

**Отчет по проекту:
«Совершенствование методов, технологий, режимов
планирования и проведения лучевой терапии»
за 2020-2022 годы**

Тема 04-2-1132

«Проведение медико-биологических и радиационно-генетических исследований с использованием различных типов ионизирующих излучений»

Основной целью проекта является проведение на базе Медико-технического комплекса (МТК) ЛЯП ОИЯИ медико-биологических и клинических исследований по изучению эффективности адронной терапии различных новообразований, совершенствование оборудования и аппаратуры и разработка новых методов лучевой терапии онкологических больных на медицинских адронных пучках фазотрона ОИЯИ. Также в рамках проекта осуществляются радиобиологические исследования, направленные на повышение эффективности проводимой радиотерапии и снижения степени ее токсичности.

В течение 2020-2022 годов в рамках проекта были получены следующие основные результаты.

Клинические исследования

С 2000 по 2019 годы в Медико-техническом комплексе (МТК) ЛЯП ОИЯИ на базе ускорителя протонов на энергию 660 МэВ, фазотрона, курс фракционированной протонной терапии прошли около 1300 пациентов. Облучение проводилось с использованием разработанной методики трехмерной конформной протонной лучевой терапии, при которой максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме облучаемой мишени. При этом доза резко спадает за границами новообразования, что позволяет проводить облучение ранее недоступных для лучевой терапии локализаций, вплотную примыкающих к жизненно важным радиочувствительным органам пациента.

На протяжении многих лет в России функционировало только 3 центра, где в той или иной степени проводилась протонная терапия, причем исключительно в плане клинических испытаний данного метода лечения. Все они базировались на ускорителях, предназначенных для исследований в области ядерной физики и, строго говоря, по своим параметрам не в полной мере подходили для этих задач. Однако к настоящему времени в России уже открылись и проводят лечение 3 специализированных центра протонной терапии, в связи с чем сам метод протонной терапии перестал считаться экспериментальным. Отсюда возникло предписание Росздравнадзора к уже существующим экспериментальным центрам либо провести сертификацию своего оборудования в качестве медицинского изделия, либо отказаться от облучения пациентов. Понятно, что по ряду причин первое условие осуществить было невозможно, учитывая те жесткие требования, которые предъявляются к таким изделиям. Поэтому к 2019 году работы по облучению пациентов во всех 3-х существовавших в России экспериментальных центрах протонной терапии, в том числе и в ОИЯИ, были остановлены.

Поэтому в последние 3 года клинические исследования были ограничены проведением статистического анализа результатов терапии на медицинском протонном пучке фазотрона ЛЯП по облучению пациентов с различными патологиями, прошедших курс протонной терапии с 2000 по 2019 годы.

Разработка и совершенствование оборудования и новых методик облучения

Перспективным направлением в разработке новых способов протонной терапии выглядит методика динамического облучения, позволяющая формировать более конформные дозовые распределения по сравнению со стандартной методикой облучения, применяемой в МТК. Высокая конформность нового метода достигается за счет полой облучения объема мишени немодифицированным протонным пучком с узким пиком Брэгга, где для каждого слоя выбирается необходимая средняя энергия пучка и формируется его поперечный профиль. Облучение проводится с использованием индивидуального болюса. Формирование полей осуществляется за счет специально разработанных устройств, таких как замедлитель переменной толщины и многолепестковый коллиматор (рис. 1).

На сегодняшний день в МТК разработана конструкция полноразмерного автоматизированного многолепесткового коллиматора протонного пучка и изготовлен прототип на 4 пары пластин. На данную конструкцию был получен патент на изобретение № 2499621 от 27.11.2013.

Также создан замедлитель переменной толщины способный в автоматическом режиме изменять энергию прошедшего через него протонного пучка в широком диапазоне значений.

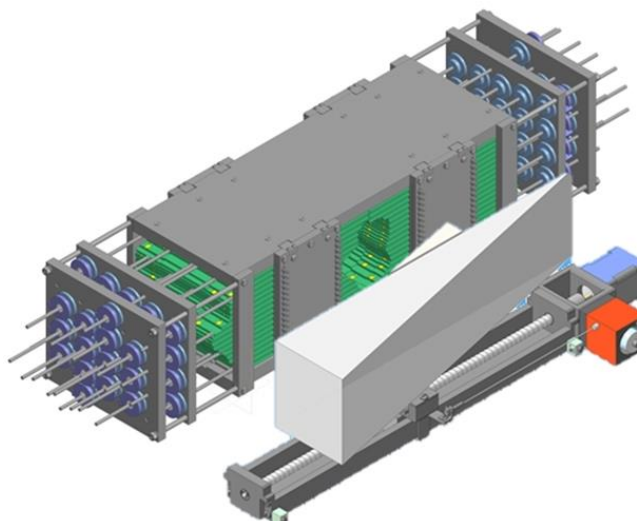


Рис. 1. Устройства формирования дозовых полей динамическим методом: многолепестковый коллиматор и замедлитель переменной толщины

Рассмотренные устройства разработаны с учетом особенностей формирования терапевтического протонного пучка в процедурной кабине МТК и могут быть применены как для реализации нового динамического метода, так и для облучения стандартным методом.

