

ФОРМИРОВАНИЕ И ДОЗИМЕТРИЯ ПРОТОННЫХ ПУЧКОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЛЭШ-ТЕРАПИИ

С.В. Акулиничев^{1,2}, Д.А. Коконцев^{1,2}, Г.В. Мерзликін¹, И.А. Яковлев^{1,2}

¹ Институт ядерных исследований РАН, Москва

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва

FORMATION AND DOSIMETRY OF PROTON BEAMS FOR FLASH THERAPY STUDY

S.V. Akulinichev^{1,2}, D.A. Kokontcev^{1,2}, G.V. Merzlikin¹, I.A. Yakovlev^{1,2}

¹ Institute for Nuclear Research, Moscow, Russia

² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Реферат

Цель: Разработка методов настройки и дозиметрии протонных пучков в максимально широком диапазоне тока протонов, включая режимы флэш-терапии с экстремальной высокой мощностью дозы. Исследования закономерностей флэш-терапии, которые значительно активизировались в последние годы, повысили интерес к методам формирования терапевтических пучков протонов, в том числе и с использованием применяемого в данной работе метода пассивного рассеяния протонов.

Материал и методы: Характеристики сильноточного линейного ускорителя протонов ИЯИ РАН делают его уникальной установкой и позволяют проводить работы с пучками протонов рекордной интенсивности. Система формирования терапевтического пучка разработана по принципу двойного пассивного рассеяния протонов, что позволяет мгновенно облучать однородной дозой биологические объекты значительного размера независимо от интенсивности пучка. Первичная настройка системы формирования производится с использованием стандартного водного фантома MP-3 (PTW, Германия) при низких токах протонов, т.е. в конвенциональном режиме облучения. Предложенная методика настройки системы формирования позволяет совместить с центром пучка вторичный фигурный рассеиватель и найти оптимальный угол поворота модулятора энергии, тем самым оптимизируя глубинное распределение дозы. Используемые методы дозиметрии и контроля пучка с пленочными детекторами и черенковским монитором применимы и при высоких токах протонов, что позволяет проводить настройку системы формирования и облучать биологические объекты и режимах флэш-терапии.

Результаты и заключение: Были разработаны методы формирования и дозиметрии пучков протонов, применимые в максимально широком диапазоне интенсивности пучка протонов, вплоть до значений тока протонов порядка 10 мА. Основным практическим результатом работы является реализованное облучение протонами биологических мишеней массой до 100 г одним импульсом с рекордной для протонов средней за фракцию мощностью дозы порядка 10^6 Гр/с. Для этого были использованы оригинальные методики настройки элементов системы формирования пучка и черенковские мониторы пучка.

Ключевые слова: протонная терапия, дозиметрия протонов, флэш-терапия

Abstract

Purpose: To develop methods for tuning and dosimetry of proton beams in the widest possible range of proton current, including flash therapy modes with extremely high dose rates. Studies of flash therapy patterns, which have become much more active in recent years, have increased interest in the methods of forming therapeutic proton beams, including the method of passive proton scattering used in this work.

Material and methods: The characteristics of the high-current linear proton accelerator of the INR RAS make it a unique facility and allow work with proton beams of record intensity. The therapeutic beam formation system is developed based on the principle of double passive proton scattering, which allows instantaneous irradiation of biological objects of significant size with a uniform dose regardless of the beam intensity. The primary adjustment of the formation system is performed using a standard MP-3 water phantom (PTW, Germany) at low proton currents, i.e. in the conventional irradiation mode. The proposed method of setting up the beam formation system allows combining the secondary shaped scatterer with the beam center and finding the optimal angle of the energy modulator, thereby optimizing the depth dose distribution. The used methods of dosimetry and beam control with film detectors and a Cherenkov monitor are also applicable at high proton currents, which allows setting up the beam formation system and irradiating biological objects in flash therapy modes.

Results and conclusion: The work developed methods for the formation and dosimetry of proton beams applicable in the widest possible range of proton beam intensities, up to proton current values of about 10 mA. The main practical result of the work is the implemented irradiation of biological targets weighing up to 100 g with protons in a single pulse with a record average dose rate for protons per fraction of about 10^6 Gy/s. For this purpose, original methods for setting up the beam formation system elements and Cherenkov beam monitors were used.

