

## КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМЫ

## Кое-что из физики для медицины

Научная сессия Отделения физических наук  
Российской академии наук, 23 апреля 2014 г.

PACS numbers: 01.10. – m, 01.10.Fv

DOI: 10.3367/UFNr.0184.201412f.1363

23 апреля 2014 г. в конференц-зале Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук (РАН) состоялась научная сессия Отделения физических наук (ОФН) РАН "Кое-что из физики для медицины".

Объявленная на web-сайте ОФН РАН [www.gpad.ac.ru](http://www.gpad.ac.ru) повестка заседания содержала следующие доклады:

1. **Румянцев С.А.** (Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва, Москва). *Трансляционная медицина как основа прогресса в гематологии/онкологии.*

2. **Акулиничев С.В.** (Институт ядерных исследований РАН, Москва). *Перспективные исследования по ядерной медицине в ИЯИ РАН.*

3. **Никитин П.И.** (Институт общей физики имени А.М. Прохорова РАН, Москва). *Биосенсорика: новые возможности безмаркерных оптических методов и магнитных наночастиц для медицинской диагностики.*

4. **Алиминев С.С., Никифоров С.М., Гречников А.А.** (Институт общей физики имени А.М. Прохорова РАН, Москва). *Новые подходы в лазерной масс-спектрометрии органических объектов.*

Статья, написанная на основе доклада 2, публикуется ниже.

PACS numbers: 87.19.xj, 87.53.Jw, 87.56. – v  
DOI: 10.3367/UFNr.0184.201412g.1363

## Перспективные исследования по ядерной медицине в Институте ядерных исследований РАН

С.В. Акулиничев

### 1. Введение

Среди методов физики, используемых в современной медицине, всё возрастающее значение приобретают методы, основанные на ядерных технологиях. Более половины онкологических больных сейчас излечивается с применением дистанционной или контактной радиотерапии (в виде самостоятельного или сочетанного лечения). Причём число пациентов, получивших такое лечение, постоянно возрастает в развитых странах — ту или иную форму лучевой диагностики (рентгеновская компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография и др.) прохо-

дит почти каждый пациент, страдающий онкологическим или другим тяжёлым заболеванием. Исследования, направленные на развитие новых технологий ядерной медицины и лучевой терапии, являются приоритетной частью плана работ научных центров и университетов развитых стран — от ЦЕРНа в Женеве до большинства местных университетов. Вложения средств в исследования по ядерной медицине и лучевой терапии рассматриваются в развитых странах как необходимый вклад в улучшение качества жизни населения.

Уникальные характеристики линейного ускорителя протонов Института ядерных исследований (ИЯИ) РАН в г. Троицке (рис. 1) дают возможность проводить фундаментальные и прикладные исследования по ядерной и нейтронной физике, производить большинство изотопов медицинского назначения и осуществлять протонную терапию новообразований любой локализации [1]. В настоящее время ускоритель обеспечивает пучки протонов с энергией от 100 до 220 МэВ (в проекте — до 600 МэВ) со средним током до 100 мкА (в перспективе — до 0,5 мА). В настоящее время это единственный сильноточный ускоритель протонов средней энергии в России. Диапазон энергий ускорителя является оптимальным для протонной терапии и при этом позволяет производить радиоизотопы, которые затруднительно получать на реакторах или обычных протонных ускорителях низких энергий (например,  $\text{Sr}^{82}$  или  $\text{Pd}^{103}$ ). Все основные характеристики пучков протонов ускорителя в Троицке имеют оптимальные для протонной терапии значения (диапазон энергий, частота и длительность импульсов, эмиттанс). Кроме того, центр в Троицке позволяет



Рис. 1. Линейный ускоритель протонов Института ядерных исследований РАН.

С.В. Акулиничев. Институт ядерных исследований РАН, Москва, РФ  
E-mail: [akulnic@inr.ru](mailto:akulnic@inr.ru)

проводить сочетанную лучевую терапию опухолей на ускорителях протонов и электронов в двух соседних процедурных помещениях.

