



# КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ И СОЗДАНИЯ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ СВЕРХПРОВОДЯЩЕГО ПРОТОННОГО ЦИКЛОТРОНА MSC-230 В Г. ДУБНЕ



ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

КОНЦЕПЦИЯ  
РАЗРАБОТКИ И СОЗДАНИЯ  
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ  
НА ОСНОВЕ  
СВЕРХПРОВОДЯЩЕГО ПРОТОННОГО ЦИКЛОТРОНА  
MSC-230 В Г. ДУБНЕ

Дубна  
2023

Авторы:

А. В. Агапов, И. В. Борисевич, А. Н. Бугай, Ю. Н. Гавриш, Б. Н. Гикал,  
С. Н. Дмитриев, И. В. Калинин, Г. А. Карамышева, С. А. Костромин,  
Е. А. Красавин, И. И. Ларионова, Г. В. Мицын, Ю. К. Осина, М. А. Ратманов,  
В. И. Скворцова, Л. Ю. Столыпина, Г. В. Трубников, О. Ю. Туренко, Г. Д. Ширков,  
С. Г. Ширков, С. Л. Яковенко, Т. В. Яковлева

К65 **Концепция** разработки и создания Научно-клинического центра протонной терапии на основе сверхпроводящего протонного циклотрона MSC-230 в г. Дубне / А. В. Агапов, И. В. Борисевич, А. Н. Бугай, Ю. Н. Гавриш, Б. Н. Гикал, С. Н. Дмитриев, И. В. Калинин, Г. А. Карамышева, С. А. Костромин, Е. А. Красавин, И. И. Ларионова, Г. В. Мицын, Ю. К. Осина, М. А. Ратманов, В. И. Скворцова, Л. Ю. Столыпина, Г. В. Трубников, О. Ю. Туренко, Г. Д. Ширков, С. Г. Ширков, С. Л. Яковенко, Т. В. Яковлева. — Дубна: ОИЯИ, 2023. — 20 с., ил.

ISBN 978-5-9530-0600-2

В Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) создается сверхпроводящий протонный циклотрон MSC-230 (совместно с НИИЭФА (ГК «Росатом») и на средства ОИЯИ). Циклотрон должен обеспечить ток до 10 мкА при энергии протонов 230 МэВ. MSC-230 может стать первым образцом для серии специализированных медицинских ускорителей подобного типа. Запуск MSC-230 намечен на конец 2024 г.

Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России и ОИЯИ выразили намерение принять участие в разработке совместной концепции (а в перспективе и проекта) создания пилотного научно-клинического центра протонной терапии на базе существующего медицинского центра МСЧ № 9 ФМБА в г. Дубне и на основе создаваемого в ОИЯИ ускорителя MSC-230. Задачами центра станут разработка и развитие современных методик и технологий лучевой терапии, медицинских технологий и диагностики для применения лучевой терапии, передовые научные исследования в области радиобиологии, экспериментальное облечение и в дальнейшем лечение пациентов.

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В Объединенном институте ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) начато создание сверхпроводящего компактного протонного циклотрона MSC-230. Работы ведутся на средства ОИЯИ совместно с НИИЭФА (ГК «Росатом»). Циклотрон может стать головным образцом для серии специализированных медицинских ускорителей.

MSC-230 должен обеспечить ток до 10 мкА при энергии протонов 230 МэВ. Его запуск намечен на конец 2024 г.

ОИЯИ сможет взять на себя организацию (совместно с МГУ, МИФИ и др.) подготовки инженерно-технического персонала для эксплуатации ускорителей этого типа. ФМБА России совместно с соответствующими организациями готово организовать разработку регламентов мероприятий и нормативных документов, обеспечивающих радиационную безопасность для персонала и пациентов, включая кадровое и материально-техническое обеспечение работ.

21 апреля 2023 г. в Российской академии наук под председательством академиков В. И. Стародубова, Г. В. Трубникова, В. В. Береговых и И. В. Решетова состоялось совместное заседание Отделения медицинских наук РАН и ОИЯИ.

В ходе заседания директор ОИЯИ академик Г. В. Трубников проинформировал о совместных планах ФМБА России и ОИЯИ по разработке концепции (а в перспективе и проекта) создания научно-клинического центра протонной терапии на базе МСЧ №9 ФМБА России в г. Дубне на основе создаваемого в ОИЯИ ускорителя MSC-230. Задачами центра станут разработка и развитие современных методик и технологий лучевой терапии (с использованием протонов, нейтронов, электронов, гамма-излучения), медицинских технологий и диагностики для лучевой терапии, передовые научные исследования в области радиобиологии, экспериментальное облучение и лечение пациентов.

Академик И. В. Решетов предложил создать консорциум медицинских онкологических организаций под эгидой ОМН РАН, объединяющий ведущих медиков страны. Задачей консорциума должна стать координация и объединение усилий по созданию в России около десятка специализированных онкологических центров протонной терапии. Прототипом

таких центров сможет стать создаваемый в г. Дубне центр протонной терапии ФМБА и ОИЯИ.

В протоколе заседания отмечено, что для реализации проекта необходимо следующее:

- разработка, создание, сборка, настройка и запуск сверхпроводящего протонного циклотрона MSC-230 и его вспомогательных систем с параметрами, соответствующими условиям из медико-технического задания для реализации протонного метода лечения онкозаболеваний (с использованием технологий флэш-терапии и карандашного пучка);
- разработка и проектирование систем, необходимых для облучения (медицинский канал, диагностика пучка, гантри), а также исследовательского канала вывода пучка, оснащенного различными системами, в том числе для позиционирования образцов/мишеней;
- расчет и проектирование радиационной и биологической защиты бункера циклотрона, а также других помещений центра;
- предпроектные, проектные и строительные работы для создания научно-исследовательского протонного центра;
- подготовка специалистов для эксплуатации и технического обслуживания циклотрона и его вспомогательных систем;
- организация и проведение индивидуального дозиметрического контроля персонала и пациентов центра;
- разработка современных методов планирования протонной терапии онкологических заболеваний, включая трехмерное компьютерное моделирование плана облучения, обеспечивающего минимальное повреждение здоровых органов и тканей больного, исследования совместного действия терапевтических пучков протонов, химиотерапии и иммунотерапии на различные виды опухолей, в том числе с целью увеличения эффективности комплексного лечения и снижения его себестоимости;
- разработка дозиметрического оборудования для осуществления радиационного контроля при эксплуатации циклотрона;
- разработка программного обеспечения для современных методов протонной лучевой терапии

- (АСУ, системы контроля, фиксации пациента, верификации, real-time контроль состояния опухоли);
- получение технических и медицинских разрешений и лицензий, необходимых для всего жизненного цикла протонного центра;
  - разработка нормативных документов, регламентирующих работу персонала в полях ионизирующих

- щих излучений при выполнении работ на ускорителях заряженных частиц высоких энергий;
- обучение и повышение квалификации медицинских и технических работников центра;
  - разработка планов и проведение научно-исследовательских, радиобиологических и медицинских исследований.

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одними из наиболее распространенных наряду с сердечно-сосудистыми патологиями. В нашей стране на долю онкологических заболеваний приходится около 25 % случаев смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10 лет количество выявленных онкологических заболеваний возросло более чем на 30 %. История клинического использования ионизирующего излучения в онкологии убедительно доказывает необходимость этого метода в лечении злокачественных новообразований. Развитие технологий применения ионизирующего излучения в медицине позволило в значительной мере расширить показания к органосохраняющим операциям под «защитой» лучевой терапии. Лучевая терапия при определенных локализациях и стадии заболевания может быть альтернативой оперативному вмешательству.

