЖКТ, дыхательных и мочевыводящих путей, а также клетки кожи и ее придатков.

Все препараты выводятся мочевыделительной системой. Период полувыведения алкилирующих препаратов не превышает 15 часов.

Антиметаболиты являются структурными аналогами метаболитов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. В результате включения в обмен злокачественной клетки антиметаболиты нарушают функцию ферментов,

участвующих в синтезе нуклеиновых кислот либо включаются в сами нуклеиновые кислоты и нарушают их код, что ведет к клеточной гибели. Антиметаболиты являются преимущественно фазоспецифическими препаратами (действуют в S-фазе).

Антиметаболиты выводятся преимущественно почками за исключением фторурацила, который выводится через дыхательные пути. Период полувыведения составляет от 30 минут до 20 часов в зависимости от вида препарата.

Противоопухолевые антибиотики – группа препаратов, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов. Данные препараты подавляют синтез нуклеиновых кислот.

Период полувыведения таких препаратов составляет до 36 часов. Выводятся, в основном, почками.

1.5.3 Комплексные соединения платины

Соединения платины, как говорилось раньше, являются цитостатическими противоопухолевыми препаратами алкилирующего типа. Механизм их действия основан на возникновении различных повреждений ДНК злокачественных клеток.

Серьезным недостатком данных препаратов является высокая токсичность, что приводит к поражению периферических нервов, почечной недостаточности, нарушению числа элементов периферической крови и т.д.

Наиболее изученным является цисплатин (препарат первого поколения), который обладает выраженным цитотоксическим свойством. Применяется для лечения широкого спектра опухолей. Период полувыведения в начальной фазе составляет 25 – 49 мин; в конечной фазе при нормальной функции почек – 58 – 73 ч; выводится почками [12].

Преимуществом данного препарата является его доступность, т.е. более низкая цена по сравнению с другими препаратами. Недостатком является высокая токсичность.

Препаратом платины второго поколения является параплатин (карбоплатин). Период полувыведения в начальной фазе составляет 1,1 – 2 ч, в конечной фазе 2,6 – 5,9 ч; выводится почками [13].

Преимуществом этого препарата перед цисплатином является меньшая токсичность, поэтому карбоплатин является одним из наиболее популярных препаратов для высокодозной химиотерапии. Недостатком является относительно большая стоимость.

1.6 Используемое оборудование

1.6.1 Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 100

Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 100 (рисунок 8) - это внешняя система, предназначенная для проведения лучевой терапии. Theratron предназначен для доставки назначенной дозы радиации на определенный участок тела и заданным способом (фиксированное лечение или лечение с перемещающимся пучком, с использованием устройств модификации пучка или без них и т.д.). Радиационное облучение должно проводиться без необоснованного риска для пациента, оператора, других лиц и окружающей среды.



Рисунок 8. Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 100 [14]

Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox состоит из вращающейся платформы, коллиматора, панели на головкеблока, пульта ручного управления, пульта управления, дисплея в помещении и (при наличии) стола для позиционирования пациента Avanza (см. Рисунок 8).

В таблице 1 указаны основные технические характеристики гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox [15].

Таблица 1 - Основные характеристики аппарата Theratron Equinox 100 [15]

Используемый радионуклид	Co-60
Максимальная активность	15 000 Ки
Диаметр источника	2.0 см
Вес радиационной головки	около 2000 кг
Расстояние источник-изоцентр	100 см
Диапазон поворота гантри	-360 – + 360 °
Максимальная мощность дозы в изоцентре	250 сГр/мин
Пределы вращения радиационной головки	±180°
Конструкция коллиматора	раздвижной сферический
Диапазон вращения коллиматора	±180°
Размеры поля на РИО	0 x 0 см – 43 x 43 см
Расстояние источник-диафрагма	45.0 см
Набор клиновидных фильтров	15°, 30°, 45°, 60°
Набор блоков для формирования полей	21 блок

Источник, используемый в Equinox для проведения лучевой терапии - кобальт-60 в герметичной капсуле. Единственным другим вариантом радиоактивного материала, который может использоваться в оборудовании, является обедненный уран в виде экранированного блока, помещаемого в свинцовый защитный корпус в головке установки. Пневматическая система

используется для управления блоком источника. Она служит для перемещения источника из полностью экранированного положения (BeamOff - Пучок выключен) в полностью открытое положение (BeamOn - Пучок включен) [14].

Для удобства доступа стандартные клиновидные фильтры и клиновидные фильтры с приводом установлены в поперечном направлении. Во время подготовки к лечению пациента всеми перемещениями установки можно управлять с пульта ручного управления в помещении для проведения лечения. Дистанционное управление платформой с панели управления вне помещения может. На дисплеи мониторинга Equinox, расположенные в помещении, выводятся установленные и реальные параметры установки, а также положение стола.

Пульт управления состоит из дисплея, клавиатуры, мыши и панели управления. Ввод и отображение требуемых параметров лечения на пульте управления осуществляется GUI (графическим интерфейсом пользователя). На монитор выводятся данные пациента, параметры пучка, первичное и вторичное время, системные сообщения. Панель управления позволяет осуществлять контроль за лечением и мониторинг. Она состоит из выключателя питания установки с ключом, кнопки аварийного останова, кнопочных средств управления и индикаторов, а также переключателя InhibitReset (Сброс блокировки) [15].

1.6.2 Устройство головки гамма-терапевтического аппарата

Радиационная головка (рисунок 9) состоит из отлитого из свинца и вольфрама защитного экрана, который обеспечивает выход излучения только в одном направлении через окно выхода. Когда облучение не производится, окно закрывается затвором.

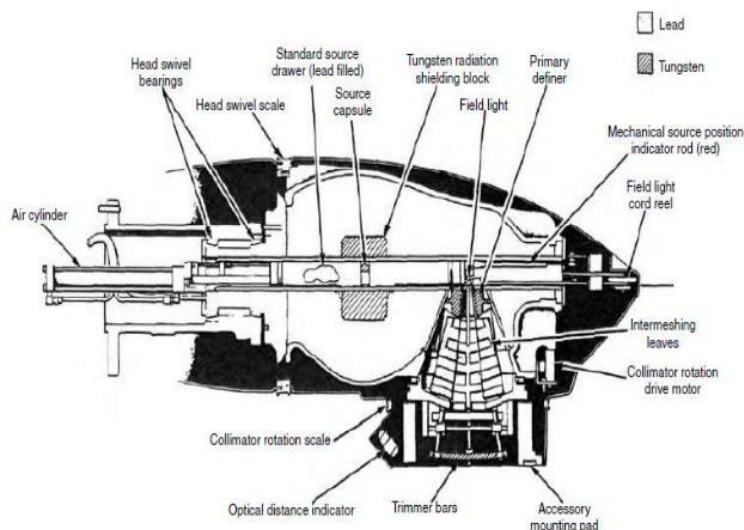


Рисунок 9. Схема головного блока гамма-терапевтического аппарата [16]

Головка также снабжена оптической системой подсветки поля, позволяющей имитировать поле облучения световым пучком во время установки размеров поля [17].

Источник излучения представляет собой герметичную капсулу из нержавеющей стали, в которой находится радиоактивный источник ^{60}Co диаметром 2 см с активностью 15 000 Ки. Капсула источника расположена на краю выдвижного отсека в резонаторе. Источник движется вдоль трубы между облучающей и полностью экранированной позициями пистолета воздушного цилиндра.

Головка имеет первичный нерегулируемый коллиматор, состоящий из вольфрама и регулируемый коллиматор, состоящий из восьми пар свинцовых лепестков прямоугольной формы, расположенных попарно параллельно симметрично относительно оси вращения.

1.6.3 Цилиндрическая ионизационная камера FC65-G

Ионизационная камера FC65-G (рисунок 10) – цилиндрическая ионизационная камера, предназначенная для абсолютной и относительной

дозиметрии фотонных и электронных пучков в радиотерапии. Измерения могут проводиться в воздухе, водных фантомах и твердотельных фантомах.



Рисунок 10. Ионизационная камера FC65-G [18]

Камера предназначена для энергетического диапазона фотонов и электронов в медицинских ускорителях. Также камера может быть использована для измерения дозы в рентгеновских лучах с энергией от 70 до 280 кэВ и для гамма-квантов цезия-137 и кобальта-60. Энергетический диапазон протонных пучков от 50 до 250 МэВ.

Характеристики:

- Водонепроницаемая, вентилируемая;
- Чувствительный объем: 0.65 см^3 ;
- Толщина стенки: 0.073 г/см^3 [18].

1.6.4 Клинический дозиметр DOSE-1

Дозиметр клинический Dose-1 (Рисунок 11) предназначен для измерений поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы в воде высокоэнергетических фотонных и электронных пучков, гамма – и рентгеновского излучений, а также амбиентного эквивалента дозы и мощности амбиентного эквивалента дозы фотонного излучения (МЭД). Дозиметр может применяться в лучевой терапии, а также для дозиметрии при диагностике в медицине и в целях радиационной защиты. Измерения могут проводиться в твердотельных и водных фантомах, а также в воздухе.



Рисунок 11. Клинический дозиметр DOSE-1 [19]

Конструктивно дозиметр состоит из электрометра и ионизационных камер. Измерение электрических величин и преобразование их в дозиметрические осуществляется с помощью электрометра. Связь между ионизационными камерами и электрометром осуществляется с помощью триаксиального кабеля. Основные характеристики электрометра:

- вывод на экран всех измеряемых величин, коэффициентов ионизационных камер и поправочных коэффициентов;
- одновременное измерение и вывод на экран значений дозы, мощности дозы, средней мощности дозы, заряда и тока;
- Большой высококонтрастный графический EL дисплей с широким углом обзора (160 град);
- сохраняет в памяти (библиотеках) до 40 наборов специальных данных о датчиках, а также о поправочных коэффициентах для ионизационных камер и контрольных радиоактивных источников;
- имеет встроенный источник самотестирования: тесты токовых утечек и поляризационного напряжения для обеспечения максимальной надежности как электрометра, так и датчика;
- использует источник питания широкого диапазона с автоматической адаптацией к напряжению сети;
- имеет возможность работы от альтернативного источника питания (аккумуляторы, батареи) [19].

1.6.5 Анализатор дозового поля Blue Phantom

Анализатор дозного поля Blue Phantom (рисунок 12) предназначен для целей клинической дозиметрии, основное назначение которой – обеспечить выполнение главной задачи лучевой терапии онкологических заболеваний, а именно подведение заданной дозы к выбранной врачом мишени (опухоли) с высокой точностью при минимальном поражении здоровых органов и тканей. С помощью анализатора дозного поля определяется пространственное распределение дозного поля в поглощающей среде – воде, близкой по своим характеристикам к тканям тела человека, при разных режимах работы облучательного аппарата. Полученные результаты используются затем в качестве исходных данных для планирования сеансов облучения пациентов. Анализатор дозового поля Blue Phantom и его комплектующие – средство измерения и анализа поля излучения медицинских линейных ускорителей, составная часть системы OmniPro-Асцент. Система состоит из трехмерного сервомеханизма (резервуар BluePhantom с механическими деталями), блока управления с двухканальным электрометром (центрального блока управления) и двух отдельных детекторов (камер ионизации) [20].



Рисунок 12. Анализатор дозового поля Blue Phantom [20]

Водный фантом – прямоугольный бак с водой, внутри которого находится подвижный механизм для трехмерного сканирования, т.е.

перемещения детектора излучения в пределах измеряемого объема в режимах непрерывного и пошагового сканирования.

Основные характеристики водного фантома:

- внешние габариты водного бака: 675 x 645 x 560 мм;
- диапазон сканирования: 478 x 478 x 410 мм;
- приблизительный объем: 200 л;
- вес (без воды): 45 кг;
- материал стенок: плексиглас;
- толщина стенок: 15 мм;
- точность определения местоположения: ± 0.1 мм.

Управление механизмом осуществляется специализированным блоком управления с двухканальным электрометром, через соединительный кабель управления. Также управление перемещениями камеры может осуществляться с ручного пульта управления. Регулировка уровня сканирующего механизма может производиться независимо от уровня фантома. Имеются индикаторы положений датчика по различным направлениям сканирования и индикатор уровня. Возможно осуществление сканирования в непрерывном и дискретном (пошаговом) режиме [21].

2 Практическая часть

В данной части работы рассматривается изучение *in-vitro* биологического эффекта лучевой терапии в присутствии доз-дополняющего агента цисплатина на пучке излучения гамма терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 с изотопом ^{60}Co с энергией фотонов 1.25 МэВ.

Анализ эффективности фотон-захватной лучевой терапии проводился двумя методами: экспериментальным путем и на основе моделирования.

