

P19-2023-31

А. В. Рзянина \*, Г. В. Мицын, А. В. Агапов, Е. А. Грицкова,  
С. С. Углова, В. Н. Гаевский, К. Н. Шипулин, И. Хасенова

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ  
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ А549  
ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОТОННЫМ ПУЧКОМ  
ВО ФЛЭШ- И СТАНДАРТНОМ РЕЖИМАХ

Направлено в журнал «Биофизика»

---

\* E-mail: rzjanina@mail.ru

Рзянина А. В. и др.

P19-2023-31

## Исследование выживаемости опухолевых клеток линии A549

при облучении протонным пучком во флэш- и стандартном режимах

Флэш-терапия — инновационный метод облучения, который обеспечивает подведение лечебной дозы к патологическому очагу за времена порядка нескольких десятков миллисекунд. В таком режиме облучения уменьшается степень повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль и попадающих под действие излучения, в то же время воздействие на раковые клетки сохраняется практически на прежнем уровне, что улучшает перспективу локального контроля опухоли при меньшей частоте возникновения побочных эффектов. Точные радиобиологические механизмы, лежащие в основе флэш-эффекта, пока до конца не ясны.

В работе приведены результаты по формированию высокоинтенсивного пучка протонов с энергией 660 МэВ от ускорителя фазотрон ОИЯИ (Дубна), предназначенного для проведения радиобиологических исследований при облучении методом флэш-терапии клеточных культур и малых лабораторных животных (мышей, крыс). Также проведено сравнение выживаемости клеток линии A549 при облучении протонным пучком в двух режимах: флэш и стандартном.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Джелепова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2023

Rzyanina A. V. et al.

P19-2023-31

## Research on Survival of A549 Tumor Cells under Proton Beam Irradiation in Flash and Conventional Mode

Flash radiotherapy is an innovative method of irradiation, which ensures the delivery of the therapeutic dose to the pathological focus in a time of about several tens of milliseconds. In this mode of irradiation, the degree of damage to normal tissues surrounding the tumor and falling under the influence of radiation decreases; at the same time, the effect on cancer cells remains almost at the same level, which improves the prospect of local control of the tumor with a lower frequency of side effects. To date, the exact radiobiological mechanisms underlying the flash effect are not fully clear.

The paper presents the results on the delivery of a high-intensity proton beam with an energy of 660 MeV from the Phasotron of JINR (Dubna) designed for radiobiological studies under flash technique of irradiation of cell cultures and small laboratory animals (mice, rats). The survival rate of A549 cells under proton beam irradiation in two modes, flash and standard, was also compared.

The investigation has been performed at the Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2023

## ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой лучевой терапии является тот факт, что она может наносить вред окружающим опухоль здоровым тканям. Поэтому подводящая к опухоли доза ограничена ее токсичностью для близлежащих здоровых биологических структур. Это может привести к снижению эффективности проводимой лучевой терапии и неполному уничтожению опухоли. Исходя из этого, в основе методов лучевой терапии лежат принципы, учитывающие различия в реакции на облучение между нормальными и опухолевыми тканями, а также подходы, обеспечивающие сохранение здоровых тканей на приемлемом уровне. Для достижения этой цели можно варьировать параметрами облучения: величиной поглощенной дозы, мощностью дозы, использовать фракционирование дозы и совершенствовать способы доставки дозы в опухоль.

Допустимая величина поглощенной в опухоли дозы определяется как максимально переносимая доза, которая может быть доставлена в опухоль безопасно для здоровых тканей. Для уменьшения частоты возникновения радиационно-индуцированных побочных эффектов можно применять фракционирование дозы. Наиболее перспективным методом доставки излучения в опухоль является протонная терапия, обеспечивающая высокую конформность дозных распределений форме опухоли, что позволяет уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани. Наряду с усовершенствованием методов способа доставки дозы в опухоль и режимов фракционирования до недавнего времени уделялось недостаточно внимания возможности модификации мощности дозы. Однако сегодня все больше исследований проводится в новой области, получившей название «флэш-терапия».