Key words: proton therapy, proton dosimetry, flash therapy

E-mail: grishamerzlikin@gmail.com

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-104-4-4-12>

Введение

Актуальным направлением развития протонной терапии является облучение злокачественных новообразований пучками протонов с высокой мощностью дозы. При воздействии на ткани ионизирующего излучения с мощностью дозы более 40 Гр/с наблюдается значительное улучшение выживаемости нормальных клеток по сравнению с опухолевыми клетками. Данное явление в лучевой терапии описывается как флэш-эффект [1], изучению закономерностей и биологической природы этого эффекта посвящены многие исследования в ведущих научных центрах.

Параметры сильноточного линейного ускорителя протонов Института ядерных исследований (ИЯИ) РАН позволяют проводить исследования в области протонной терапии в максимально широком диапазоне средней за фракцию мощности поглощенной дозы \dot{D} . Вследствие этого экспериментальная лучевая установка Лаборатории медицинской физики ИЯИ РАН может работать в следующих режимах облучения: в конвенциональном режиме

при $\dot{D} < 3$ Гр/с, в “обычном” флэш-режиме при $\dot{D} \sim 100$ Гр/с и в одноимпульсном флэш-режиме (“СПЛЭП” или “splash” от “single-pulse-flash”) при $\dot{D} > 10^4$ Гр/с [2]. Система формирования терапевтического пучка ИЯИ РАН сконструирована по принципу системы двойного пассивного рассеяния: используются первичный рассеиватель в виде алюминиевой мембраны на выходе из вакуумного канала и вторичный фигурный рассеиватель с компенсатором потерь энергии для задания широкого однородного пучка протонов. Модулятор энергии в виде гребенчатого фильтра служит для формирования модифицированного пика Брэгга в глубинном дозовом распределении. Такая конфигурация системы формирования позволяет подводить за каждую фракцию облучения однородную дозу ко всему объему мишени вне зависимости от продолжительности и интенсивности облучения, что важно для флэш-терапии.

Использование пучков высокой и сверх-высокой мощности накладывает дополнительные требования к системе дозиметрического

контроля подводимого излучения. Обычные ионизационные и пропорциональные камеры при высоких значениях тока протонов теряют линейность отклика из-за рекомбинации ионов [3], а пленочные детекторы позволяют регистрировать дозы только после многочасовой выдержки. Поэтому для дозиметрического контроля в режиме реального времени разрабатываются детекторы новых типов, в том числе мониторы с использованием черенковского излучения [4]. В данной работе мы описываем методы формирования и дозиметрии пучков протонов, использованные в ИЯИ РАН в реальных сеансах по исследованию биологических основ флэш-терапии с использованием клеточных линий и живых биологических моделей. Результаты этих сеансов уже позволили выяснить новые важные закономерности флэш-эффекта [5].

Материал и методы

Ускоритель ИЯИ РАН

По своим характеристикам сильноточный линейный ускоритель ионов водорода ИЯИ РАН относится к уникальным установкам национального и международного уровня. Этот ускоритель является установкой коллективного пользования с разветвленной системой пользователей пучка протонов. Протяженность вакуумных каналов транспортировки пучка и частое переключение между пользователями приводит к необходимости регулярной настройки пучка и юстировки элементов системы формирования для оптимальной работы на протонной лучевой установке ИЯИ РАН.

Ускоритель имеет в своем составе инжекторы протонов и отрицательных ионов водорода, инъекционные тракты, а также две ускоряющие секции: первичная для повышения энергии частиц до 100 МэВ, и основная для ускорения частиц до энергии в 305 МэВ [6]. В зависимости от поставленной задачи, система коллиматоров позволяет настраивать параметры среднего импульсного тока в диапазоне 0,01–10 мА, а устройство формирования импульсов (чоппер) позволяет управлять частотой следования и длительности импульсов в диапазонах 1–50 Гц и 0,3–140 мкс соответственно.