Целью лучевой терапии является излечение опухоли при условии максимально возможного снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани. Поскольку опухоль чаще всего не имеет четких границ и инфильтрирована в окружающие здоровые ткани, возникает проблема точного подведения дозы к новообразованию. Если даже небольшая часть опухоли получит недостаточную дозу, лечение будет неэффективным. С другой стороны, если даже малые участки здоровых тканей будут переоблучены, могут возникнуть осложнения.

Лучевая терапия гамма-квантами достаточно успешно справляется с основными задачами лучевой терапии, однако у нее есть ряд существенных недостатков. По мере проникновения в вещество поражающее действие гамма-излучения уменьшается экспоненциально, что приводит к тому, что органы и ткани, расположенные на пути распространения пучка, получают дозу большую, чем само злокачественное образование. Помимо этого,

пораженными оказываются здоровые ткани за самой опухолью.

Лучевая терапия ускоренными заряженными частицами (протоны, ионы углерода и другие тяжелые частицы) практически лишена таких недостатков. Доза от пучка тяжелых частиц не только увеличивается по мере проникновения в ткань, но и имеет на определенной глубине максимум (так называемый пик Брэгга), после которого моментально (на расстоянии нескольких миллиметров) спадает практически до нуля. Протонная лучевая терапия быстро набирает популярность. По всему миру введено в эксплуатацию около 130 протонных центров.

Особо заметен вклад протонов в лечение опухолей, расположенных близко к критическим зонам (например, опухоли головы и шеи). При больших размерах увеальной меланомы глаза это практически единственный способ лечения, позволяющий сохранить не только глаз, но и зрение.

Развитие технологий применения ионизирующего излучения в медицине позволило в значительной мере расширить показания к органосохраняющим операциям под «защитой» лучевой терапии.

Благодаря техническим достижениям радиотерапия в онкологии вышла на качественно новый уровень. Многолепестковая коллимация (MLC), модуляция интенсивности фотонных пучков (IMRT), порталная и виртуальная визуализация, управляемая лучевая терапия (IGRT) позволяют добиться конформности, т.е. максимально реализовать заданные условия облучения. Лучевая терапия значительно продвинулась в плане решения основной задачи — обеспечения максимума дозы в опухолевом очаге при щадящем воздействии на здоровые ткани.

Несомненно, протонная терапия имеет существенные преимущества в клиническом лечении

разнообразных видов опухолей. Однако она оказывается более чувствительной к изменениям условий проведения лечения. Например, отклонение мишени (опухоли) в процессе естественного дыхательного цикла или ошибки позиционирования пациента могут привести к тому, что мишень получит недостаточную дозу, а сам максимум дозы придется на здоровые ткани. В то же время обеспечение трехмерного конформного облучения при синхронизации движения органов пациента с энергией и током пучка ускорителя, а также при неоднородной структуре тканей вблизи опухоли является важной проблемой для терапии заряженными частицами, в частности протонами.

Совершенствование технических средств, создание новых методик облучения стало основным направлением развития современной лучевой терапии. Радиационную онкологию наших дней невозможно представить без трехмерного компьютерного моделирования плана облучения, индивидуальных устройств формирования пучка, систем прецизионной иммобилизации пациента и верификации, позволяющих добиваться высокой степени конформности лучевой терапии.

Наряду с совершенствованием собственно облучательной техники, сопровождающимся оптимизацией пространственных параметров распределения дозы, в современной лучевой терапии большую роль играет поиск оптимальных режимов фракционирования дозы, т. е. оптимизация временных параметров облучения.

В лучевой терапии существуют определенные стандарты облучения. Для каждой локализации, для каждой опухоли в целом описана необходимая подведенная доза, суммарная за весь курс лечения и разово за один сеанс облучения, так как курс лучевой терапии может длиться около месяца. Пациент ежедневно должен получать определенную дозу облучения. Учитывая опыт использования фотонной терапии, врачи перенесли показатели дозы на протонную терапию, что в ряде случаев может быть не совсем корректно, поскольку у протонов другое дозораспределение и по-другому облучаются критические органы. Протонная терапия позволяет, не задев критические структуры, подвести большую дозу.

Используя тонкий сканирующий пучок протонов, можно повысить однократную дозу облучения опухоли, тем самым сократив число сеансов. А следо-

вательно, облегчается процедура лечения и появляется возможность помочь большему количеству больных.

В том или ином варианте лучевой терапии в настоящее время нуждается около 70 % онкобольных. Учитывая это, а также высокие темпы развития современной радиационной онкологии, можно смело утверждать, что роль лучевой терапии в обозримой перспективе будет только расти.

На сегодняшний день клинически значимый выигрыш протонной терапии в сравнении с современными технологиями фотонной лучевой терапии достигается у 8–10 % больных злокачественными новообразованиями (в детской онкологии — не менее чем у 50 %), потребность в лучевой терапии с использованием протонных пучков составляет в России величину порядка 26–32 тыс. пациентов в год. В настоящее время в Российской Федерации функционирует 3 центра протонной лучевой терапии:

- ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России (Ульяновская обл., г. Димитровград);
- МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Калужская обл., г. Обнинск);
- Международный институт биологических систем — Медицинский институт им. Березина Сергея (г. Санкт-Петербург).

Таким образом, в настоящее время имеется острая потребность в организации не менее 7 центров протонной лучевой терапии с пропускной способностью каждого 2,5–3 тыс. больных в год.

Наибольшее число заболеваний злокачественными новообразованиями в 2021 г. зарегистрировано в Центральном федеральном округе: 122 557 случаев, что составляет 27,38 % от количества случаев, зарегистрированных в РФ.

Создание Центра протонной лучевой терапии на базе ФБУЗ МСЧ №9 ФМБА России и ОИЯИ позволит охватить необходимым лечением пациентов не только из Центрального федерального округа, но и, с учетом транспортной доступности, пациентов из Южного, Северо-Кавказского федеральных округов, что составляет около 46 % населения Российской Федерации, или более 67 млн чел.

## МЕТОД ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. ОПЫТ ОИЯИ

Как отмечалось выше, использование пучков протонов и ядер легких элементов в клинике лучевой терапии рака имеет преимущества перед традиционными методами лучевой терапии в связи с существованием пика Брэгга. Максимальная энергия при прохождении частиц через вещество ткани передается в конце их пробега, и при правильном выборе энергии пучка она преимущественно выделяется в опухоли и тем самым поражает только ее, не повреждая здоровые прилегающие к опухоли ткани.

Первый в СССР протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами был получен в 1967 г. в Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) ОИЯИ на фазотроне с энергией 680 МэВ по инициативе директора лаборатории В. П. Желепова. Клинические исследования были начаты после серии физико-дозиметрических и радиобиологических экспериментов в 1968 г. На новый уровень развития эта работа вышла в декабре 1999 г., когда усилиями В. П. Желепова в Дубне в МСЧ № 9 ФМБА России было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек. С 2000 г. в Медико-техническом комплексе (МТК) ЛЯП ОИЯИ проводились регулярные сеансы по исследованию эффективности протонной терапии при облучении пациентов с новообразованиями, расположенными в области головы, шеи и других частях тела [1, 2]. В период с 2000 по 2018 г. курс протонной лучевой терапии на пучках фазотрона прошли около 1300 пациентов.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ впервые была разработана и реализована техника трехмерного конформного облучения протонным пучком глубоко залегающих опухолей, когда максимум дозного распределения наилучшим образом совпадает с формой мишени. Тем самым достигается максимальное сохранение нормальных тканей и органов, окружающих опухоль.