На первом этапе было проведено моделирование головки аппарата Theratron Equinox в программе «Компьютерная лаборатория». Далее было проведено моделирование радиобиологического эксперимента по облучению клеток, содержащих цисплатин, и без его присутствия.

На втором этапе был проведен радиобиологический эксперимент по облучению культурных флаконов с клетками HeLa и флаконов, содержащих помимо клеток цисплатин в различной концентрации. На основе полученных данных была проведена оценка клональной выживаемости клеток и построены кривые выживаемости на основе линейно-квадратичной модели.

2.1 Создание математической модели головки аппарата Theratron Equinox в программе «Компьютерная лаборатория»

В первую очередь необходимо было провести измерение глубинного дозного распределения в воде от источника ^{60}Co с энергией 1.25 МэВ. Для этого на расстоянии 90 см от источника помещался анализатор дозного поля Blue Phantom. В сканирующей системе в водозащитном колпачке помещалась цилиндрическая ионизационная камера FC65-G, которая подсоединяется к универсальному дозиметру Dose-1. Во время работы гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 проводилось поэтапное сканирование водного фантома с шагом 1 мм. Сканирование осуществлялось снизу-вверх во

избежание появления воздушного мениска. В результате сканирования было получено дозовое распределение фотонного излучения в воде.

Следующим этапом было создание математической головки гамма-аппарата Theratron Equinox в программе «Компьютерная лаборатория» (режим FLUX). Предварительно, в той же программе был создан файл констант (режим CONST), который включал в себя все конструкционные материалы головки аппарата (свинец, железо, вольфрам, вакуум), а также воздух и вода, для дальнейшего моделирование эксперимента. Опираясь на техническую документацию и общие сведения о строении гамма-терапевтических аппаратов была создана сложная, многослойная модель (рисунок 13). Для проверки корректности работы модели было проведено моделирование эксперимента, т.е. к головке аппарата добавили слой воздуха таким образом, чтобы расстояние источник-поверхность составляло 100 см, а также был добавлен слой воды толщиной 30 см для имитации водного фантома.

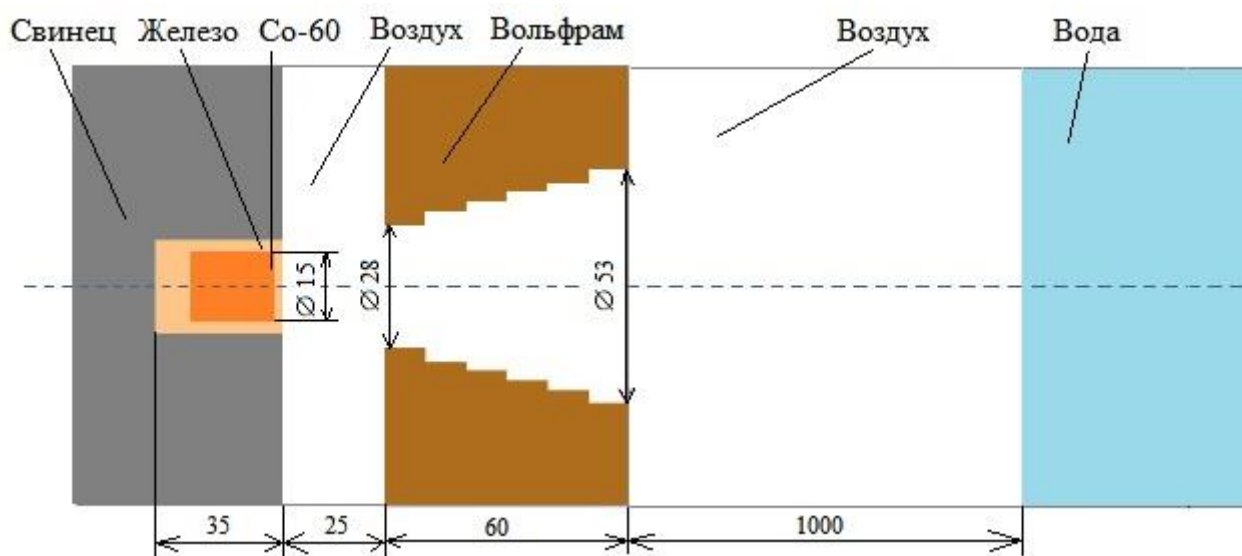


Рисунок 13. Схема модели головки гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox100

Из файла результатов моделирования представлены данные о дозовом распределении фотонного излучения в воде. Исходные данные были нормированы на 100%. Полученные в результате эксперимента и

моделирования данные о процентной глубинной дозе представлены на рисунке 14.

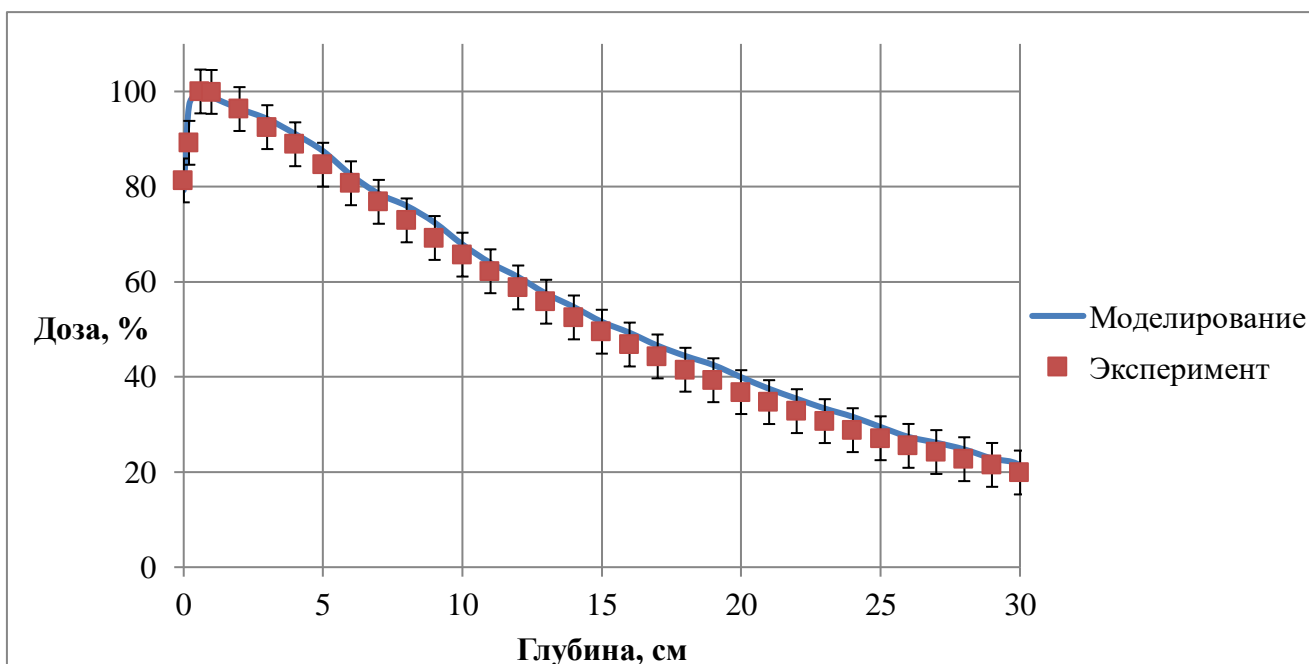


Рисунок 14. Глубинное распределение дозы в воде

Из полученных распределений видно, что дозовые распределения хорошо согласуются между собой. Измерение процентной глубинной дозы в эксперименте проводилось с погрешностью 2 %. Моделирование проводилось с погрешностью 1 %. Расходимость результатов моделирования и эксперимента составляет менее 5 %. Отсюда можно сделать вывод о том, что данная математическая модель головки гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 пригодна для дальнейшей работы и является достоверной с заданной точностью.

2.2 Моделирование радиобиологического эксперимента в программе «Компьютерная лаборатория»

Следующим этапом работы является моделирование экспериментов, прописанных в предыдущем разделе.

Прежде чем начать основное моделирование эксперимента в программе «Компьютерная лаборатория» в режиме «FLUX», были проведены некоторые подготовительные работы.

Для начала, в программе «Компьютерная лаборатория», в режиме «CONST» был создан файл констант. Данный файл учитывал состав и плотности материалов, используемых при моделировании. Данный файл включал в себя не только стандартный состав воздуха, воды и плексигласа (уже прописанные в программе), но и клеточный раствор цисплатина с разными плотностями и концентрациями препарата.

В ранее созданной модели головке аппарата Theratron был заменен слой воды толщиной 30 см (имитирующий водный фантом) на модель культурного флакона толщиной 5 см. Модель культурного флакона включает в себя 4 слоя: тканеэквивалентный пластик (ПММА) толщиной 1 см, воздушный зазор толщиной 2.5 см, вода (имитирующая клетки HeLa) или раствор цисплатина толщиной 0.5 см, тканеэквивалентный пластик толщиной 1 см. Полученная модель представлена на рисунке 15.

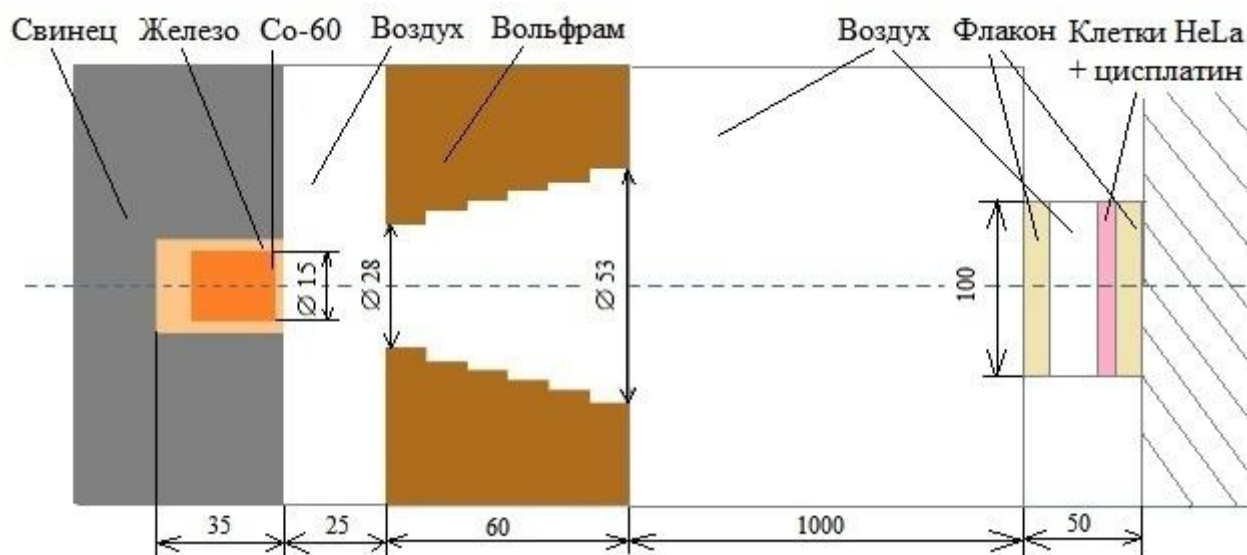


Рисунок 15. Модель радиобиологического эксперимента

Из файлов с результатами моделирования были получены значения энерговыделения в разных веществах. На основе полученных данных были проведены расчеты локального энерговыделения в культурных флаконах,

содержащих цисплатин. Рассчитанные отклонения от контрольной группы (облучение исключительно воды) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты сравнения моделирования эксперимента по облучению культурных флаконов с раствором цисплатина относительно энерговыделения в воде

Глубина, мм	Энергетический выигрыш для различных концентраций цисплатина, %			
	50% цисплатина	25% цисплатина	10% цисплатина	5% цисплатина
0	8 ± 1 %	9 ± 1 %	10 ± 1 %	8 ± 1 %
1	8 ± 1 %	9 ± 1 %	10 ± 1 %	8 ± 1 %
2	8 ± 1 %	10 ± 1 %	8 ± 1 %	10 ± 1 %
3	10 ± 1 %	9 ± 1 %	9 ± 1 %	10 ± 1 %
4	9 ± 1 %	8 ± 1 %	9 ± 1 %	10 ± 1 %
5	10 ± 1 %	8 ± 1 %	8 ± 1 %	9 ± 1 %

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что энерговыделение в присутствии цисплатина увеличивается, в среднем, на 8 - 10 %. При этом, концентрация цисплатина существенным образом не влияет на величину локального энерговыделения.

2.3 Подготовка к радиобиологическому эксперименту

Радиобиологический эксперимент осуществляется с облучением клеток HeLa в культурном флаконе из тканеэквивалентного материала. Клетки HeLa - это клетки рака шейки матки, которые применяются во множестве радиобиологических экспериментов. Они могут бесконечно делиться, переносить десятки лет в морозилке, могут быть поделены на части в разных

пропорциях. На своей поверхности они несут достаточно универсальный набор рецепторов, что позволяет использовать их для исследования действия различных цитокинов.

