

УТВЕРЖДАЮ

Вице-директор ОИЯИ

“ “ _____ 2020 г

**НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НА ПРОДЛЕНИЕ ТЕМЫ
для включения
В ПРОБЛЕМНО-ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ОИЯИ НА 2021-2023 гг.**

Шифр темы 04-9-1077-2009/2023 Лаборатория радиационной биологии

Направление: (04) Физика конденсированных сред, радиационные и радиобиологические исследования.

Наименование темы: Исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц различных энергий

Руководители темы: Красавин Е.А.

Бугай А.Н.

Краткая аннотация:

Тяжелые заряженные частицы являются эффективным инструментом при решении фундаментальных вопросов современной радиобиологии и генетики. Изучение биологической эффективности такого рода ускоренных частиц крайне важно для решения проблем радиационной медицины. Как известно, лучевая терапия с применением пучков протонов и ионов углерода является одним из наиболее эффективных путей лечения труднодоступных злокачественных новообразований, в частности, опухолей головного мозга. Кроме того, во многом определяют высокую биологическую опасность для экипажей кораблей в ходе пилотируемых полётов вне магнитосферы Земли. В этой связи, терапия опухолей пучками частиц и обеспечение безопасности межпланетных пилотируемых полетов являются приоритетными в современной радиобиологии.

В ходе выполнения предыдущего этапа темы «Исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц различных энергий» 04-9-1077-2009/2023 с использованием ускорительных установок института был решен ряд принципиальных вопросов, касающихся механизмов биологического действия ускоренных заряженных частиц широкого диапазона линейных передач энергии (ЛПЭ). Исследования были нацелены, главным образом, на изучение генетических нарушений в клетках различного происхождения, изучение радиационно- физиологических нарушений в организме млекопитающих.

В ходе *радиационно-генетических* экспериментов на базовых установках института были детально изучены закономерности образования и кинетики репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК при действии ускоренных тяжелых ионов. Установлены дозовые зависимости частоты образования кластерных повреждений ДНК в клетках человека, выявлена высокая эффективность формирования кластеров при действии тяжёлых заряженных частиц, показано изменение структуры, размера и формы кластерных повреждений, зависящее от величины ЛПЭ ионов. Выявлено замедление кинетики элиминации радиационно-индуцированных генетических повреждений в клетках при действии многозарядных ионов по сравнению с γ -облучением, свидетельствующее о снижении эффективности репарации двунитевых разрывов ДНК. Циклу работ «Исследование закономерностей и механизмов формирования молекулярных нарушений в генетических структурах клеток человека и млекопитающих при действии ускоренных тяжёлых ионов низких и промежуточных энергий» в 2020 г. была присуждена первая Премия ОИЯИ. Наряду с изучением молекулярных аспектов биологического действия

ускоренных тяжелых ионов были исследованы закономерности мутационного процесса в клетках млекопитающих. В широком диапазоне ЛПЭ, изучен выход мутантных клонов в различные сроки после радиационного воздействия. Установлено, что максимальный выход мутантных субклонов в пострadiационный период зависит от ЛПЭ ускоренных частиц и времени пострadiационного воздействия.

В ходе *радиационно-физиологических исследований* были выполнены работы по определению зависимости морфологических и функциональных изменений сетчатки глаза и различных отделов головного мозга грызунов. Выявлена высокая радиорезистентность сетчатки по критериям морфологических и функциональных нарушений в пострadiационный период. Исследованы количественные закономерности развития морфо-функциональных нарушений в различных отделах головного мозга при действии протонов и ускоренных ионов углерода, изучены фармакологические эффекты ноотропных препаратов на лучевое воздействие (в 2018 г. получен патент на изобретение № 2666937). С применением различных тест-систем исследованы поведенческие нарушения у облученных животных в пострadiационный период. Совместно со специалистами Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН ГКНЦ, Институтом медико-биологических проблем РАН изучено влияние высокоэнергетичных ионов углерода (500 МэВ/нуклон) на метаболизм ключевых нейромедиаторов головного мозга грызунов. Определены наиболее чувствительные области мозга к облучению, в которых метаболизм менялся в ранние и поздние сроки после радиационного воздействия.