В период реализации проекта в 2019-2022 гг. была проведена серия дозиметрических проверок сформированных динамическим методом дозовых полей. Верификация сформированных полей осуществлялась с помощью водного фантома, водно-эквивалентного фантома «твердая» вода и радиохромных пленок, а также с помощью специально разработанного анализатора дозового поля с миниатюрным полупроводниковым детектором. Были измерены двумерные дозовые распределения в аксиальной плоскости на уровне мишени и поперечные профили пучка на различных глубинах вдоль оси пучка.

Результаты проверки показали более высокую степень конформности сформированного дозового поля при облучении выбранной мишени в водном фантоме с одного направления, чем поля, сформированного для той же мишени стандартным методом.

Испытания новой системы динамического облучения позволили выявить некоторые электромеханические недостатки созданных устройств формирования. Так, выявлены нестабильности механизмов перемещения пластин многолепесткового коллиматора и анализатора дозового поля. Блок управления анализатором организован на устаревшей электронной базе и требует модернизации. На данный момент разработан новый блок привода перемещения на основе улучшенных шаговых двигателей и драйверов управления. Предложена новая схема блока управления анализатором на более современной электронной базе. Закуплены необходимые компоненты для предстоящей модернизации. Также по итогам испытаний выбрана наилучшая компоновка стенда размещения оборудования для реализации этой методики в МТК.

После проведения дополнительных испытаний прототипа коллиматора и отработки всех технологий методики динамического облучения, прототип послужит прообразом полномасштабного варианта устройства на 33 пары пластин, необходимого для реализации динамического метода облучения протонным пучком различных новообразований.

По результатам этих работ в 2021 г. защищена диссертация на ученую степень кандидата технических наук.

Продолжались разработка и тестирование компонентов трехмерной программы компьютерного моделирования конформной протонной лучевой терапии. Разработанный вариант программы успешно прошел дозиметрическую верификацию с использованием гетерогенного фантома Алдерсона и радиохромных пленок (рис. 2). В настоящее время проводится ее модифицирование для соответствия новой методике динамического облучения опухоли с использованием многолепесткового коллиматора и переменного замедлителя.

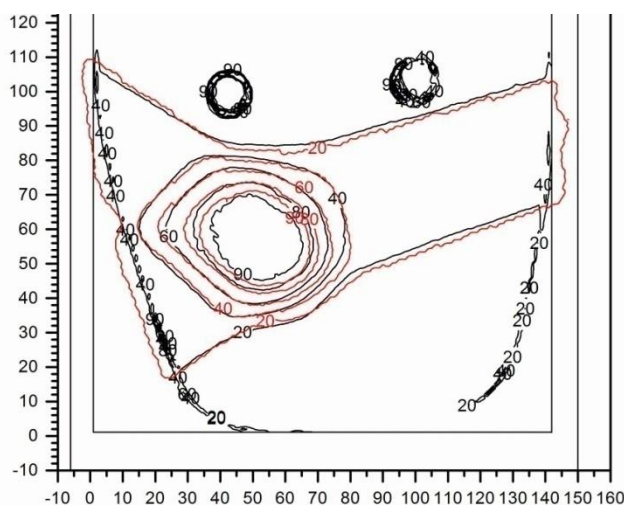


Рис. 2. Сравнение дозного распределения, рассчитанного разработанной программой планирования (красные изолинии), с измеренным с помощью радиохромной пленки распределением (черные изолинии). Наблюдается хорошее пространственное совпадение соответствующих изолиний

В 2021 г. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности РФ была проведена Государственная регистрация 5-и разработанных программ для ЭВМ:

- Программа контроля параметров протонного пучка «Beam Control», номер регистрации (свидетельства): 2021661040;
- Программа обработки экспериментальных данных «QA tools», номер регистрации (свидетельства): 2021661041;
- Программа для управления устройством верификации болусов «Bolus Verification»,

- номер регистрации (свидетельства): 2021661042;
- Программа автоматической верификации положения пациента в лучевой терапии «VerifyTreat», номер регистрации (свидетельства): 2021661043;
- Программа симуляции протонного облучения в гетерогенных тканях «RayTreat», номер регистрации (свидетельства): 2021661044.

По результатам этих работ в 2021 г. защищена диссертация на ученую степень кандидата физико-математических наук.

