

РАЗРАБОТКА УСКОРИТЕЛЬНОГО ИСТОЧНИКА ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

*С. Ю. Таскаев**

Институт ядерной физики СО РАН, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Представлен обзор современного состояния развития ускорительных источников эпитепловых нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) — перспективной методики лечения злокачественных опухолей. Особое внимание уделено источнику эпитепловых нейтронов на основе нового типа ускорителя заряженных частиц — ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией — и литиевой нейтроногенерирующей мишени.

We review the current status of the development of accelerator sources of epithermal neutrons for boron neutron capture therapy (BNCT), a promising method of malignant tumor treatment. Particular attention is given to the source of epithermal neutrons on the basis of a new type of charged particle accelerator: tandem accelerator with vacuum insulation and lithium neutron-producing target.

PACS: 29.20.Ba; 29.25.Dz

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, онкологическая заболеваемость неуклонно растет и приводит к значительной смертности. Разработка лекарств и методов лечения злокачественных опухолей является важной и до сих пор не решенной научной задачей. В качестве перспективного подхода в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), чрезвычайно привлекательная избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей [1, 2].

БНЗТ является формой бинарной радиотерапии, использующей уникально высокую способность нерадиоактивного ядра ^{10}B поглощать тепловой нейтрон. Сечение этой реакции поглощения составляет 3837 б. Поглощение

*E-mail: taskaev@inp.nsk.su

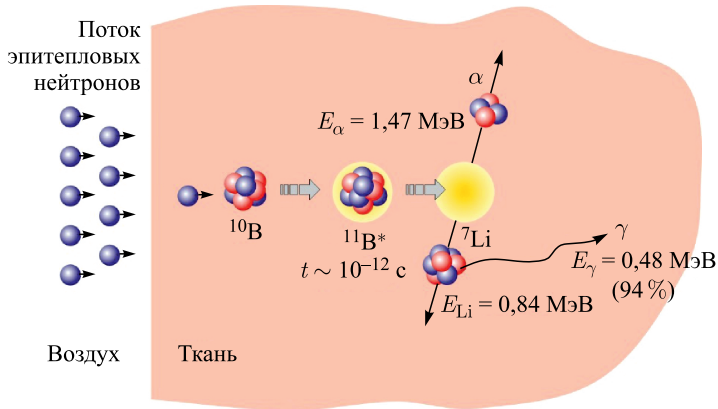


Рис. 1. Схематическое изображение принципа БНЗТ

нейтрона ядром ^{10}B приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^{7}\text{Li}$ с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядрами лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ (рис. 1). Продукты ядерной реакции — ядро лития с энергией 0,84 МэВ и α -частица с энергией 1,47 МэВ — характеризуются высоким темпом торможения (средние значения 162 и $196 \text{ кэВ} \cdot \text{мкм}^{-1}$ соответственно) и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма — $5,2$ и $7,5 \text{ мкм}$, сравнимым с характерным размером клеток млекопитающих. Темп торможения γ -кванта существенно ниже — $0,3 \text{ кэВ} \cdot \text{мкм}^{-1}$. Следовательно, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^{7}\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление ^{10}B внутри клеток опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих нормальных клеток.

В соответствии с вводной статьей проф. Зауервейна недавно вышедшей книги по нейтронозахватной терапии [1, с. 3] выделяются четыре периода развития методики БНЗТ: 1) ранние клинические испытания, проведенные в США с 1951 по 1961 г.; 2) пионерские работы проф. Хатанаки с сотрудниками, проведенные в Японии с 1968 по конец 1980-х гг.; 3) клинические испытания глубинных внутримозговых опухолей с применением пучков эпителиальных нейтронов от ядерных реакторов; 4) использование ускорителей заряженных частиц для получения пучков эпителиальных нейтронов.

Основное требование, которое предъявляют к терапевтическому пучку нейтронов, часто формулируют следующим образом: плотность потока эпителиальных нейтронов выше $10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ с тем, чтобы длительность терапии была менее 1 ч. Под эпителиальными понимаются нейтроны с энергиями

в интервале от 0,5 эВ до 10 кэВ. За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в развитии ускорительной концепции БНЗТ, в частности в оптимизации систем формирования пучка, и получено лучшее понимание того, что требуется. Стало ясно, что термин «эпитепловые нейтроны» нуждается в уточнении. Слишком широк диапазон энергий нейтронов, чтобы все они были оптимальны для БНЗТ. Идеальными для БНЗТ являются нейтроны с энергиями от 1 до 30 кэВ [1, с. 43 и рис. 4 на с. 65].