На основе опыта других ядерных центров и существующих тенденций в современной медицине, а также с учётом возможности имеющегося ускорителя протонов была сформирована программа исследований ИЯИ РАН для медицины, которая сейчас реализуется. Основными направлениями этой программы исследований являются протонная терапия, производство радиоизотопов для диагностики и терапии, производство и внедрение источников для брахитерапии, лучевая диагностика.

## 2. Протонная терапия

Как известно, ускоренные протоны обладают специфическим поведением при прохождении любой среды — выделяемая ими ионизирующая энергия не убывает по мере замедления в среде, как у электронов или фотонов, а наоборот, достигает максимума в момент остановки. Выделение ионизирующей энергии в тканях организма приводит к локальному разрушению клеток в заданном месте. Индивидуально подбирая энергию протонов, можно локально разрушить опухоль, расположенную на любой глубине. Практическая реализация протонной терапии до сих пор является весьма сложной научной и технической проблемой. За последние четыре десятилетия в России не было построено ни одного нового центра протонной терапии, тогда как в мире ежегодно вводится в строй несколько таких центров и их общее количество приблизилось к 50. В результате протонная терапия в России доступна лишь примерно для 1% больных из числа тех, кому она показана. Между тем в России нуждается в протонной терапии, по разным оценкам, от 30 до 50 тыс. больных ежегодно.

В настоящее время проходят испытания первой терапевтической протонной лучевой установки (рис. 2) с фиксированным горизонтальным пучком протонов. Результаты последнего сеанса испытаний установки показали, что полученный пучок протонов удовлетворяет основным терапевтическим требованиям и позволяет облучать опухоли с размерами до 9 см любой локализации. На рисунке 3 показано измеренное глубинное дозовое распределение сформированного пучка протонов. Этот результат свидетельствует об удовлетворительной однородности пучков протонов: в области облучения, где предполагается расположение опухоли (область плато на графике), диапазон флуктуаций интенсивности пучка не превышает 5%. При создании комплекса протонной терапии (КПТ) учё-



Рис. 2. Терапевтическая установка протонной терапии.

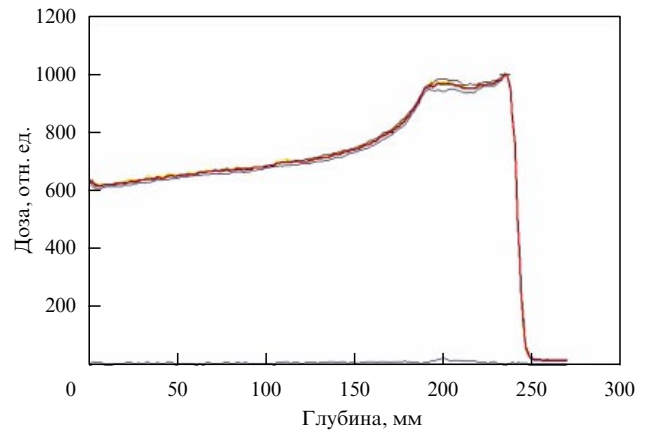


Рис. 3. Глубинные дозовые распределения протонов с энергией 209 МэВ, измеренные в водном фантоме (показаны результаты измерений для различных гребенчатых фильтров).

ными ИЯИ РАН было создано несколько десятков уникальных разработок, например автоматизированный высокоточный позиционер пациента, позволяющий облучать пациента как в сидячем, так и в лежачем положении (см. рис. 2), многоканальные воздушные ионизационные камеры для регистрации пучков, оригинальная система формирования пучков и др.

Конвенциональные радиотерапевтические и диагностические установки ИЯИ РАН уже сейчас активно используются для практического высокотехнологичного лечения онкологических пациентов. К этим установкам относится фотонная лучевая установка на базе медицинского ускорителя электронов СЛ-75, близкофокусный рентгенотерапевтический аппарат и томограф-симулятор Aquilion LB16. За последние три года с участием Больницы РАН в Троицке проведены лечение и диагностика более 300 онкологических больных. Статистика результатов лечения на этих установках говорит о высоком качестве проводимой лучевой терапии.