Этот метод предполагает подведение терапевтической дозы облучения к опухолевому объему при сверхвысокой мощности дозы в пучке, на несколько порядков превышающей обычно используемую при стандартной радиотерапии. Исследования показывают, что по сравнению со стандартной радиотерапией флэш-терапия позволяет уменьшать степень повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль и попадающих под действие излучения, в то же время воздействие на раковые клетки сохраняется на прежнем уровне, что улучшает перспективу локального контроля опухоли при меньшей частоте возникновения побочных эффектов [1–5].

Первые сообщения об исследовании сверхвысоких мощностей дозы при облучении биологических объектов появились в научной литературе еще в 70-х годах прошлого века [6–8], однако массово эти исследования стали проводиться в различных центрах после опубликования в 2014 году

статьи Винсента Фаводона с соавторами из Института Кюри [2], которые предложили использовать этот эффект в дистанционной лучевой терапии.

В настоящее время получены определенные результаты, в частности, показано, что флэш-терапия эффективно снижает токсичность в легких [2, 9], кишечнике [10], головном мозге [11] и коже [12], а также позволяет сохранять противоопухолевый эффект в раковых клетках [9, 13, 14].

Следует отметить, что биологические механизмы флэш-эффекта досконально не изучены. Среди авторитетных ученых в области радиобиологии мнения о перспективах использования этого эффекта в клинической практике, как и о реальности существования самого эффекта, сильно разнятся. Некоторые из них сомневаются в возможности существования флэш-эффекта, другие же, наоборот, считают, что он в будущем позволит заменить мелкофракционированные курсы дистанционной лучевой терапии на одно-, двукратные облучения при сохранении или даже увеличении эффективности лечения. Действительно, к настоящему времени не существует однозначной теории, способной объяснить механизм возникновения флэш-эффекта, но то, что он реально существует, доказывают многочисленные исследования, проводимые во множестве научно-исследовательских центров на различных радиобиологических моделях [15].

Более того, ведущие мировые фирмы, производящие оборудование для центров протонной терапии «под ключ» (Varian, IBA), с недавнего времени приступили к модернизации выпускаемого ими оборудования для возможности проведения протонной флэш-терапии. Уже начаты первые клинические исследования по эффективности ее использования [16].

Не так давно было создано международное сообщество (<https://frpt-conference.org/about-frpt/>), объединившее ученых из разных стран, занимающихся исследованиями в области флэш-терапии с применением различных ионизирующих излучений.

В настоящее время отличия эффектов при облучении в стандартном и флэш-режиме объясняют различиями в физико-химических реакциях, возникающих после облучения. Воздействие ионизирующего излучения на биологические системы приводит к очень быстрым физическим и химическим изменениям, которые впоследствии преобразуются в биологические повреждения. Одним из основных следствий облучения является ионизация воды и образование свободных радикалов, которые взаимодействуют с ключевыми биологическими мишенями. Присутствие кислорода увеличивает вероятность фиксации повреждений, вызванных радикалами. К настоящему времени основными версиями объяснения флэш-эффекта являются: истощение кислорода в облучаемых здоровых тканях, метаболизм перекисных соединений и химия Фентона, а также рекомбинация свободных радикалов.

*Истощение кислорода.* Кислород играет роль сенсibilизатора при радиационном воздействии. По сравнению с испытывающими гипоксию опухолевыми клетками богатая кислородом здоровая ткань имеет более высокую радиочувствительность при тех же условиях облучения. Поскольку при флэш-режиме облучение происходит за очень короткое время (милли-

секунды) по сравнению со стандартной терапией (минуты), в самом начале облучения кислород в ткани быстро истощается, а реоксигенация не может произойти слишком быстро. После того, как уровень кислорода истощен, последующее облучение нормальной ткани происходит в гипоксических условиях, т. е. в резистентном состоянии [17]. По этой причине в нормальных тканях наблюдается более выраженное снижение уровня кислорода по сравнению с опухолевыми после облучения во флэш-режиме [18].