Еще одним из перспективных направлений исследований в области протонной терапии является методика флэш-облучения. Она подразумевает доставку лечебной дозы за короткий промежуток времени (не более 100 мс) с использованием высокоинтенсивного протонного пучка (мощность дозы не менее 40 Гр/с). Преимущества флэш-терапии по сравнению с обычной лучевой терапией заключаются в повышенной органосохраняющей способности здоровых клеток и тканей, что приводит к лучшим терапевтическим показателям.

Радиобиологические механизмы, лежащие в основе флэш-эффекта, до сих пор до конца не известны. Многие исследователи считают, что эффект связан прежде всего с радиолитическим истощением кислорода, вызванным радиохимическими реакциями в облученной клетке. Лечебная доза доставляется всего за несколько десятков миллисекунд. При такой скорости взаимные реакции между химическими радикалами, образующимися во время одного и того же импульса, могут повлиять на гетерогенную химическую стадию радиолитического истощения кислорода из-за конкурирующих реакций для радикалов становится важным. При использовании излучения низкой интенсивности эти эффекты могут быть незначительными.

Для проведения радиобиологических исследований в области флэш-терапии в 4-ой лаборатории здания фазотрона ЛЯП был сформирован протонный пучок с необходимыми для этих целей параметрами. Так как выведенный из ускорителя пучок имеет недостаточные для поставленной задачи поперечные размеры, то для формирования однородной области дозы на биологических объектах был рассчитан и изготовлен фигурный свинцовый рассеиватель переменной по сечению толщины. Это позволило сформировать пучок с областью однородной дозы около 47 мм в диаметре (по 90% уровню), при этом мощность дозы составила ~70 Гр/с (рис. 3). Такие параметры пучка позволяют проводить радиобиологические исследования как на клеточных культурах, так и на живых биологических объектах (лабораторные мыши).

Для мониторинга пучка с такой высокой мощностью дозы была разработана и изготовлена специальная плоскопараллельная воздушная ионизационная камера с ультраузким межэлектродным зазором (~500 мкм). Линейность работы камеры была подтверждена экспериментально. Временные требования к скорости счета (до 1 МГц) и формированию сигнала для отключения ускорителя (длительностью не более 1 мс) требуют разработки нового блока отпуска дозы. На данный момент разработан проект такого блока на базе микроконтроллера и изготовлен его макет, проводятся работы в тестовом варианте.

Для получения онлайн данных о профиле сформированного пучка ведутся разработки новой многоканальной пиксельной ионизационной камеры (15 каналов по вертикали и 15 по горизонтали), которая позволит ускорить процедуру вывода пучка к стенду облучения. Параллельно с этим разрабатывается новый блок считывания поступающих данных с камеры на основе чипа многоканального АЦП и современного интерфейса.

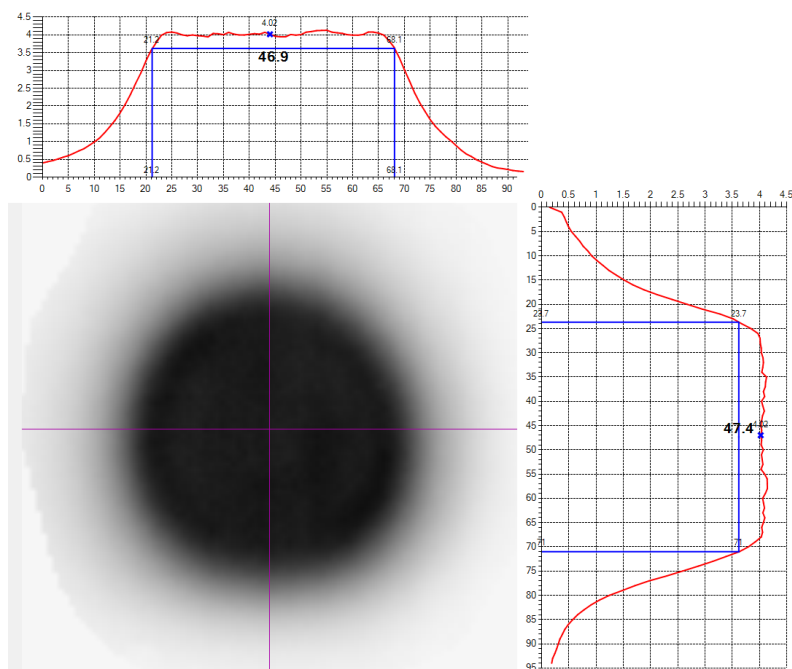


Рис. 3. Профиль сформированного протонного пучка 660 МэВ с мощностью дозы 70 Гр/с для изучения флэш-эффекта. Данные восстановлены с облученной радиохромной пленки

В период 2021-2022 гг. совместно с коллегами из ИТЭБ РАН, Пущино, был проведен ряд экспериментов на протонном пучке в режиме флэш-терапии. В ходе этих исследований были облучены лабораторные мыши в количестве 160 шт., а также клеточные культуры. Цель данного эксперимента заключалась в исследовании природы проявления флэш-эффекта в результате воздействия на биологические объекты ионизирующего излучения сверхвысокой мощности дозы. На данный момент результаты экспериментов обрабатываются.