Первые радиобиологические эксперименты в ОИЯИ с использованием пучков протонов дубненского фазотрона (до реконструкции синхроциклотрона) были начаты в 1960-х гг. Совместно с коллегами из Всесоюзного онкологического научного центра дубненскими радиобиологами в экспериментах на клеточных культурах и на животных с привитыми опухолями были определены основные радиобиологические эффекты от воздействия протонов с энергией 180 МэВ, что дало возможность впослед-

ствии начать лечение больных с применением лучевой терапии. Радиобиологами изучалась биологическая эффективность протонного медицинского пучка на различных участках кривой Брэгга, величина «кислородного эффекта», влияние некоторых радиопротекторов и радиосенсибилизаторов. Были получены приоритетные данные по величине относительной биологической эффективности и «кислородного коэффициента» этого вида излучения, которое, как полагали, может оказаться эффективным при использовании в лучевой терапии опухолей.

В настоящее время Лаборатория радиационной биологии (ЛРБ) ОИЯИ проводит исследования действия протонных пучков на различные биологические объекты с целью изучения закономерностей и механизмов формирования молекулярных нарушений в генетическом аппарате нормальных и опухолевых клеток человека и животных, образования в них генных и структурных мутаций. В целях поиска механизмов повышения эффективности лучевой терапии изучается радиосенсибилизирующее действие модификаторов репарации ДНК в комбинации с различными молекулярно-биологическими комплексами при облучении опухолевых клеток и тканей. Для выявления побочных эффектов лучевой терапии исследуется формирование первичных и отдаленных морфологических и функциональных изменений в центральной нервной системе млекопитающих. В ЛЯП проводятся радиационно-генетические исследования на дрозофилах и тихоходках с целью получения базы экспериментальных данных в области радиационного мутагенеза и исследования механизмов радиорезистентности.

В ЛРБ разработан принципиально новый подход к повышению биологической эффективности пучков протонов для медицинского применения [3–7] и получено несколько патентов [8–10]. Подход основан на применении препарата арабинозидцитозина (АраЦ), используемого в онкологической практике при лечении раковых заболеваний кроветворной системы (острые и хронические лейкозы). С использованием методов иммуноцитохимии обнаружено, что при введении препарата перед облучением клеток человека ионизирующими излучениями (протонами, гамма-квантами) происходит трансформация одностранных разрывов ДНК в двустранные разрывы. Большой выход двустранных разрывов ДНК — тяже-

лых повреждений, приводящих клетки к гибели, — в условиях влияния радиомодификатора обуславливает высокую биологическую эффективность протонного облучения, сравнимую с эффективностью облучения ускоренными ионами углерода.

Исследования *in vitro* проводились на различных культурах клеток человека, включая радиорезистентные виды опухолей (глиобластома U87). Специалистами ЛРБ ОИЯИ и МРНЦ им. А.Ф.Цыба проведены исследования нового метода повышения биологической эффективности протонов для лечения опухолевых заболеваний *in vivo*. Эксперименты с модельными животными (мыши с привитой опухолью меланомы) подтвердили существенное замедление развития опухоли при облучении протонами в пике Брэгга с предварительным введением АраЦ в нетоксичной концентрации. Исследование опухолевых тканей после облучения выявило значительное снижение пула опухолевых стволовых клеток с применением нового подхода, что в перспективе может снизить риски рецидива после курса терапии.

Применение предложенного подхода, обеспечивающего существенное повышение биологической эффективности пучков протонов, значительно сближает области использования протонных и углеродных ускорителей для терапевтических целей и ставит под вопрос экономическую целесообразность создания дорогих углеродных машин для лечения онкологических заболеваний, поскольку стоимость углеродных ускорителей медицинского назначения

в несколько раз выше по сравнению с протонными машинами.

ОИЯИ обладает всеми современными технологиями, квалифицированными кадрами и серьезным международным авторитетом в области проектирования и создания ускорительной техники, а также многолетним опытом создания ускорителей и физических установок для фундаментальных и прикладных исследований. Более 15 лет сотрудничая с бельгийской фирмой IBA — мировым лидером в области создания установок для протонной терапии, институт разрабатывает медицинскую ускорительную технику. За это время совместно ОИЯИ и IBA был разработан проект первого в мире сверхпроводящего углеродного циклотрона C400, который в настоящее время сооружается в г. Кан (Франция) [11]. Успешно была проведена модернизация серийного протонного циклотрона C230, в результате чего потери частиц в ускорителе сократились в четыре раза [12].

Первый экземпляр модернизированного C235-V3 (рис.1) был собран, настроен и запущен в ОИЯИ в 2012 г. и в настоящее время вошел в состав одного из первых в России медицинских центров с протонной терапией — Федерального высокотехнологического центра медицинской радиологии (ФВЦМР) ФМБА России в г. Димитровграде.

Начиная с 2016 г., в ОИЯИ совместно с Институтом физики плазмы Китайской академии наук (ASIPP) (Хэфэй, КНР), во исполнение подписанного в 2015 г. Соглашения о сотрудничестве между ОИЯИ и КНР



Рис.1. Протонный циклотрон IBA C235-V3

в рамках мегасайенс-проекта NICA, разработан и в настоящее время проходит наладку малогабаритный сверхпроводящий протонный циклотрон SC200.

При участии НИИЭФА идет активная работа по созданию циклотрона MSC-230, который на первом

этапе будет размещен в здании 5 ЛЯП для проведения пусконаладочных работ, а позже планируется его установка в протонный центр в г. Дубне.

## ЦИКЛОТРОН MSC-230

Циклотрон MSC-230 представляет собой изохронный четырехсекторный компактный циклотрон с магнитным полем в центре 1,7 Тл. Ускоритель должен производить пучок протонов с энергией 230 МэВ для лучевой терапии и биомедицинских исследований. Сверхпроводящие катушки должны быть заключены в криостат, все остальные части циклотрона будут «теплыми». Экстракция осуществляется электростатическим дефлектором, расположенным в зазоре между секторами и двумя пассивными магнитными каналами. Ускорение происходит в режиме четвертой гармоники ускоряющей ВЧ-системы, состоящей из четырех резонаторов, расположенных в циклотронных долинах. Низкое магнитное поле вместе с высокой скоростью ускорения за счет четырех резонаторов и режима четвертой гармоники позволит эффективно извлекать его с помощью электростатического дефлектора. Низкое магнитное поле выгодно не только для извлечения и мерцания луча, но и для конструкции

Таблица 1. Основные параметры циклотрона MSC-230

Ускоряемые частицы	Протоны
Энергия частиц, МэВ	230
Ток выведенного пучка: – непрерывный режим, мкА – импульсный режим (режим однократного импульса), мкА	1 10
Длительность импульса, мс	10–100
Длительность фронта импульса, мс	≤ 1
Нестабильность тока	± 5%
Тип магнита	Сверхпроводящие катушки, «теплое» ярмо
Среднее магнитное поле ( $R_0/R_{ext}$ ), Тл	1,7/2,15
Габариты (высота × диаметр), мм	1700 × 3960
Масса ярма, т	130



Рис. 2. Конструкция циклотрона MSC-230

сверхпроводящей катушки, поскольку критический ток сильно зависит от магнитного поля в катушке. В циклотроне MSC-230 для производства катушек будет использоваться NbTi.