РЕАКЦИИ ГЕНЕРАЦИИ НЕЙТРОНОВ

При проведении клинических испытаний БНЗТ в качестве источников нейтронов применялись ядерные реакторы. В реакторах осуществляется деление ядер ^{235}U , индуцируемое тепловыми нейтронами. Энергетический спектр испускаемых нейтронов хорошо описывается распределением $F(E) = 0,77\sqrt{E} \exp(-0,775E)$ [1, с. 43]. Спектр простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию в районе 2 МэВ. Для проведения БНЗТ осуществлялось замедление нейтронов с помощью системы формирования пучка, включающей в себя замедлитель, отражатель, поглотитель и фильтры.

Для получения нейтронов с помощью пучков заряженных частиц обычно используют ядерные реакции, в которых участвуют ядра со слабосвязанными нейтронами. С энергетической точки зрения есть два типа реакций. Экзотермические не требуют минимальной кинетической энергии частиц. Типичным примером является $d-d$ -реакция, в результате которой образуются тритий и нейтрон. Энергетический выход реакции составляет 3,265 МэВ. Это означает, что образующийся нейтрон имеет энергию 2,451 МэВ, если пренебрегать энергией дейтрона, и больше, если не пренебрегать. Видно, что энергия нейтронов даже больше, чем средняя энергия нейтронов деления ядер. Другой тип реакции называется эндотермическим и требует минимальной пороговой энергии частиц. Вблизи порога энергия нейтронов мала, так что использование этих нейтронов для БНЗТ очень эффективно.

Основные реакции генерации нейтронов и графики их сечений представлены в работе [3]. Основные параметры этих реакций приведены в табл. 1 [4, 5].

В работе [4] было отмечено, что наибольшее внимание сосредоточено на следующих четырех реакциях: $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$, $^9\text{Be}(p, n)^9\text{B}$, $^9\text{Be}(d, n)^{10}\text{B}$, $^{13}\text{C}(d, n)^{14}\text{N}$, из которых наилучшей признавалась $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов. Однако создание литиевой мишени казалось проблематичным из-за низкой температуры плавления, низкой теплопроводности, высокой химической активности лития и из-за наработки радиоактивного изотопа ^7Be . По прошествии 10 лет проф. Крейнер в обзоре по ускорительным источникам нейтронов в книге [1] подчеркивает, что рассматривать следует только 3 реакции, которые обеспечивают гене-

Таблица 1. Основные параметры реакций генерации нейтронов

Реакция	Энергия порога, МэВ	Энергия частиц, МэВ	Выход, нейтрон/МА · с	Энергия нейтронов, кэВ	
				Максимальная	Минимальная
${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	1,880	1,880	0	30	30
		1,890	$6,3 \cdot 10^9$	67	0,2
		2,500	$9,3 \cdot 10^{11}$	787	60
		2,800	$1,4 \cdot 10^{12}$	1100	395
${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$	2,057	2,057	0	20	20
		2,500	$3,9 \cdot 10^{10}$	573	193
		4,000	$1 \cdot 10^{12}$	2120	
${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$	0	0	0	3962	3962
		1,500	$3,3 \cdot 10^{11}$	4279	3874
${}^{13}\text{C}(d, n){}^{14}\text{N}$	0	0	0	4974	4974
		1,500	$1,9 \cdot 10^{11}$	6772	5616
${}^{12}\text{C}(d, n){}^{13}\text{N}$	0,327	0,327	0	4	4
		1,500	$6 \cdot 10^{10}$	1188	707
$d(d, n){}^3\text{He}$	0	0	0	2451	2451
		0,120	$3 \cdot 10^8$	2898	2123
		0,200	$1,1 \cdot 10^9$	3054	2047
$t(d, n){}^4\text{He}$	0	0	0	14 050	14 050
		0,150	$4,5 \cdot 10^{10}$	14 961	13 305

рацию нейтронов с энергиями ниже, чем получается на ядерных реакторах. Речь идет о пороговых реакциях ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ и ${}^{12}\text{C}(d, n){}^{13}\text{N}$. Последняя из этих трех фактически не рассматривается из-за низкого выхода нейтронов.