Несмотря на уникальные характеристики пучков имеющегося высокоточного ускорителя протонов, оптимальным было бы использование для протонной терапии и других прикладных задач в интересах медицины нового специализированного ускорителя протонов средних энергий. Дело в том, что линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН, который разрабатывался в советский период для исследования других научных задач, является весьма затратным в эксплуатации. В то же время в зале Экспериментального комплекса Института (здание 25) можно установить современный ускоритель протонов средних энергий без строительства дополнительных фундаментов и зданий. Для нового ускорителя потребуется только обеспечить соответствующую биологическую защиту. Одним из наиболее перспективных вариантов нового ускорителя протонов является комбинация циклотрона и дополнительного линейного ускорителя, играющего роль бустера. Такая комбинация ускорителей получила название "циклинак" (от названий ускорителей cyclotron и linac). Циклотрон обеспечивает пучки протонов высокой интенсивности с энергией 30–100 МэВ. Линейный ускоритель в этом случае производит дальнейшее ускорение до энергии 250 МэВ лишь небольшой части протонов из циклотрона, используемых для протонной терапии. В этом случае циклиаки позволяют одновременно производить практически любые ускорительные изотопы для медицины и проводить протонную терапию в нескольких терапевтических кабинетах. Кроме того, с использованием потоков нейтронов высокой интенсивности, генерируемых на высокоточном циклотроне,

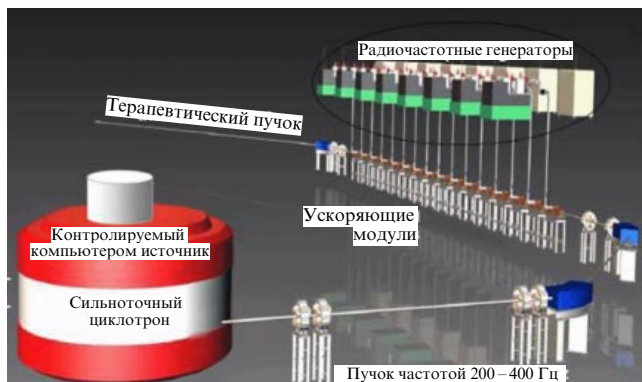


Рис. 4. Схема будущего центра протонной терапии в Италии, сочетающего циклотрон высокой интенсивности и линейный ускоритель малой интенсивности.

могут одновременно проводиться работы по активации радионуклидных источников для медицины и другие прикладные и научные работы с нейтронами. Первый радиологический центр, использующий указанную комбинацию ускорителей, создаётся сейчас в Риме при участии учёных из ЦЕРНа [2]. Эскиз этого центра приведён на рис. 4. Сотрудничество российских и западноевропейских специалистов в разработке и создании указанных новых ускорителей для медицины позволило бы существенно снизить стоимость создания центра протонной терапии нового поколения и уменьшить сроки его строительства.

### 3. Производство изотопов медицинского назначения

Потребность в радиоизотопах для диагностики и терапии различных заболеваний ежегодно возрастает. Ряд таких изотопов может быть получен с достаточно высокой экономической эффективностью только на сильноточных ускорителях протонов средней энергии. В мире пока действует менее десяти установок такого типа, и одна из них — в ИЯИ РАН. На линейном ускорителе ИЯИ РАН осуществлён промежуточный вывод пучка протонов с энергией 160 МэВ, который используется на установке облучения мишеней для получения радиоизотопов медицинского назначения (рис. 5). Данная установка, успешно действующая более десяти лет, является единственной установкой такого типа в Европе и Азии и одной из крупнейших в мире. Установка обладает высокой степенью автоматизации и обеспечения безопасности эксплуатации. В ИЯИ разработан и внедрён ряд технологий получения радиоактивных изотопов, которые успешно применяются в России и США. На протяжении десяти лет осуществляются регулярные поставки мишеней, облучённых на ускорителе в Троицке, в Лос-Аламосскую национальную лабораторию (LANL) в США, где проводят радиохимическое выделение радионуклидов и производят радиофармацевтические препараты (РФП). С использованием, например, стронция-82, произведённого в ИЯИ, на установках ПЭТ прошли обследования состояния сердечно-сосудистой системы более 100 тыс. пациентов, в основном в США и Канаде [1]. Ряд других изотопов, производимых в ИЯИ, в дальнейшем будет иметь важнейшее значение для диагностики и терапии онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Обсудим некоторые вопросы применения стронция-82 (период полураспада 25 сут) и генераторов стронция/рубидия-82 для ПЭТ-диагностики. Использование генератора короткоживущего радионуклида, в данном случае рубидия-82 (период полураспада 1,3 мин), позволяет избежать необходимости сооружения циклотрона и создания радио-