Семилетний план развития ОИЯИ предполагает создание на территории института инновационного центра в области прикладных исследований на базе разрабатываемого сверхпроводящего медицинского циклотрона MSC-230. Одним из направлений исследований Центра будет разработка новых методов протонной терапии.

В связи с этим начаты работы по проектированию стенда облучения протонным пучком с использованием стандартного и динамического методов, а также стенда для реализации метода активного облучения (сканирования) с использованием узкого «карандашного» протонного пучка и системы двух сканирующих магнитов. Предполагается, что реализация методики флэш-облучения будет возможна на обоих стендах. Все разрабатываемое на данный момент в МТК оборудование (система динамического облучения, диагностика и дозиметрия пучка, блоки отпуска дозы и т.д.) проектируется с учетом его применимости в будущем центре прикладных исследований.

Помимо этого, коллектив МТК участвует в работах по созданию АСУ циклотронного комплекса ускорителя MSC-230, которое включает в себя множество базовых подсистем ускорителя (вакуумное обеспечение, питание магнитных систем, ВЧ ускорителя и т.д.). На данный момент разработана общая концепция системы управления на базе современного оборудования и цифровой автоматизации.

Дозиметрия адронных пучков

Совместно с сотрудниками ЛРБ изучались поведенческие реакции и морфологические изменения в головном мозге крыс Dawley после воздействия протонов с энергией 170 и 70 МэВ и гамма-излучения ^{60}Co в дозе 1 Гр. Результаты работы опубликованы в

журнале «Cellular and Molecular Neurobiology».

Совместно с сотрудниками ЛРБ и МГУ им. М.В. Ломоносова исследовались эффекты воздействия протонного и гамма-излучения на глаз мыши. В работе анализировалось радиационно-опосредованное окисление в сетчатке и пигментном эпителии сетчатки глаза. Результаты этого анализа могут быть использованы для разработки неинвазивного метода быстрой оценки последствий воздействия ионизирующего излучения. Результаты работы опубликованы в журнале «Radiation Research».

Совместно с сотрудниками ЛРБ, Федерального медико-биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ИМБП РАН и Дубненского Госуниверситета на фазотроне ЛЯП ОИЯИ были измерены радиационные поля, образующиеся после прохождения протонов высоких энергий через бетонную защиту для последующих радиобиологических экспериментов на животных. Результаты измерений сравнивались с результатами расчетов, выполненных методом Монте-Карло по программе MCNPX для вторичных протонов, нейтронов, π -мезонов и гамма-лучей.

Расчетная оценка радиационных полей, образующихся после прохождения протонов через бетонную защиту и ее сравнение с результатами измерений доз радиации для последующего радиобиологического эксперимента на животных на этом модели будет использована в интересах проектирования защитных сооружений на Луне и других космических телах, а также биологической защиты на ускорителях заряженных частиц. Результаты работы опубликованы в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность».

Совместно с сотрудниками Университета «Александру Иоан Куза», Яссы, Румыния, изучалось влияния облучения семян широко культивируемой во многих странах сельскохозяйственной культуры злаков - мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) пучком протонов при высоких дозах облучения. Ионизирующее излучение используется в биотехнологии растений для получения нового мутагенного источника для генетической модификации. Исследование было сосредоточено на содержании пигментов фотосинтеза и полифенолов в молодых проростках, полученных из облученных семян пшеницы. Исследование будет продолжено с антиоксидантными ферментами для поиска доказательств некоторых биофизических и биохимических изменений, вызванных облучением на молекулярном уровне.

В процедурной кабине №1 МТК проводились эксперименты по измерению линейной передачи энергии (ЛПЭ) терапевтического протонного пучка с использованием специализированных камер MiniPIX (рис. 4).



Рис 4. Детекторы MiniPix 300 и MiniPix 500 фирмы Advacam (Чехия)

Применяемые в экспериментах камеры MiniPIX компании Advacam, изготовлены на основе позиционно-чувствительного детектора Timerix (256x256 пикселей с шагом 55 мкм) с толщиной кремниевого сенсора 300 мкм и 500 мкм.

Medipix - это новый гибридный чип считывания детектора пиксельного типа с широкими областями применения. Этот детектор был разработан в сотрудничестве с

Medipix и CERN. Основным преимуществом детекторов линейки Medipix (Timerix-3, MiniPix и др.) является чувствительность детектора, позволяющая обнаруживать 100% заряженных частиц, включая частицы с минимальной ионизацией. Они способны обнаруживать тяжелые заряженные частицы, рентгеновские лучи и гамма-лучи выше нескольких кэВ.

