

## ВЫЧИСЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОНОВ В ТОНКИХ СЛОЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

А.В. Белоусов<sup>1</sup>, Г.А. Крусанов<sup>2</sup>, А.П. Черняев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup> НИИЯФ им. Д.В. Скобельцына МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Методом компьютерного моделирования с использованием программного пакета Geant4, реализующего метод Монте-Карло, исследовано прохождение пучков протонов различных энергий через тонкий слой, моделирующий условия моноклеточного облучения. Определены энергетические зависимости среднедозового значения линейной передачи энергии и поглощенной в слое дозы. Рассмотрены различные модели, описывающие зависимость относительной биологической эффективности от среднедозового значения ЛПЭ. Показано, что в рамках линейно-квадратичной модели в условиях клинического применения пучков протонов оптимальной оказывается модель  $RBE=1+\delta L_D$ , где  $\delta=0,020\pm 0,005$  мкм/кэВ. Показано, что среднедозовое значение ЛПЭ и ЛПЭ могут сильно отличаться друг от друга.

Ключевые слова: протоны, относительная биологическая эффективность, компьютерное моделирование, метод Монте Карло, среднедозовое значение ЛПЭ, биологические ткани, тонкие слои

В последние десятилетия количество центров адронной лучевой терапии (в основном протонных центров) значительно увеличилось, а интерес к данному виду лучевого лечения существенно вырос. И хотя физические свойства терапевтических пучков протонов и тяжелых ионов достаточно хорошо изучены, существует ряд нерешенных вопросов, касающихся их биологического действия, которое принято характеризовать величиной относительной биологической эффективности (ОБЭ).

В настоящее время большинство центров протонной лучевой терапии используют для протонов значение ОБЭ, равное 1,1 (относительно гамма-излучения  $^{60}\text{Co}$ ) для всего интервала терапевтических энергий протонов. Выбор такого значения обусловлен международными рекомендациями [1, 2]. В то же время существуют многочисленные доказательства то-

го факта, что ОБЭ зависит от энергии пучка, фракционирования дозы, типа ткани и других факторов. Кроме того, эксперименты *in vitro* показывают наличие зависимости ОБЭ от поглощенной дозы и локального распределения энергии, а эксперименты *in vivo* – небольшое изменение ОБЭ протонов с глубиной с существенным повышением в конце пробега [3–8]. Для количественного учета данного эффекта используется понятие “ОБЭ-взвешенной” дозы, т.е. поглощенной дозы, умноженной на коэффициент ОБЭ, определенный для данного конкретного воксела. Следует отметить, что некоторые врачи обеспокоены неблагоприятным биологическим эффектом в конце пика Брэгга при облучении головного и спинного мозга [9–11].

Эти факты обуславливают необходимость разработки общего метода, который бы позво-

лил предсказать биологический эффект пучков протонов и ионов, опираясь на их известные физические характеристики. В настоящее время существует множество феноменологических моделей. Один из первых подходов опирается на теорию, описывающую структуру трека (track structure theory, TST), которая изначально предназначалась для описания радиационного воздействия тяжелых ионов и нейтронов [12–14]. Данная теория весьма затруднительна для клинического применения, поскольку требует знания многих входных параметров: локального энергетического спектра частиц, размера ядер, отклика биологических структур на различные типы повреждений и т.д. Paganetti et al [15] применили данную теорию для нужд протонной лучевой терапии и показали, что для улучшения точности предсказаний она нуждается в критической доработке входных параметров.

Для предсказания ОБЭ предложены различные феноменологические модели, среди которых наиболее популярны модели, представленные в работах Wilkens и Olke [16], Tilly [10], Sarabe-Fernandez [17] и Wedenberg [18]. Широко используются биофизические модели: микродозиметрическая кинетическая модель (microdosimetric-kinetic model, МКМ) [19], модель локальных эффектов (local effect model, LEM) [20, 21] и модель фиксации репарации – неправильной репарации (repair-misrepair fixation) [22]. Основной целью практически всех этих моделей является определение в рамках линейно-квадратичной модели (ЛКМ) соотношения между параметрами  $\alpha$  и  $\beta$  исследуемого излучения и тех же параметров для референсного излучения. В рамках данной модели предполагается, что наблюдаемый биологический эффект, например выживаемость клеток  $S$ , связан с поглощенной дозой соотношением