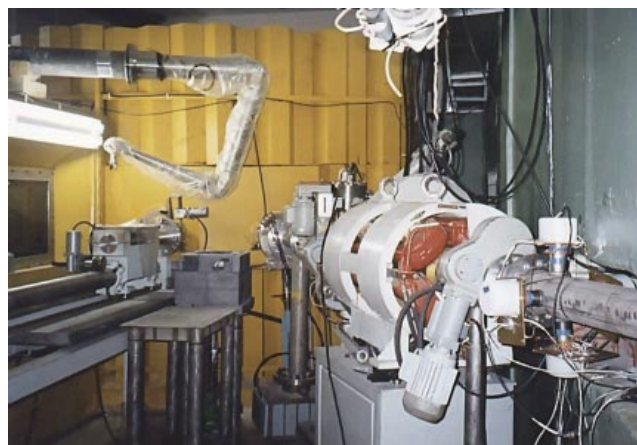


Рис. 5. Изотопный комплекс ИЯИ РАН.

химической лаборатории непосредственно в клинике. Это делает более доступной процедуру ранней диагностики инфаркта миокарда и некоторых других заболеваний. Именно таким путём в основном осуществляется ПЭТ-диагностика в США, где смертность из-за сердечно-сосудистых заболеваний занимает второе место после смертности от онкологических заболеваний. В России, наоборот, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место, в том числе и из-за крайне низкого уровня ранней диагностики населения по этим заболеваниям. ИЯИ РАН совместно с партнёрами разработал новый, успешно прошедший доклинические испытания, генератор стронция/рубидия, который сейчас находится на стадии клинических испытаний в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) в Санкт-Петербурге. Разработка данного генератора удостоена Золотой медали Всероссийского выставочного центра (ВВЦ). Использование указанного генератора для ПЭТ в других странах до последнего времени сдерживается малой доступностью стронция-82. ИЯИ РАН вместе с партнёрами организовал производство стронция-82, его химическое выделение и изготовление генераторов. Для расширения производства и внедрения генератора в широкую медицинскую практику в России и за рубежом требуются дополнительные инвестиции.

В ИЯИ РАН разработана технология производства и других изотопов для медицины. Олово-117т является перспективным медицинским терапевтическим радионуклидом. Его используют в первую очередь для терапии костных онкологических заболеваний. В то же время исследования последних лет показывают чрезвычайно высокую эффективность использования этого изотопа и для терапии сосудистых заболеваний. В ИЯИ при участии Бруксгейвенской национальной лаборатории (BNL) (США) разработана технология производства олова-117т в состоянии "без носителя" из облучённых мишеней, содержащих сурьму. ИЯИ РАН с участием Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова (НИФХИ) (г. Обнинск) и производственного объединения "Маяк" разработал технологию получения нуклида палладий-103 из серебряных мишеней, облучённых на ускорителе ИЯИ РАН. На основе этой технологии в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) в г. Обнинске созданы новые РФП — альбуминовые микросферы для лечения аденомы простаты, рака печени и молочной железы и других заболеваний, продемонстрировавшие свою эффективность в биологических экспериментах. Актиний-225 и радий-223 — также весьма перспективные радионуклиды, обладающие альфа-излучением с малым пробегом в биоло-

гических тканях. Массовое применение этих радионуклидов может значительно улучшить терапию целого ряда онкологических заболеваний. Особенно эффективным является использование этих радионуклидов для прицельной доставки в больные клетки в комбинации с наноструктурами, связанными с моноклональными антителами. Широкое применение таких радионуклидов в мире сдерживается их весьма ограниченным производством. Институт ядерных исследований РАН в сотрудничестве с химическим факультетом Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и Институтом физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН разработал новый метод производства актиния-225 и радия-223 из ториевых мишеней, облучённых протонами.