Предложена и обоснована *новая концепция радиационного риска* для пилотируемых межпланетных полётов, в рамках которой радиационный риск для космонавтов связывается с действием тяжёлых ядер галактических космических лучей на структуры центральной нервной системы. Такое влияние в ходе полёта может привести к изменениям высших интегративных функций мозга и вызывать нарушения операторской деятельности экипажей. Новая парадигма обуславливает новые направления научных исследований в области космической радиобиологии, указывает на необходимость разработки новых нормативных документов обеспечения радиационной безопасности при пилотируемых полётах в дальний космос.

Наряду с экспериментальными исследованиями был выполнен значительный объём теоретических работ по *математическому моделированию* радиационно-индуцированных эффектов. Разработаны методы расчета формирования повреждений ДНК различного типа в треках заряженных частиц, проходящих через клетки и структуры головного мозга. На основе методов молекулярной динамики предложен подход, позволяющий количественно

учесть влияние мутаций в генах нейронов гиппокампа на состояние синаптических рецепторов. Смоделировано влияние радиационно-индуцированных эффектов на функционирование нейронных сетей головного мозга.

В ходе молекулярно-радиобиологических исследований по влиянию некоторых модификаторов на выход ДР ДНК при действии излучений широкого диапазона ЛПЭ на нормальные и опухолевые клетки человека обнаружено, что в условиях действия некоторых препаратов в разной степени модифицируется выход двунитевых разрывов ДНК – повреждений, приводящих клетки к гибели в пострадиационный период. К ним относятся официальные лекарственные средства 1-β-D-арабинофуранозилцитозин (АраЦ) и гидроксимочевина (ГМ). Было показано, что при γ-облучении и действии протонов в условиях влияния модифицирующих агентов выход ДР ДНК значительно возрастал в ходе пострадиационной инкубации клеток. После облучения ускоренными тяжёлыми ионами с высокой ЛПЭ влияние радиомодификаторов резко уменьшалось. При изучении механизма усиливающего влияния этих агентов на радиочувствительность клеток было установлено, что АраЦ является своеобразным «троянским конем» на молекулярном уровне. С использованием иммуноцитохимических методов было показано, что при облучении клеток протонами в присутствии модификаторов наблюдается возрастание количества двунитевых разрывов ДНК и резкое повышение радиочувствительности клеток до уровня, наблюдаемого при действии пучка ядер углерода. Возрастание числа ДР ДНК в присутствии АраЦ и ГМ объясняется увеличением количества ДР ДНК энзиматического происхождения из одноститевых разрывов. Обнаруженное явление позволяет рассматривать его как эффективный подход к совершенствованию методов *лучевой терапии раковых заболеваний* (в 2019 г. получен патент на изобретение № 2699670).

С учетом вышеизложенного, решение затрагиваемых фундаментальных и практических проблем настоятельно требует продолжения детального изучения закономерностей и механизмов действия тяжёлых заряженных частиц на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях биологической организации. Исследования молекулярных нарушений в генетических структурах, прежде всего, важны в плане анализа возникновения наиболее тяжёлых повреждений ДНК – двунитевых разрывов. Внедрённый и развитый в ЛРБ эффективный метод трёхмерного анализа кластерных двунитевых разрывов ДНК (метод ДНК-фокусов) позволит изучить формирование наиболее тяжёлых повреждений генетического аппарата при действии многозарядных ионов и даст возможность исследовать формирование и репарацию генетических повреждений, как в пролиферирующих тканях, так и в высокодифференцированных элементах нервной системы. Выяснение механизмов ответа

на воздействие заряженных частиц различных энергий даст основу понимания тканевых реакций высокодифференцированных клеточных систем – структур различных отделов центральной нервной системы на лучевое воздействие. В свою очередь, эти исследования позволят оценить нарушения интегративной целостности системы – нарушений когнитивных функций, поведенческих реакций. Совершенно очевидна практическая направленность такого рода комплексных исследований для различных сфер практической деятельности и, прежде всего, решения проблем космической радиобиологии человека.