В центре циклотрона находится внутренний источник протонов типа Пеннинга. Низкое магнитное поле в центре позволит использовать источник с горячим катодом и обеспечит достаточное пространство для размещения необходимых элементов, таких как диафрагмы и коллиматоры. Можно использовать осевую инжекцию пучка, генерируемого внешним источником с высокой интенсивностью.

## ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

**Первый этап** планируется осуществить в ОИЯИ, в его рамках намечено проведение пусконаладочных работ циклотрона MSC-230. Данные работы будут проводиться в здании 5 ЛЯП, где ранее уже проводились пусконаладочные работы протонного циклотрона производства компании IBA для ФВЦМР ФМБА России в г. Димитровграде — первого российского специализированного центра протонной терапии (рис. 3).

**Второй этап** включает в себя создание научно-исследовательской кабины в здании 5 ЛЯП и соединение ее с бункером, в котором производились пусконаладочные работы циклотрона. В рамках этого этапа планируется создание стенда для начала проведения фундаментальных и прикладных исследований в области радиационной биологии и медицины. Данные работы предполагается вести в период строительства здания для научно-клинического протонного центра за территорией ОИЯИ.

Исследования охватят широкий спектр направлений, связанных с совершенствованием радиационно-физических и дозиметрических методов, применяемых в радиационной терапии, разработкой теоретических моделей при планировании различных сценариев лучевого воздействия и, конечно, с разработкой новых подходов к усилению радиационного влияния на опухолевые образования на базе современных радиобиологических исследований. Научно-клинический протонный центр должен опираться на опыт и исследования в области радиационно-физических основ применения протонных пучков в медицинской технике, проведенные в ЛЯП, и на многолетние радиобиологические исследования, проводимые в ЛРБ.

Конструкция циклотрона включает в себя консервативные и проверенные решения, снижающие риски и упрощающие инженерные задачи, а также инновационные решения, такие как возможность использования ВТСП в качестве материала для катушки ускорителя. Ускоритель MSC-230 станет источником интенсивного пучка протонов, а богатый опыт лечения методом конформной терапии, накопленный в МТК ЛЯП ОИЯИ, открывает возможность модернизации оборудования для точного контроля и выдачи высокой мощности дозы для исследований метода флэш-терапии.

Активная деятельность радиационно-медицинского направления в рамках второго этапа может быть начата с использованием имеющейся в институте базы двух лабораторий: ЛЯП — как базы для разработки медицинской ускорительной техники, ЛРБ — как радиобиологической исследовательской базы. Проведение сеансов на ускорителе с целью оптимизации использования машинного времени может быть организовано в виде центра коллективного пользования, доступ к которому могут получить не только исследовательские коллективы из ОИЯИ, но и большое число профильных институтов из России (Онкологический центр, Институт нейрохирургии, ФМБА, РНЦРР и др.), а также из стран-участниц и ассоциированных членов ОИЯИ.

Важным аспектом должна стать образовательная деятельность в виде повышения квалификации и подготовки молодых специалистов для РФ и стран-участниц в области радиационной медицины на базе Учебно-научного центра ОИЯИ и кафедры биофизики университета «Дубна». Следует особо отметить, что такой вариант реализации проекта отражает интересы стран-участниц ОИЯИ и будет сопровождаться широким участием медицинских институтов России.

**Третий этап** предполагает при участии ФМБА России совместно с заинтересованными медицинскими организациями создание на территории г. Дубны научно-клинического протонного центра, находящегося под научно-методическим руководством органов здравоохранения РФ. Профильные медицинские организации при государственной поддержке федерального уровня в полном объеме смогут взять на себя финансирование, лицензиро-

вание и медицинское сопровождение лучевой терапии на основе сертифицированного протонного ускорителя, включая управление и планирование лечения, создание кабин с гантри для облучения пациентов, а также смогут обеспечить в полной мере медицинскую диагностику, подготовку, сопровождение и последующий контроль состояния больных. Радиобиологические исследования и разработки, проводимые в ОИЯИ, будут естественным образом востребованы и апробированы в научно-клиническом центре.

Обустройство процедурных кабин для проведения протонной лучевой терапии в научно-клиническом центре будет проходить в два этапа.

На первом этапе планируется оснащение кабины фиксированным горизонтальным пучком и терапевтическим креслом. Эта методика в настоящее время реализована в первой процедурной кабине МТК и хорошо себя зарекомендовала на протяжении ряда лет проведения регулярных сеансов конформной протонной лучевой терапии опухолей головы-шеи и ряда других локализаций. Оборудование этой кабины может быть достаточно оперативно транспортировано в новое помещение. В этом варианте модификации подвергнется только система формирования и контроля терапевтического протонного пучка в процедурной кабине.

На втором этапе научно-клинический центр протонной терапии планируется оснастить системой

гантри для реализации методики сканирования узким пучком протонов по объему мишени и позиционером для фиксации пациента в положении лежа. Данная техника облучения на сегодняшний день считается наиболее перспективной, так как позволяет более гибко формировать фигурные дозовые поля, одновременно с этим отпадает необходимость в производстве индивидуальных устройств, формирующих пучок, — болюсов и коллиматоров, что позволяет сократить период подготовительных работ к проведению курса радиотерапии, а также время проведения самого облучения.

Следует отметить, что разработка и изготовление силами ОИЯИ такого сложного устройства, как гантри, потребует продолжительного периода времени и значительных материальных затрат. Гораздо практичнее будет приобретение гантри серийного производства, например, фирмы IBA. Подобные устройства уже достаточно давно и успешно используются в нескольких десятках специализированных центров протонной терапии в разных странах. Задачи сотрудников ОИЯИ в этом случае сведутся к обеспечению работы циклотрона, включая формирование протонного пучка, отвечающего необходимым для корректной работы гантри параметрам, и к разработке программного обеспечения для работы всего комплекса оборудования.

Кроме того, при проектировании и строительстве здания центра следует предусмотреть воз-