В экспериментах, проводимых в процедурной кабине МТК, был измерен вклад частиц с различными значениями ЛПЭ и их влияние на дозиметрические и микродозиметрические характеристики протонного пучка с энергией 171 МэВ на различных глубинах проникновения протонного пучка в вещество. Вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ в дозу клинических пучков протонов был экспериментально изучен с помощью камеры MiniPIX TRX3. Эта камера относится к группе пиксельных полупроводниковых детекторов для регистрации различного типа излучения.

Распределение энергетических спектров радиотерапевтического протонного пучка на установке «Фазотрон» в МТК представлены на рис. 5. В эксперименте использовались детекторы с чувствительным кремниевым сенсором толщиной 300 и 500 мкм.

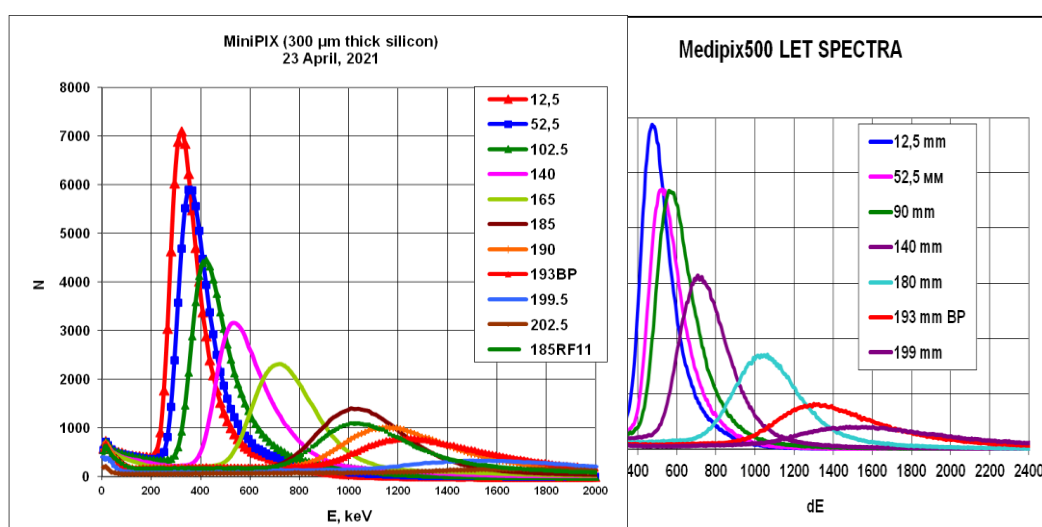


Рис. 5. Распределение ЛПЭ - спектров на различной глубине проникновения протонного пучка. Измерение проводилось детекторами MiniPIX толщиной 300 мкм и 500 мкм

Радиобиология

За период 2020–2022 гг. получены новые научные результаты в области исследования влияния ионизирующих излучений разного качества на структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС). В журнале «Успехи физиологических наук» опубликован обзор, посвященный анализу механизмов радиационно-индуцированного повреждения ЦНС и их связи с физическими характеристиками воздействующих излучений. Получены новые сведения о роли функциональных изменений со стороны рецепторов глутамата, а также о роли нейроглиальных взаимодействий и нейромодуляторных систем мозга при ответе на ионизирующее воздействие.

Проведено сопоставление различных молекулярных механизмов, связанных с радиационным поражением ЦНС, во взаимосвязи с функциональными изменениями на уровне поведения, а также с молекулярными механизмами, потенциально имеющими значение для разработки перспективных медикаментозных контрмер против негативного влияния ионизирующих излучений.

В проведенных работах радиационно-индуцированные нейрохимические изменения рассмотрены в приложении к проблеме оценки эргономического риска для космо-

навтов в условиях длительных пилотируемых полетов, сопряженных с воздействием космической радиации. В этом же аспекте исследован ряд вопросов, связанных с механизмами радиационного повреждения ЦНС, функционирующими на уровне иерархических сетей головного мозга. Сформулированы концепции, имеющие перспективы быть заложенными в основу мер, снижающих воздействие космических видов излучений в условиях длительного пилотируемого полета за пределами магнитосферы Земли.

На основе результатов нейрохимических исследований метаболизма возбуждающих нейротрансмиттеров, представленных в морфологических структурах мозга, изучались индукция и модуляция эмоционального, мотивационного поведения и когнитивных функций лабораторных животных. Данные по нейрохимическим исследованиям сопоставлялись с оценкой поведенческих изменений, вызванных облучением.