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2. \quad (1)$$

Если ввести обозначения:  $RBE_{max} = \alpha/\alpha_x$  и  $RBE_{min} = (\beta/\beta_x)^{1/2}$ , где нижний индекс  $x$  относится к значению коэффициентов для референсного излучения, тогда в рамках ЛКМ относительная биологическая эффективность будет определяться выражением:

$$RBE = \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x^2 RBE_{max}^2 + 4D_x \left(\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x + D_x\right) RBE_{min}^2}}{2\left(\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x + D_x\right)} \xrightarrow[D_x \rightarrow 0]{} RBE_{max}, \quad (2)$$

где  $(\alpha/\beta)_x = \alpha_x/\beta_x$ . В различных литературных источниках это выражение представлено в различных видах. Например, в работе [22] оно представлено в виде (через  $D_p$  обозначена доза протонов)

$$RBE = \frac{1}{D_p} \left( \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x^2 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x \frac{\alpha}{\alpha_x} D_p + \frac{\beta}{\beta_x} D_p^2} \right), \quad (3)$$

который весьма неудобен для вычисления предельных значений. Поэтому в приложении представлен подробный вывод данного выражения и его предельные значения.

Предполагается, что величины  $RBE_{max}$  и  $RBE_{min}$ , а, следовательно, и параметры ЛКМ зависят от среднедозового значения линейной передачи энергии (ЛПЭ). Несмотря на то, что в зависимости от энергии протонов с энергией до 250 МэВ их ЛПЭ меняется в широких пределах (от 1 до ~100 кэВ/мкм), среднедозовое значение ЛПЭ клинических пучков лежит в пределах 5–35 кэВ/мкм. Данное обстоятельство связано с тем фактом, что даже при прохождении моноэнергетического пучка протонов в тканях тела пациента они приобретают некоторый разброс по энергиям, и полная доза формируется за счет частиц с различной начальной энергией. Большинство авторов, при исследовании соотношения между ОБЭ и ЛПЭ с последующим регрессионным анализом предлагают линейную модель [8, 16, 18, 19, 24–28]. Параметры аппроксимации линейной модели представлены в табл. 1. Значение  $(\alpha/\beta)_x$  для биологических тканей, критичных при протонной и адронной терапии лежат, как правило, в пределах 2–30 Гр.

В работе [29] предлагают использовать нелинейную зависимость вида:

$$RBE_{max} = 1 + \frac{1 - e^{-\lambda L_D^2}}{\lambda_2 L_D}, \quad (4)$$

где  $\alpha_0 = 0,1 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\lambda = 1,3 \times 10^{-3} (\text{кэВ/мкм})^2$ ,  $\lambda_2 = 4,5 \times 10^{-3} \text{ Гр} \times (\text{кэВ/мкм})^{-1}$ . Данная модель в целом представляется более адекватной, нежели линейная зависимость, поскольку описывает уменьшение ОБЭ с увеличением ЛПЭ и применима во всем диапазоне ЛПЭ. Однако данное выражение весьма чувствительно к погрешностям определения параметров и вряд ли может быть применимо в клинической практике.

При анализе данных из табл. 1 бросается в глаза чрезвычайно большой разброс значе-