Клетки, находящиеся в физрастворе, помещаются в культурный флакон равномерным слоем толщиной 0.5 см. При этом сами клетки осаждаются таким образом, чтобы на дне флакона образовался клеточный монослой. В ходе радиобиологического эксперимента во флаконы также помещался цисплатин с концентрациями 50, 25, 10 и 5 %.

Подготовленные флаконы отправляют на КТ-сканирования. Полученные КТ-снимки загружают в планирующую систему XiO. В данной программе флаконы с клетками оконтуривают и проводят дозиметрическое планирование (рисунок 16). В качестве основного объема мишени (PTV) выступает физраствор с клетками HeLa. Планирование осуществляется таким образом, чтобы получить максимально равномерное дозовое распределение по объему флакона с разовой дозой 2, 4, 6 и 8 Гр .

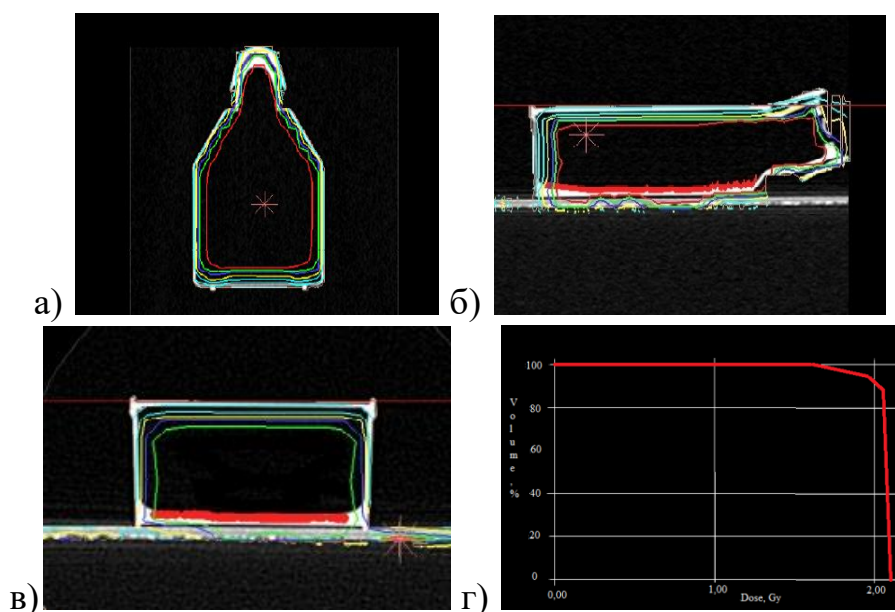


Рисунок 16. Планирование облучения в программе XiO, где а), б) и в) - распределение дозы в культурном флаконе в фронтальном, сагиттальном и аксиальном срезах соответственно (красные линии соответствуют 100%-ой изодозе, зеленые - 95%-ой изодозе, синий - 90 %-ой изодозе, желтый - 80%-ой изодозе); г) - гистограмма доза-объем

Из рисунка 16 видно, что доза распределяется равномерно по всему флакону. При этом 100% изодозы приходятся на монослой клеток HeLa, находящихся на дне флакона. Анализируя гистограмму доза-объем можно увидеть, что 90 % дозы покрывают 90 % объема мишени, что соответствует нормальному дозовому распределению, согласно рекомендациям, представленным в протоколе QUANTEC.

2.4 Описание радиобиологического эксперимента

На основе рассчитанных планов проводилось облучение культурных флаконов на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox 100 на расстоянии источник-поверхность 90 см полем $10 \times 10 \text{ см}^2$. Схема эксперимента по облучению клеток представлена на рисунке 17. На первом этапе проводилось облучение культурного флакона с клетками HeLa без присутствия в нем цисплатина. На втором этапе эксперимента в культурные флаконы вводился цисплатин, с различной концентрацией. Эти флаконы облучались в соответствии со схемой эксперимента. После чего все облученные флаконы отправлялись в лабораторию для анализа клональной выживаемости клеток.

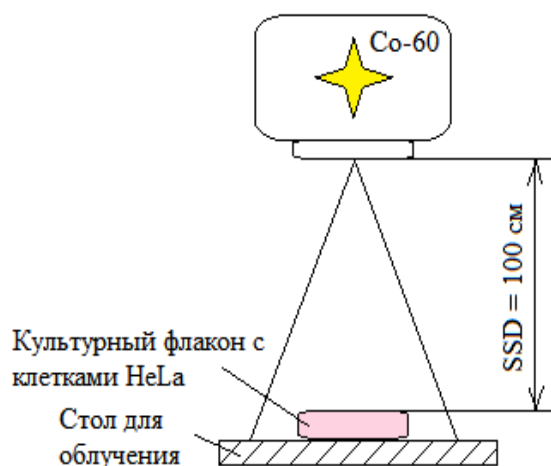


Рисунок 17. Схема эксперимента по облучению клеток HeLa

В лаборатории облученные клетки были высеяны в питательную среду для выявления клонообразующих способностей клеток. Спустя сутки был

проведен подсчет количества образовавшихся колоний в каждой группе клеток. Для определения коэффициента клональной выживаемости клеток было рассчитано отношение количества образовавшихся колоний к количеству колоний, образовавшихся в контрольной группе (клеток не подвергающихся облучению). Данный коэффициент был рассчитаны для каждой разовой дозы облучения. На основе этих данных по линейно-квадратичной модели были построены усредненные кривые выживаемости (рисунок 20) и получены эмпирические коэффициенты α и β (таблица 3). Уравнение, определяющее фракцию выживших после облучения, клеток имеет вид:

$$Sf = \exp(-\alpha D - \beta D^2), \quad (5)$$

где D – поглощенная доза; α – линейный параметр модели, характеризующий значимость летального поражения ДНК; β – квадратичный параметр, характеризующий сублетальные повреждения ДНК.

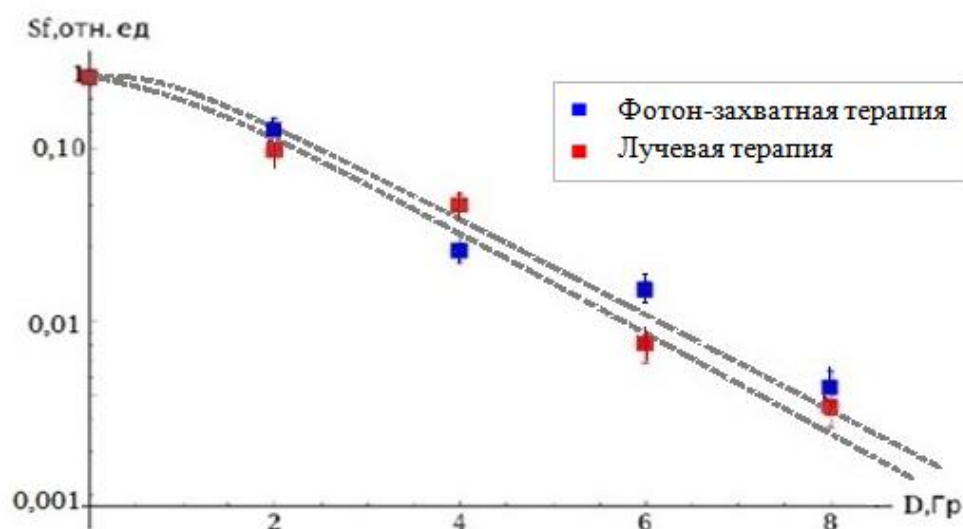


Рисунок 15. Усредненные графики клональной выживаемости клеток

Таблица 3 – Эмпирические коэффициенты для усредненных кривых выживаемости

Фотонная лучевая терапия	Фотон-захватная терапия
$\alpha = 0.40 \pm 0.07$	$\alpha = 0.46 \pm 0.06$
$\beta = 0.11 \pm 0.04$	$\beta = 0.12 \pm 0.08$

В данном радиобиологическом эксперименте проводился анализ клональной выживаемости клеток при лучевой и химиолучевой терапии. Анализируя полученные графики можно сделать вывод о том, что в области линейной компоненты (коэффициент α) и квадратичной компоненты (коэффициент β) графики обладают высоким уровнем сходимости и, с учетом указанной погрешности, практически идентичны. Это является свидетельством того, что наличие цисплатина в данном радиобиологическом эксперименте не влияет на количество двунитевых и однострунчатых разрывов ДНК, соответственно. При этом параметр α/β для лучевой и химиолучевой терапии практически идентичны.

Заключение

В ходе выпускной квалификационной работы было проведено моделирование головки гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox в программе «Компьютерная лаборатория». На основе полученной модели было проведено дополнительное моделирование радиобиологических экспериментов. В результате моделирования получили данные о величине локального энерговыделения.

Также были проведены радиобиологические эксперименты по облучению культурных флаконов с клетками HeLa на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox 100 с источником ^{60}Co и энергией 1.25 МэВ. Далее провели аналогичное облучение культурных флаконов с присутствием цисплатина в разных концентрациях. На основе полученных данных построили кривые выживаемости для лучевой и химиолучевой терапии.

3 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Достижение цели обеспечивается решением задач:

- оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований;
- определение возможных альтернатив проведения научных исследований, отвечающих современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения;
- планирование научно-исследовательских работ;
- определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования [22].

3.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Одной из главных проблем лучевой терапии является снижение дозы облучения, приходящейся на критические органы, но, при этом увеличение энерговыделения непосредственно в опухоли. В настоящее время ученые всего мира работают над решением этой проблемы. Наиболее перспективной из ныне существующих разработок является фотон-захватная терапия. В условиях облучения фотонами, благодаря введению в опухоль препаратов на основе

лекарственных средств с высоким атомным номером (от 53 и выше), в мишени происходит дополнительное энерговыделение за счет вторичного излучения.

В данной работе проводилось исследование возможности замены фотонной лучевой терапии на фотон-захватную лучевую терапию. Однако на данном этапе говорить о коммерческом потенциале данного исследования рано. В связи с этим анализ потенциальных потребителей результатов сделан не был. Применение этой методики может быть выгодно для любой онкологической клиники, имеющей в своем арсенале гамма-терапевтический аппарат. Данная методика подходит для лучевого лечения онкологических заболеваний практически любой внутренней локализации, будь то опухоль в легких, молочной железе, желудочно-кишечном тракте, женской и мужской половых системах. Приятным бонусом является и то, что за счет увеличения локального энерговыделения снижается время облучения одного пациента. Это в свою очередь, приведет к увеличению потока пациентов, что является экономически выгодным для конкретной клиники.

Одним из главных преимуществ фотон-захватной лучевой терапии является относительная дешевизна в сравнении с дистанционной лучевой терапией. Снижение стоимости обусловлено дешевизной используемого доз.дополняющего агента (цисплатина) и уменьшением времени работы гамма-терапевтического аппарата, т.е. снижением затрат на обслуживание и амортизацию оборудования.

3.2 Анализ конкурентных технических решений

Для проведения анализа конкурентоспособности разработки будет использоваться оценочная карта, приведенная в таблице 4. В качестве конкурирующей разработки примем фотонную лучевую терапию (К1). Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее

сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять единицу.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, \quad (6)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента; V_i – вес показателя (в долях единицы); B_i – балл i -го показателя.

Из данного анализа можно судить о явном преимуществе применения фотон-захватной лучевой терапии.

Таблица 4 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		B_{ϕ}	$B_{\kappa 1}$	K_{ϕ}	$K_{\kappa 1}$
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Точность доставки дозы	0.17	5	4	0.85	0.68
2. Уровень энерговыделения в опухоли	0.12	5	3	0.6	0.36
3. Дозовая нагрузка на здоровые ткани и органы	0.18	5	3	0.9	0.54
4. Простота реализации лучевого лечения	0.12	4	5	0.36	0.6
5. Безопасность	0.16	3	4	0.39	0.52
Экономические критерии оценки эффективности					
1. Конкурентоспособность продукта	0.08	5	4	0.55	0.44
2. Уровень проникновения на рынок	0.07	3	5	0.21	0.35
3. Цена	0.1	4	4	0.4	0.4
Итого:	1	-	-	4.32	3.89

Как показал анализ, применение методики фотон-захватной лучевой терапии более конкурентно способно, поскольку обладает более высокой

точностью доставки дозы и сниженной дозовой нагрузкой на критические органы и ткани.

3.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта.

SWOT-анализ заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Сильные стороны – это факторы, характеризующие конкурентоспособную сторону научно-исследовательского проекта. Сильные стороны свидетельствуют о том, что у проекта есть отличительное преимущество или особые ресурсы, являющиеся особенными с точки зрения конкуренции. Другими словами, сильные стороны – это ресурсы или возможности, которыми располагает руководство проекта и которые могут быть эффективно использованы для достижения поставленных целей.