Выполнены расчётные работы по моделированию повреждения и репарации ДНК в клетках млекопитающих после воздействия ионизирующих излучений разного качества с использованием программного пакета Geant4-DNA. Впервые в рамках единого модельного подхода, основанного на применении Geant4-DNA, смоделирована полная цепь событий от первичных актов энерговыделения в структуре ДНК, включая косвенное действие излучений, на временах порядка пикосекунд до завершения этапов репарации двунитевых разрывов ДНК на временах порядка 24 часов. Результаты применения разработанного модельного подхода к описанию механизмов индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК при действии ионизирующих излучений опубликованы в престижном журнале «Scientific Reports – Nature». На основе предложенной модели разработан специальный модуль Geant4-DNA для моделирования репарации двунитевых разрывов ДНК, который включен в текущую версию программного пакета. С помощью данного модуля проведены работы по изучению механизмов репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК в нормальных клетках фибробластов кожи человека HSF42 и клетках карциномы человека HSGc-C5 после воздействия ионизирующих излучений разного качества.

Повышение эффективности лучевой терапии имеет важное значение в лечении онкологических заболеваний. Этот факт обуславливает необходимость совершенствования методов лучевой терапии с целью увеличения поглощённой дозы облучения в опухоли и снижения риска поражения здоровых тканей. Большой потенциал в этом направлении имеет адронная терапия. Протоны позволяют в 2-3 раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани по сравнению с γ -лучами. Тяжелые ионы характеризуются высоким значением линейной передачей энергии, которое способствуют генерации значительных повреждений в клетках. Хотя современная конформная лучевая терапия и дает относительно хорошие результаты, одной из основных причин неудачного лечения является способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения после облучения. Поэтому для увеличения терапевтического эффекта довольно часто применяются комбинированные технологии, как пример, лучевая терапия в комбинации с металлическими наночастицами.

Увеличение локального энерговыделения в опухоли достигается инкорпорированием в опухоль частиц с большим Z (^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и др.). Поражение клеток опухоли формируется как за счет первичного, так и за счет вторичного короткопробежного излучения, возникающего в результате взаимодействия налетающих частиц с атомами тяжелых элементов, сконцентрированных в опухолевых клетках.

Такое индуцированное излучение можно использоваться для повышения целевой дозы в ходе лучевой терапии злокачественных опухолей без увеличения нецелевой дозы, выделяемой в здоровых тканях.

В течении последних лет проводится изучение повышение цитотоксического и цитогенетического действия наночастиц золота на опухолевые клетки карциномы легкого человека A549 под действием излучений с различной ЛПЭ (фотоны, протоны).

Начаты также исследования по облучению в режиме флэш нормальных и опухолевых клеток протонным пучком фазотрона ЛЯП с мощностью дозы 70 Гр/с. Изучаются радиобиологические реакции для нормальных и опухолевых клеток, облученных методом флэш: клоногенная выживаемость, пролиферативная активность клеток, цитогенетические повреждения (микроядерный тест, γ H2AX-фокусы), исследуется образование активных форм кислорода.

Публикации 2020-2021 гг.

1. S. Mianowski, D.M. Borowicz, K. Brylew, A. Dziedzic, M. Grodzicka-Kobylka, A. Korgul, M. Krakowiak, Z. Mianowska, A.G. Molokanov, M. Moszynski, G.V. Mytsin, D. Rybka, K. Shipulin and T. Szczesniak. SiPM proton irradiation for application in cosmic space. *Journal of Instrumentation*, Volume 15, 2020.
2. И.Г.Митрофанов, М.Л.Литвак, Д.В.Головин, С.Ю.Никифоров, А.Б.Санин, А.А.Аникин, М.И.Мокроусов, Г.Н.Тимошенко, В.А.Крылов, Е.Е.Павлик, В.Н.Швецов, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов. Гамма-спектрометрия составных мишеней-аналогов планетного вещества на протонном пучке ускорителя ОИЯИ с использованием метода меченых протонов. Письма в ЭЧАЯ. 2020. Т. 17, No 3(228). С. 299–313
3. D. Creanga, A. Molokanov. S. Sergey et al. SOME PRELIMINARY RESULTS ON WHEAT IRRADIATION WITH PROTON BEAM AT THE BRAGG PEAK. Congress on Scientific Researches and Recent Trends-VII Baku, Azerbaijan, 2020
4. A. Molokanov, S. Shvidkiy, D. Creanga. Chlorophylls and polyphenols in wheat seedlings developed from proton irradiated seeds. The Scientific Simposium Biology and Sastalnable
5. Шипулин К.Н., Мицын Г.В. Программа трехмерного планирования протонной терапии // Медицинская физика, 2020, № 3 (87), с. 9-26.
6. И. В. Бондарь, Л. Н. Васильева, Л. В. Терещенко, И. Д. Шамсиев, В. Н. Анисимов, Г. В. Мицын, А. В. Латанов. Экспериментальные подходы к подготовке и проведению изучения эффектов облучения на когнитивные функции низших приматов. Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 4. С. 352-361.
7. А.В. Агапов, Г.В. Мицын. Создание многолепесткового коллиматора для задач протонной терапии. Медицинская физика, 2020, № 1 (85), с. 9-10.
8. О.В. Белов, К.В. Белокопытова, А.С. Базян. О молекулярных и клеточных механизмах радиационно-индуцированного нарушения физиологических функций центральной нервной системы // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С 3-26. DOI: 10.31857/S0301179820020034
9. К.В. Белокопытова, О.В. Белов, А.С. Базян. Сравнительный анализ воздействия пучков нейтронов и ускоренных ионов углерода на метаболическую активность моноаминэргической системы мозга // Под ред. Е.В. Лосевой. Труды XVI международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии» г. Судак, Крым, 6-9 октября 2020 года. С. 93-94. DOI: <https://doi.org/10.29003/m944.sudak.ns2020-16/93-94>.