*Метаболизм перекисных соединений и химия Фентона.* Некоторые авторы считают, что опухолевые и нормальные клетки имеют разную способность удалять продукты реакций перекиси водорода [19]. Клетки здоровой ткани имеют меньшую окислительную нагрузку по сравнению с опухолевыми клетками. Кроме того, содержание лабильного железа в нормальных тканях также ниже, что предотвращает повреждение здоровых тканей в результате реакции Фентона. Нормальные ткани имеют более высокую антиоксидантную способность, следовательно, они будут быстрее удалять продукты реакций перекиси водорода.

*Рекомбинация свободных радикалов.* В нормоксических условиях при сверхвысоких мощностях доз было обнаружено, что отдельные активные формы кислорода (АФК) агрегируются с образованием резонансных или метастабильных молекулярных состояний, связанных водородными связями. Полученные агрегации обладают низкой диффузионной способностью и, следовательно, становятся неактивными формами кислорода (НФК) с ограниченным потенциалом биологического повреждения. Наблюдаемая агрегация и возникающая в результате этого защита нормальных тканей при сверхвысоких дозах является потенциальным преимуществом при флэш-терапии [20, 21].

## **ФОРМИРОВАНИЕ ПУЧКА ПРОТОНОВ ДЛЯ ОБЛУЧЕНИЯ В РЕЖИМЕ ФЛЭШ**

Объединенный институт ядерных исследований (ОИЯИ) (Дубна) является одним из пионеров в исследовании эффективности применения протонных пучков для радиотерапии [22]. Здесь накоплен богатый опыт проведения трехмерной конформной протонной терапии онкологических больных. С 2000 по 2019 год на пучках ускорителя фазотрон прошли курс облучения около 1300 пациентов с различными заболеваниями.

На сегодняшний день ОИЯИ совместно с НИИЭФА им. Д. В. Ефремова (Санкт-Петербург) уже приступили к реализации проекта создания сверхпроводящего изохронного циклотрона MSC230, на котором планируется проведение научных исследований, а также работ по развитию методик протонной флэш-терапии [23]. Для этого в конструкцию будущего ускорителя закладывается возможность работы в импульсном режиме с силой выходного тока пучка до 10 мкА и длительностью импульса до 10–200 мс. Это позволит формировать равномерные по дозе высокоэнергетичные (100–230 МэВ) протонные пучки с мгновенной мощностью дозы до 100 Гр/с и диаметром в изоцентре облучения до 10–15 см. Такие парамет-

ры пучка дадут возможность в будущем использовать этот ускоритель при проведении клинических исследований по применению методик протонной флэш-терапии для лечения широкого круга локализаций.

Пилотные работы по исследованию флэш-эффекта были начаты в ОИЯИ еще в 2020 году на пучке действующего ускорителя фазотрон с энергией протонов 660 МэВ и максимальным током 1 мкА. С этой целью был сформирован однородный в сечении протонный пучок с диаметром около 45 мм (по 90 %-й изодозе) и с мощностью дозы 70 Гр/с.

Были также спроектированы, изготовлены и успешно испытаны 2 ионизационные камеры для мониторинга интенсивности пучка и измерения его горизонтального и вертикального профилей, разработано программное обеспечение для экспресс-обработки отсканированных изображений с радиохромных пленок. Все это позволило начать проведение исследований флэш-эффекта при облучении как клеточных культур, так и малых лабораторных животных (мышей, крыс). Кроме того, такой высокоинтенсивный пучок полезен при тестировании различных создаваемых детекторов для дозиметрии в условиях сверхвысоких мощностей дозы, что является крайне актуальным для реализации будущего проекта.

В итоге была определена основная *цель* работы — облучение клеточных культур карциномы легкого человека линии А549 протонным пучком в двух режимах: флэш и стандартном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Облучение протонами.* Облучение культуры клеток А549 проводилось на протонном пучке 660 МэВ фазотрона ОИЯИ методом «на пролет» в двух режимах: стандартном, при мощности дозы около 0,1 Гр/с, и во флэш-режиме, при мощности дозы 70 Гр/с (рис. 1). Остальные параметры пучка были одинаковы для обоих режимов облучения.