Слабые стороны – это недостаток, упущение или ограниченность научно-исследовательского проекта, которые препятствуют достижению его целей. Это то, что плохо получается в рамках проекта или где он располагает недостаточными возможностями или ресурсами по сравнению с конкурентами.

Возможности включают в себя любую предпочтительную ситуацию в настоящем или будущем, возникающую в условиях окружающей среды проекта, например, тенденцию, изменение или предполагаемую потребность, которая поддерживает спрос на результаты проекта и позволяет руководству проекта улучшить свою конкурентную позицию.

Угроза представляет собой любую нежелательную ситуацию, тенденцию или изменение в условиях окружающей среды проекта, которые имеют разрушительный или угрожающий характер для его

конкурентоспособности в настоящем или будущем. В качестве угрозы может выступать барьер, ограничение или что-либо еще, что может повлечь за собой проблемы, разрушения, вред или ущерб, наносимый проекту.

В таблице 5 представлен SWOT-анализ в виде таблицы, так же показаны результаты пересечений сторон, возможностей и угроз.

Таблица 5 – SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <ul style="list-style-type: none"> – С1. Снижение дозовой нагрузки на критические органы; –С2. Локальное увеличение энерговыделения в опухоли. –С3. Сниженная стоимость сеанса лучевой терапии. –С4. Расширение границ применимости гамма-аппарата. 	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Сл1. Сложности при доставке цисплатина непосредственно в опухоль. – Сл2. Возможность возникновения аллергической реакции на компоненты препарата. –Сл3. Сложность оценки оказанного биологического эффекта на опухоль и нормальные ткани.
<p>Возможности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – В1. Возможности использования препарата для других фотонных источников излучения. – В2. Развитие ядерной медицины приведет к модернизации стандартных методик лечения. – В3.Создание новых способов доставки препарата в опухоль. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведение аналогичных экспериментов с использованием других источников излучения приведет к расширению рынка потребителей. 2. Снижение дозовых нагрузок на критические органы и локальное увеличение энерговыделения в опухоли приведет к снижению интереса к стандартным методикам лечения. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Открытие новых способов доставки препарата в опухоль приведет к повышению интереса к фотон-захватной терапии. 2. В рамках развития ядерной медицины появляется возможность проведение дополнительных исследований с целью снижения неопределенности получаемого биологического эффекта.

Продолжение таблицы 5

<p>Угрозы: – У1. Отсутствие коммерческого интереса к проекту. – У2. Не востребованность на рынке, в силу излишней консервативности потенциальных клиентов. – У3. Высокая конкуренция на рынке, в виде других источников излучения.</p>	<p>1. Повышение конкурентоспособности за счет снижения лучевой нагрузки на пациента. 2. Снижение стоимости сеанса лучевой терапии приведут к повышению конкурентоспособности на рынке данных товаров. 3. Снижение расходов на экспериментальные материалы за счет расширения границ применимости.</p>	<p>1. Дополнительное исследование энергетических областей приведет к повышению спроса на товар, даже со стороны приверженцев консервативных взглядов. 2. Написание статей и выступление на конференциях приведет к увеличению количества заинтересованных сторон и увеличению информированности о данной методике.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

На основе результатов проведенного анализа можно сделать вывод, что наиболее оптимальной стратегией выхода разработки на рынок является стратегия совместной предпринимательской деятельности. Интерес к методике фотон-захватной лучевой терапии можно увеличить за счет появления новых методик доставки препаратов в опухоль.

3.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения. Для этого заполним специальную форму (Таблица 6), содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта.

Таблица 6 – Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	3	3
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	3
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	3
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	1	2
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	3
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	4	4
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	4
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	4
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот.	3	3
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	5
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	5
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	46	54

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (7)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Полученные значения находятся в коридоре от 59 до 45. Это значит, что перспективность научного проекта выше среднего.

3.5 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При коммерциализации научно-технических разработок продавец преследует вполне определенную цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект. Это может быть получение средств для продолжения своих научных исследований и разработок, одноразовое получение финансовых

ресурсов для каких-либо целей или для накопления, обеспечение постоянного притока финансовых средств, а также их различные сочетания.

Выделяют следующие методы коммерциализации научных разработок.

1. Торговля патентными лицензиями, т.е. передача третьим лицам права использования объектов интеллектуальной собственности на лицензионной основе. При этом в патентном законодательстве выделяющие виды лицензий: исключительные (простые), исключительные, полные лицензии, сублицензии, опционы.

2. Передача ноу-хау, т.е. предоставление владельцем ноу-хау возможности его использовать другим лицом, осуществляемое путем раскрытия ноу-хау.

3. Инжиниринг как самостоятельный вид коммерческих операций предполагает предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, строительством и вводом объекта в эксплуатацию, с разработкой новых технологических процессов на предприятии заказчика, усовершенствованием имеющихся производственных процессов вплоть до внедрения изделия в производство и даже сбыта продукции.

4. Франчайзинг, т.е. передача или переуступка (на коммерческих условиях) разрешения продавать чьи-либо товары или оказывать услуги в некоторых областях.

5. Организация собственного предприятия.

6. Передача интеллектуальной собственности в уставной капитал предприятия.

7. Организация совместного предприятия, т.е. объединение двух и более лиц для организации предприятия.

8. Организация совместных предприятий, работающих по схеме «российское производство – зарубежное распространение».

Проанализировав перечисленные методы коммерциализации можно сделать вывод, что наиболее подходящими методиками являются торговля патентными лицензиями (в случае возможности получения патента на данную методику), либо передача ноу-хау в рамках обмена опытом в научном содружестве.

3.6 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес-потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

3.6.1 Цели и результат проекта

В данном разделе приведена о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Под заинтересованными сторонами проекта понимаются лица или организации, которые активно участвуют в проекте или интересы которых могут быть затронуты как положительно, так и отрицательно в ходе исполнения или в результате завершения проекта. Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Российские онкологические клиники и диспансеры	Новая инновационная методика лучевого лечения, простая в использовании и недорогая.
Российские онкологические исследовательские институты	Расширение возможностей фотонной лучевой терапии и базис для новых исследований в этой области.
Врачи-онкологи	Реализация лучевого лечения с меньшей дозой нагрузки на критические органы и структуры. Увеличение контроля над опухолью и, как следствие, уменьшение вероятности рецидива.
Онкологические больные пациенты	Снижение рисков возникновения поздних лучевых реакций организма. Уменьшение времени восстановления после лучевого лечения, за счет сниженной лучевой нагрузки.

В таблице 8 представлена информация о иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 8 – Цели и результат проекта

<p>Цели проекта:</p>	<p>Изучение биологического эффекта лучевой терапии в присутствии доз-дополняющего агента (цисплатина) на пучке излучения гамма-терапевтического аппарата Theratron Equinox 100 с изотопом Co-60 и энергией фотонов 1,25 МэВ</p>
<p>Ожидаемые результаты проекта:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличенное энерговыделение в облученных культурных флаконах с доз-дополняющим агентом, в сравнении со стандартным культурным флаконом. 2. Увеличение биологического эффекта по критерию ОБЭ. 3. Снижение времени облучения за сеанс.
<p>Критерии приемки результата проекта:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение энерговыделения на 15 %. 2. Выигрыш в биологическом эффекте не менее 20 %. 3. Снижение времени облучения за сеанс на 40 %.
<p>Требования к результату проекта:</p>	<p>Требование:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Проект должен быть завершен до 1 июня 2019 года. 2. Полученные результаты должны удовлетворять критериям приемки результата проекта. 3. Результаты научноисследования должны быть представлены на одной из всероссийских/областных конференций и иметь публикацию в одном из научных журналов. 4. В случае получения неудовлетворительных результатов необходимо провести дополнительные исследования с использованием других источников излучения.

3.6.2 Организационная структура проекта

На данном этапе работы необходимо было решить следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эта информация представлена в табличной форме (таблица 9).

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо- затраты, час.
Сухих Евгения Сергеевна. На- чальник отдела медицинской физики ОГАУЗ «ТООД»	Руководитель проекта	Отвечает за реализа- цию проекта в пределах заданных ограничений по ре- сурсам, координирует деятельность участников проекта.	126
Баулин Анатолий Анатолевич. Сотрудник отдела медицинской физики ОГАУЗ «ТООД»	Исполнитель проекта	Отвечает за помощь магистру в создании компьютерной мо- дели головки гамма- терапевтического аппарата. Проводит облучение клеток в культурном флаконе и помогает в обра- ботке полученных данных.	158

Продолжение таблицы 9

ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо- затраты, час.
Тхорик Оксана Владимировна, магистр НИ ТПУ	Исполнитель проекта	Написание обзора литературных источников и технической литературы. Построение компьютерной модели головки гамма-терапевтического аппарата. Проведение экспериментальных измерений и обработка полученных данных. Участие в облучении культурных флаконов и обработке данных по кривым выживаемости. Составление отчета по научно-исследовательской работе (написание магистерской диссертации).	564
ИТОГО:			848

3.6.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут

реализованных в рамках данного проекта. Ограничения проекта представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
1. Бюджет проекта	883 260 руб.
1.1. Источник финансирования	Государственное финансирование
2. Сроки проекта:	01.02.2019 – 01.06.2019 гг.
2.1. Дата утверждения плана управления проектом	11.02.2019 г.
2.2. Дата завершения проекта	01.06.2019 г.
3. Прочие ограничения и допущения	Предел допустимой эффективной дозы для персонала группы Б составляет не более 12.5 мЗв в год

3.7 Планирование ВКР

Выпускная квалификационная работа (ВКР) – это работа научного характера, связанная с научным поиском, проведением исследований с целью получения научных обобщений, изыскания принципов и путей создания (модернизации) продукции, она включают в себя:

1. фундаментальные исследования, выполняемые с целью расширения научных знаний, явлений и закономерностей их развития безотносительно к их конкретному практическому применению;
2. поисковые исследования, выполняемые с целью нахождения путей использования выявленных явлений и закономерностей в конкретной области науки и техники для создания принципиально новых изделий, материалов и технологий;
3. прикладные исследования, направленные на решение научных проблем, совершенствование методов с целью получения конкретных

результатов, используемых в опытно-конструкторских разработках при создании научно-технической.

3.7.1 Структура работ в рамках ВКР

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей. В данном разделе необходимо составить перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, провести распределение исполнителей по видам работ. Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведен в таблице 11.

Таблица 11– Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ работ	Содержание работ	Должность исполнителя
Разработка технического задания	1	Выбор направления исследования.	Руководитель
Выбор направления исследования	2	Составление и утверждение технического задания.	Руководитель Магистрант
	3	Календарное планирование.	Руководитель Магистрант

Продолжение таблицы 11

Основные этапы	№ работ	Содержание работ	Должность исполнителя
Теоретические и экспериментальные исследования	4	Обзор литературных источников и технической литературы.	Магистрант
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Экспериментальные измерения и обработка полученных данных.	Консультант Магистрант
	6	Построение модели гамма-терапевтического аппарата Teratron Equinox100.	Консультант Магистрант
Обобщение и оценка результатов	7	Сравнение результатов моделей и экспериментальных результатов.	Магистрант
	8	Облучение клеток в культурном флаконе и обработка полученных данных.	Руководитель Консультант Магистрант
Оформление отчёта по ВКР	9	Составление пояснительной записки.	Магистрант
	10	Подготовка к защите.	Руководитель Магистрант

3.7.2 Определение трудоемкости выполнения ВКР

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования. Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожi}$ используется следующая формула:

$$t_{ожi} = \frac{3t_{mini} + 2t_{maxi}}{5}, \quad (8)$$

где $t_{ожi}$ – ожидаемая трудоёмкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} – минимально возможная трудоёмкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

t_{maxi} – максимально возможная трудоёмкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i}, \quad (9)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб.дн.;

$t_{ожi}$ – ожидаемая трудоёмкость выполнения одной работы, чел.-дн.;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел. [22].

В ходе данной работы количество человек, выполняющих каждую из работ на каждом из этапов, равняется одному.

3.7.3 Разработка графика проведения ВКР

В ходе данной работы был построен ленточный график проведения ВКР в форме диаграмм Ганта. Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения календарного план-графика, длительность этапов в рабочих днях переводится в календарные дни и рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k, \quad (10)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения одной работы, (кален.дн.);

T_{pi} – продолжительность одной работы, (раб.дн.);

k – коэффициент календарности, предназначен для перевода рабочего времени в календарное.