Рис. 3. Размещение протонного циклотрона IBA C235-V3 в здании 5 ЛЯП

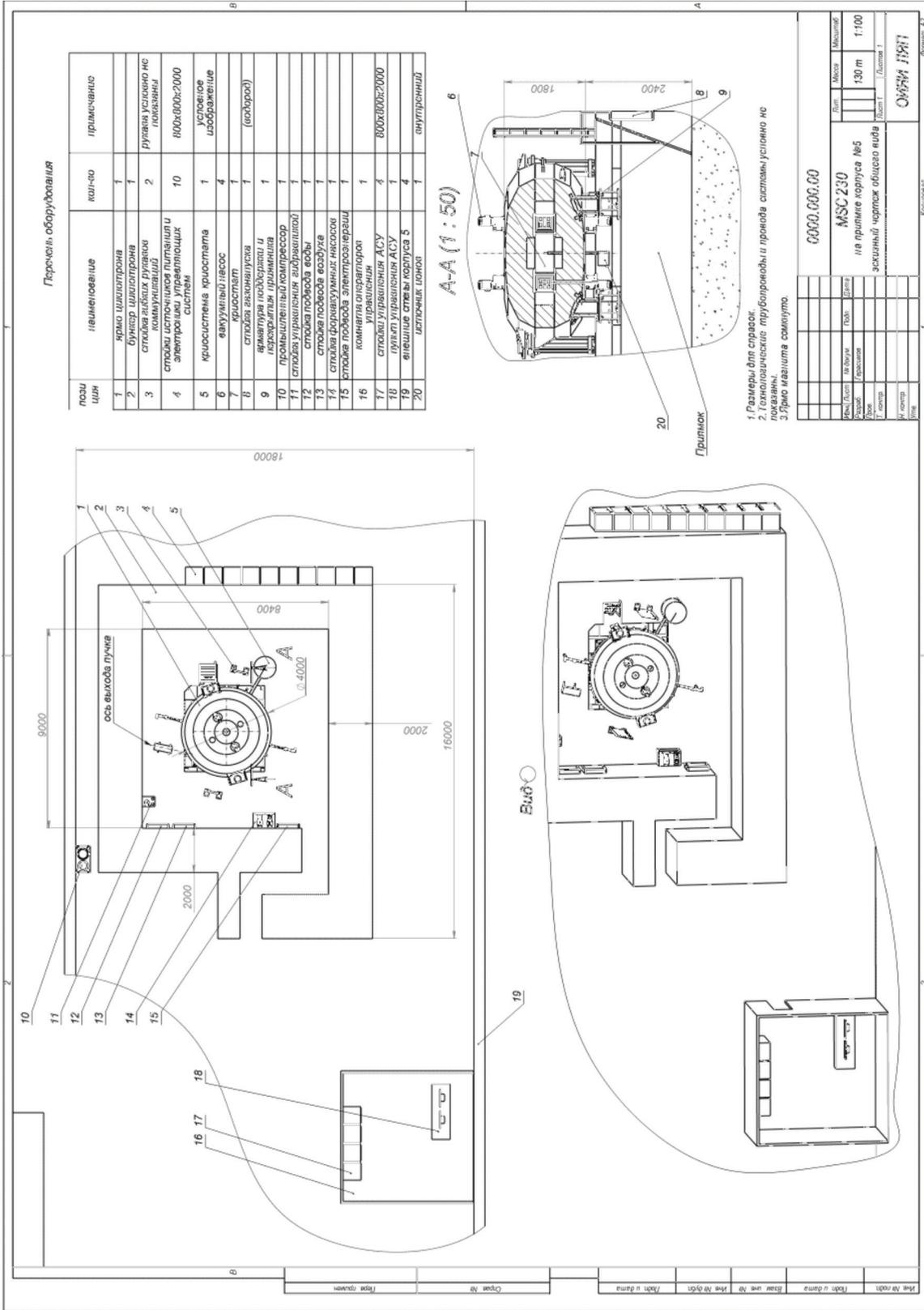


Рис. 4. Проект размещения MSC-230 в здании 5 ЛЯП





возможность размещения в нем специализированного медицинского ускорителя электронов на энергию около 6 МэВ для проведения комплексной фотонно-протонной терапии. Также для эффективной эксплуатации медицинских ускорителей необходимо дополнительное оборудование: КТ-симулятор, МРТ,

УЗИ-аппараты, компьютерная система дозиметрического планирования, дозиметрические комплексы для осуществления в одном месте полного комплекса подготовительных мероприятий, предшествующих проведению лучевой терапии.

## НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА СОЗДАНИЯ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

### Технологическое обеспечение облучения пациентов

Основные методические и технологические этапы клинической подготовки и проведения облучения:

- иммобилизация области, подлежащей облучению;
- проведение рентгеновского и магниторезонансного томографического исследования и введение КТ-срезов в программу планирования облучения;
- трехмерное компьютерное планирование облучения;
- изготовление индивидуальных устройств формирования пучка — фигурных коллиматоров и компенсирующих болюсов;
- реализация и верификация плана облучения.

Пучки тяжелых заряженных частиц благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боковому рассеянию позволяют формировать дозные поля с резкими градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим радиочувствительным структурам и органам тела пациента. Однако, чтобы в полной мере использовать эти преимущества, необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого, прежде всего, нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в месте расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа (КТ).

Очень важным также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле при облучении для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика. При облучении мишеней, расположенных в области таза, в положении лежа (на-

пример, рака простаты) применяются специальные вакуумные матрасы, длительное время сохраняющие форму тела пациента, а также изготавливается индивидуальный корсет из термопластика.

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до двухсот срезов с шагом 1 мм. Информация в цифровом виде затем вводится в трехмерную компьютерную систему планирования облучения. Для уточнения границ распространения новообразования дополнительно проводится магниторезонансная томография, ангиография и др.

Конформная лучевая терапия невозможна без компьютерного моделирования облучения. Разработанная в первом в мире госпитальном центре протонной терапии в г. Лома-Линда (США) трехмерная компьютерная система планирования протонного облучения TRN была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона ЛЯП ОИЯИ. После серии дозиметрических экспериментов, верифицирующих алгоритм расчета дозы, система используется в клинической практике.

Однако эта программа не может быть каким-либо образом модифицирована для соответствия новым методикам облучения, например, динамическому облучению опухоли с использованием многолепесткового коллиматора. Поэтому к настоящему времени завершено создание основных компонентов собственной трехмерной программы компьютерного моделирования конформной протонной лучевой терапии. Разработанный вариант программы уже прошел дозиметрическую верификацию с использованием гетерогенного фантома Алдерсона и радиохромных пленок, и в настоящее время проводится его клиническая апробация.

Трехмерный массив топометрической информации, полученный при компьютерной томографии, в



цифровом виде вводится в систему планирования облучения. На каждом аксиальном срезе врач-радиолог очерчивает границы мишени облучения и критических структур — например, ствол мозга, зрительный нерв и др. Кроме того, задается количество полей облучения и их направления. По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.

С помощью имеющейся в программе функции «beat's-eye-view» (вид со стороны пучка) и цифровых реконструированных рентгенограмм для каждого направления облучения определяется и очерчивается протонный пучок определенной формы в поперечном сечении, который при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда.

Для придания конформности дозового распределения протонного пучка по глубине и форме мишени рассчитываются и затем изготавливаются так называемые компенсирующие болюсы — замедлители сложной формы, учитывающие гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка.

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением индивидуальных фигурных коллиматоров и болюсов, рассчитанных программой планирования.

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно — ежедневно, за исключением выходных дней, в течение трех-семи недель (так называемый ускорительный цикл). Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозовое распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов.

Для каждого направления облучения непосредственно перед облучением изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью трубки, установленной за пациентом на оси пучка и цифрового рентгеновского детектора. Кроме того, одновременно детектор экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на изображении отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур пациента. Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла с

пациентом относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

Адекватное дозиметрическое сопровождение протонной лучевой терапии является неотъемлемой частью обеспечения ее «гарантии качества». В это понятие входит как собственно определение поглощенной в опухоли и в здоровых тканях дозы излучения, так и многие другие аспекты, связанные с формированием терапевтического протонного пучка, с расчетом дозных распределений, с микродозиметрическими особенностями взаимодействия излучения с тканями и клетками и т. д.

Так, для контроля параметров терапевтического протонного пучка в реальном масштабе времени была создана специальная система, состоящая из плоскопараллельных и многопроволочных ионизационных камер, позволяющая с высокой точностью контролировать горизонтальный и вертикальный профили пучка, а также дозу, выделяемую в облучаемой мишени с автоматическим отключением ускорителя при наборе заданного ее значения. Кроме того, на основе полупроводниковых детекторов была разработана и реализована система контроля энергии (пробега) протонного пучка.