*Клеточная культура.* Клетки карциномы легкого человека А549 культивировали в чашках Петри либо культуральных флаконах в зависимости от задачи эксперимента. Клетки инкубировали в стандартных условиях (37°С, 5% СО<sub>2</sub>). Для культивирования использовалась питательная среда Игла MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 ммоль/л L-глутамин, пенициллин-стрептомицин (50 ед./мл).

*Определение клоногенной выживаемости клеток.* Клетки дважды промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), снимали с культурального флакона с помощью раствора трипсин-версена, ресуспендировали в эппендорфы и облучали протонами в дозе 0, 0,5, 1, 2, 4 и 6 Гр. Затем клетки высевали в культуральные флаконы из расчета 50 клеток/мл среды. Клетки культивировали в стандартных условиях в течение времени, необходимого для формирования колоний. Далее клетки промывали ФСБ и окрашивали смесью метанола и кристаллического фиолетового в течение 30 мин при комнатной температуре. Для определения выживаемости клеток через 12–14 сут после посева подсчитывалось количество выросших колоний, где каждая колония считается представляющей выжившую клетку, способную

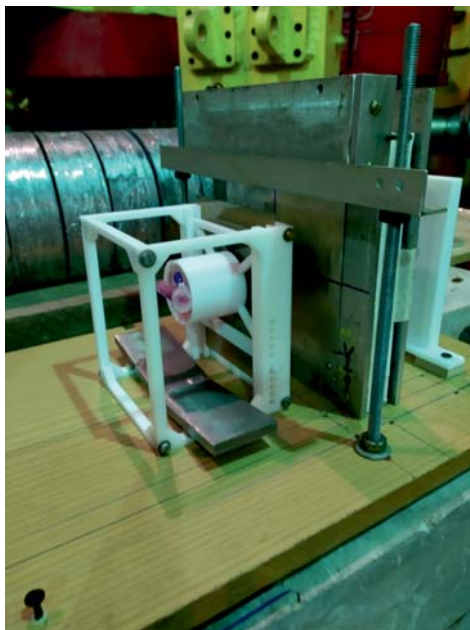


Рис. 1. Установка для облучения биологических образцов методом «на пролет»

к пролиферации. Для определения выживаемости рассчитывали эффективность посева (ЭП) для облученных и необлученных клеток по формуле:

$$\text{ЭП} = \frac{\text{Число выросших колоний}}{\text{Число посеянных клеток}} \times 100\%. \quad (1)$$

Далее рассчитывали выживаемость ( $S$  — survival) по формуле:

$$S = \frac{\text{ЭП облученных клеток}}{\text{ЭП контрольных клеток}} \times 100\%. \quad (2)$$

*Статистическая обработка.* Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов  $\pm$  стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполнения поставленных задач был сформирован протонный пучок (рис. 2), однородный в сечении (в пределах  $\pm 5\%$ ), с диаметром плоской части 45–47 мм, при этом мощность дозы можно было варьировать параметрами ускорителя от 0,05 до 70–75 Гр/с. Для получения инфор-