10. О.В. Белов, К.В. Белокопытова, А.С. Базян. О молекулярных и клеточных механизмах радиационно-индуцированного нарушения функций центральной нервной системы: состояние исследований и перспективы разработки защитных контрмер // Под ред. Е.В. Лосевой. Труды XVI международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии» г. Судак, Крым, 6-9 октября 2020 года. С. 91-92. DOI: <https://doi.org/10.29003/m943.sudak.ns2020-16/91-92>.
11. K. Belokopytova, O. Belov, C. Vandevoorde, J. Slabbert, A. Bazyan. Radiation-induced neurochemical alterations as applied to estimation of health risk to astronauts // 43rd COSPAR Scientific Assembly, 28 January – 4 February 2021, Sydney Australia (e-published in 2020).
12. O. Belov, K. Belokopytova, A. Bazyan. Radiation damage to the central nervous system through the hierarchy of brain regulatory systems // 43rd COSPAR Scientific Assembly, 28 January – 4 February 2021, Sydney Australia (e-published in 2020).
13. Мицын Г.В., Шипулин К.Н., Молоканов А.Г. Программа контроля параметров протонного пучка Veam Control. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Правообладатель: Объединенный Институт Ядерных Исследований. 2021. Номер регистрации (свидетельства): 2021661040
14. Шипулин К.Н. Программа обработки экспериментальных данных QA tools. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Правообладатель: Объединенный Институт Ядерных Исследований. 2021. Номер регистрации (свидетельства): 2021661041
15. Шипулин К.Н. Программа для управления устройством верификации болюсов Bolus Verification. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Правообладатель: Объединенный Институт Ядерных Исследований. 2021. Номер регистрации (свидетельства): 2021661042
16. Шипулин К.Н. Программа автоматической верификации положения пациента в лучевой терапии VerifyTreat. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Правообладатель: Объединенный Институт Ядерных Исследований. 2021. Номер регистрации (свидетельства): 2021661043
17. Шипулин К.Н., Мицын Г.В. Программа симуляции протонного облучения в гетерогенных тканях RayTreat. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Правообладатель: Объединенный Институт Ядерных Исследований. 2021. Номер регистрации (свидетельства): 2021661044
18. D. M. Borowicz, M. Kruszyna-Mochalska, K. Shipulin, A. Molokanov, G. Mytsin, and J. Malicki. Comparison of Dose–Response Curves between EBT-XD and EBT3 Radiochromic Films at High Dose Range (2000–4500 cGy) for a 175 MeV Proton Beam. *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2021, Vol. 18, No. 6, pp. 691–699
19. Dorota Maria Borowicz, Konstantin N. Shipulin, Gennady V. Mytsin, Agnieszka Skrobała, Piotr Milecki, Victor N. Gayevsky, Vladimir Vondráček and Julian Malicki. Ultra-Hypofractionated Proton Therapy in Localized Prostate Cancer: Passive Scattering versus Intensity-Modulated Proton Therapy. *J. Pers. Med.* 2021, 11(12), 1311 <https://doi.org/10.3390/jpm11121311> (в печати)
20. I. Agapov A.V., Mytsin G.V. A Multileaf Collimator for Proton Radiotherapy // *Biomedical Engineering*, Vol.54, No.6, pp.407-410, 2021. DOI 10.1007/s10527-021-10050-w