Особое внимание при выполнении планируемых исследований будет уделено выяснению механизмов, лежащих в основе повышения эффективности биологического действия протонных и фотонных пучков на радиорезистентные опухолевые клетки, моделированию радиационного воздействия на опухолевые образования, привитые экспериментальным животным. Принимая во внимание ранее полученные результаты о модифицирующем влиянии агентов типа арабинозидцитозина в комбинации с другими препаратами на выход двунитевых разрывов ДНК при действии ионизирующих излучений разного качества, а также возможные перспективы практического применения ингибиторов синтеза ДНК данного типа и ионизирующих излучений в клинике, необходимы дальнейшие исследования в рамках предложенной темы.

Основные направления исследований в рамках темы:

- *Молекулярная радиобиология*

В ЛРБ ОИЯИ в течение ряда лет с использованием различных методов проводится изучение молекулярных нарушений в генетических структурах клеток млекопитающих и человека при действии излучений электромагнитной и корпускулярной природы. В последние годы для этих целей активно используются иммуноцитогенетический и иммуногистохимический методы исследования. Использование этих подходов позволяет проводить не только количественный анализ формирования генетических нарушений, но и учитывать пространственное распределение повреждений в генетических структурах клеток.

Выяснение вопросов, как различные белки узнают кластерные повреждения, как быстро происходит узнавание различных типов повреждений ДНК, какие белки первыми устремляются к месту повреждения ДНК, представляется крайне важным при решении многих фундаментальных проблем цитологии и генетики. Индукция двунитевых разрывов ДНК в определенных участках генома клетки приводит к специфическому

фосфорилированию гистона H2AX в окружающем повреждение хроматине, что проявляется в образовании так называемых γ H2AX - фокусов. Внутренняя структура этих радиационно-индуцированных фокусов (РИФ) представляет собой сеть взаимосвязанных биохимических путей, запускаемых клетками в ответ на возникновение повреждения ДНК и направленных на восстановления целостности ДНК. Планируемые исследования наноструктуры РИФ с помощью флуоресцентной и конфокальной микроскопии, а также SMLM (Single Molecule Localization Microscopy) – наноскопии с высоким разрешением, позволят выяснить, как физические характеристики излучения и структура хроматина в локальном сайте формирования ДР ДНК влияет на микроструктуру и наноструктуру РИФ. С другой стороны, как микро- и наноструктура поврежденного хроматина и РИФ влияет на выбор пути репарации поврежденного сайта и в дальнейшем на кинетику и эффективность репарации.

Особый интерес представляет сравнительный анализ закономерностей и механизмов индукции и репарации повреждений молекулы ДНК в нормальных клетках и радиорезистентных опухолевых клетках, облученных γ -квантами, протонами различных энергий и тяжелыми ускоренными ионами. Применение иммуноцитохимического метода с использованием различных маркеров формирования РИФ - γ H2AX, 53BP1, RAD51 и других, позволит проанализировать структуру хроматина на поврежденном сайте, кинетику её изменения во времени, определить какой тип репарации вносит основной вклад в элиминацию повреждений. На основе этих данных будет решен вопрос о клеточных механизмах регуляции, связанных с выбором того или иного пути репарации в зависимости от структуры хроматина в локальном сайте, типа клеток, фазы клеточного цикла и физических характеристик ионизирующего излучения.

- *Радиационная генетика*

Вопросы мутагенного действия ионизирующих излучений разного качества, в особенности ускоренных тяжелых ионов, на клетки млекопитающих и человека до настоящего времени изучены недостаточно. Планируется продолжить начатые ранее в ЛРБ ОИЯИ исследования эффективности индукции различных типов генных и структурных мутаций в зависимости от дозы и величины ЛПЭ излучения, репарационного статуса, развития оксидативного стресса, а также механизмов генетической стабильности.

В работе используются гаплоидные тестерные штаммы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* для детекции различных молекулярных событий (замены пар оснований, выпадения одного нуклеотида, делеции, рекомбинационные перестройки). Планируется

продолжить изучение закономерностей мутагенного действия редко- и плотноионизирующих излучений с помощью этих тестерных систем, а для уточнения молекулярной природы мутаций, использовать секвенирование индуцированных точечных мутаций и электрофоретический и рестрикционный анализ делеционных мутантов.