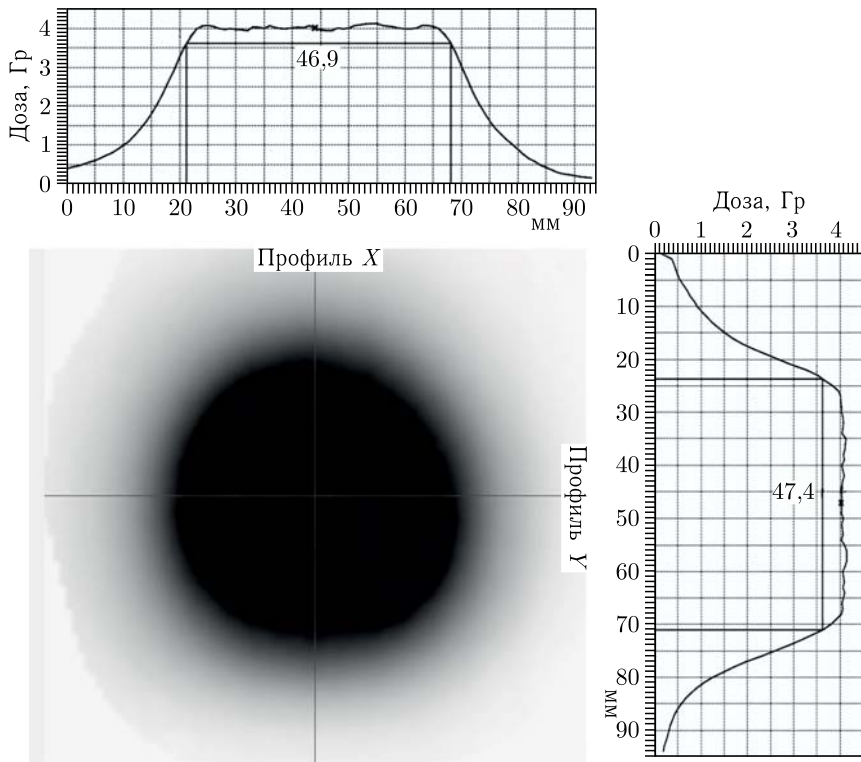


Рис. 2. Восстановленные горизонтальный и вертикальный профили сформированного протонного пучка, полученные с помощью радиохромной пленки

мации о поперечном распределении пучка использовалась радиохромная пленка ЕВТ-3 [24] и специально разработанное программное обеспечение для экспресс-обработки информации со сканов облученной пленки, а также созданная пиксельная ионизационная камера с малым межэлектродным зазором.

Предписанная доза отпускалась по показаниям специально созданной мониторинговой плоскопараллельной ионизационной камеры, работающей в линейном режиме для всего диапазона используемых мощностей дозы. Предварительно эта камера в начале сеанса работы калибровалась на протонном пучке с помощью клинического дозиметра Unidos E с плоскопараллельной ионизационной камерой Markus производства фирмы PTW Freiburg (Германия) [25] при стандартной мощности дозы.

На рис. 3 представлены результаты экспериментов по изучению изменения клоногенной выживаемости клеток линии A549 при облучении в нормоксических условиях в двух режимах: стандартном и флэш. Было обнаружено незначительное различие в изменении выживаемости клеток



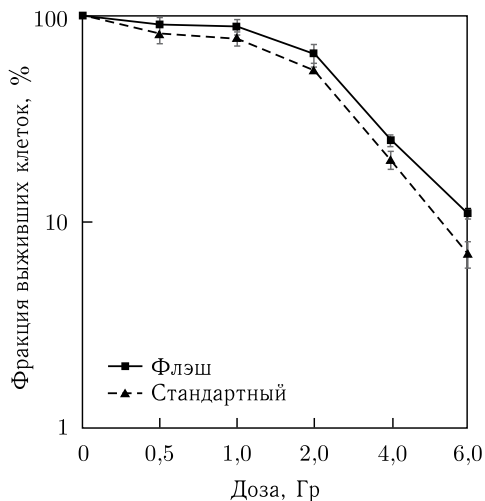


Рис. 3. Кривые выживаемости клеток линии A549 при облучении в двух режимах: стандартном и флэш

A549, облученных во флэш- и стандартном режимах. Следует отметить, что статистически значимое различие появляется только при больших дозах 4 и 6 Гр, а в диапазоне доз до 2 Гр планки погрешностей пересекаются. Тем не менее, если рассматривать общую тенденцию по всем точкам, то отчетливо видно, что облучение протонами при сверхвысокой мощности дозы снижает выживаемость клеток карциномы легкого человека линии A549 меньше, чем облучение в стандартном режиме. В данной работе величина флэш-эффекта представлена фактором изменения дозы (ФИД). ФИД определялся как отношение  $\frac{\text{Доза флэш}}{\text{Доза стандарт}}$  для 10 %-го уровня выживаемости. Для данных исследований ФИД составил 1,1. Такое значение не противоречит данным других исследовательских групп, где ФИД обычно составлял 1,1–1,5 [26]. Анализ работ *in vivo* свидетельствует о том, что облучение во флэш-режиме способствует сохранению нормальных тканей [2, 4, 27–29]. Однако результаты исследования клоногенной выживаемости *in vitro* при нормоксических условиях облучения носят противоречивый характер как в последних работах [18, 30–32], так и в более ранних исследованиях [33–38].

