

Форма № 21

УТВЕРЖДАЮ
Вице-директор ОИЯИ

_____ 2019 г.

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОДЛЕНИЯ ТЕМЫ
для включения в
В ПРОБЛЕМНО-ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ОИЯИ НА 2020-2022 гг.

Шифр темы: 04-2-1132

Лаборатория ядерных проблем
НХП Отдел фазотрона

Направление: 04 – Физика конденсированных сред, радиационные и радиобиологические исследования

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

Руководитель темы – Г.В. Мицын

Заместитель – С.В. Швидкий

Краткая аннотация:

Основной целью темы является проведение на базе Медико-технического комплекса (МТК) при фазотроне 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. Кроме того, планируются исследования в области радиобиологии и молекулярной генетики, направленные как на получения новых знаний в соответствующих областях науки, так и на практическое использование результатов этих исследований для повышения эффективности радиотерапии, а также для уменьшения возникающих побочных эффектов при ее проведении.

К настоящему времени в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе ускорителя протонов на энергию 660 МэВ (фазотрона) создан и функционирует Медико-технический комплекс (МТК), на котором возможно проводить терапевтическое облучение пациентов с различными новообразованиями с использованием 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

мишени, что позволяет проводить облучение ранее не доступных для лучевой терапии локализаций, вплотную примыкающих к жизненно важным радиочувствительным органам пациента.

Открытие в декабре 1999 г. в г. Дубне специализированного радиологического отделения при МСЧ-9 обеспечило расширение клинических исследований по адронной терапии онкологических больных на медицинских пучках ОИЯИ. Так, в период с 2000 по апрель 2019 года курс протонной лучевой терапии на пучках фазотрона прошли 1287 пациента с различными новообразованиями (в том числе и не российских граждан из стран-участниц ОИЯИ). Облучение, как правило, проводилось фракционированно (в среднем около 10-20 сеансов на одного пациента) и с нескольких направлений. Таким образом, общее количество полей (единичных терапевтических облучений) ежегодно составляло порядка 5000. Ускоритель ЛЯП был задействован для этих исследований около 900 часов в год.

Предлагаемые на ближайшие 3 года работы по теме являются логическим продолжением медико-биологических и радиационно-генетических исследований, проводимых в течение ряда последних лет с сохранением основных целей исследований и состава участвующих институтов.

На сегодняшний день на протонных пучках в более чем 80 центрах во всем мире было пролечено около 200000 пациентов. Результаты этих клинических исследований со всей очевидностью показали, что протонная терапия является очень эффективным методом лечения онкологических и некоторых других заболеваний, а в некоторых случаях оказывается практически безальтернативным. Благодаря этому накопленному положительному опыту к концу прошлого века при крупных радиологических клиниках начали строиться специализированные центры протонной терапии. На сегодняшний день в мире насчитывается несколько десятков проектов создания подобных центров на разной стадии реализации.

В то же время методические вопросы подведения дозы к патологическому очагу, фиксации и центровки пациента и некоторые другие до конца не решены на сегодняшний день и представляют собой поле деятельности для дальнейших исследований. Основной целью данной темы на период 2020-2022 гг. будет являться разработка методов облучения пациентов протонным пучком, обеспечивающих наиболее высокую степень конформности создаваемого дозного поля облучаемой мишени. Клинически это выразится в уменьшении дозы, приходящейся на здоровые ткани и органы, окружающие мишень, и к общему повышению эффективности проводимого лечения.

В области радиобиологии будут продолжены исследования по определению форм гибели клеток фибробластов в зависимости от дозы облучения ионизирующими излучениями. С целью выяснения механизма радиозащитного действия лазерных излучений на биологические объекты предполагается определить соотношение форм гибели клеток после воздействия ионизирующим излучением, а также после комбинированного воздействия ионизирующим излучением и лазерным излучением. Запланированы работы по выявлению новых механизмов комбинированных методов поражения опухолевых клеток с использованием металлических наночастиц и выявление их роли в усилении эффекта влияния γ -лучей и протонов на опухолевые клетки. Будут проведены исследования закономерностей и механизмов возникновения функциональных и нейрохимических нарушений в центральной нервной системе лабораторных животных при действии излучений с разными величинами линейной передачи энергии.