Транспортировка пучка протонов из линейного ускорителя в Комплекс протонной те-

рапии (КПТ) осуществляется через протяженный вакуумный канал длиной порядка 180 м, завершающийся выводом пучка на воздух через выходную алюминиевую мембрану толщиной 1 мм, служащую одновременно и первичным рассеивателем пучка. Для регулировки положения и размера пучка на выходе канала используются элементы штатной системы магнитооптики: два вертикальных дипольных магнита для основного подъема оси пучка на уровень расположения изоцентра водного фантома КПТ, две пары дипольных корректоров для тонкой подстройки положения пучка в поперечной плоскости, квадрупольный дублет для итоговой коррекции поперечного размера пучка.

Система формирования терапевтического пучка

Модуляция спектра энергии протонов и формирование терапевтического пучка осуществляется с использованием стандартной системы двойного пассивного рассеяния, состоящей из первичного и вторичного рассеивателей, а также модулятора энергии типа гребенчатого фильтра и коллиматора (рис. 1).

Исходный пучок протонов рассеивается на мембране ионопровода и проходит коллиматор на входе в процедурный кабинет. Затем пучок рассеивается на вторичном рассеивателе с куполообразным медным выравнивающим фильтром, служащем для формирования однородного поперечного профиля пучка. В результате прохождения пучка через эти элементы системы формирования распределение дозы излучения в фантоме образует широкое однородное поле. Однако выпуклая геометрия выравнивающего фильтра приводит к возникновению неоднородности в энергетическом спектре протонов, обусловленной различиями в по-

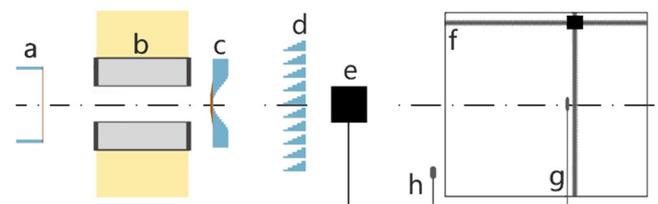


Рис. 1. Система формирования терапевтического пучка: a – вакуумный ионопровод с первичным рассеивателем; b – входной коллиматор в стене биологической защиты; c – вторичный фигурный рассеиватель; d – гребенчатый фильтр; e – черенковский монитор; f – водный фантом; g – полевая ионизационная камера; h – референсная ионизационная камера

терях энергии протонов при прохождении разных по толщине участков выравнивающего фильтра. В связи с этим выравнивающий фильтр дополняется вогнутой конструкцией, выполненной из материала с меньшими рассеивающими свойствами [7].

Расчет вторичного рассеивателя с компенсатором потерь энергии для пучков с энергией 160 и 209 МэВ был произведен в программе NEU [8]. В системе формирования КПТ используется в качестве модулятора энергии гребенчатый фильтр, устанавливаемый на расстоянии 1 м за вторичным рассеивателем (рис. 1). Устройство гребенчатого фильтра представляет собой периодическую структуру с повторяющимися наборами поглотителей энергии в форме ступенчатых клиньев [9]. Каждая ступень клина поглощает рассчитанную часть энергии пучка, а суперпозиция прошедших через отдельную ступень пучков протонов позволяет сформировать модифицированный пик Брэгга (МПБ) с областью однородности, соответствующей продольному размеру облучаемой мишени.

Система дозиметрии

Настройка системы формирования производится с использованием стандартного водного фантома MP-3 (PTW, Германия) при низкой мощности дозы, т.е. в конвенциональном режиме облучения. Для компенсации флуктуаций интенсивности пучка протонов сравниваются показания двух ионизационных камер: полевой – в исследуемой точке поля облучения, и референсной – в периферийной части пучка. В качестве полевой ионизационной камеры используется камера 34045 advanced Markus (PTW, Германия), а функции референсной ионизационной камеры выполняет камера IC-10 (Scanditronix/Wellhoffer, Германия). Ионизационные камеры обладают линейностью показаний только в области относительно малых импульсных токов ниже 10 мкА. При больших значениях тока заряженных частиц ионизационные камеры теряют линейность отклика из-за рекомбинации ионов. Поэтому для настройки лучевой установки и радиационного контроля в режимах флэш-терапии такие электронные детекторы не подходят.