Расчёт коэффициента календарности производится по следующей формуле:

$$k = \frac{T_{кг}}{T_{кг} - T_{вд} - T_{пд}}, \quad (11)$$

где, $T_{кг}$ – количество календарных дней в году ($T_{кг} = 365$ дн.);

$T_{вд}$ – количество выходных дней в году ($T_{вд} = 52$ дн.);

$T_{пд}$ – количество праздничных дней в году, ($T_{пд} = 14$ дн.).

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе T_{ki} округлены до целого числа.

$$k = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22$$

Все рассчитанные значения сведены в таблицу 12.

Таблица 12 – Временные показатели проведения ВКР

№ работы	Трудоёмкость работ			Исполнители	Длительность работ T_{pi} , дн.	Длительность работ T_{ki} , дн.
	t_{min} , чел-дни	t_{max} , чел-дни	$t_{ожi}$, чел-дни			
1	3	7	4.6	Руководитель	4.6	6
2	2	4	2.8	Руководитель Магистрант	1.4	2
3	2	4	2.8	Руководитель Магистрант	1.4	2
4	15	40	25	Магистрант	25	31
5	2	7	4	Консультант Магистрант	2	2
6	20	45	30	Консультант Магистрант	15	18
7	5	15	9	Магистрант	9	11
8	20	40	28	Руководитель Консультант Магистрант	9.3	11
9	21	35	26.6	Магистрант	26.6	32
10	5	14	8.6	Руководитель Магистрант	4.3	5
Итого:	95	211	141.4	-	21.0/26.3/94.0	26/29/115

На основе таблицы 12 строится календарный план-график. График строится для максимального по длительности исполнения работ в рамках ВКР на основе рисунка 19 с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования. При этом работы на графике выделены различными цветами в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

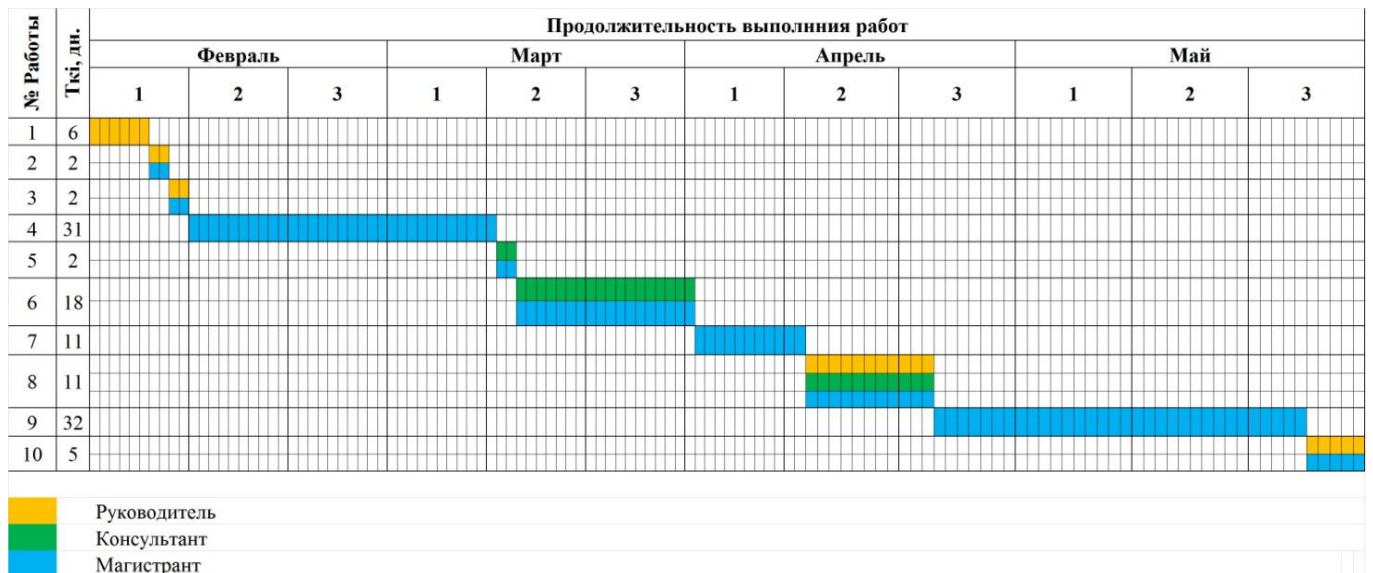


Рисунок 19 – Диаграмма Ганта

3.7.4 Расчет затрат на специальное оборудование для научных(экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме.

Для данной работы оборудование специально не покупалось, следовательно необходимо провести расчет амортизации использованного оборудования. Ежегодную сумму амортизационных отчислений рассчитывают следующим образом:

$$A = \frac{C_{перв} * N_a}{100}, \quad (12)$$

где A – ежегодная сумма амортизационных отчислений;

$C_{перв}$ – первоначальная стоимость объекта;

$N_a = \frac{100}{T_{сл}}$ – норма амортизационных отчислений, где $T_{сл}$ – срок службы.

Все расчеты по приобретению оборудования, имеющегося в организации, но используемого для исполнения данных экспериментов, сводятся в таблицу 13.

Таблица 13 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Общая стоимость оборудования, тыс.руб.	Срок службы, лет	Сумма амортизации, за время проекта, тыс. руб.
Гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 100	1	23 000	10	630
Цилиндрическая ионизационная камера FC65-G	1	800	8	22
Клинический дозиметр DOSE-1	1	900	6	25
Анализатор дозового поля Blue Phantom	1	6 000	10	50
Итого:		30 700	-	727

3.7.5 Основная заработная плата исполнителей

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (13)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} * T_p, \quad (14)$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m * M}{F_d}, \quad (15)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

- при отпуске в 24 раб.дня $M = 11.2$ месяца, 5-дневная неделя;
- при отпуске в 48 раб.дней $M = 10.4$ месяца, 6-дневная неделя;

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

Баланс рабочего времени представлен в таблице 14.

Таблица 14 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Консультант	Студент
Календарное число дней	365	365	365
Количество нерабочих дней			
-выходные дни	52	52	52
-праздничные дни	14	14	14
Потери рабочего времени			
-отпуск	48	48	48
-невыходы по болезни	–	–	–
Действительный годовой фонд рабочего времени	251	251	251

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} * (1 + k_{\text{пр}} + k_d) * k_p, \quad (16)$$

где $Z_{тс}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб. (оклад доцента, кандидата наук, составляет 33 663 руб);

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0.3 (т.е. 30% от $Z_{тс}$);

$k_{д}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0.2 – 0.5;

$k_{р}$ – районный коэффициент, равный 1.3 (для Томска).

Расчет основной заработной платы сводится в таблице 15.

Таблица 15 – Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Оклад, руб	$k_{пр}$	$k_{д}$	$k_{р}$	$Z_{м,руб}$	$Z_{дн, руб.}$	$T_{р,раб.дн.}$	$Z_{осн, руб.}$
Руководитель	33 663	-	-	1.3	43 762	1 813	21	38 073
Консультант	21 760				28 288	1 172	26.3	30 824
Магистр	12 664				16 463	410	94	38 540
Итого:								107 437

3.7.6 Дополнительная заработная плата

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

$$Z_{доп} = k_{доп} * Z_{осн} , \quad (17)$$

где $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты ($k_{доп} = 0,1$);

$Z_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 16 приведен расчёт основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 16 – Заработная плата исполнителей НИР

Заработная плата	Руководитель	Консультант	Магистр
Основная зарплата, руб/мес.	38 073	30 824	38 540
Дополнительная зарплата, руб	3 807	3 082	3 854
Итого:	41 880 руб	33 908 руб	42 394 руб

3.7.7 Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (18)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

На 2014 г. в соответствии с Федеральным закона от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27.1%.

Отчисления во внебюджетные фонды рекомендуется представлять в табличной форме (таблица 17).

Таблица 17– Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	41 880	4 188
Консультант	33 908	3 391
Студент	42 394	4 239
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0.271	
Итого: 35 230		

3.7.8 Накладные расходы

Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$C = C_{\text{эл}} * F_{\text{об}} * P, \quad (19)$$

где $C_{\text{эл}}$ – тариф на промышленную электроэнергию (5.8 руб. за 1 кВт·ч);

P – мощность оборудования, кВт;

$F_{\text{об}}$ – время использования оборудования, ч.

Рассчитанные затраты на электроэнергию приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Затраты на электроэнергию

Наименование	Время работ ы, ч	Мощность потребления электроэнергии, кВт	Цена за 1 кВт, руб.	Затраты на электроэнерг ию (З), руб.
1.Гамма- терапевтический аппарат Theratron Equinox 100	20	10	5.8	1 160
2.Цилиндрическая ионизационная камера FC65-G	10	0.004		0.23
3. Клинический дозиметр DOSE-1	10	0.004		0.23
4. ПЭВМ	470	0.5		1 363
Итого:				2 523

Помимо электроэнергии, необходимо было закупить 2 флакона по 20 мл ценой по 163 руб. каждый. С учетом этого итоговая стоимость расходных материалов составляет 2 849 руб.

3.7.9 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 19.

Таблица 19 – Расчет бюджета затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
1. Материальные затраты	326
2. Затраты на спецоборудование	727 000
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	107 437
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	10 744
5. Отчисления во внебюджетные фонды	35 230
6. Накладные расходы	2 523
Бюджет затрат НИОКР	883 260

3.8 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информация по данному разделу представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Реестр рисков

Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
Поломка излучающей установки	Невозможность проведения эксперимента по облучению клеток	3	5	Высок	Осуществление работ в соответствии с инструкцией	Неаккуратное обращение с облучающей установкой.
Поломка вспомогательного оборудования (камера, дозиметр)	Невозможность проведения эксперимента по получению дозовых кривых	3	4	Средн.	Использование оборудования в соответствии с технической документацией	Неаккуратное обращение с вспомогательным оборудованием
Несоответствие полученных данных ожидаемым результатам	Невыполнение поставленных целей проекта	3	4	Средн.	Более качественный анализ литературных источников	Ошибка в прогнозировании ожидаемых результатов
Несоответствие экспериментальных и смоделированных данных	Отсутствие возможности корректной обработки данных	2	4	Средн.	Учет поправок на физические взаимодействия излучения с веществом в процессе моделирования	Некорректное моделирование головки гамма-терапевтического аппарата
Отсутствие коммерческого интереса к методике	Потеря возможности внедрения методики на потребительский рынок	2	2	Низк.	Представление работы на конференциях	Отсутствие плана коммерческой реализации методики

3.9 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{фин}}^{\text{исп}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (20)$$

где $I_{\text{фин}}^{\text{исп}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Тогда, рассчитывая значение интегрального финансового показателя учтем, что Исп.1 – применение фотон-захватной лучевой терапии, Исп. 2 – применение фотонной лучевой терапии.

$$I_{\text{фин}}^{\text{Исп1}} = \frac{883\,260 - 291}{883\,260} = 0.99967$$

$$I_{\text{фин}}^{\text{Исп2}} = \frac{883\,260 - 326}{883\,260} = 0.99963$$

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum_{i=1}^n a_i * b_i, \quad (21)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в форме таблицы (таблица 21), где Исп.1 – применение фотон-захватной лучевой терапии, Исп.2 – применение фотонной лучевой терапии.

Таблица 21– Оценка характеристик исполнения проекта

Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Оценк а Исп. 1	Оценк а Исп.2
Критерии			
1. Время облучения	0.3	5	3
2. Удобство в эксплуатации	0.15	3	4
3. Стоимость внедрения	0.1	4	4
4. Энергосбережение	0.2	5	3
5. Безопасность	0.25	3	4
Итог:	1	-	-

$$I_{p-Исп.1} = 5 * 0,35 + 3 * 0,15 + 4 * 0,1 + 5 * 0,2 + 3 * 0,25 = 4,1$$

$$I_{p-Исп.2} = 3 * 0,35 + 4 * 0,15 + 4 * 0,1 + 3 * 0,2 + 4 * 0,25 = 3,5$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ($I_{испi}$) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{испi} = \frac{I_{p-испi}}{I_{финр}}, \quad (22)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта (таблица 22) и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта (\mathcal{E}_{cp}):

$$\mathcal{E}_{cp} = \frac{I_{исп1}}{I_{исп2}}, \quad (23)$$

Таблица 22 – Сравнительная эффективность разработки

Показатели	Исп. 1	Исп. 2
Интегральный финансовый показатель разработки	0.99967	0.99963
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4.1	3.5
Интегральный показатель эффективности	4.1	3.5
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1.2	0.9

Как видно из расчетов, применение методики фотон-захватной лучевой терапии является наиболее оптимальным и целесообразным решением.

4. Социальная ответственность

В современных условиях одним из основных направлений коренного улучшения всей профилактической работы по снижению производственного травматизма и профессиональной заболеваемости является повсеместное внедрение комплексной системы управления охраной труда, то есть путем объединения разрозненных мероприятий в единую систему целенаправленных действий на всех уровнях и стадиях производственного процесса.