Запланировано также продолжение молекулярно-генетических исследований, отслеживающих изменения структуры генов животных и человека, вызываемые воздействием ионизирующих излучений с различным значением линейной передачи энергии (ЛПЭ). Главными целями являются: 1) изучение молекулярной природы (на

уровне ДНК) структурных изменений гена без и в ассоциации с абберационным разрывом при инверсиях и транслокациях, в геноме спермиев самцов *Drosophila melanogaster*, индуцированных γ -излучением и нейтронами с использованием комплекса методов, включающих гибридизацию *In situ* и на фильтре по Саузерну, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование и проведение обще-геномного анализа радиационно-индуцированных изменений ДНК у потомков первого поколения от облученных самцов после действия γ -излучения в разных дозах, используя метод shotgun секвенирования с сопоставлением полученных результатов с аналогичными данными литературы на мышах, а также 2) изучить транскриптом (совокупность всей РНК) у контрольных и контрастно отличающихся по радиочувствительности линий дрозофилы с использованием прибора Afimetrix.

Этапы работы:

Клинические исследования:

- Продолжить клинические исследования по протонной терапии различных новообразований на пучках фазотрона ОИЯИ в процедурной кабине № 1 (после получения всех необходимых разрешительных документов от Минздрава РФ).
- Провести статистический анализ результатов клинических исследований на протонном пучке по облучению пациентов с различными диагнозами.

Развитие и совершенствование методик протонной терапии:

- Будет продолжена разработка и создание аппаратуры для проведения динамического конформного облучения протонным пучком глубоко залегающих мишеней, включающая создание управляемых от компьютера замедлителя переменной толщины и полномасштабного варианта многолепесткового коллиматора.
- Предполагается провести разработку и создания компьютеризированной системы отпуска дозы при проведении протонной терапии.
- Продолжатся работы по расширению функциональных возможностей разрабатываемой в МТК трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии и по ее клинической апробации в сеансах облучения.

Дозиметрия и микродозиметрия терапевтических адронных пучков:

- Будут продолжены работы по измерениям спектров ЛПЭ клинического протонного пучка фазотрона ЛЯП с использованием кремниевых детекторов Liulin и Medipix.
- При проведении радиотерапии в устройствах формирования протонного пучка образуются вторичные частицы, в частности нейтроны и фотоны, которые облучают окружающие здоровые ткани. Дозы от таких полей должны быть минимизированы, т.к. они могут приводить к негативным последствиям вплоть до образования вторичных радиационно-индуцированных опухолей. На медицинском протонном пучке фазотрона планируется проведение работ по измерению фоновых условий в кабине протонной терапии. Подобные измерения будут проводиться также и на сканирующем клиническом протонном пучке в Центре протонной терапии в Праге (РТС). Полученные данные будут сравниваться с результатами измерений на протонном пучке ЛЯП ОИЯИ.

Радиобиология:

- Продолжение исследований по определению форм гибели клеток фибробластов в зависимости от дозы облучения ионизирующими излучениями. Исследование летального воздействия лазерного излучения с длиной волны 532 нм на выживаемость клеток фибробластов. С целью выяснения механизма радиозащитного действия лазерных излучений (633 нм и 532 нм) на биологические объекты

определить соотношение форм гибели после воздействия ионизирующим излучением, а также после комбинированного воздействия ионизирующим излучением и лазерным излучением.

- Изучение эффектов повышения цитотоксического действия лучевой терапии в присутствии металлических наночастиц в клетках млекопитающих. Установление характеристик излучения, создаваемого во время лучевой терапии (с наночастицами и без наночастиц) внутри клеток. Эти параметры могут быть рассчитаны с высокой степенью точности на основе измерений при помощи детектора Timerix-3. Выявление новых механизмов комбинированных методов лечения опухолевых клеток с использованием металлических наночастиц и выявление их роли в усилении эффекта влияния γ -лучей и протонов на опухолевые клетки.
- Исследование закономерностей и механизмов возникновения функциональных и нейрохимических нарушений в центральной нервной системе при действии излучений с разными величинами линейной передачей энергии. Получение сравнительных данных о закономерностях индукции функциональных нарушений в работе структур мозга при действии редко и плотно ионизирующих излучений, используемых в терапии онкологических заболеваний. Поиск и исследование препаратов, обладающих нейропротекторным действием при воздействии ионизирующих излучений разного качества.

Молекулярная генетика:

- Проведение молекулярно-генетического анализа структурных изменений гена: анализ мутаций гена, ассоциированных с абerrационным разрывом, геномный анализ наследуемых изменений ДНК, анализ транскриптома (РНК) *D.melanogaster*.

Ожидаемый результат по завершении темы.

В результате выполнения намеченной программы работ будут получены оценки эффективности адронной терапии для ряда злокачественных образований, выданы практические рекомендации по выбору оптимальных вариантов лучевого лечения онкологических больных и по дальнейшему развитию методов лучевой терапии с использованием пучков адронов, разработаны и апробированы новые средства и методики облучения онкологических больных на этих пучках.