В режимах флэш-терапии абсолютные измерения поглощенной дозы осуществляются с использованием радиохромных пленок Gafchromic EBT-XD, калиброванных по красному цветовому каналу на ускорителе электронов

Synergy (Elekta, Швеция) с энергией 6 МэВ. Следует отметить наличие зависимости отклика пленок от значения линейной передачи энергии [10], что особенно важно при измерении значений дозы в дистальной части дозового распределения протонов.

Еще одним использованным нами средством оценки распределения поля излучения высокой мощности являются рентгеновские цифровые кассеты CR MD 4.0 (Agfa, Бельгия). Фоточувствительная люминофорная пластина, содержащаяся внутри кассеты, позволяет получить снимки пучка протонов, по которым при дальнейшем анализе изображения можно определить центр пучка, равномерность поля излучения, а также производить юстировку положения оборудования, содержащего скрытые от визуального контроля объекты (см. ниже Результаты).

Для мониторинга тока излучения в режиме реального времени вне зависимости от мощности дозы в ИЯИ РАН разрабатываются детекторы на основе черенковского излучения. При взаимодействии с тонким стеклянным радиатором детектора быстрые протоны образуют вторичные дельта-электроны, которые в стекле радиатора рожают черенковское излучение, регистрируемое фотоэлектронным умножителем. Интенсивность этого излучения прямо пропорциональна току быстрых протонов через детектор [11].

Результаты

Настройка формирующих устройств лучевой установки и дозиметрия пучка происходит в несколько этапов, которые и являются основой ядерно-физической части подготовки и проведения радиобиологических экспериментов в режимах флэш-терапии.

Настройка входного пучка протонов

Строгая повторяемость параметров дозовых распределений в мишени требует привязки оборудования и пучка протонов к изоцентру лучевой установки. С целью воспроизводимости характеристик поля излучения в каждом сеансе работы ускорителя, работа на лучевой установке начинается с выставления дозиметрического водного фантома в изоцентр системы по лазерным центраторам. Настройка терапевтического пучка начинается с оценки симметрии поперечных профилей пучка, измеряе-

мых с помощью водного фантома. С целью уменьшения влияния рассеяния протонов в воде фантома, эти измерения производятся на малой глубине в водной среде фантома. По завершении настройки поперечного профиля пучка производится оценка глубинного распределения дозы в водном фантоме. С помощью штатных ионизационных камер водного фантома проверяется форма и положение немодифицированной кривой Брэгга для монохроматического пучка протонов в конвенциональном режиме облучения с током пучка порядка 10 мкА.

Юстировка черенковских мониторов

С целью проведения экспериментов на пучках протонов рекордно высокой интенсивности, в настоящей работе использовались два оригинальных черенковских монитора, позволяющих проводить он-лайн контроль положения и интенсивности пучка. Эти мониторы регистрируют черенковское излучение вторичных дельта-электронов, создаваемое пучком протонов в стеклянном радиаторе толщиной 0,2 мм (в дальнейшем предполагается уменьшить толщину радиатора для уменьшения потерь энергии и рассеяния протонов). Интенсивность этого излучения прямо пропорциональна току быстрых протонов, проходящих через радиатор. Первый по пучку монитор с одноканальным ФЭУ размещается неподвижно по центру пучка с помощью протонной радиографии (рис. 2). Для получения этого изображения использовались рентгеновские цифровые кассеты CRMD 4.0 (Agfa, Бельгия), которые располагались сразу за черенковскими мониторами по направлению пучка.