На протяжении ряда последних лет совместно с сотрудниками Отдела радиационной дозиметрии Института ядерной физики (Прага, Чехия) проводились работы по дозиметрической калибровке имеющегося в МТК гамма-терапевтического аппарата «Рокус-М» в единицах поглощенной дозы *на основе рекомендаций МАГАТЭ*. На его основе создан стенд для калибровки клинических дозиметров. Использование стенда позволяет поддерживать точность дозиметрической калибровки терапевтического протонного пучка на уровне 3%, что соответствует мировому уровню.

Были измерены спектры ЛПЭ (линейной передачи энергии) на протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ. На основе измеренных спектров ЛПЭ были проведены оценки относительной биологической эффективности протонного пучка, которая является важным параметром для проведения протонной терапии и радиобиологических исследований.

На протонных пучках фазотрона ЛЯП ОИЯИ и Центра протонной терапии в Праге были проведены измерения дозных распределений за пределами облучаемой мишени термолюминесцентными и трековыми детекторами. Измеренные дозы сравнивались с дозами облучения за пределами протон-

ных пучков, сформированных пассивным способом с применением коллиматоров, дополнительных замедлителей и гребенчатых фильтров на протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ. Эти исследования являются важными для оценки риска облучения окружающих здоровых тканей.

Совместно с сотрудниками Отдела радиационной дозиметрии Института ядерной физики (Прага, Чехия) и сотрудниками физического факультета Бухарестского университета (Магуреле, Румыния) были начаты работы по определению погрешностей, возникающих при планировании протонной терапии стандартными программными средствами в случае наличия у пациентов в области облучения металлических имплантов. Исследования проводятся как методами моделирования, так и экспериментально с использованием специальных фантомов.

В коллаборации с сотрудниками Великопольского центра онкологии (Познань, Польша) была разработана методика верификации всех технологических этапов подготовки и проведения терапевтического облучения пациентов с использованием радиохромных пленок и гетерогенного «фантома Алдерсона».

### **Разработка новых подходов повышения эффективности протонной терапии опухолей на базе современных радиобиологических исследований**

В течение последних нескольких лет ОИЯИ занимается разработкой и созданием проекта международного научно-исследовательского инновационного центра (ИЦ), одной из составляющих которого должен стать научно-клинический центр протонной терапии на основе сверхпроводящего ускорителя протонов MSC-230, для:

- проведения фундаментальных и прикладных разработок в области радиационной биологии и медицины;
- подготовки и повышения квалификации специалистов в области радиационной биологии и медицины;
- создания условий для внедрения новейших технологий в области протонной терапии онкологических заболеваний в клиническую практику, в том числе флэш-метода протонной лучевой терапии.

Одна из ключевых задач создаваемого в ОИЯИ международного научно-исследовательского ИЦ – разработка новых перспективных подходов, позволяющих повысить биологическую эффективность протонов в ходе лучевой терапии опухолевых об-

разований. Как известно, стратегия лучевой терапии базируется на создании условий, при которых должны быть реализованы следующие основные принципы.

Был также разработан и изготовлен макет автоматизированного многолепесткового коллиматора протонного пучка на 4 пары пластин. После проведения его испытаний и отработки всех технологий макет послужит прообразом полномасштабного варианта устройства на 33 пары пластин, необходимого для реализации так называемого динамического метода облучения протонным пучком различных новообразований. На данную конструкцию был получен патент на изобретение №2499621 от 27.11.2013.

Изобретение решает задачу максимально быстро и точно сформировать любую заданную апертуру терапевтического протонного пучка и реализовать различные методики облучения с целью подведения максимальной поглощенной дозы к опухоли и при этом минимизировать облучение здоровых тканей, т.е. соблюсти предельную конформность лечения.

Кроме того, использование предлагаемого многолепесткового коллиматора позволит сократить время сеанса облучения, уменьшить дозовую нагрузку на персонал от облучения наведенной радиоактивностью коллиматора, снизить трудозатраты и стоимость по сравнению с применением индивидуальных коллиматоров.

Кроме того, использование предлагаемого многолепесткового коллиматора позволит сократить время сеанса облучения, уменьшить дозовую нагрузку на персонал от облучения наведенной радиоактивностью коллиматора, снизить трудозатраты и стоимость по сравнению с применением индивидуальных коллиматоров.

**Первый** – создание конформного характера облучения мишени (опухоли), т.е. передача максимального количества энергии излучения тканям опухоли с минимальным повреждением прилегающих здоровых тканей, что в случае протонной терапии достигается с помощью использования максимального энерговыделения в области пика Брэгга. Технические способы достижения конформности при облучении пациентов детально описаны в предыдущем разделе. Поскольку конструктивные особенности MSC-230 позволят работать в режиме облучения с высокой мощностью дозы, становится возможной реализация так называемой флэш-терапии, которая, как ожидается, значительно снизит риск побочных эффектов при облучении здоровых тканей в направлении пучка. Суть метода заключается в использовании импульсных пучков излучения с мощностью дозы порядка 40 Гр/с и более.

Вкупе с уменьшением поражения здоровых тканей это могло бы сократить количество фракций/сеансов облучения. Тем не менее радиобиологические механизмы, лежащие в основе флэш-терапии, до конца не ясны, что требует проведения комплексных исследований.

**Второй принцип** — максимальное повреждение клеток ткани опухоли при облучении. Это достигается, как указывалось, физическими особенностями передачи энергии заряженных частиц веществу. Резкое возрастание величины ЛПЭ с уменьшением энергии заряженных частиц в области пика Брэгга обуславливает увеличение выхода радиационных повреждений в облучаемых клетках, вызывающих их гибель. Биологическая эффективность пучков частиц определяется факторами различной природы: **физическим фактором**, связанным с характером энерговыделения в чувствительных мишенях клеток (ЛПЭ частицы, мощность дозы и т.д.), и **биологическим фактором**, влияющим на выход повреждений, обуславливающих клеточную гибель (репарационный статус клетки, оксигенация, фаза клеточного цикла, микроокружение опухоли и т.д.).

Среди широкого спектра различных повреждений ДНК при действии ионизирующей радиации наиболее тяжелыми нарушениями, приводящими к клеточной гибели, являются одновременные нарушения целостности двух нитей ДНК — двунитевые разрывы (ДР). Они образуются либо в результате прямого разрыва двух комплементарных участков — прямые ДР (ПДР) вследствие передачи энергии локальному участку ДНК, приводящие к нарушению ее целостности, либо формируются из других повреждений как «издержки репарации» в процессе работы репарационных ферментов. Этот тип повреждений относится к разряду энзиматических ДР (ЭДР). При действии излучений с возрастающими величинами ЛПЭ наблюдаются изменения в спектре индуцируемых повреждений ДНК клеток. При низких значениях ЛПЭ с наибольшей частотой

формируются повреждения оснований и однонитевые разрывы (ОР) ДНК. При облучении тяжелыми заряженными частицами с высокими значениями ЛПЭ образуются преимущественно двунитевые разрывы, главным образом типа ПДР, а количество однонитевых разрывов снижается. Выход энзиматических двунитевых разрывов ДНК при облучении зависит от многих факторов как физической, так и биологической природы.