Таблица 1

Параметры линейной аппроксимации зависимости ОБЭ от ЛПЭ в рамках ЛКМ

	Примечание	Ссылка
$RBE_{max} = 0,834 + 0,414 L_D$ $RBE_{min} = 1,090 + 0,016 L_D$	Значения определены по 4 наборам экспериментальных данных на клетках V79	[17]
$\alpha_p = 0,1 + 0,02 L_D$ $\beta_p = \beta_x$	$L_D \leq 30$ кэВ/мкм	[16]
$\alpha_p = \alpha_x + 0,02 (L_D - 0,5)$ $\beta_p = \beta_x$	В зависимости от типа ткани $\alpha_x$ принимает значения от 0,1 до 0,25	[27]
$RBE_{max} = 1,00 + 0,434 L_D / (\alpha/\beta)_x$ $RBE_{min} = 1,0$	Значения $(\alpha/\beta)_x$ лежат в диапазоне 2,7–70 Гр, а $L_D$ – от 5 до 30 кэВ/мкм	[18]
$\alpha_p = \alpha_x (1 + \varepsilon L_D)$ $\beta_p = \beta_x (1 - \delta L_D)$	Параметры модели лежат в диапазонах: $\alpha_x$ – от 0,13 до 0,56 1/Гр; $\beta_x$ – от 0,004 до 0,048 (1/Гр) <sup>2</sup> ; $\varepsilon$ – от 0,05 до 0,20 мкм/кэВ и $\delta$ в пределах $(3,8-8,6) \times 10^{-2}$ мкм/кэВ.	[28]

ний параметров линейных моделей что, естественно, приводит к разбросу значений ОБЭ, полученных при вычислениях по представленным зависимостям. Возможно, этот разброс связан с разбросом данных радиобиологических экспериментов, а, возможно, с ограниченным диапазоном применимости линейных зависимостей. Не исключено также, что этот разброс связан с некорректным определением поглощенной дозы при проведении радиобиологических экспериментов.

Целью настоящей работы являются моделирование методом Монте-Карло радиобиологических экспериментов по облучению тонких слоев культур клеток (моноклеточных слоев) протонами; вычисление зависимости поглощенной дозы от толщины слоя в диапазоне 1–10 мкм, что соответствует большинству культур, применяемых при определении ОБЭ; вычисление среднедозового значения ЛПЭ и поиск модели, наиболее адекватно описывающей зависимость ОБЭ–ЛПЭ. Эта модель должна быть применима для вычисления ОБЭ-взвешенной дозы для клинических пучков протонов при проведении лучевой терапии. Иными словами, зависимость должна иметь достаточно простое выражение с математической точки зрения и быть малочувствительной к разбросу параметров.

**Материал и методы**

Вычисления среднедозового значения ЛПЭ и поглощенной дозы выполнены с помощью программного кода Geant4 v.9.6. для моно-

энергетических пучков протонов, нормально падающих на слой биологической ткани переменной толщины. Данный слой расположен на подложке из плексигласа толщиной 1 мм. Для каждой частицы, испытавшей взаимодействие внутри слоя, определяются два параметра: StepLength ( $\Delta l$ ) – расстояние между двумя соседними точками, в которых происходит какое-либо взаимодействие данной частицы с веществом (шаг) и TotalEnergyDeposit ( $\Delta E$ ) – полная энергия, потерянная на данном шаге. На основании этих значений вычисляется линейная передача энергии (ЛПЭ) для каждого шага:  $L_i = \Delta E_i / \Delta l_i$ . Среднедозовое значение ЛПЭ может быть вычислена как взвешенная сумма:

$$L_D = \sum L_i w_i, \tag{5}$$

где  $L_i$  – значение ЛПЭ на  $i$ -м шаге (для любой частицы), а весовые коэффициенты  $w_i$  определяются поглощенной дозой  $D_i$  в объеме интереса:

$$w_i = D_i / \sum D_i. \tag{6}$$

В настоящей работе объем интереса имеет фиксированную массу, поэтому весовые коэффициенты могут быть записаны через поглощенную в объеме энергию  $E_i$ :  $w_i = D_i / \sum D_i = \Delta E_i / \sum \Delta E_i$ . Подставляя данное выражение в уравнение (5), окончательно получаем для среднедозового значения ЛПЭ следующую формулу:

$$L_D = \frac{\sum \frac{\Delta E_i^2}{\Delta l_i}}{\sum \Delta E_i}. \tag{7}$$

## Результаты и обсуждение

Зависимость поглощенной в слое дозы от энергии протонов представлена на рис. 1. При энергиях протонов менее 1 МэВ поглощенная доза сильно зависит как от энергии протонов, так и от толщины слоя. При энергиях протонов более 1 МэВ вид зависимости слабо зависит от толщины слоя в пределах до 10 мкм, а значение поглощенной дозы слабо возрастает по мере увеличения его толщины. Для энергии протонов 1 МэВ поглощенная доза для слоев толщиной 2 и 10 мкм отличаются друг от друга на ~10 %, а для энергии более 5 МэВ в пределах погрешности вычислений значения совпадают. Тем не менее, стоит отметить, что значение поглощенной в слое дозы достаточно чувствительно как к толщине слоя (при малых энергиях) так и к энергии протонов. Погрешности определения этих величин могут быть одной из причин разброса данных по ОБЭ.