В настоящее время ИЯИ только нарабатывает радионуклиды на линейном ускорителе протонов, тогда как переработка мишеней с выделением конечного продукта и производство РФП осуществляется в других, в основном зарубежных, лабораториях. Однако в ИЯИ завершено проектирование радиохимической лаборатории с "горячими камерами" для переработки облучённых на ускорителе мишеней и получения чистых радиоактивных изотопов.

Для принципиального улучшения ситуации с производством радиоизотопов для медицины в ИЯИ РАН предполагается в дополнение к действующему линейному ускорителю протонов установить новый сверхточный протонный циклотрон с энергией около 70 МэВ в здании Экспериментального комплекса (см. раздел 2). В этом случае циклотрон будет работать для обеспечения решения сразу нескольких важнейших задач: производство широкого класса изотопов для медицины на интенсивном пучке циклотрона, использование части пучка циклотрона для дальнейшего ускорения и проведения протонной терапии, использование вторичных нейтронов, генерируемых на циклотроне, для прикладных задач (например, активация медицинских источников) и исследований в области нейтронной физики. Для создания такого качественно нового научно-исследовательского комплекса в ИЯИ РАН имеются необходимые здания, инженерное обеспечение и санитарно-защитная зона. Разработанные в ИЯИ РАН технологии и нестандартные установки, необходимые для проведения протонной терапии и производства изотопов, позволили бы быстро и эффективно запустить вторую очередь центра ядерной медицины на базе нового специализированного ускорителя протонов.

#### 4. Производство новых источников для контактной лучевой терапии

В ИЯИ РАН ведутся исследования и в других перспективных направлениях ядерной медицины и лучевой терапии, в частности в области брахитерапии. Для ряда локализаций злокачественных опухолей (предстательной железы, молочной железы, опухолей гинекологической локализации и др.) брахитерапия является наиболее эффективным и щадящим радикальным лечением. Брахитерапия основана на введении закрытых радиоактивных источников непосредственно в область опухоли. При этом в большинстве случаев удаётся избежать постлучевых осложнений, а длительность лечения составляет всего несколько дней. Брахитерапия по типу и активности используемых источников разделяется на низкодозовую (НДБ) (в англоязычной литературе Low Dose Rate Brachytherapy, LDR) и высокодозовую брахитерапию (ВДБ) (High Dose Rate Brachytherapy, HDR). В случае НДБ источники обычно остаются в тканях больного навсегда, тогда как в методе ВДБ источники вводятся в область облучаемого очага лишь на короткое время.

Для проведения ВДБ в настоящее время в основном используются два типа закрытых радионуклидных источ-

ников: на основе кобальта-60 и иридия-192. Большая энергия гамма-излучения кобальта-60 приводит к существенному облучению жизненно важных органов пациентов. Кроме того, для этого изотопа необходимы большие капитальные вложения на строительство кабинетов ВДБ (каньоны с тяжелой биологической защитой из бетона). По этой причине источники на основе кобальта-60 всё реже используются в зарубежной лечебной практике. Спектр гамма-излучения иридия-192 существенно более мягкий по сравнению с таковым кобальта-60 (центр энергии излучения лежит в области  $E = 0,36$  МэВ). Однако использование этих источников также требует относительно тяжёлой биологической защиты кабинетов ВДБ.

В настоящее время в качестве перспективного радионуклида для ВДБ некоторыми специалистами рассматривается иттербий-169. Преимущества источников на основе иттербия-169 обусловлены, во-первых, более мягким энергетическим спектром гамма-лучей (центр энергии излучения около 93 кэВ) и, во-вторых, его высокой удельной активностью. Для применения ВДБ с иттербием не требуется наличия тяжёлой биологической защиты терапевтических кабинетов. По оценкам специалистов, в США использовать ВДБ с иридием может только 20 % больниц, тогда как ВДБ с иттербием можно проводить в любой больнице.