Помимо ядерной ДНК в клетках имеется митохондриальная (мт) ДНК, мутагенез и функциональная значимость которой на настоящий момент изучены недостаточно. Планируется исследовать закономерности возникновения митохондриальных мутаций и влияние митохондриальных мутаций дыхательной недостаточности на летальное и мутагенное действие излучения.

Для репарации и мутагенеза несомненную важность имеет баланс нуклеотидов. Инозинтрифосфат пирозифосфогидролаза человека hITPA, осуществляет контроль сбалансированного количества неканонических нуклеотидов в клетке. Планируется исследовать механизм регуляции активности фосфатазы, а также влияние инактивации фермента на чувствительность к радиации, регуляцию в контрольных точках, апоптоз и старение.

В ходе исследования радиационно-индуцированного мутагенеза на клетках китайского хомячка (линия V-79) обнаружена геномная нестабильность HPRT-мутантов в длинном ряду поколений мутантной клетки. Анализ структурных повреждений *hprt*-гена у потомков мутантной клетки позволит понять возможные механизмы, приводящие к нестабильности генома.

- *Радиационная цитогенетика*

Хромосомные aberrации изучают более полувека, тем не менее, в этой области остается много нерешенных вопросов. Современный и актуальный метод multicolor (or multiplex) Fluorescent in situ Hybridization (mFISH), используемый в ЛРБ в настоящее время, позволяет идентифицировать каждую пару хромосом человека и животных. Основным преимуществом метода является возможность исследовать комплексные aberrации хромосом (3 и более разрывов в двух и более хромосомах).

Использование метода mFISH позволит получить новые представления о механизмах образования радиационно-индуцированных aberrаций. В радиационной цитогенетике слабо изучено формирование комплексных хромосомных aberrаций при действии протонов, а также тяжелых ионов средних и промежуточных энергий (десятки МэВ/нуклон).

Предполагаются исследования действия таких частиц на нормальные и опухолевые клетки человека и млекопитающих.

Метод mFISH также перспективен в отношении изучения отдаленных последствий радиационного воздействия на организм. В опытах на лабораторных животных планируется исследовать остаточные хромосомные нарушения в клетках костного мозга и лимфоцитах крови в течение 6-8 месяцев после облучения как mFISH, так и стандартным метафазным методом одновременно с изучением радиационно-индуцированного ответа гематопоетической, иммунной и других регуляторных систем организма, что весьма важно для решения задач космической радиобиологии и радиационной онкологии.

- *Радиационная физиология*

Радиационно-физиологические исследования в предстоящий период будут нацелены на изучение нарушений поведенческих реакций облученных животных, патоморфологических изменений в различных структурах головного и спинного мозга, критических органах и системах грызунов. Для оценки поведенческих реакций планируется использовать полный набор средств и методов современной зоопсихологии, включающих тест-системы для оценки долговременной и кратковременной памяти, эмоциональной реактивности, уровня тревоги и моторных рефлексов. Анализ параметров поведения будет проводиться с применением современных программно-информационных систем видеотрекинга. Для выявления патологических изменений в организме животных, вызванных радиационным воздействием, необходимо использование деликатных инвазивных методов операционного вмешательства и катетеризации. С этой целью, в программу исследований входит внедрение систем анестезии, электрофизиологического и гематологического анализа, перфузии внутренних органов лабораторных животных. Исследование патоморфологических изменений в тканях будет проводиться с использованием современных гистологических и иммуногистохимических методов на световом и флуоресцентном микроскопическом оборудовании.

Для выяснения механизмов радиационно-индуцированных нарушений ЦНС и когнитивных функций планируется исследовать важнейшую роль глиальных клеток в этом процессе. В качестве одной из наиболее вероятных причин когнитивного дефицита при действии ионизирующих излучений рассматривается демиелинизация – деструкция миелиновой оболочки аксонов, происходящая вследствие гибели олигодендроцитов. Другая возможная причина - хроническая нейровоспалительная реакция, к которой приводит

активация клеток микроглии. Оба механизма играют ключевую роль в функциональных расстройствах ЦНС при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, болезни Хантингтона, Паркинсона, Альцгеймера. Однако до настоящего времени не удалось продвинуться в понимании причин когнитивных нарушений при действии радиации.