Значение среднедозовой ЛПЭ (формула 8) слабо зависит от толщины слоя. На рис. 2 представлено типичное поведение кривой для слоя толщиной 6 мкм. При других значениях толщин из исследуемого диапазона кривые отличаются менее чем на 1 %. По мере увеличения энергии протонов ЛПЭ сначала растет, проходя через максимум порядка 80 кэВ/мкм при энергии протонов около 300 кэВ, затем быстро падает до значений порядка 4–5 кэВ/мкм при энергии 10 МэВ и более. Дальнейшее увеличение энергии протонов слабо влияет на значение среднедозового ЛПЭ в слоях толщиной до 10 мкм.

При описании результатов радиобиологических экспериментов вместо среднедозового значения ЛПЭ часто используется ЛПЭ первичного излучения, обычно рассчитываемое по формуле Бете-Блоха. На рис. 3 представлены результаты вычисления ЛПЭ протонов в зависимости от их энергии с помощью программы SRIM. Результаты расчетов среднедозового ЛПЭ и ЛПЭ только первичных частиц слабо различаются только в диапазоне энергий 1–10 МэВ. Среднедозовое значение ЛПЭ может существенным образом зависеть от условий облучения и, как и погрешность в определении поглощенной дозы, может служить источником разброса значений ОБЭ.

Как отмечалось ранее, результаты расчетов значений ОБЭ по данным табл. 1 и формуле (4) обладают очень большим разбросом в зависимости от параметров используемой модели.

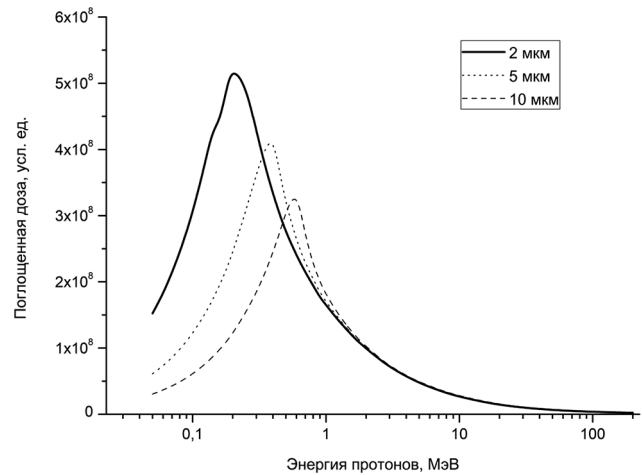


Рис. 1. Зависимость поглощенной дозы от энергии протонов для слоев толщиной 2, 5 и 10 мкм

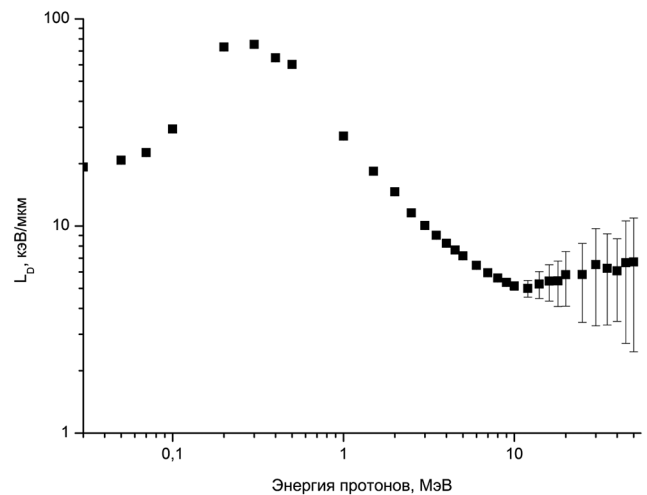


Рис. 2. Зависимость среднедозового значения ЛПЭ в слое толщиной 6 мкм от энергии протонов