На выход двунитевых разрывов ДНК энзиматической природы при облучении можно влиять путем определенной модификации процессов репарации ДНК, что и было достигнуто в экспериментах ЛРБ. Как отмечалось выше, в опытах *in vitro* было показано, что в условиях влияния ингибитора синтеза ДНК АраЦ при  $\gamma$ -облучении и действии протонов выход ДР ДНК значительно возрастал в ходе пострадиационной инкубации клеток за счет трансформации нелетальных повреждений ОР ДНК в ЭДР. В исследованиях *in vivo* с облучением протонами привитой мышам опухоли меланомы в присутствии АраЦ было выявлено трехкратное уменьшение скорости роста опухоли в пострадиационный период по сравнению с обычным облучением протонами. Стратегия научных исследований в ИЦ, таким образом, должна быть направлена на совершенствование разработанного метода и дальнейшей «эксплуатации» биологических механизмов для повышения эффективности протонных ускорителей для терапевтических целей.

Для этого необходимо проведение комплексных исследований, направленных на выяснение механизмов, лежащих в основе повышения эффективности биологического действия протонных и фотонных пучков на радиорезистентные опухолевые клетки на молекулярном, клеточном и тканевом уровне, а также моделирование радиационного воздействия на опухолевые образования, привитые экспериментальным животным.

## Направления исследований

### 1. Молекулярно-радиобиологические исследования механизмов действия радиомодификаторов на клеточных культурах

Исследования молекулярных нарушений в генетических структурах нормальных и опухолевых клеток при действии ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками ведутся на современном оборудовании в ЛРБ ОИАИ с помощью

методов иммунофлуоресцентной микроскопии, которые позволяют не только количественно оценивать формирование и репарацию повреждений ДНК (ДНК-фокусы), но и учитывать их пространственное распределение в генетических структурах. С учетом ранее полученных результатов по модифицирующему влиянию АраЦ на формирование двунитевых разрывов ДНК в нормальных и опухолевых клетках

предполагаются дальнейшие исследования закономерностей и механизмов радиосенсибилизирующего действия модификаторов репарации ДНК в комбинации с различными молекулярно-биологическими комплексами.

В исследованиях будут использованы клеточные культуры нормальных и опухолевых клеток человека и млекопитающих, а также гистологические срезы тканей облученных животных. В будущем планируется:

- изучить влияние АраЦ и других радиомодификаторов на выживаемость различных линий клеток после облучения по критерию клонообразования, формированию апоптоза;

- исследовать в них кинетику формирования и репарации двунитевых разрывов ДНК при облучении протонами и  $\gamma$ -квантами в нормальных условиях и в присутствии радиомодификаторов;

- исследовать воздействие АраЦ на радиосенсибилизацию нормальных и опухолевых клеток при различных схемах фракционирования облучения и уровнях клеточной гипоксии;

- проверить действие новых радиосенсибилизаторов, сходных по механизму действия с АраЦ;

- исследовать действие дополнительных модификаторов, способных усилить либо эффект АраЦ, либо снизить побочное действие на здоровые ткани.

## **2. Разработка и тестирование методов адресной доставки радиомодификаторов**

При наличии заинтересованных партнеров из биохимических или фармакологических институтов может быть проведено целевое исследование возможности разработки ими фармакологических **векторов**, обеспечивающих адресную доставку радиомодификаторов. В случае успеха испытания в центре протонной терапии такого рода препаратов была бы создана уникальная возможность для расширения области применения АраЦ и сходных по действию препаратов в лучевой терапии с использованием стандартных клинических гамма- и рентгеновских установок. Это одновременно обеспечило бы и конформность облучения опухоли, и повышение биологической эффективности излучения.

## **3. Исследование новых методов лучевой терапии на лабораторных животных с трансплантированными опухолями**

Помимо опытов на клетках и клеточных культурах, для полноценной проверки новых методов и последующего перехода к предклинической стадии испытаний в рамках центра необходимо

масштабное проведение опытов *in vivo* на мелких лабораторных животных (крысы, мыши) с трансплантированными опухолевыми клетками (меланома, карцинома, глиома и др.). Для хранения опухолевых клеток, поставляемых из онкологических лабораторий, потребуется отдельное криохранилище, а для содержания животных – вместительный виварий, сертифицированный по мировым стандартам. В ходе работ предстоит исследовать влияние различных радиомодификаторов совместно с облучением протонами на выживаемость животных и динамику роста опухоли, а также различные методы выбора доз и схем фракционирования.

Для повышения достоверности измерений объема и контроля роста труднодоступных опухолей необходимо применение средств томографии различных модальностей. Для этого планируется применить современные исследовательские КТ- и МРТ-комплексы, которые обладают высоким разрешением, а также включают как опцию ОФЭКТ или ПЭТ-модуль, применяемый для визуализации опухоли с использованием диагностических активностей туморотропных радиофармпрепаратов. В ряде случаев для исследования метаболизма и фармакокинетики препаратов-радиомодификаторов предполагается использовать специфические радионуклидные или флуоресцентные метки.

## **4. Исследование аутопсийного материала опухолевых образований**

Для более детального анализа состояния клеток опухоли в разные сроки после трансплантации осуществляется взятие опухолевого материала для анализа количества опухолевых стволовых клеток, пролиферативной активности клеток опухолевого очага, васкуляризация опухолей. Необходимо исследовать уровень экспрессии генов, участвующих в контроле клеточного цикла и пролиферации, стволового состояния, эпителиально-мезенхимальной транзиции, клеточной гибели, ангиогенеза, иммунного ответа. Планируется применение современных методов геномики, протеомики и метаболомики на основе оборудования организаций-партнеров, куда поставляются образцы биологического материала для последующего комплексного анализа.

## **5. Разработка и применение цитогенетических методов для оценки отдаленных последствий лучевой терапии**

Для проведения биодозиметрии, оценки побочных эффектов новых методов лучевой терапии и выявления отдаленных последствий в генети-

ческом аппарате будут проведены цитогенетические исследования с применением современного метода multicolor (or multiplex) Fluorescent *in situ* Hybridization (mFISH), позволяющего идентифицировать и визуализировать каждую пару хромосом человека и животных. Данный метод дает возможность оценить наследуемые симметричные аберрации — транслокации, которые могут сохраняться в течение длительного времени после облучения в потомстве облученных клеток, медленно элиминируются со временем, а следовательно, могут спровоцировать рецидив в поздний период после радиотерапии. На основе имеющегося в ЛРБ оборудования предполагается оценить острые и отдаленные последствия действия излучений *in vivo* в опытах на животных, исследовать выход хромосомных аберраций в костном мозге и лимфоцитах крови при остром и фракционированном облучении одновременно с изучением радиационно-индуцированного ответа гематопоэтической, иммунной и других регуляторных систем организма.

#### **6. Оценка негативных последствий лучевой терапии для здоровых тканей и органов**

Для полномасштабной оценки последствий протонной терапии и анализа качества жизни пациентов не последнюю роль играет состояние центральной нервной системы, в особенности если производилась терапия в области головы. В связи с этим методами радиационной физиологии будет проведено изучение нарушений поведенческих реакций облученных лабораторных 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. Функциональное состояние центральной нервной системы животных может быть исследовано с помощью функциональной МРТ в сопряжении с электроэнцефалографическими (ЭЭГ) измерениями. Исследование патоморфологических изменений в тканях будет проводиться с использованием современных гистологических и иммуногистохимических методов на световом и флуоресцентном микро-

пическом оборудовании, применением специализированного программного обеспечения для автоматизированного анализа результатов.