- *Молекулярно-радиобиологические аспекты лучевой терапии*

В ЛРБ ОИЯИ установлено, что в условиях влияния ингибиторов синтеза ДНК 1- β -D-арабинофуранозилцитозина (АраЦ) и гидроксимочевины (ГМ) при γ -облучении и действии протонов выход ДР ДНК значительно возрастал в ходе пострadiационной инкубации клеток за счет трансформации нелетальных повреждений ДНК в энзиматические двунитевые разрывы. С учетом того, что АраЦ и ГМ являются официальными препаратами и используются в клинике при лечении острых и хронических лейкозов, а в составе комбинированного или комплексного лечения ГМ применяется при лечении разных типов опухолей (головы и шеи, при меланоме кожи, раке толстой и прямой кишки, при раке шейки матки, раке почки и предстательной железы), необходимо дальнейшее исследование влияния этих агентов на биологическую эффективность ионизирующих излучений разного качества при облучении различных культур опухолевых клеток человека, а также мышей с трансплантированными опухолями.

- *Математическое моделирование радиационно-индуцированных эффектов*

Главной целью будущих исследований является создание иерархии моделей, позволяющих систематизировать экспериментальные данные и изучать пути, которыми радиационно-индуцированные патологии развиваются на разных уровнях организации (от молекул до популяций клеток) и во временных рамках (острые и отдаленные последствия). При этом потребуются привлечение широкого спектра расчётных методов из разных областей знаний (моделирования транспорта заряженных частиц через вещество, молекулярной динамики, биофизики полимеров, генетических регуляторных сетей, моделей динамики клеточных популяций, обработки и передачи информации в нейронных сетях), а также вычислительных ресурсов, в том числе суперкомпьютера ОИЯИ.

В ходе выполнения темы будут смоделированы типичные сценарии лучевой терапии с применением различных видов излучений (гамма, протоны, ионы углерода). Будут

рассмотрены как современные физические механизмы повышения биологической эффективности пучков заряженных частиц (использование наночастиц, усиливающих энерговыделение в мишени), так и наиболее перспективные биологические механизмы (использование ингибиторов синтеза ДНК).

Планируется оценить влияние заряженных частиц на работу нейронных сетей критических отделов головного мозга. Будут рассмотрены сценарии как острого локального облучения (оценка безопасности лучевой терапии), так и тотального хронического (задача о действии космических лучей на клетки в ходе межпланетных полетов). Это позволит оценить вероятность сбоев в работе различных видов памяти и обучения, что критически важно для теоретической оценки радиационных рисков.

- *Совершенствование методик радиобиологических экспериментов на ускорителях*

В рамках данного направления в первую очередь планируется обеспечить научно-техническую поддержку проводимых на ускорителях заряженных частиц радиобиологических экспериментов. В рамках проекта NICA планируется продолжить участие в создании на Нуклотроне ЛФВЭ ОИЯИ станции СОДИБ для радиобиологических исследований на пучках тяжелых ионов с энергиями 250-1000 МэВ/нуклон. Будет продолжена дальнейшая модернизация автоматизированной облучательной установки ЛРБ «Геном» на ускорителе У400М (ЛЯР ОИЯИ).

Исследования в области радиационной безопасности будут направлены на участие в проектировании новых ядерно-физических установок ОИЯИ (в первую очередь, ускорительного комплекса NICA). В части исследований радиационных полей на ядерно-физических установках ОИЯИ и в окружающей их среде будут продолжены измерения спектров нейтронов на ядерно-физических установках ОИЯИ в местах с наиболее сложной радиационной ситуацией.

В области космической радиобиологии будут выполняться расчеты транспорта излучений через вещество методом Монте-Карло по программам GEANT4, FLUKA и PHITS для реалистичной оценки эффективных доз космонавтов в зависимости от длительности полета, солнечной активности и радиационной защиты обитаемого модуля.