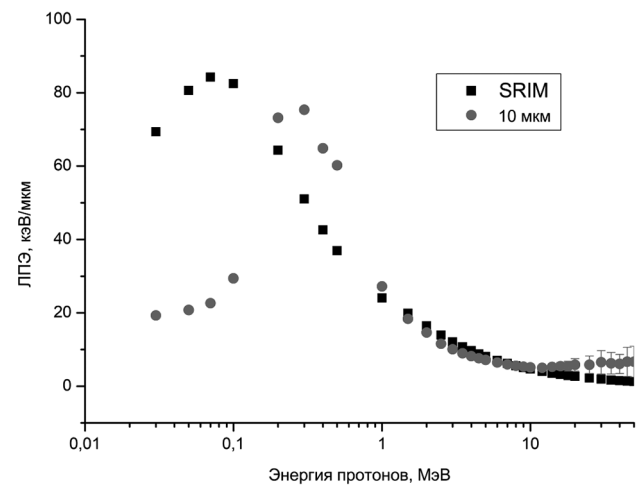


Рис. 3. Энергетическая зависимость среднедозового значения ЛПЭ и ЛПЭ первичных протонов

Так, для протонов с энергией 1 МэВ значения ОБЭ лежат в области от 1,2 до 12,1. По мере увеличения энергии падает среднедозовое значение ЛПЭ и разброс уменьшается. Для энергии 3 МэВ он лежит в диапазоне 1,1–5,0, а при энергии протонов 10 МэВ – 1,0–3,0. При дальнейшем повышении энергии диапазон значений ОБЭ незначительно увеличивается, составляя 1,34–3,61 при энергии 50 МэВ.

Если задаться условием, что при высоких энергиях протонов ОБЭ должно быть близко к единице, то останутся 3 линейных модели. С учетом принятого в клинической практике значения ОБЭ клинического пучка протонов 1,1 в начальной области и порядка 1,6–1,8 в области пика Брезгга наиболее подходящей оказывается линейная модель  $RBE=1+\delta L_D$ , где  $\delta=0,020\pm 0,005$  мкм/кЭВ.

### Заключение

В работе методом моделирования Монте-Карло вычислены среднедозовые значения ЛПЭ протонов с энергией до 250 МэВ при прохождении через вещество, моделирующее монослой клеток. Показано, что при энергиях протонов менее 1 МэВ и более 10 МэВ  $L_D$  и ЛПЭ первичных протонов могут существенно отличаться. Выполнены оценки ОБЭ по различным моделям, описывающим зависимость коэффициентов  $\alpha$  и  $\beta$  линейно-квадратичной модели. С учетом дальнейшего применения результатов исследования к определению ОБЭ-взвешенной дозы к клиническим пучкам рекомендованы значения параметров линейного соотношения ОБЭ- $L_D$ . Полученные результаты весьма актуальны для обоснования методик протонной и ионной лучевой терапии.

### Приложение

Предполагается, что одинаковый биологический эффект достигается при следующем соотношении между поглощенной дозой референсного (фотонного) излучения  $D_x$  и исследуемого (например, протонного)  $D$ :

$$\alpha D + \beta D^2 = \alpha_x D_x + \beta_x D_x^2. \quad (П.1)$$

Разделив уравнение (П.1) на  $D$  и учитывая, что  $RBE=D_x/D$ , преобразуем его к виду:

$$(\alpha_x + \beta_x D_x) RBE^2 - \alpha RBE - \beta D_x = 0. \quad (П.2)$$

Положительный корень данного квадратного уравнения дает следующее выражение для ОБЭ в зависимости от поглощенной дозы, и параметров линейно-квадратичной модели

$$RBE = \frac{\alpha + \sqrt{\alpha^2 + 4\beta D_x (\alpha_x + \beta_x D_x)}}{2(\alpha_x + \beta_x D_x)}. \quad (П.3)$$