Охрана труда – это система законодательных, социально-экономических, организационных, технологических, гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий и средств, обеспечивающих безопасность, сохранение здоровья и работоспособности человека в процессе труда [23].

Правила по охране труда и техники безопасности вводятся в целях предупреждения несчастных случаев, обеспечения безопасных условий труда работающих и являются обязательными для исполнения рабочими, руководящими, инженерно-техническими работниками.

Опасным производственным фактором, согласно [23], называется такой производственный фактор, воздействие которого в определенных условиях приводят к травме или другому внезапному, резкому ухудшению здоровья.

Вредным производственным фактором называется такой производственный фактор, воздействие которого на работающего, в определенных условиях, приводит к заболеванию или снижению трудоспособности.

4.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов

Производственные условия на рабочем месте характеризуются наличием опасных и вредных факторов, которые классифицируются по группам элементов: физические, химические, биологические, психофизиологические. В таблице 22 приведены основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы.

Таблица 22 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы

Наименование видов работ и параметров производственного процесса	ФАКТОРЫ ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
Работа с источниками ионизирующего излучения	Повышенный уровень ионизирующих излучений в рабочей зоне	–	СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПиН 2.6.1.1192-03 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований».
Работа на персональном компьютере	Шум, вибрация, электромагнитное	–	СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. «Гигиенические требования к ПЭВМ и организация работы».
	–	Электрический ток	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность.
	–	Пожарная безопасность	ГОСТ 12.1.004-91. ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования.

Производственные условия на рабочем месте характеризуются наличием опасных и вредных факторов, которые классифицируются по группам элементов: физические, химические, биологические, психофизиологические.

На инженера, работа которого связана источниками ионизирующего излучения и с моделированием на компьютере, воздействуют следующие факторы:

1. физические:

- температура и влажность воздуха;
- шум;
- статическое электричество;
- электромагнитное поле низкой частоты;
- освещённость;
- наличие излучения;

2. психофизиологические:

- физические перегрузки (статические, динамические);
- нервно-психические перегрузки (умственное перенапряжение, монотонность труда, эмоциональные перегрузки).

4.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПК и с источниками ИИ

4.2.1 Организационные мероприятия

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правила техники безопасности. Обучение персонала технике безопасности и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом.

Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому, присваивается соответствующая его знаниям и опыту работы квалификационная группа по технике безопасности и выдается специальное удостоверение.

Лица, обслуживающие электроустановки не должны иметь увечий и болезней, мешающих производственной работе. Состояние здоровья устанавливается медицинским освидетельствованием.

4.2.2 Технические мероприятия

Рациональная планировка рабочего места предусматривает четкий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще должно располагаться в зоне легкой досягаемости рабочего пространства, показанного на рисунке 20.

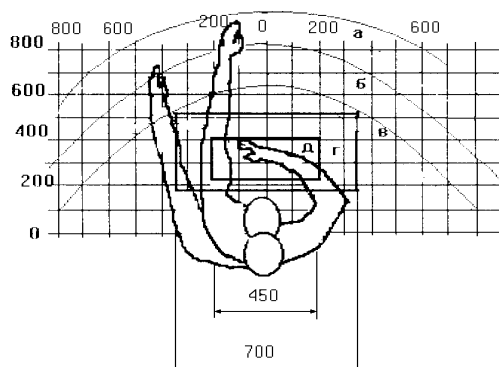


Рисунок 20 – Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости: а – зона максимальной досягаемости рук; б – зона досягаемости пальцев при вытянутой руке; в – зона легкой досягаемости ладони; г – оптимальное пространство для грубой ручной работы; д - оптимальное пространство для тонкой ручной работы [24]

Оптимальное размещение предметов труда и документации в зонах досягаемости рук: дисплей размещается в зоне а (в центре); клавиатура – в зоне г/д; системный блок размещается в зоне б (слева); принтер находится в зоне а (справа); документация – в зоне легкой досягаемости ладони – в (слева) – литература и документация, необходимая при работе; в выдвижных ящиках стола – литература, не используемая постоянно.

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования. Высота рабочей поверхности стола рекомендуется в пределах от 680 до 800 мм. Высота рабочей поверхности, на которую устанавливается клавиатура, должна быть 650 мм. Рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм. Должно иметься пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног - не менее 650 мм.

Рабочее кресло должно быть подъёмно-поворотным и регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а так же расстоянию спинки до переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420 - 550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглаблённым передним краем.

Монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии от 500 до 600 мм. Согласно нормам угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более 45 градусов к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять 30 градусов. Кроме того должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране. Должна предусматриваться возможность регулирования экрана:

- по высоте +3 см;
- по наклону от 10 до 20 градусов относительно вертикали;
- в левом и правом направлениях.

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии от 100 до 300 мм от края. Нормальным положением клавиатуры является её размещение на уровне локтя оператора с углом наклона к горизонтальной плоскости 15 градусов. Более удобно работать с клавишами, имеющими вогнутую поверхность, четырёхугольную форму с закруглёнными углами. Конструкция клавиши должна обеспечивать оператору ощущение щелчка. Цвет клавиш должен контрастировать с цветом панели.

При однообразной умственной работе, требующей значительного нервного напряжения и большого сосредоточения, рекомендуется выбирать неяркие, малоконтрастные цветочные оттенки, которые не рассеивают внимание (малонасыщенные оттенки холодного зеленого или голубого цветов). При работе, требующей интенсивной умственной или физической напряженности, рекомендуются оттенки тёплых тонов, которые возбуждают активность человека.

4.2.3 Условия безопасной работы

Основные параметры, характеризующие условия труда это: микроклимат, шум, вибрация, электромагнитное поле, излучение, освещённость.

Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные и допустимые значения характеристик микроклимата устанавливаются в соответствии со [23] и приведены в таблице 23

Таблица 23 – Оптимальные и допустимые параметры микроклимата

Период года	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный и переходный	от 23 до 25	от 40 до 60	0,1
Тёплый	от 23 до 25	40	0,1

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. В помещение должны подаваться следующие объёмы наружного воздуха: при объёме помещения до 20 м³ на человека – не менее 30 м³ в час на человека; при объёме помещения более 40 м³ на человека и отсутствии выделения вредных веществ допускается естественная вентиляция.

Система отопления должна обеспечивать достаточное, постоянное и равномерное нагревание воздуха. В помещениях с повышенными требованиями к чистоте воздуха должно использоваться водяное отопление. Параметры микроклимата в используемой лаборатории регулируются системой центрального отопления, и имеют следующие значения: влажность – 40%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с, температура летом – от 20 до 25 °С, зимой - от 13 до 15 °С. В лаборатории осуществляется естественная вентиляция. Воздух поступает и удаляется через щели, окна, двери. Основной недостаток такой вентиляции в том, что приточный воздух поступает в помещение без предварительной очистки и нагревания.

Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками

кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ.

Экран и системные блоки производят электромагнитное излучение. Основная его часть происходит от системного блока и видеокабеля. Напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг экрана по электрической составляющей должна быть не более:

- в диапазоне частот от 5 Гц до 2 кГц – 25В/м;
- в диапазоне частот от 2 кГц до 400 кГц – 2,5В/м.

Плотность магнитного потока должна быть не более:

- в диапазоне частот от 5 Гц до 2 кГц – 250нТл;
- в диапазоне частот от 2 кГц до 400 кГц – 25нТл.

При работе с компьютером источником ионизирующего излучения является дисплей. Однако последние достижения науки в области производства мониторов позволяют значительно снизить уровень излучения. Использование современных ЭЛТ-мониторов и ЖК-мониторов, соответствующих стандарту ТСО-2003, гарантирует минимальные значения напряженности электромагнитных полей вблизи экранов (менее 10 В/м в диапазоне частот от 5 Гц до 2 кГц и менее 1 В/м в диапазоне частот 2 – 400 кГц). Используемый для моделирования на ПК ЖК-монитор LG также соответствует стандарту ТСО-2003 [23].

Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ [23].

Утомляемость органов зрения может быть связана как с недостаточной освещенностью, так и с чрезмерной освещенностью, а также с неправильным направлением света.

4.3 Радиационная безопасность

Главная цель радиационной безопасности – охрана здоровья людей от вредного воздействия ионизирующего излучения путем соблюдения основных принципов и норм радиационной безопасности.

Главным документом по радиационной безопасности при организации работ с источниками ионизирующих излучений является «Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений».

4.3.1 Основы радиационной безопасности

Для обеспечения безопасности существуют допустимые уровни доз, которые может получить человек. Уровни разделяются в соответствии с категорией по нормам радиационной безопасности.

Персонал (группа А) – лица, работающие с техногенными источниками, ионизирующими излучением, или находящиеся по условиям работы в сфере их воздействия (группа Б). Население – все лица, включая персонал вне работы. Основные пределы доз приведены в таблице 25 [25].

Таблица 25 – Пределы допустимых доз

Нормируемые величины	Пределы доз	
	Персонал (группа А)	Население
Эффективная доза	20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год	1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв в год
Эквивалентная доза за год: в хрусталике в коже в кистях и стопах	150мЗв 500мЗв 500мЗв	15мЗв 50мЗв 50мЗв

Пределы доз и допустимые уровни для персонала группы Б равны 1/4 от группы А.

Значения проектной мощности эквивалентной дозы для стандартной продолжительности пребывания в помещениях и на территориях персонала и населения приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Мощность эквивалентной дозы используемой при проектировании защиты

Категория облучаемых лиц	Назначение помещения	Продолжительность облучения, ч/год	Проектируемая мощность дозы, мкЗв/ч	
Персонал	Гр.А	Постоянное пребывание	700	6,0
		Временное пребывание	850	12
	Гр.Б	Помещение организации и территория СЗЗ, где находится персонал гр.Б	2000	1,2
Население	Любое другое помещение и территория	8800	0,06	

Студент, во время выполнения работ с источниками ионизирующего излучения относится к персоналу группы Б.

4.3.2 Работа с закрытыми источниками ионизирующего излучения

В данной работе проводились эксперименты с закрытым источником ИИ: ^{60}Co . Закрытыми называются любые источники ионизирующего излучения, устройство которых, при нормальной эксплуатации, исключает поступление содержащихся в них радиоактивных веществ в окружающую среду в условиях их применения и износа, на которые они рассчитаны [26].

Основные требования для обеспечения радиационной безопасности при работе с закрытыми источниками – это сооружение соответствующей защиты от излучения для снижения мощности дозы на рабочих местах и в соседних помещениях до допустимой мощности дозы (ДМД) (см. таблицу 26). В нерабочем положении закрытый источник излучения должен находиться в защитных устройствах (герметичная капсула), а установка, генерирующие ионизирующее излучение, должны быть обесточены. Устройство, в которое помещен закрытый радионуклидный источник, должно быть устойчивым к механическим, химическим, температурным и другим воздействиям, иметь знак радиационной опасности. Не допускается использование закрытых радионуклидных источников в случае нарушения их герметичности, а также по истечении установленного срока эксплуатации.

Для извлечения закрытого радионуклидного источника из контейнера следует пользоваться дистанционным инструментом или специальными приспособлениями. При работе с закрытым радионуклидным источником, извлеченным из защитного контейнера, должны применяться защитные экраны и манипуляторы, а при работе с источником, создающим мощность эквивалентной дозы более 2 мЗв/ч на расстоянии 1 м – специальные защитные устройства с дистанционным управлением. Рабочая часть стационарных

аппаратов и установок с неограниченным по направлению пучком излучения должна размещаться в отдельном помещении (преимущественно в отдельном здании или отдельном крыле здания); материал и толщина стен, пола, потолка этого помещения при любых положениях источника и направлении пучка излучения должны обеспечивать ослабление ионизирующего излучения в смежных помещениях и на территории организации до допустимых значений. Пульт управления таким аппаратом (установкой) должен размещаться в отдельном от источника излучения помещении. Входная дверь в помещение, где находится аппарат, должна блокироваться с механизмом перемещения источника излучения или с включением высокого (ускоряющего) напряжения так, чтобы исключить возможность случайного облучения персонала.

При использовании приборов с закрытыми радионуклидными источниками и устройств, генерирующих ионизирующее излучение, вне помещений или в общих производственных помещениях, должен быть исключен доступ посторонних лиц к источникам излучения и обеспечена их сохранность. В целях обеспечения радиационной безопасности персонала и населения следует:

- направлять ионизирующее излучение в сторону земли или туда, где отсутствуют люди;
- удалять источники излучения от обслуживающего персонала и других лиц на возможно большее расстояние;
- ограничивать время пребывания людей вблизи источников излучения;
- вывешивать знак радиационной опасности и предупредительные плакаты, которые должны быть отчетливо видны с расстояния не менее 3 м [26].