21. 2. Агапов А.В., Мицын Г.В. Методика динамического облучения для протонной радиотерапии // Медицинская техника. Теория и конструирование. 2021. №2. С. 45–49
22. 3. Agapov A.V., Mytsin G.V. A Dynamic Irradiation Method for Proton Radiotherapy // Biomedical Engineering, Vol.55, No.2, pp.139-144, 2021. DOI 10.1007/s10527-021-10088-w
23. *Molokanov A.G.* HEAVY CHARGED PARTICLES IN RADIATION THERAPY AND RADIOBIOLOGY. V International Conference Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology and evolution. Nor Amberd, Armenia. Nor Amberd, Armenia (2021) p.84.
24. *Shvidkij S.V., Agapov A.V., Gaevsky V.N., Luchin Y.I., Molokanov A.G., Mytsin G.V., Shipulin K.N.* EXPERIENCE IN THE USE OF CONFORMAL PROTON RADIATION THERAPY AT THE PHASOTRON FACILITY. V International Conference Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology and evolution. Nor Amberd, Armenia (2021) p. 86.
25. *Molokanov A., Shvidkiy S., Khassenova I., Grania C.* Detectors for measurements at heavy charged particles beams for radiation therapy. New Trends in Nuclear Physics Detectors (NTNPD-2021), 2021, Warsaw, Poland, p14.
26. *Carlos Granja, Daniel Turecek, Jan Jakubek, Pavel Soukup, Martin Jakubek, Lukas Marek, Michal Koprda, Cristina Oancea, Marco Vuolo, Vaclav Zach, Jan Sturisa, David Chvatil, Václav Olšanský, Michaela Datkova, Sergey Shvidky, Molokanov Alexander, Josek Pacik.* High-angular resolution tracking of energetic charged particles in wide field-of-view with compact tracker telescope MiniPIX Timepix3 1×2 Stack. 22nd International Workshop on Radiation Imaging Detectors, 2021.
27. K. Belokopytova, O. Belov, C. Vandevoorde, J. Slabbert, A. Bazyan. Radiation-induced neurochemical alterations as applied to estimation of health risk to astronauts. COSPAR 2021, 43rd Scientific Assembly. 28 January – 4 February. Abstract: F2.2-0024-21
28. O. Belov, K. Belokopytova, A. Bazyan. Radiation damage to the central nervous system through the hierarchy of brain regulatory systems. COSPAR 2021, 43rd Scientific Assembly. 28 January – 4 February. Abstract: F2.2-0012-21
29. Белокопытова К.В., Белов О.В. Комплексный подход к оценке радиационно-индуцированных нарушений в мезокортиколимбической системе мозга крыс. Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии: сборник докладов IV международной молодежной конференции, Обнинск, 22–24 сентября 2021. Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2021. – 225 с.: ил., с. 16-19.
30. D. Sakata, O. Belov, M.-C. Bordage, D. Emfietzoglou, S. Guatelli, T. Inaniwa, V. Ivanchenko, M. Karamitros, I. Kyriakou, N. Lampe, I. Petrovic, A. Ristic-Fira, W.-G. Shin, S. Incerti. Fully integrated Monte Carlo simulation for evaluating radiation induced DNA damage and subsequent repair using Geant4-DNA // Scientific Reports – Nature. Vol.10. Article 20788.
31. D. Sakata, M. Suzuki, R. Hirayama, Y. Abe, M. Muramatsu, S. Sato, O. Belov, I. Kyriakou, D. Emfietzoglou, S. Guatelli, S. Incerti, T. Inaniwa. Performance evaluation for

repair of HSGc-C5 carcinoma cell using Geant4-DNA. *Cancers*. 2021. Vol. 13 (23). Article 6046.

32. W.-G. Shin, D. Sakata, N. Lampe, O. Belov, H.N. Tran, I. Petrovic, A.M. Ristic-Fira, M. Dordevic, M.A. Bernal, M.-C. Bordage, Z. Francis, I. Kyriakou, Y. Perrot, T. Sasaki, C. Villagrasa, S. Guatelli, V. Breton, D. Emfietzoglou, S. Incerti. A Geant4-DNA Evaluation of Radiation-Induced DNA Damage on a Human Fibroblast. *Cancers*. 2021. 13 (19). Article 4940.
33. Рзянина А.В., Мицын Г.В., Восканян К.Ш., Гаевский В.Н. Повышение генотоксического действия наночастиц Au79 на клетки A549 при γ -облучении. Материалы IV Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием “онкорadiология, лучевая диагностика и терапия” // Медицинская физика №1 2021 с 37-38.
34. Mikhail Zarubin, Anna Rzyanina, Elena Kravchenko Radioprotective Damage suppressor protein (Dsup) in model organisms: from transcriptome and physiology to molecular structure // *European Biophysics Journal*, № 50, P.192 ISSN:0175-7571, eISSN:1432-1017, Изд: Springer-Verlag.
35. Rzyanina A.V., Blokhina T.M., Mitsyn G.V., Osipov A. N., Voskanyan K.Sh., Gaevsky V.N., Borowicz D.M. Increased mammalian cells radiosensitivity due to the presence of gold nanoparticles and under the influence of γ -radiation. / V International Conference Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology and evolution. Nor Amberd, Armenia (2021) p. 85.
36. А.В. Рзянина, Г.В. Мицын, К.Ш. Восканян, В.Н. Гаевский. «Повышение генотоксической активности в клетках карциномы легкого человека А 549 при γ -облучении в присутствии наночастиц золота». *Медицинская физика*, 2021, № 4, сс. 24-31.

Руководитель проекта:

Г.В. Мицын