Выполним следующие преобразования:

$$\alpha_x + \beta_x D_x = \beta_x \left( \frac{\alpha_x}{\beta_x} + D_x \right) = \beta_x \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right), \quad (П.4)$$

$$\alpha^2 = \alpha^2 \frac{\alpha_x^2 \beta_x^2}{\alpha_x^2 \beta_x^2} = \frac{\alpha^2}{\alpha_x^2} \beta_x^2 \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2, \quad (П.5)$$

$$\begin{aligned} 4\beta D_x (\alpha_x + \beta_x D_x) &= 4\beta \beta_x \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right) = \\ &= 4 \frac{\beta}{\beta_x} \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right) \beta_x^2. \end{aligned} \quad (П.6)$$

Введем обозначения:  $RBE_{max} \equiv \alpha/\alpha_x$  и  $RBE_{min} \equiv \sqrt{\beta/\beta_x}$ , смысл которых станет понятен далее, тогда выражение (П.3) примет вид:

$$RBE = \frac{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 RBE_{max}^2 + 4D_x \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right) RBE_{min}^2}}{2 \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right)}. \quad (П.7)$$

При  $D_x \rightarrow 0$  из (П.7) получаем:

$$\sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 RBE_{max}^2 + 4D_x \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right) RBE_{min}^2} \rightarrow \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x RBE_{max} = \frac{\alpha}{\beta_x}$$

$$\text{и } RBE = \frac{\frac{\alpha}{\beta_x} + \frac{\alpha}{\beta_x}}{2 \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x} = \alpha/\alpha_x = RBE_{max}.$$

Напротив, при  $D_x \rightarrow \infty$

$$\sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 RBE_{max}^2 + 4D_x \left( \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x + D_x \right) RBE_{min}^2} \rightarrow 2D_x RBE_{min}$$

и  $RBE = RBE_{min}$ . Таким образом, введенные величины ( $RBE_{max}$  и  $RBE_{min}$ ) соответствуют асимптотическим значениям ОБЭ при стремлении поглощенной дозы к нулю и бесконечности соответственно.

### Список литературы

1. International Commission on Radiation Units and Measurements Report 78, Oxford University Press, Oxford 2007.
2. Technical Reports Series №461, International Atomic Energy Agency, Vienna 2008.
3. Blomquist E., Russel K.R., Stenerloew B. et al. Relative biological effectiveness of intermediate energy protons: comparisons with  $^{60}\text{Co}$  gamma-radiation using two cell lines // *Radiotherapy Oncology*. 1993. Vol. 28. № 1. P. 44–51.
4. Wouters B.G., Lam G.K., Oelfke U. et al. Measurement of relative biological effectiveness of the 70 MeV proton beam at TRIUMF using V79 cells and the high precision cell sorter assay // *Radiat. Res.* 1996. Vol. 146. P. 159–170.
5. Coutrakon G., Cortese J., Ghebremedhin A. et al. Microdosimetry spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons // *Med. Phys.* 1997. Vol. 24. P. 1499–1506.
6. Carabe A., Espana S., Grassberger C., Paganetti H. Clinical consequences of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver // *Phys. Med. Biol.* 2013. Vol. 58. P. 2103–2117.
7. Grassberger C., Paganetti H. Elevated LET components in clinical proton beam // *Phys. Med. Biol.* 2011. Vol. 56. P. 6677–6691.
8. Grassberger C., Trofimov A., Lomaz A. et al. Variations in lineal energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80. P. 1559–1566.
9. Pehlivan B., Ares C., Lomax A.J. et al. Temporal Lobe Toxicity Analysis after Proton Radiation Therapy for Skull Base Tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83. P. 1432–1440.
10. Tilly N., Johansson J., Isacson U. et al. The influence of RBE Variations in Clinical Proton Treatment Plan for a Hypopharynx Cancer // *Phys. Med. Biol.* 2005. Vol. 50. P. 2765–2777.
11. Jones B., Wilson P., Nagano A. et al. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effectiveness in proton beam therapy of medulloblastoma // *Brit. J. Radiol.* 2012. Vol. 85. P. 912–918.
12. Butts J.J., Katz R. Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses // *Radiat. Res.* 1967. Vol. 30. P. 855–871.
13. Katz R., Ackerson B., Homayoonfar M., Sharma C. Inactivation of cells by heavy ion bombardment // *Radiat. Res.* 1971. Vol. 47. P. 402–425.
14. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles // *Particle Nucl. Phys.* 2000. Vol. 45. P. 473–544.
15. Paganetti H., Goitein M. Biophysical modeling of proton radiation effects based on amorphous track models // *Int. J. Radiat. Biol.* 2001. Vol. 77. P. 911–928.
16. Wilkens J., Oelfke U. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams // *Phys. Med. Biol.* 2004. Vol. 49. P. 2811–2815.
17. Carabe-Fernandez A., Dale R., Jones B. The incorporation of the concept of minimum RBE ( $\text{RBE}_{\text{min}}$ ) into the lineal-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatment // *Int. J. Radiat. Biol.* 2007. Vol. 83. P. 27–39.
18. Wedenberg M., Lind B., Hardemark B. A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter  $\alpha/\beta$  of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes // *Acta Oncol.* 2013. Vol. 52. P. 580–588.
19. Hawkins R. A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET // *Med. Phys.* 1998. Vol. 25. P. 1157–1170.
20. Elsasser T., Weyrather W., Friedrich T. et al. Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy: direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* 2010. Vol. 78. P. 1177–1183.
21. Friedrich T., Scholz U., Elsasser T. et al. Calculation of the biological effects of ion beams based on the microscopic spatial damage distribution pattern // *Int. J. Radiat. Biol.* 2012. Vol. 88. P. 103–107.
22. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer // *Phys. Med. Biol.* 2014. Vol. 59. P. 419–472.
23. Frese M., Yu V., Stewart R., Carlson D. A mechanism-based approach to predict the relative biological effectiveness of protons and carbon ions in radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* 2012. Vol. 83. P. 442–450.