С полученными нами результатами, а именно более высоким уровнем выживаемости при облучении со сверхвысокой мощностью дозы, согласуются работы [18, 28, 37–41], но следует отметить, что есть и другие результаты, указывающие на отсутствие различий [30, 31, 33–36] или даже на обратный эффект [42]. Наличие противоречивых результатов требует дальнейшего более детального исследования этой проблемы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие противоречивых результатов в различных исследовательских группах, дальнейшее изучение флэш-эффекта представляет огромный теоретический и практический интерес. Применение флэш-режима в радиотерапии может минимизировать повреждения здоровой ткани и сократить количество фракций облучения. Тем не менее, к настоящему времени отсутствует хорошо проработанное представление о механизме действия флэш-эффекта. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут прояснить его радиобиологический механизм. Также следует уделить особое внимание разработке специального оборудования и средств дозиметрии для проведения экспериментов в режиме флэш-облучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favaudon V., Labarbe R., Limoli C.L. // *Med. Phys.* 2022. V. 49(3). P. 2068.
2. Favaudon V., Caplier L., Monceau V., Pouzoulet F., Sayarath M., Fouillade C. et al. // *Sci. Trans. Med.* 2014. V. 6(245).
3. Fouillade C., Curras-Alonso S., Giuranno L., Queleynec E., Heinrich S., Bonnet-Boissinot S. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2020. V. 26(6). P. 1497.
4. Vozenin M., De Fornel P., Petersson K., Favaudon V., Jaccard M., Germond J.-F. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2019. V. 25(1). P. 35.
5. Bourhis J., Sozzi W., Jorge P., Gaide O., Bailat C., Duclos F. et al. // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139. P. 18.
6. Hornsey S., Bewley D.K. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1971. V. 19(5). P. 479.
7. Weiss H., Epp E.R., Heslin J.M., Ling C.C., Santomasso A. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1974. V. 26(1).
8. Epp E.R., Weiss H., Djordjevic B., Santomasso A. // *Radiat. Res.* 1972. V. 52(2). P. 324.
9. Gao F., Yang Y., Zhu H., Wang J., Xiao D., Zhou Z. et al. // *Radiother. Oncol.* 2022. V. 166. P. 44.
10. Loo B.W., Schuler E., Lartey F.M., Rafat M., King G.J., Trovati G.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017. 98:E16.
11. Simmons D.A., Lartey F.M., Schüler E., Rafat M., King G., Kim A. et al. // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139. P. 4.
12. Singers S.B., Krzysztof S.M., Ankjærsgaard C., Johansen J., Andersen C.E., Kanouta E. et al. // *Radiother. Oncol.* 2022. V. 167. P. 109.
13. Montay-Gruel P., Acharya M.M., Gonçalves J.P., Petit B., Petridis I.G., Fuchs P. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2020. V. 27(3). P. 77.
14. Levy K., Natarajan S., Wang J., Chow S., Eggold J.T., Loo P.E. et al. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10(1). P. 21600.
15. Вайнсон А. А., Соловьева Е. В. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022. Т. 5(4). С. 9.