До начала работы с источниками излучения персонал обязан провести проверку исправности оборудования. При обнаружении неисправности необходимо приостановить работу, провести ревизию и ремонт оборудования.

Для обеспечения радиационной безопасности персонал регулярно проводит радиационный контроль. Радиационный контроль включает:

- контроль мощности дозы излучения на рабочих местах персонала, в помещениях и на территории, смежных с процедурной рентгеновского кабинета;
- контроль технического состояния и защитной эффективности передвижных и индивидуальных средств радиационной защиты;
- индивидуальный дозиметрический контроль персонала группы А. Проводится постоянно с регистрацией результатов измерений один раз в квартал;
- индивидуальный дозиметрический контроль лиц, периодически участвующих в проведении специальных радиологических исследований проводится так же, как и для персонала группы А; оценку доз облучения данного контингента допускается осуществлять расчетным методом;
- контроль дозовых нагрузок пациентов. Проводится при каждом рентгенологическом исследовании.

Персонал осуществляющий работу с источниками ионизирующего излучения не допускается к работе без средств индивидуального дозиметрического контроля.

4.4 Электробезопасность

В зависимости от условий в помещении опасность поражения человека электрическим током увеличивается или уменьшается. Не следует работать с ЭВМ и другими электрическими установками в условиях повышенной влажности (относительная влажность воздуха длительно превышает 75%), высокой температуры (более 35 °С), наличии токопроводящей пыли, токопроводящих полов и возможности одновременного прикосновения к

имеющим соединение с землёй металлическим элементом и металлическим корпусом электрооборудования. Оператор ПК работает с различными электроприборами. Существует опасность электропоражения в следующих случаях:

- при непосредственном прикосновении к токоведущим частям во время ремонта оборудования;
- при прикосновении к нетоковедущим частям, оказавшимся под напряжением (в случае нарушения изоляции токоведущих частей оборудования);
- при прикосновении к полом, стенам, оказавшимся под напряжением;
- при коротком замыкании в высоковольтных блоках: блоке питания и блоке дисплейной развёртки.

Электрический ток, проходя через тело человека, оказывает тепловое, химическое и биологическое воздействие.

Тепловое (термическое) действие проявляется в виде ожогов участка кожи, перегрева различных органов, а также возникающих в результате перегрева разрывов кровеносных сосудов и нервных волокон.

Химическое (электролитическое) действие ведет к электролизу крови и других содержащихся в организме человека растворов, что приводит к изменению их физико-химических составов, а значит, и к нарушению нормального функционирования организма.

Биологическое действие проявляется в опасном возбуждении живых клеток и тканей организма, в результате чего они могут погибнуть.

Опасное и вредное воздействие на людей электрического тока проявляется в виде электрических ударов и электротравм.

Электрическим ударом называется такое действие электрического тока на организм человека, в результате которого мышцы тела (например, рук, ног и т.д.) начинают судорожно сокращаться.

В зависимости от величины электрического тока и времени его воздействия, человек может находиться в сознании или без сознания, но при этом обеспечивается нормальная работа сердца и дыхания. В более тяжелых случаях потеря сознания сопровождается нарушением работы сердечно-сосудистой системы человека и ведет даже к смертельному исходу. В результате электрического удара возможен паралич важнейших органов тела человека (сердца, легких, мозга и т.д.).

Электрической травмой называется такое действие электрического тока на организм человека, при котором повреждаются ткани и внутренние органы человека (кожа, мышцы, кости и т.п.).

Особую опасность представляют электротравмы в виде ожогов в месте контакта тела человека с токоведущими частями электроустановок или ожоги электрической дугой, в том числе металлизация кожи (металлизация кожи - это проникновение в верхние слои кожи мельчайших частичек металла при горении дуги). А также различные механические повреждения (ушибы, ранения, переломы), возникающие из-за резких произвольных движений человека при воздействии на него электрического тока. (Возможны вторичные последствия, вызванные падением с высоты, произвольными ударами).

В результате тяжелых форм электрического удара и электротравм, человек может оказаться в состоянии клинической смерти – у него прекращается дыхание и кровообращение. При отсутствии медицинской помощи клиническая смерть может перейти в смерть биологическую. Однако в ряде случаев при правильной медицинской помощи (искусственном дыхании и массаже сердца) можно добиться оживления пострадавшего.

Мероприятия по обеспечению электробезопасности электроустановок: отключение напряжения с токоведущих частей, на которых или вблизи которых будет проводиться работа, и принятие мер по обеспечению невозможности подачи напряжения к месту работы; вывешивание плакатов, указывающих место работы; заземление корпусов всех установок через нулевой провод; покрытие металлических поверхностей инструментов надежной изоляцией;

недоступность токоведущих частей аппаратуры (заключение в корпуса электропоражающих элементов, заключение в корпус токоведущих частей).

4.5 Пожарная безопасность

Согласно [27], в зависимости от характеристики используемых в производстве веществ и их количества, по пожарной и взрывной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В, Г, Д. Так как помещение по степени пожаровзрывоопасности относится к категории В, т.е. к помещениям с твердыми сгорающими веществами, необходимо предусмотреть ряд профилактических мероприятий.

Возможные причины возгорания:

- неисправность токоведущих частей установок;
- работа с открытой электроаппаратурой;
- короткие замыкания в блоке питания;
- несоблюдение правил пожарной безопасности;
- наличие горючих компонентов: документы, двери, столы, изоляция кабелей и т.п.

Мероприятия по пожарной профилактике разделяются на:

- организационные;
- технические;
- эксплуатационные;
- режимные.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, правильное содержание зданий и территорий, противопожарный инструктаж рабочих и служащих, обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности, издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации.

К техническим мероприятиям относятся: соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и

оборудования, отопления, вентиляции, освещения, правильное размещение оборудования.

К режимным мероприятиям относятся, установление правил организации работ, и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара от коротких замыканий, перегрузок и т. д. необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- исключение образования горючей среды (герметизация оборудования, контроль воздушной среды, рабочая и аварийная вентиляция);
- применение при строительстве и отделке зданий негорюемых или трудно сгораемых материалов;
- правильная эксплуатация оборудования (правильное включение оборудования в сеть электрического питания, контроль нагрева оборудования);
- правильное содержание зданий и территорий (исключение образования источника воспламенения - предупреждение самовозгорания веществ, ограничение огневых работ);
- обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности;
- издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации;
- соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения;
- правильное размещение оборудования;
- своевременный профилактический осмотр, ремонт и испытание оборудования.

При возникновении аварийной ситуации необходимо:

1. Сообщить руководству (дежурному).
2. Позвонить в соответствующую аварийную службу или МЧС – тел.112.
3. Принять меры по ликвидации аварии в соответствии с инструкцией.

Выводы

1. На основе полученных в результате моделирования данных можно сделать вывод о том, что величина локального энерговыделения в присутствии цисплатина увеличивается, в среднем, на 8 - 10 %. Также стоит отметить, что величина локального энерговыделения практически не зависит от концентрации цисплатина в опухолевых клетках.

2. Полученные в результате радиобиологического эксперимента кривые выживаемости для лучевой и химиолучевой терапии отличаются друг от друга незначительно. Из чего можно сделать вывод о том, что число однонитевых и двунитевых разрывов молекул ДНК при химиолучевой терапии примерно такое же, как и при лучевой терапии.

3. Рассчитанные эмпирические коэффициенты α и β для усредненных кривых выживаемости, с заданной погрешностью практически не отличаются друг от друга. Коэффициенты α и β для лучевой и химиолучевой терапии, с заданной погрешностью, можно считать неизменным..

4. Анализируя данные, полученные в результате моделирования и радиобиологического эксперимента можно сделать вывод о том, что эффект от фотон-захватной терапии на пучке ^{60}Co с энергией 1,25 МэВ носит исключительно аддитивный характер. При этом, наличие дополнительного энерговыделения при химиолучевой терапии не оказывает ожидаемого радиобиологического эффекта, который наблюдается в аналогичных экспериментах с использованием рентгеновских источников излучения.

Список публикаций студента

1. Исследование *in-vitro* «фотон-захватной» лучевой терапии на пучке Co-60 гамма-терапевтического аппарата // XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, г. Томск, 23 апреля 2019 г.

Список используемой литературы

1. И.Н. Шейно, П.В. Ижевский, А.А. Липенголец. Основание фотон-захватной терапии злокачественных новообразований // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - №4
2. В.И.Беспалов. Лекции по радиационной защите. - 4-е, расширенное изд. - Томск: издательство Томского политехнического университета, 2012. - 508 с.
3. Физические основы лучевой терапии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vmede.org/Onkilogiya_trufanov_2010
4. Paganetti H. Proton therapy physics: Учебник. – Boston: CRC-press, 2012. – 651 с.
5. Джойнер М.С., О.Дж. ван дер Когель Основы клинической радиобиологии; пер.сангл. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. – 600 с.
6. Larry Bodgi, Aurélien Canet, Laurent Pujol-Menjouet, Annick Lesne, Jean-Marc Victor, Nicolas Foray Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review // Journal of Theoretical Biology. - 2016. - №394. - с. 93-101.
7. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапий . - 1 изд. - Москва: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2011. - 500 с.
8. Радиобиологические принципы лучевой терапии опухолей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://studopedia.ru/3_56755_radiobiologicheskie-printsipi-luchevoy-terapii-opuholey.html
9. ICRU, —Radiation dosimetry: electron beams with energy between 1 and 50 MeV, Report No. 35, Maryland, USA, 1988
10. И.Н. Шейно, П.В. Ижевский, А.А. Липенголец. Основание фотон-захватной терапии злокачественных новообразований // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - №4

11. Общая онкология: учеб. пособие / К.Н. Угляница, Н.Г. Луд, Н.К. Угляница. – Гродно: ГрГМУ, 2007. – 818 с.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
13. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_512.htm
14. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1080.htm
15. Руководство пользователя Theratron Equinox. - IN/OM2068(RUS) - Канада: 2008. - С. 159.
16. Podgorsak E.B. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. - Printed by the IAEA in Austria, 2005. - 657 с.
17. Технический паспорт Theratron Equinox 100. - 94 4450 изд. - С. 19.
18. User's Guide - FC65-G Ionization Chamber. – Schwazenbruck, Germany: IBA Dosimetry GmbH, 2013.
19. Руководство по эксплуатации: «Клинический дозиметр Dose 1, S/N 13106». – Томск: Формуляр, 2014. - 3 с.
20. Руководство пользователя на анализатор дозного поля Blue Phantom . - Шварценбрук, Германия : IBA Dosimetry GmbH Bahnhofstrasse , 2010. - С. 194.
21. Технический паспорт Анализатор дозного поля Blue Phantom с принадлежностями. - 94 4450 изд. - С. 11.
22. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение: учебно-методическое пособие / И.Г. Видяев, Г.Н. Серикова, Н.А. Гаврикова, Н.В. Шаповалова, Л.Р. Тухватулина З.В. Криницына; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014. – 36 с.
23. Федеральный закон «Об основах охраны труда» от 17.07.1999 г. № 181-ФЗ.

24. ГОСТ 12.0.002-80. Система стандартов безопасности труда. Термины и определения.

25. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. - М.: Энергоатомиздат, 1995-496 с.

26. СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. - 83 с.

27. НПБ 105-95. Определение категорий помещений и зданий по взрывопожарной и пожарной опасности. 31 окт. 1995 г.

Приложение А

INVESTIGATION OF INVITRO "PHOTON-ENFORCEMENT" RADIATION THERAPY ON A BEAM OF THE CO-60 GAMMA- THERAPEUTIC EQUIPMENT

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Тхорик Оксана Владимировна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения ядерно-топливного цикла	Сухих Евгения Сергеевна	к. ф.-м. н.		

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Преподаватель	Шайкина Ольга Игоревна			

Contents

Introduction	105
1. Description of the planning system XiO	107
2. Description of the program "PCLab"	109
2.1 Constant calculation mode (CONST).....	109
2.2 FLUX mode.....	110
3. Description of the program "Wolfram Mathematica"	111
References.....	113

Introduction

In developed countries, including Russia, cancer is in second place in mortality and is the main factor in mortality between 45 and 65 years. Currently, there are many methods for the treatment of cancer, the main ones are chemotherapy, tumor resection and radiation therapy.

Methods of radiation treatment of malignant tumors remain the main tool of modern oncologists. The main methods of treatment of cancer patients in Tomsk and the Tomsk region are 3D conformal radiation therapy and radiation therapy with intensity modulation. However, most clinics still have gamma-therapeutic devices, which can only be used for conventional irradiation with 2D planning techniques. At the same time, one of the main problems of this method of treatment and radiation therapy in general is to reduce the dose of radiation pertaining to critical organs, but, at the same time, to increase the energy release directly into the tumor. Currently, scientists around the world are working to solve this problem. The most promising of the current developments are neutron-capture therapy and "photon-capture" therapy.