24. Hawkins R.B. A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET // *Radiat. Res.* 2003, Vol. 160. P. 61–69.
25. Neary G.J. Chromosome aberrations and the theory of RBE // *International Journal of Radiation Biology.* 1965. Vol. 9. P. 477–502.
26. Schmid E., Roos H., Rimpl G., Baumchinger M. Chromosome aberration frequencies in human lymphocytes irradiated in multi-layer array by protons with different LET // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. Vol. 72. P. 661–665.
27. Anferov V., Indra J. Das Biological dose estimation model for proton beam therapy // *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Radiat.Oncol.* 2015. Vol. 4. P. 149–161.
28. Kuperman V.Y. Cell kill by megavoltage protons with high LET // *Phys. Med. Biol.* 2016. Vol. 61. P. 5183–5197.
29. Chen Y., Ahmad S. Empirical model estimation of relative biological effectiveness for proton beam therapy // *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2012. Vol. 149. № 2. P. 116–123.

**CALCULATION OF THE PROTON BIOLOGICAL EFFECIENCY IN THIN LAYERS OF BIOLOGICAL TISSUES**

*A.V. Belousov<sup>1</sup>, G.A. Krusanov<sup>2</sup>, A.P. Chernyaev<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Faculty of Physics M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

<sup>2</sup> *D.V. Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

The passage of proton beams with different energies through a thin layer simulating the conditions of single-cell irradiation was studied using computer simulation by Geant4 toolkit implementing the Monte Carlo method. Energy dependence is determined for the linear energy transfer average dose value and the dose absorbed in the layer. Different models describing the relative biological effectiveness dependence on the average LET value have been considered. It is shown that in the linear-quadratic model under conditions of clinical application of proton beams the optimal model is  $RBE=1+\delta L_p$ , where  $\delta=0.020\pm 0.005$  um/keV. The average dose value of LET and LET can differ significantly.

Key words: *protons, relative biological effectiveness, computer simulation, Monte Carlo simulation, dose average LET, biological tissues, thin layers*

E-mail: [BelousovAV@physics.msu.ru](mailto:BelousovAV@physics.msu.ru)