Для проведения НДБ в настоящее время используются источники с активностью порядка 1 мКи, содержащие обычно изотопы  $I^{125}$ ,  $Pd^{103}$  или  $Cs^{131}$ . Наиболее широко в настоящее время используются источники с йодом-125. С помощью НДБ с йодными источниками достигнуты впечатляющие успехи в лечении рака предстательной железы (РПЖ). У пациентов с первой стадией РПЖ средняя пятилетняя выживаемость после проведения НДБ составляет более 90 %. В настоящее время брахитерапия (ВДБ и НДБ) является лидирующим направлением в лечении РПЖ. Одним из недостатков НДБ с йодными источниками является медленный набор совокупной очаговой дозы (СОД) из-за достаточно большого периода полураспада этого изотопа (см. таблицу). По этой причине НДБ с йодными источниками не показана для значительной части пациентов, имеющих очаг значительного размера. Преимущества использования в НДБ источников на основе  $Yb^{169}$  обусловлены более коротким периодом полураспада этого изотопа по сравнению с периодом полураспада йода-125 и оптимальной средней энергией излучения.

Таблица. Основные изотопы, используемые для брахитерапии

Изотоп	Период полураспада, сут	Средняя энергия, кэВ
I-125	60	28,4
Cs-131	9,7	30,4
Pd-103	17	21
Ir-192	74	356,8
Co-60	5 лет	> 1 МэВ
Yb-169	32	92,8

Отметим, что новые источники на основе изотопа  $Yb^{169}$  могут быть весьма перспективными для обеих разновидностей брахитерапии, ВДБ и НДБ. Причём, как и в случае с ВДБ, лечение НДБ с иттербием может проводиться в любой больнице. По оценкам специалистов, потребность в операциях с использованием всех видов брахитерапии составляет в России не менее 50000 операций в год. Важно то, что возможность массового рентабельного производства недорогих источников с изотопом  $Yb^{169}$  в настоящее время имеется только в РФ благодаря уникальным технологиям лазерного разделения изотопов иттербия, впервые в мире реализованным в России [3]. При этом удалось добиться

того, что удельная энергоёмкость лазерного выделения стартового изотопа  $\text{Yb}^{168}$  стала примерно в восемь раз ниже, чем в традиционном электромагнитном методе разделения изотопов. Разработанные технологии производства источников и материала для них являются очень перспективными и чрезвычайно востребованными в России и за рубежом.

Работа по созданию новых источников велась в последнее время в основном в следующих направлениях: а) исследование радиационных свойств источников собственного производства после облучения потоками тепловых нейтронов на установках нейтронного комплекса ИЯИ РАН и реакторах; б) развитие технологии производства внутренних керамических сердечников из  $\text{Yb}^{168}$  для улучшения эксплуатационных свойств готовых изделий. В частности, были получены (совместно с Институтом физики высоких давлений им. Л.Ф. Верещагина РАН) новые образцы керамических иттербиевых сердечников. При этом наблюдалось образование наногранул оксида иттербия, что позволило повысить плотность основного материала источника до  $10 \text{ г см}^{-3}$ .

Использование высоких давлений и температур при спекании исследуемого иттербиевого материала показало, что в этом случае появляется возможность получения модификации оксида иттербия с кубической (плотность  $9,247 \text{ г см}^{-3}$ ) и моноклинной (плотность  $10,08 \text{ г см}^{-3}$ ) структурой. Исследования режимов спекания оксида иттербия указывают на возможность получения керамических сердечников сверхвысокой плотности, обладающих удовлетворительной прочностью и твёрдостью. В то же время параметры спекания (давление, температура и время выдержки) необходимо исследовать дополнительно.