The term "photon-capture therapy" (PCT) was proposed by Khokhlov V.F. [1], by analogy with the processes occurring during neutron capture therapy. The physical principle of PCT is based on an increase in local energy release in biological tissue, with the presence of special preparations containing "heavy" elements (with a large atomic number Z) in it, when irradiated with photons. As a result of the interaction of photon radiation with "heavy" elements, the number of secondary particles increases. Due to this, the dose load on the tumor increases significantly. The advantages of photon-capture therapy, in comparison with traditional methods of radiation therapy, include the fact that the application of the required therapeutic dose to a biological target (tumor) is carried out by creating a certain concentration of the drug, and not by targeting and focusing the radiation beam.

An important element of radiation therapy is dosimetry planning. In the case of PCT, calculation methods for estimating the formation of a radiation dose field in

biological tissue are determined by a quantitative description of two processes: the propagation dynamics of the introduced drug in biological tissue and the formation of a radiation field and subsequent energy release in the tissue, taking into account changes in the drug concentration [1].

The aim of this work was to study the *in-vitro* biological effect of radiation therapy in the presence of a dose-supplementing agent on a radiation beam of a gamma-therapeutic device Theratron Equinox 100 with a Co-60 isotope with a photon energy of 1,25 MeV.

In this part we consider the main auxiliary systems and programs that were used during the research work.

1 Description of the planning system XiO

XiO radiotherapy planning system is designed to create radiotherapy plans for patients with oncological diseases, who are prescribed remote radiation therapy. The system allows calculation and presentation (on the screen or in the form of a printout) the values of the distribution of the radiation dose inside the patient's body for the specified parameters of the radiotherapy plan (in two-dimensional or three-dimensional mode).

The plans created with the help of a planning system can't replace a professional clinical evaluation. Before using therapy plans, patient information and source data in the course of radiation therapy, it is necessary to confirm their correctness.

The therapy plan is the main component of the planned course of radiation therapy for the patient. It is a collection of data files on the basis of which the radiation dose is calculated.

The radiotherapy plan defines the order of application of radiation sources and includes the following parameters:

- information about the patient;
- information on radiation sources (radiation beams used during remote radiation therapy, or groups of sources used during brachytherapy);
- information on the procedure for irradiating the patient.

The XiO system preserves the personal and anatomical data of each patient for whom a radiotherapy plan is being created. All stored data are assigned a unique patient identifier that is specified by the user. The radiation therapy plan can be two-dimensional or three-dimensional (2D or 3D), depending on the nature of the study. The planning mode determines how the plan looks on the screen, adjusts the plan parameters and calculates the radiation dose. The area of calculation is the area within the anatomical structure for which the radiation dose is calculated. The dose is calculated taking into account the points established only within the area and on its border. Outside the calculation area, the dose value is zero.

Areas of tissue of non-uniform density are related to the area of calculation and can be taken into account or not taken into account when calculating the dose.

If the dose is calculated without taking into account the heterogeneity of the tissue, the entire volume structure within the patient's body is perceived as water with uniform density. The relative electron density of anatomical structures and tumors is not taken into account [2].

Figure 1 shows the interface of the program and an example of a dosimetry plan created in the planning system of the CSR.

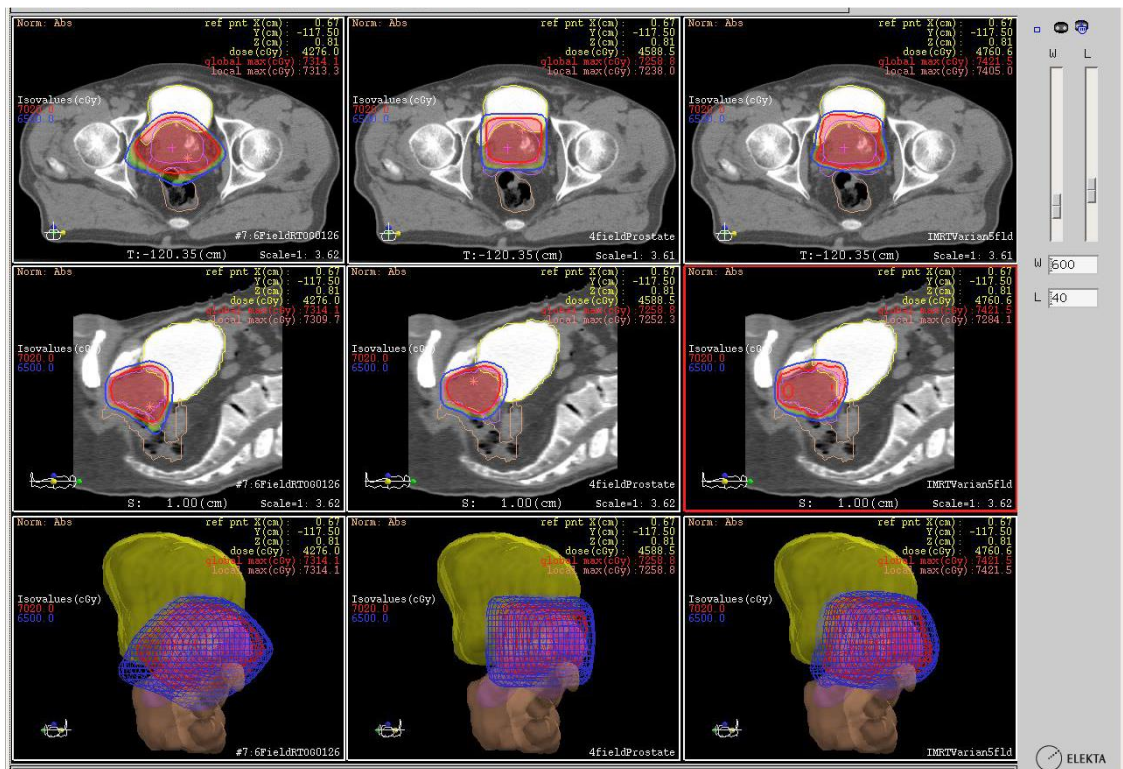


Figure 1. Program interface XiO [3]

2 Description of the program "PCLab"

The PCLab program is designed for Monte-Carlo simulation of the propagation of electrons, positrons, photons and protons in substances, visualization of these processes on the screen and obtaining measurement results (for example, albedo, transmittance of particles, energy and angular distributions of particles, distributed particles). energy in the substance, the dose for the protective, etc.).

The main tasks that can be accomplished with the KL are the following:

- show visually the physical processes that are detected when ionizing radiation enters the substance;
- supplement a real physical experiment (for example, laboratory work) with more diverse source data;
- provide the opportunity to conduct experiments for a number of tasks in which there is no need for laboratory equipment [2].

2.1 Constant calculation mode (CONST)

Calculation of the interaction cross sections and distribution functions necessary for modeling the trajectories of electrons, positrons, photons, protons and muons by the Monte Carlo method. The calculation of constants is possible for simple and complex substances in the energy range: $10^{-2} - 10^6$ MeV – for electrons and positrons, $10^{-2} - 10^3$ MeV – for protons, $10^{-3} - 10^6$ MeV – for photons, $1 - 10^6$ MeV – for muons. In addition to the binary results file, which can be used in the PCLab program itself, the calculation results in the form of tables with dimensions are placed in a text file. The CONST mode allows you to quickly calculate the interaction cross sections for all elements with $Z = 1 - 100$ and any complex substances, instead of looking for them in reference books [4].

2.2 FLUX mode

Monte-Carlo calculation of flux integral and differential characteristics of electrons, positrons, photons, protons inside a homogeneous and heterogeneous absorber. It is possible to account for the external electric and magnetic fields. Calculations can be carried out for any simple and complex substances (Fig. 2), and the sections and distributions necessary for the calculation are prepared in CONST mode.

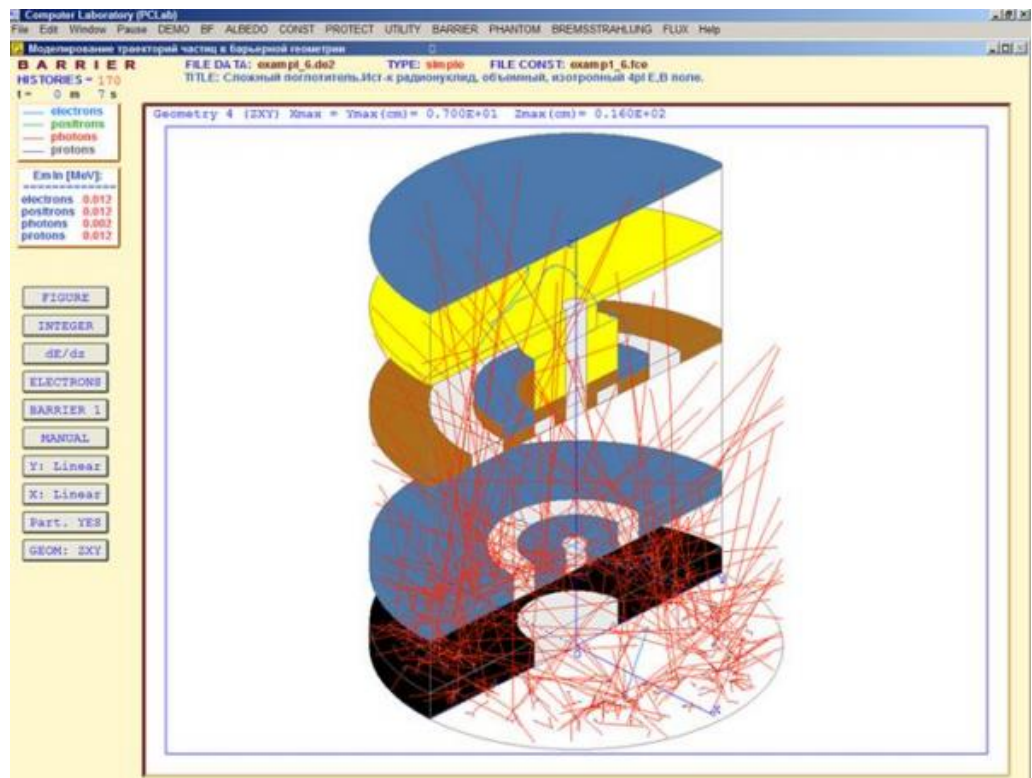


Figure 2. PCLab program, modeling in FLUX mode [4]

3 Description of the program "Wolfram Mathematica"

Wolfram Mathematica is a computer algebra system widely used in scientific, engineering, mathematical and computer fields.

Main analytical capabilities [5]:

- solving systems of polynomial and trigonometric equations and inequalities, as well as transcendental equations that reduce to them;
- solving recurrent equations;
- simplification of expressions;
- finding limits;
- integration and differentiation of functions;
- finding finite and infinite sums and products;
- solving differential and partial differential equations;
- Fourier and Laplace transforms, as well as the Z transform;
- transformation of a function into a Taylor series, operations with Taylor series: addition, multiplication, composition, obtaining the inverse function;
- wavelet analysis.

The system also performs numerical calculations: it determines the values of functions (including special ones) with an arbitrary precision, performs polynomial interpolation of a function from an arbitrary number of arguments over a set of known values, calculates probabilities.

Theoretical-numerical capabilities - the definition of a prime number by its ordinal number, the determination of the number of prime numbers that do not exceed a given one; discrete Fourier transform; decomposition of a number into prime factors, finding the GCD and the LCM.

Also, the system has linear algebraic possibilities - working with matrices (addition, multiplication, finding the inverse matrix, multiplying by a vector, calculating the exponent, taking a determinant), searching for eigenvalues and eigenvectors.

The system presents the results both in alphanumeric form and in the form of graphs. In particular, the construction of graphs of functions, including parametric curves and surfaces; the construction of geometric shapes (broken lines, circles, rectangles and others); construction and manipulation of graphs. In addition, a sound reproduction is implemented, whose graph is defined by an analytical function or a set of points.

References

1. Sheino I.N., Izhevskiy P.V., Lipenholz A.A. The basis of photon-capture therapy of malignant neoplasms// Saratov Journal of Medical Scientific Research. - 2013. - №4.
2. Master's thesis, Investigation of the applicability of algorithms for calculating the absorbed dose in the XiO planning system for use in clinical practice, Sinyagina MA, TPU 2017.
3. User's Guide - Comprehensive RTP system XiO - North America: Elekta AB(publ), 2011.
4. Bespalov V.I. Description of the program and guide to working with the program PCLab, Version 9.10, 2018, pp. 22-111.
5. [Electronic resource]: <https://www.wolfram.com/mathematica/>.