В рамках совместной программы исследований с ИКИ РАН и ЛНФ ОИЯИ будет обеспечено функционирование экспериментального стенда «ДАН» и продолжено участие в работах по созданию, тестированию и градуировке приборов ядерной планетологии.

Этапы работы

1. Радиобиологические исследования на пучках заряженных частиц.

Руководитель **Красавин Е.А.**

Основные исполнители ЛРБ:

Базлова Т.Н., Бежанян Т.Ж., Богданова Ю.В., Борейко А.В., Буденная Н.Н., Васильев Л.А., Виноградова Ю.В., Гурэу Д.-Н., Жучкина Н.И., Заднепрянец М.Г., Иванов А.А., Игнат Е.-М., Ильина Е.В., Исакова М.Д., Коваленко М.А., Кожина Р.А., Кокорева А.Н., Колесникова И.А., Колтовая Н.А., Комаров Д.А., Комова О.В., Корогодина В.Л., Кошлань И.В., Кошлань Н.А., Круглякова Е.А., Крупнова М.Е., Кузьмина Е.А., Куцало П.В., Лалковичова М., Лхасурэн П.-О., Ляхова К.Н., Мельникова Л.А., Насонова Е.А., Нуркасова А., Островский М.А., Павлова А.С., Петрова Д.В., Пронских Е.В., Северюхин Ю.С., Смирнова Е.В., Тиунчик С.И., Утина Д.М., Фадеева Т.А., Филатова А.С., Храмко Т.С., Чаусов В.Н., Черняк О.О., Шамина Д.Д., Шванева Н.В.

2. Радиационные исследования.

Руководитель **Тимошенко Г.Н.**

Основные исполнители ЛРБ:

Алейников В.Е., Бескровная Л.Г., Гордеев И.С., Комочков М.М., Крылов В.А., Лесовая Е.Н., Павлик Е.Е.

3. Математическое моделирование радиационно-индуцированных эффектов.

Руководитель **Бугай А.Н.**

Основные исполнители ЛРБ:

Аксенова С.В., Батова А.С., Васильева М.А., Глебов А.А., Душанов Э.Б., Енягина И.М., Колесникова Е.А., Лхагваа Б., Мунхбаатар Б., Панина М.С., Пархоменко А.Ю., Тудэвдорж Т., Чижов А.В.

4. Подготовка специалистов по радиационной безопасности и радиобиологии.

Руководители **Бугай А.Н., Красавин Е.А.,**

Пакуляк С.З. (УНЦ)

Основные исполнители ЛРБ:

Бескровная Л.Г., Борейко А.В., Буденная Н.Н., Душанов Э.Б., Кошлань И.В., Лесовая Е.Н., Тимошенко Г.Н., Чижов А.В.

Ожидаемые результаты по завершении темы

1. Исследование закономерностей и механизмов возникновения молекулярных нарушений структуры ДНК и их репарации в клеточных культурах нормальных и опухолевых клеток млекопитающих и человека, а также гистологических срезах тканей различных отделов центральной нервной системы облученных животных в результате действия излучений с разной ЛПЭ.
2. Изучение закономерностей индукции и молекулярной природы различных типов генных и структурных мутаций в клетках млекопитающих и низших эукариот в зависимости от дозы и величины ЛПЭ излучения, репарационного статуса, развития оксидативного стресса, а также механизмов генетической стабильности.
3. Изучение формирования комплексных хромосомных aberrаций в нормальных и опухолевых клетках человека и лабораторных животных. Оценка отдаленных последствий действия излучений с различной ЛПЭ.
4. Исследование нарушений поведенческих реакций, патоморфологических изменений в различных структурах головного и спинного мозга, критических органах и системах облученных лабораторных животных. Поиск новых средств фармакологической защиты от излучений.
5. Изучение радиационно-индуцированных эффектов в микроглии, олигодендроцитах и их предшественниках, а также в структуре миелиновой оболочки при действии плотноионизирующих излучений.
6. Исследование механизмов действия АраЦ и других радиосенсибилизаторов при облучении различных культур нормальных и опухолевых клеток, а также мышей с трансплантированными опухолями.
7. Разработка иерархии математических моделей радиационно-биологических эффектов, описывающих как радиационно-индуцированные патологии развиваются на разных уровнях организации (от молекул до популяций клеток) и во временных рамках (острые и отдаленные последствия).
8. Совершенствование методик радиобиологических экспериментов на ускорителях. Расчет защит новых ядерно-физических установок, оценка радиационной обстановки и разработка систем радиационной безопасности. Участие в создании и тестировании приборов ядерной планетологии.