Также будут получены новые экспериментальные и фундаментальные результаты в области радиобиологии и молекулярной генетики.

Список участников и организаций.

ОИЯИ ЛЯП (Дубна) – А.В. Агапов, И.В. Александрова, И.Д. Александров, М.В. Александрова, К.П. Афанасьева, О.В. Белов, К. Белокопытова, Д.М. Борович, К.Ш. Восканян, В.Н. Гаевский, Т.Л. Демакова, Г.В. Донская, Е.И. Лучин, И.И. Клочков, С.В. Кораблинова, Л.Н. Коровина, Е.В. Кравченко, И.Е. Миллер, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, Н.В. Орлова, С.А. Писарева, А.В. Рзянина, А.Н. Русакович, О.П. Солодилова, Н.Е. Харченко, И. Хосенова, М.А. Цейтлина, С.В. Швидкий, К.Н. Шипулин

ФБУЗ МСЧ-9 ФМБА РФ (Дубна, Россия) – Я.В. Курганский

ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия) – Кижаяев Е.В.

ИМБП (Москва, Россия) – Абросимова А.Н.

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва, Россия) – Осипов А.Н.

ИОГен РАН (Москва, Россия) – И.А. Захаров-Гезехус
ЮФУ, ЛЭМ (г. Ростов-на-Дону, Россия) - В.А. Чистяков
МГУ (Кишинев, Молдова) – М. Лешану
НЦЯИ (Сверк, Польша) – С. Миановски
ВЦО (Познань, Польша) – Ю. Малицкий
ОРД ИЯФ ЧАН (Ржеж, Чехия) – М. Давидкова
ЦПТ (Прага, Чехия) – В. Вондрачек
Фирма «Адвакам» (Прага, Чехия) – К. Граня, К. Оанчеа
НИФЯИ им. Хулубея (Бухарест-Магурель, Румыния) – Д.Ю. Саву, К. Оанчеа
ИЛАБС (Фаур, ЮАР) – Ж. Слебберт

Руководитель темы – Г.В. Мицын

Заместитель – С.В. Швидкий

Сроки выполнения работы: 01.01.2020 – 31.12.2022 гг.

Полная сметная стоимость темы - 180 тыс. \$ США

Бюджет ОИЯИ - 180 тыс. \$ США

Предлагаемый план-график и необходимые ресурсы по теме 04-2-1132
 «Проведение медико-биологических и радиационно-генетических исследований с
 использованием различных типов ионизирующих излучений»
 на 2020-2022 гг.

Наименование узлов и систем установки, ресурсов, источников финансирования	Стоимость узлов (тыс. долл.); потребность в ресурсах (часы)	Предложения по распределению финансирования и ресурсов		
		I г.	II г.	III г.
<u>Основные узлы и оборудование</u>				
1. Материалы и оборудование для проведения протонной терапии	21	7	7	7
2. Дозиметрическое оборудование	12	4	4	4
3. Материалы и оборудование для радиобиологических исследований	12	4	4	4
4. Материалы и оборудование для молекулярно- генетических исследований	96	34	34	28
<u>Необходимые ресурсы (нормо/час)</u>				
Фазотрон ЛЯП ОИЯИ	2700	900	900	900
Опытное производство ЛЯП	500	500		
<u>Источники финансирования Бюджетные</u>				
Затраты из бюджета в том числе инвалютные средства	141	49	49	43
<u>Внебюджетные Средства по договорам и грантам</u>				
	0	0	0	0

**Смета затрат по теме 04-2-1132
«Проведение медико-биологических и радиационно-генетических исследований с
использованием различных типов ионизирующих излучений»
на 2020-2022 гг.**

№ пп	Наименование статей затрат	Полная стоимость	1 год	2 год	3 год
1.	Ускоритель фазотрон	час.	900	900	900
2.	Опытное производство ЛЯП	нормо-час	500		
3.	Материалы	тыс. долл.	33	33	33
4.	Оборудование	тыс. долл.	16	16	10
5.	Командировочные расходы	тыс. долл.	13	13	13
Итого по прямым расходам:		180	62	62	56

СОГЛАСОВАНО

Главный ученый секретарь ОИЯИ

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Начальник Планово-финансового отдела

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Начальник Научно-организационного отдела

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Директор лаборатории

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Ученый секретарь лаборатории

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Экономист лаборатории

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.

Руководитель темы

_____/_____/_____
“ ____ ” _____ **2019** г.