16. Bourhis J., Sozzi W.J., Jorge P.G. et al. // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139. P. 18.
17. Durante M., Bräuer-Krisch E., Hill M. // *Br. J. Radiol.* 2018. V. 91. 20170628.
18. Adrian G., Konradsson E., Lempart M., Bäck S., Ceberg C., Petersson K. // *Br. J. Radiol.* 2020. V. 93. 20190702.
19. Spitz D.R., Buettner G.R., Petronek M.S., St-Aubin J.J., Flynn R.T., Waldron T.J., Limoli C.L. // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139(16). P. 23.
20. Petersson K., Adrian G., Butterworth K., McMahon S.J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020. V. 107. P. 539.
21. Wardman P. // *Radiat. Res.* 2020. V. 194. P. 607.
22. Аганов А.В., Гаевский В.Н., Лучин Е.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Цейтлина М.А., Швидкий С.В., Шипулин К.Н. // *Мед. физика.* 2017. Т. 4(76). С. 121.
23. Карамышев В., Бунятов К.С., Гибинский А.Л., Гурский С.В., Карамышева Г.А., Ляпин И.Д., Малинин В.А., Попов Д.В., Ширков Г.Д., Ширков С.Г. // *Письма в ЭЧАЯ.* 2021. Т. 18(1). С. 73.
24. Официальный сайт GaFChromic. URL: <http://www.gafchromic.com/>
25. Официальный сайт PTW The Dosimetry Company. URL: <https://www.ptwdosimetry.com/en>
26. Wilson J.D., Hammond E.M., Higgins G.S., Petersson K. // *Front. Oncol.* 2020. V. 9. P. 1563.
27. Montay-Gruel P., Petersson K., Jaccard M., Boivin G., Germond J.-F., Petit B. et al. // *Radiother. Oncol.* 2017. V. 124. P. 365.
28. Montay-Gruel P., Acharya M.M., Petersson K., Alikhani L., Yakkala C., Allen B.D. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2019. V. 116. P. 10943.
29. Fouillade C., Curras-Alonso S., Giuranno L., Queleynec E., Heinrich S., Bonnet Boissinot S. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2019. V. 26. P. 1497.
30. Buonanno M., Grilj V., Brenner D.J. // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139. P. 51.
31. Khan S., Bassenne M., Wang J., Manjappa R., Melemenidis S., Breittkreutz D.Y. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* 2021. V. 110. P. 833.
32. Venkatesulu B.P., Sharma A., Pollard-Larkin J.M., Sadagopan R., Symons J., Neri S. et al. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 17180.
33. Cygler J., Klassen N.V., Ross C.K., Bichay T.J., Raaphorst G.P. // *Radiat. Res.* 1994. V. 140. P. 79.
34. Zackrisson B.U., Nystrom U.H., Ostbergh P. // *Acta Oncol. (Madr.)* 1991. V. 30. P. 747.
35. Nias A.H.W., Swallow A.J., Keene J.P., Hodgson B.W. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1970. V. 17. P. 595.
36. Berry R.J., Stedeford J.B.H. // *Br. J. Radiol.* 1972. V. 45. P. 171.
37. Town C.D. // *Nature.* 1967. V. 215. P. 847.
38. Berry R.J., Hall E.J., Forster D.W., Storr T.H., Goodman M.J. // *Br. J. Radiol.* 1969. V. 42. P. 102.
39. Guo Z., Buonanno M., Harken A., Zhou G., Hei T.K. // *Radiat. Res.* 2022. V. 197(6). P. 569.

40. *Adrian G., Konradsson E., Beyer S., Wittrup A., Butterworth K.T., McMahon S.J., Ghita M., Petersson K., Ceberg C.* // *Front. Oncol.* 2021. V. 29(7). 686142.
41. *Auer S., Hable V., Greube C., Drexler G. A., Schmid T. E., Belka C., Dollinger G., Auer A. A. F. et al.* // *Radiat. Oncol.* 2011. V. 6. P. 139.
42. *Venkatesulu B.P., Sharma A., Pollard-Larkin J.M., Sadagopan R., Symons J., Neri S. et al.* // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. 17180.

Получено 28 июня 2023 г.

Редактор *Е. В. Калининкова*

Подписано в печать 19.07.2023.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 0,75. Уч.-изд. л. 0,80. Тираж 100 экз. Заказ № 60703.

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/)