Список участников и организаций

Страна или международная организация	Город	Институт или лаборатория	Участники
Армения	Ереван	ЕГУ	Арутюнян Р.М., Арутюнян С.Г.
Беларусь	Минск	Институт физиологии НАНБ ИБКИ НАНБ НПЦ НАНБ по материаловедению	Кульчицкий В.А Антоневич Н.Г. Хасанов О.Х., Гусаков В.Е.
Болгария	София	IE BAS NCRPP Inst. Microbiology BAS	Аврамов Л. А. Хаджидекова В. Данова С., Цаков И.
Вьетнам	Ханой	INPC VAST ITRRE VINATOM	Бу Тхи Ха Чинь Тхи Тху Хуонг Ле Тхи Май Хуонг
Германия	Дармштадт	GSI	Дюранте М.
Италия	Неаполь	INFN	Блага П.
	Удине	UNIUD	Амбези Ф.
Куба	Гавана	CENTIS	Гонзалез И.
Монголия	Улан-Батор	NUM	Лхагва О.
Польша	Краков	INP PAS	Сваконь Я. +4 чел.
	Щецин	SU	Черски К. +2чел.
Россия	Москва	ИМБП РАН НИИ фармакологии МГУ НИЯФ МГУ ИКИ РАН ИВНДиНФ РАН	Орлов О.И. Штемберг А.С. Ильин Е.А. Кудрин В.С. Латанов А.В., Полетаева И.И. Панасюк М.И. Митрофанов И.Г. Асеев Н.А.

	Обнинск Пушино Сочи	НМИЦ онкологии Сколковский институт науки и технологий ФМБЦ МРНЦ ИТЭБ РАН НИИ МП	Липенгольц А.А. Попова Е.П. Осипов А.Н., Рождественский Л.М. Замулаева И.А., Хвостунов И.К., Евстратова Е.С. Газиев А.И. Клоц И.Н.
Румыния	Бухарест Клуж-Напока Яссы	IFIN-HH UMF UBB IBR	Раду М. Верга Н. Паска Х. Вокица Г. + 4 чел
Сербия	Белград	INS “VINČA” Institute for Oncology and Radiology	Аджич М. Здравкович С. Нешкович Н. Чевизович Д. Станойкович Т.
Словакия	Братислава	SU	Дубничкова М.
Чехия	Брно Ржеж	IBR ASCR NRI	Козубек С., Фальк М. Штефаник М.
ЮАР	Кейптаун	iThemba Labs	Вандерворде Ш.

Сроки выполнения работы 2021 - 2023 гг.

Смета затрат по теме в соответствии с семилетним планом ОИЯИ:

№ пп	Наименование статей затрат	Полная стоимость (тыс. долл)	1 год	2 год	3 год
	Прямые расходы на Проект				
1.	Материалы	240	70	70	100
2.	Оборудование	158,2	84,2	43,2	30,8
3.	Оплата НИР, выполняемых по договорам	-	-	-	-
4.	Командировочные расходы	150	50	50	50
	Итого по прямым расходам	548,2	204,2	163,2	180,8

Другие источники финансирования нет

СОГЛАСОВАНО:

Главный ученый секретарь

_____ / Сорин А.С. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Начальник Планово-финансового отдела

_____ / Уварова Л.В. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Начальник научно-организационного отдела

_____ / Сисакян Н.И. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Директор лаборатории

_____ / Бугай А.Н. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Ученый секретарь лаборатории

_____ / Кошлань И.В. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Экономист лаборатории

_____ / Леснинова И.Ю. /

“ ___ ” _____ 2020 г.

Руководители темы

_____ / Красавин Е.А. /

_____ / Бугай А.Н. /

“ ___ ” _____ 2020 г.