На рисунке 6 на миллиметровой шкале показаны некоторые полученные образцы сердечников с различной модификацией кристаллической решётки. Достигнутое увеличение плотности материала источника позволяет улучшить его терапевтические качества и удовлетворить современным требованиям радиологов. После проведения облучения тепловыми нейтронами активность готовых иттербиевых источников для ВДБ может превысить 10 Ки.

Проведение исследований в этом направлении позволяет перейти к внедрению в практику в России и за рубежом новой перспективной технологии в медицине — брахитерапии с иттербиевыми источниками. Массовому внедрению в медицину этих технологий способствуют преимущества новых источников перед существующими аналогами: менее затратная подготовка терапевтических кабинетов, меньшая цена источников и более простая логистика их доставки в медицинские учреждения. При этом терапевтические свойства у иттербиевых источников по крайней мере не хуже, чем у используемых аналогов с другими изотопами.

## 5. Лучевая диагностика

В области развития методов лучевой диагностики в ИЯИ РАН, в частности, разработан цифровой рентгеновский денситометр ДЕНИС (аббр. от "денситометр исследовательский"), предназначенный для диагностики остеопороза и контроля качества операций протезирования шейки бедра. Основные компоненты, составляющие предмет разработки: цифровой прибор для получения изображений на основе ПЗС-матрицы (ПЗС — прибор с зарядовой связью), калибровочный клин, программное обеспечение [4]. Непосредственное функциональное назначение изделия

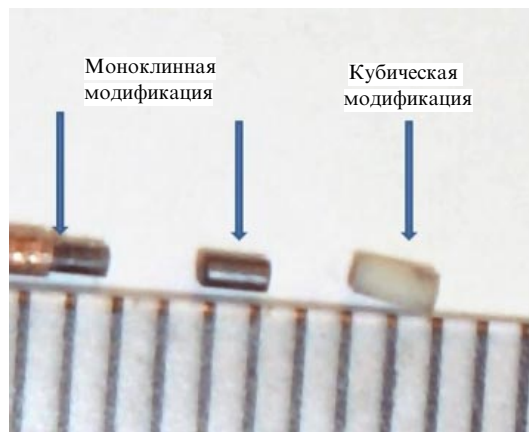


Рис. 6. Образцы керамических иттербиевых сердечников с различной модификацией кристаллической решётки, разработанных для высокодозовой брахитерапии.

состоит в измерении массы костной ткани (плотности кости) в непосредственной близости к области остеопороза (без хирургического вмешательства и каких-либо вспомогательных операций) с одновременным получением изображений кости и протеза для проведения соответствующего обследования.

В результате клинических испытаний, проведённых в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, обследовано 128 больных, перенёвших операцию эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний или перелома шейки бедренной кости на фоне остеопороза. Каждый из пациентов за период наблюдения обследовался от 2 до 5 раз, а всего проведено 559 исследований. Для оценки точности измерения массы костной ткани по её плотности в одинаковых условиях проводилось исследование и на денситометре Lunar-Prodigy (США). В сравнении с зарубежными аналогами прибор ДЕНИС обеспечивает более стабильные результаты, более высокую точность измерений и имеет в несколько раз меньшую стоимость. Прибор удостоен медалей и дипломов на различных выставках инноваций. Для организации массового производства необходимо завершение опытно-конструкторских работ по разработке современного дизайна и товарного вида, а также наличие заказов от медицинских учреждений.

Значительная часть работ ИЯИ РАН в области медицины выполнена в рамках Программы президиума РАН "Фундаментальные науки — медицине", руководству которой выражается искренняя признательность от лица участников исследований. Автор благодарен Л.В. Кравчуку за поддержку работ по медицинской физике и предоставленные материалы, а также соавторам проведённых исследований за их вклад в полученные результаты.

## Список литературы

1. Кравчук Л В *УФН* **180** 665 (2010); Kravchuk L V *Phys. Usp.* **53** 635 (2010)
2. Amaldi U et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **620** 563 (2010)
3. Akulinichev S V, Derzhiev V I *Radiotherapy Oncology* **110** (Suppl. 1, 2) (2014)
4. Недорезов В Г, Патент РФ № 466166 (2005)