Функцией первого черенковского монитора является измерение мгновенного тока протонов, проходящих через стеклянный радиатор. Второй монитор имеет многоканальный ФЭУ и оборудован автоматизированным механизмом, который позволяет дистанционно перемещать монитор с дискретным шагом. Это позволяет определять мгновенное положение пучка протонов с точностью, зависящей от числа каналов ФЭУ. В первых экспериментах с черенковскими мониторами в качестве многоканального ФЭУ использовалась матрица S12573-050C SiPM (Hamamatsu, Япония) размерности 2×2, которая дает только приближительное положение центра пучка по двум поперечным координатам. В дальнейшем предполагается использовать более дорогостоящие

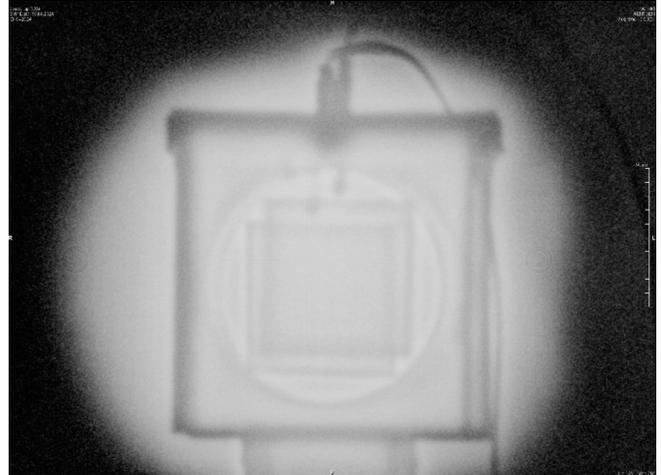


Рис. 2. Изображение черенковских мониторов, полученное с помощью протонной радиографии; малые квадраты – это стеклянные радиаторы мониторов

матричные ФЭУ с большим числом каналов и с большей точностью определения положения и профиля пучка.

Настройка вторичного рассеивателя

Ввиду куполообразной формы вторичного фигурного рассеивателя, протоны, попадающие в центр рассеивателя, теряют больше энергии, чем протоны, которые проходят через тонкие участки рассеивателя на его периферии. Как было сказано выше, это компенсируется дополнительным фигурным поглотителем, форма которого рассчитывается методом Монте-Карло. Позиционирование вторичного рассеивателя требуется выполнить строго по центру пучка. С помощью автоматизированного механизма этот рассеиватель дистанционно перемещается в области пучка в поперечной плоскости. Корректность положения фигурного рассеивателя определяется по поперечным дозовым распределениям, которые измеряются в конвенциональном режиме облучения ионизационной камерой в водном фантоме вблизи его входной стенки.

Результаты юстировки положения рассеивателя показаны на рис. 3. Как видно из рис. 3, при размещении рассеивателя в “Положение 1” достигается наилучшая симметрия профиля пучка и, следовательно, это положение является оптимальным для фигурного рассеивателя.

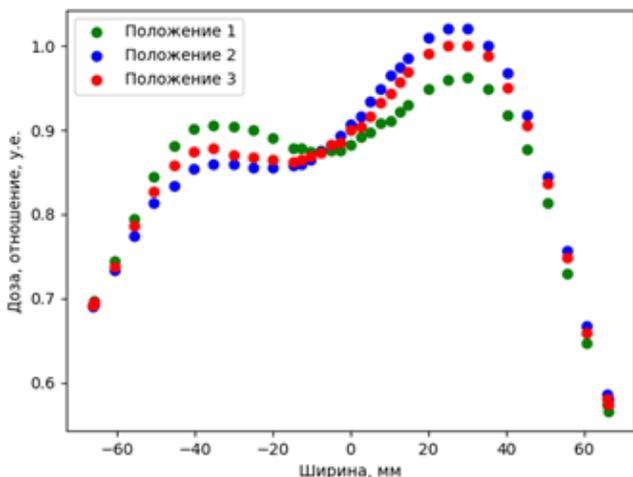


Рис. 3. Поперечные распределения дозы на входе в водный фантом при различных положениях фигурного рассеивателя