#### **7. Разработка новых схем планирования и верификации терапии на основе инновационных радиобиологических разработок**

В ходе экспериментов на животных необходимо определить оптимальные дозы облучения тканей и концентрации используемых радиомодификаторов. Таким образом, для разрабатываемых новых подходов к лучевой терапии потребуются разработка новых схем планирования и верификации терапии. В настоящее время большинство коммерческих продуктов, обеспечивающих составление плана терапии, основано на вычислении и измерении дозы протонов в зоне опухоли в теле пациента. В предлагаемом подходе имеются уже как минимум два параметра — доза излучения и концентрация препарата. Более того, как известно, биологическая эффективность определяется не только суммарной поглощенной дозой излучения, но и в большей степени его ЛПЭ. Именно ЛПЭ определяет выход летальных повреждений ДНК на единицу дозы. Таким образом, более корректно планировать и измерять распределение ЛПЭ, а не только дозы протонов. Однако в случае присутствия радиомодификатора биологическая эффективность будет иметь весьма сложную зависимость от начальной ЛПЭ ввиду протекания биологических процессов, ведущих к образованию ЭДР ДНК. С учетом гетерогенности тканей опухоли и ее метаболизма, а также с учетом окружения из здоровых тканей проблема все более усложняется, а ведь план терапии должен быть просчитан максимально быстро. Следовательно, для разработки новых методов планирования терапии требуется теоретическая база, основанная, во-первых, на фундаментальных представлениях современной радиобиологии, а во-вторых, на мощных вычислительных методах, включающих параллельные вычисления и системы машинного обучения. В связи с этим необходимо привлечение как команды теоретиков-радиобиологов и программистов, так и вычислительных ресурсов. По всей видимости, здесь потребуются участие специалистов из ЛРБ и ЛИТ, а также ИВА, прочих заинтересованных организаций и исследовательских институтов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Планируемый научно-клинический центр протонной терапии обеспечит врачей полной линейкой инструментов для лучевой терапии и позволит проводить исследования по разработке и использованию новых методов радиодиагностики и лечения.

В проекте циклотрона заложены консервативные и отработанные решения, снижающие риски и упрощающие конструкторские задачи, а также инновационные решения, как, например, использова-

ние ВТСП в качестве материала для обмотки ускорителя. Ускоритель MSC-230 — источник интенсивного пучка протонов и богатый опыт лечения методом конформной терапии, накопленный в Медико-техническом центре ЛЯП ОИЯИ, открывают возможности проведения модернизации оборудования для точного контроля и подведения высокой мощности дозы для исследований метода флэш-терапии.

## Список литературы

1. *Savchenko O.V.* 40 Years of Proton Therapy on Synchrocyclotron and Phasotron of LNP, JINR // *J. Med. Phys.* 2007. No.3–4.
2. *Syresin E.V., Agapov A.V., Anphimov N.V., Chelkov G.A., Gaevsky V.N., Elkin V.G., Karamysheva G.A. et al.* Development of Radiation Medicine at DLNP, JINR // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2011. V.8, No. 4. P.635–646.
3. *Борейко А.В. и др.* Влияние ингибиторов синтеза ДНК на индукцию и репарацию двуниевых разрывов ДНК в лимфоцитах человека при действии излучений с разной ЛПЭ // *Письма в ЭЧАЯ.* 2011. Т.8, №4 (167). С. 670–678.
4. *Chausov V.N. et al.* Formation of Direct and Enzymatic DNA Double-Strand Breaks in the Presence of Repair Inhibitors after Exposure to Radiations of Different Quality // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2018. V.15, No.6. P.700–710.
5. *Krasavin E.A., Boreyko A.V., Zadnepryanets M.G., Ilyina E.V., Kozhina R.A., Kuzmina E.A., Kulikova E.A., Smirnova E.V., Timoshenko G.N., Tiouchik S.I., Chausov V.N.* Effect of DNA Synthesis Inhibitors on the Biological Efficiency of a Proton Beam in a Modified Bragg Peak // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2019. V.16, No.2. P.153–158.
6. *Kozhina R.A., Boreyko A.V., Chausov V.N., Erhan S.E., Ilyina E.V., Koryakin S.N., Kuzmina E.A., Matchuk O.N., Selivanova E.I., Tiouchik S.I.* The Effect of DNA Synthesis Inhibitor on DNA Damage Induction in Melanoma Cells after Exposure to Protons // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2022. V.19, No.5. P.590–593.
7. *Zamulaeva I.A., Matchuk O.N., Selivanova E.I., Yakimova A.O., Mosina V.A., Koryakin S.N., Kaprin A.D., Boreyko A.V., Bugay A.N., Chausov V.N., Krasavin E.A.* Radiobiological Effects of the Combined Action of 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine and Proton Radiation on B16 Melanoma *in vivo* // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2023. V.20, No.1. P.63–75.
8. Способ повышения частоты образования двуниевых разрывов ДНК в клетках человека при действии ионизирующих излучений в условиях влияния радиомодификаторов / Красавин Е.А., Борейко А.В., Куликова Е.А., Буланова Т.С., Тимошенко Г.Н., Чаусов В.Н. Патент 2699670 РФ. Опубл. 09.09.2019. Бюл. №25.
9. Способ повышения эффективности действия ионизирующих излучений на меланому / Замулаева И.А., Борейко А.В., Бугай А.Н., Каприн А.Д., Корякин С.Н., Красавин Е.А., Матчук О.Н., Мосина В.А., Селиванова Е.И., Чаусов В.Н. Патент 2774032 РФ. Опубл. 14.06.2022. Бюл. №17.
10. Способ повышения эффективности действия протонной терапии на стволовые клетки меланомы / Матчук О.Н., Борейко А.В., Бугай А.Н., Замулаева И.А., Каприн А.Д., Корякин С.Н., Красавин Е.А., Мосина В.А., Селиванова Е.И., Соловьев А.Н., Чаусов В.Н., Якимова А.О. Патент 2798733 РФ. Опубл. 23.06.2023. Бюл. №18.
11. *Jongen Y., Abs M., Blondin A., Kleeven W., Zarembo S., Vandeplassche D., Aleksandrov V., Gursky S., Karamyshev O., Karamysheva G., Kazarinov N., Kostromin S., Morozov N., Samsonov E., Shirkov G. et al.* Compact Superconducting Cyclotron C400 for Hadron Therapy // *Nucl. Instr. Meth. A.* 2010. V.624, Iss.1. P.47–53.
12. *Галкин Р.В., Гурский С.В., Jongen Y., Карамышева Г.А., Казаринов М.Ю., Коровкин С.А., Костромин С.А., Calderan J.-М., Сагау Р., Мокренко С.П., Морозов Н.А., Nkongolo Н., Ольшевский А.Г., Paradis Y., Петров Д.С., Романов В.М., Самсонов Е.В., Сыресин Е.М., Шакун А.Н., Шакун Н.Г., Ширков Г.Д., Ширков С.Г.* Циклотрон C235-V3 для центра протонной терапии госпитального комплекса медицинской радиологии в Димитровграде // *ЖТФ.* 2014. Вып. 6. С.132.

**Концепция разработки и создания  
Научно-клинического центра протонной терапии  
на основе сверхпроводящего протонного циклотрона  
MSC-230 в г. Дубне**

2023-42

Редактор *Е. В. Калининкова*  
Верстка *В. А. Жбанковой*

Подписано в печать 29.09.2023.

Формат 60×84/8. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,35. Тираж 135 экз. Заказ № 60737.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.  
E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)  
[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)