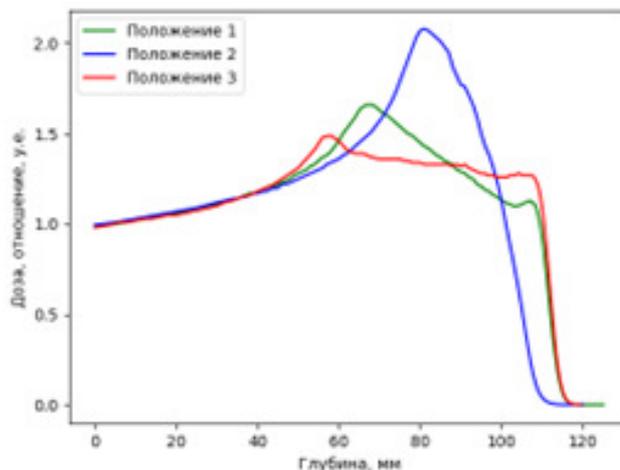


Рис. 4. Глубинные дозовые распределения для различных углов поворота гребенчатого фильтра

Настройка угла поворота гребенчатого фильтра

Перед облучением в пике Брэгга любых протяженных биологических мишеней (планшетов, чашек Петри, пипеток с клетками или оплодотворенных перепелиных яиц) проводилось модулирование энергии пучка для оптимального совмещения МПБ с мишенью. Модулятор энергии типа гребенчатый фильтр представляет собой конструкцию с повторяющимися секциями (гребёнками), каждая из которой имеет форму пирамиды, разрезанной пополам вдоль ее высоты, со ступенями различной ширины и толщины. Эти секции (гребёнки) отделяются друг от друга так называемой пустой ступенью, которая обеспечивает вклад невзаимодействующих с фильтром протонов. Угол поворота гребенчатого фильтра по отношению к направлению пучка протонов в горизонтальной плоскости является важным параметром установки и задаётся дистанционно автоматизированным механизмом поворота. Как показали наши исследования, угол поворота гребенчатого фильтра сильно влияет на форму МПБ (рис. 4).

Для упрощения и ускорения процедуры поиска оптимального значения угла поворота гребенчатого фильтра в горизонтальной плоскости была использована методика с одновременным измерением дозы в двух точках модифицированной кривой Брэгга (рис. 5). Измерения дозы ионизационными камерами проводились одновременно в двух точках, расположен-



Рис. 5. Методика поиска угла поворота гребенчатого фильтра с двумя ионизационными камерами в водном фантоме

ных, в частном случае энергии протонов в 160 МэВ, в воде фантома на глубинах в 65 и 105 мм, соответствующих крайним точкам плато у МПБ. Целью измерений было найти наиболее близкое значение доз в двух реперных точках, варьируя поворот гребенчатого фильтра автоматизированным механизмом поворота. Результаты настройки угла гребенчатого фильтра представлены в табл. 1, где за условную единицу принимается шаг поворотного механизма на $1,8^\circ$.

Как видно из табл. 1 и рис. 6, оптимальное по однородности поля положение гребенчатого фильтра достигается при отношении доз в данных плоскостях порядка $D_1/D_2=1,09$ (неоднородность поля МПБ 9 %). Таким образом, было определено оптимальное положение гребен-

Таблица 1

Значения отношения доз в двух реперных точках МПБ в зависимости от угла поворота гребенчатого фильтра

| Значение шкалы угла поворота, усл. ед. | 16 | 14 | 12 | 11 | 10 | 9 | 8 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| $\frac{D_1}{D_2}$ | 1,18 | 1,17 | 1,14 | 1,14 | 1,11 | 1,09 | 1,10 |

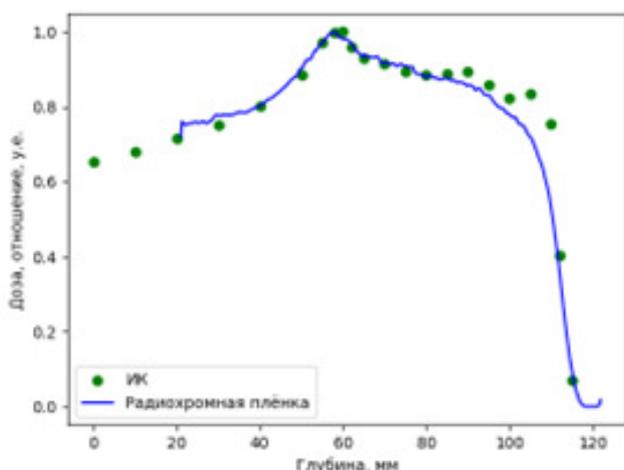


Рис. 6. Сопоставление глубинного дозового распределения, полученного с использованием ионизационной камеры (точки) и радио-хромной плёнки (линия)

чатого фильтра, при котором глубинное дозовое распределение описывается красной кривой на рис. 6.

Верификация формы МПБ по плёнке

При первичной настройке пучка дозиметрические измерения проводились с использованием водного фантома МРЗ-Р (PTW, Германия). Однако, с учетом высокой активации радионуклида ^{15}O в большом объеме воды штатного фантома (объем более 120 л), для поочередного рутинного облучения биологических мишеней (пробирок с клеточными культурами) используется дублирующий фантом меньшего объема (25×15×16,5 см, объем около 6 л). Толщина стенки входного окна используемого в данном случае водного фантома, начальное смещение и толщина входного окна ионизационной камеры учитываются при расчете абсолютного значения глубины нахождения центра МПБ в воде.

Ввиду отсутствия в дублирующем фантоме штатных дистанционно управляемых механизмов перемещения, имеющихся в фантоме МРЗ-Р, в малом фантоме не проводились изме-

рения распределения дозы автоматически перемещаемой ионизационной камерой. Поэтому положение центра МПБ в малом фантоме определяется по показаниям радио-хромной плёнки Gafchromic, располагаемой вдоль пучка протонов. К тому же, как было указано выше, в отличие от ионизационных камер плёночные детекторы можно использовать при любых режимах облучения. Из результатов сравнения двух методов определения глубинных дозовых распределений с помощью плёночных детекторов и ионизационных камер, представленных на рис. 6 для случая конвенционального режима облучения, следует достаточная для биологических экспериментов точность определения положения МПБ с плёночными детекторами (различие не более 10 % и только в дистальной части МПБ). Нет физических оснований полагать, что во флэш-режимах облучения существенно нарушится точность определения формы МПБ с плёночными детекторами.

Выполнение всех вышеперечисленных этапов настройки и дозиметрии пучков протонов высокой интенсивности позволило провести многочисленные сеансы облучения протонами биологических мишеней с рекордными для протонов значениями средней за фракцию мощности дозы, вплоть до значений \dot{D} порядка 10^6 Гр/с.

Обсуждение

В работе представлена методика настройки и дозиметрии пучков протонов высокой интенсивности, использованная для радиобиологических экспериментов по исследованию флэш-эффекта. Основным требованием в представленной методике является ее применимость для пучков протонов с любым током. Эта методика включает следующие основные этапы:

1. Размещение дозиметрического фантома в изоцентре лучевой установки с использованием системы лазерных центраторов.

2. Вывод пучка протонов в центр водного фантома с использованием измерений поперечных профилей пучка.
3. Настройка положения черенковских мониторов средствами протонной радиографии;
4. Проверка формы кривой Брэгга монохроматического пучка протонов.
5. Вывод вторичного фигурного рассеивателя в центр пучка на основе измерений поперечных профилей пучка.
6. Проверка формы кривой Брэгга монохроматического пучка протонов.
7. Определение оптимального положения и угла гребенчатого фильтра по форме распределения МПБ.
8. Проверка формы модифицированной кривой Брэгга.

На данном этапе разработки протонной лучевой установки ИЯИ РАН, проведение радиобиологических экспериментов с пучками протонов в режимах флэш-терапии потребовало на начальных этапах настройки лучевой установки использовать ионизационные камеры и конвенциональные режимы облучения. Это связано с тем, что штатными детекторами автоматизированного водного фантома МРЗ-Р являются именно ионизационные камеры, а этот водный фантом позволяет точно контролировать локальную дозу, получаемую биологическими объектами в выбранной точке кривой Брэгга.

Однако использование пленочных детекторов и черенковских мониторов позволило использовать протонную лучевую установку и для проведения радиобиологических экспериментов в режимах флэш-терапии. В дальнейшем, после детального исследования свойств черенковских мониторов и пленочных детекторов, и зависимости их показаний от всех существенных параметров пучков, может появиться возможность настраивать лучевую установку и контролировать облучение биологических мишеней в режимах флэш-терапии без предварительного использования конвенционального режима облучения.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за содействие при проведении исследований Ю.К. Гаврилову, Р.М. Джилкибаеву и В.В. Мартыновой.

Финансирование работы

Данная работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 24-15-00040 “Разработка ядерно-физических и радиобиологических методов протонной флэш-терапии”.

Список литературы

1. Lin B, Gao F, Yang Y, Wu D, Zhang Y, Feng G, Dai T and Du X. FLASH radiotherapy: history and future. *Front. Oncol.* 2021 May; 11: 644400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.644400>
2. Акулиничев СВ, Васильев ВН, Гаврилов ЮК, Коконцев ДА, Кравчук ЛВ, Мартынова ВВ, Яковлев ИА. Возможности протонной флэш-терапии на ускорителе ИЯИ РАН. *Известия Российской академии наук, серия физическая.* 2020; 84 (11): 1542-6. <https://doi.org/10.31857/S0367676520110034>. Akulinichev S V et al. Possibilities of Proton FLASH Therapy on the Accelerator at the Russian Academy of Sciences' Institute for Nuclear Research // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2020; 84 (11): 1325-9. <https://doi.org/10.3103/S1062873820110039>.
3. Liu K, Holmes S, Hooten B, Schlyer E, Beddar S. Evaluation of ion chamber response for applications in electron FLASH radiotherapy. *Med Phys.* 2024 Sept.; 51 (1): 494-508. <https://doi.org/10.1002/mp.16726>.
4. Ashraf MR, Rahman M, Zhang R, Williams BB, Gladstone DJ, Pogue BW, Bruza P. Dosimetry for FLASH radiotherapy: a review of tools and the role of radioluminescence and Cherenkov emission. *Frontiers in Physics.* 2020 Aug.; 8: 328. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00328>.
5. Akulinichev SV et al. The Flash Mode of Proton Irradiation in the Bragg Peak Partly Spares the Embryogenesis of the Quail. *BioRxiv.* 2024.01.27.577528; <https://doi.org/10.1101/2024.01.27.577528>.
6. <https://www.inr.ru/ckp-new/content/lu.doc>.
7. Giordanengo S, Donetti M. Dose Delivery Concept and Instrumentation. *Proc CAS-CERN Accelerator School on Accelerators for Medical Applications.* 2007; Vol. 1. <https://doi.org/10.23730/CYRSP-2017-001.13>.
8. Gottschalk B. *NEU User Guide*, Harvard University, Cambridge, MA, USA, 2006.

9. Акулиничев СВ, Гаврилов ЮК, Коконцев ДА, Яковлев ИА. Расчет и экспериментальная проверка устройств формирования терапевтических пучков протонов, Приборы и техника эксперимента. 2018; 61 (6): 116-20. <https://doi.org/10.1134/S0032816218050154>.
Akulinichev SV, Gavrilov YK, Kokoncev DA, Yakovlev IA. Designing and experimental testing of the beam-forming devices in proton therapy. Instruments and Experimental Techniques. 2018; 61 (6): 873-7. <https://doi.org/10.1134/S0020441218050123>.
10. Niroomand-Rad A, Chiu-Tsao ST, Grams MP, Lewis DF, Soares CG, Van Battum LJ. Report of AAPM Task Group 235 radiochromic film dosimetry: an update to TG-55. Med Phys. 2020; 47: 5986-6025. <https://doi.org/10.1002/med.14497>.
11. Акулиничев СВ, Гаврилов ЮК, Джилкибаев РМ. Калибровка черенковского монитора протонного пучка. Приборы и техника эксперимента. 2023; 3: 5-8. <https://doi.org/10.31857/S0032816223020131>.
Akulinichev SV, Gavrilov YK, Djilkibaev RM. Calibration of the Proton Beam Cherenkov Monitor. Instrum Exp Tech. 2023; 66: 365-8. <https://doi.org/10.1134/S0020441223020124>.