Энергия генерируемых нейтронов в любом случае больше требуемой для терапии, и потому необходимо их торможение в результате упругого и неупругого рассеяния на ядрах материала замедлителя. Этот процесс носит вероятностный характер. Движение нейтрона похоже на движение броуновской частицы. По этой причине чем меньше изначальная энергия нейтронов, тем более узким будет энергетический спектр нейтронов, что требуется для БНЗТ.

УСКОРИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ В МИРЕ

В течение последних 30 лет было предложено множество проектов ускорительных источников нейтронов, но лишь небольшое количество из них близко к успешному завершению.

Самым прогрессивным проектом можно считать проект японской компании Sumitomo Heavy Industries, Ltd. Этой компанией для Института реактор-

ных технологий Университета Киото на площадке в Куматори был построен и запущен источник нейтронов на основе 30-МэВ 1-мА циклотрона и бериллиевой мишени. На этом источнике с 2012 г. проведены клинические испытания методики, результаты которых еще не разглашаются по той причине, что эти испытания были необходимы для получения лицензии. Сейчас за счет средств фонда восстановления территории после Великого восточно-японского землетрясения сооружается подобный источник для клиники Южного Тохоку в префектуре Фукусима.

В настоящее время Университет Цукубы совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industry Co. и научными организациями КЕК и JAERI изготавливает 8-МэВ 5-мА линак с бериллиевой мишенью. На сегодня получен протонный пучок с током 2 мА.

Потенциально привлекательным представляется проект, разрабатываемый Cancer Intelligence Care Systems для Национального онкологического центра в Токио. Компания AccSys Technology, Inc. (Калифорния, США), дочернее предприятие Hitachi, изготовила 2,5-МэВ линак на ток 20 мА. Для генерации нейтронов предполагается использовать мишень с тонким слоем лития на палладиевой подложке. К настоящему времени получен протонный пучок с током 11 мА.

Все три японских центра БНЗТ планируют в ближайшее время приступить к лечению меланомы.

Компания Neutron Therapeutics (США) (ранее GT Advanced Technology, а еще ранее Twin Greeks Technologies) приступила к сооружению 2,6-МэВ 30-мА Nuperion™ — электростатического ускорителя прямого действия для клиники Университета Хельсинки (Финляндия). Для генерации нейтронов будет использована вращающаяся литиевая мишень.

Пятым успешным проектом должен стать проект Института ядерной физики СО РАН, о котором подробнее пойдет речь в следующем разделе. В настоящее время подобная установка сооружается для клиники в Китае: ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией с литиевой мишенью.

УСКОРИТЕЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ЭПИТЕПЛОВЫХ НЕЙТРОНОВ ИНСТИТУТА ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ СО РАН

В 1998 г. был предложен проект ускорительного источника нейтронов для БНЗТ, содержащий три новые идеи [6]. Первая состояла в том, чтобы для получения сильноточного протонного пучка создать новый тип ускорителя — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией электродов. Вторая касалась выбора реакции генерации нейтронов — поскольку реакция ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ является наилучшей для получения эпитепловых нейтронов, то именно ее следует использовать, несмотря на низкую температуру плавления, низкую

теплопроводность и высокую химическую активность лития. Третья идея состояла в попытке применить для терапии режим припороговой генерации нейтронов, когда из-за кинематической коллимации генерируемые нейтроны летят преимущественно вперед и имеют относительно низкую энергию — около 40 кэВ.

Первые две идеи себя полностью оправдали — в компактном ускорителе получен протонный пучок с энергией до 2,3 МэВ и током до 7 мА. Третья идея немного трансформировалась — выяснилось, что наиболее оптимальной энергией протонов является не совсем припороговая, а энергия в районе 2,3 МэВ [7].

На рис. 2 представлены фотография и схема ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией. Пучок отрицательных ионов водорода с энергией 21–23 кэВ, генерируемый источником 1, поворачивается на угол 15° магнитным полем источника, фокусируется магнитными линзами 2 на вход в ускоритель 3 и ускоряется в нем до энергии 1 МэВ. В газовой обдирочной мишени 7, установленной внутри высоковольтного электрода 6, отрицательные ионы водорода превращаются в протоны, которые затем тем же потенциалом 1 МВ ускоряются до энергии 2 МэВ и транспортируются до нейтроногенерирующей мишени. Потенциал на высоковольтный электрод 6 и пять промежуточных электродов 5 подается от высоковольтного источника питания 9 (секционированный выпрямитель, большая часть не показана) через проходной изолятор 8 с резистивным делителем. Откачка газа осуществляется турбомолекулярными насосами 10, установленными у источника ионов, на входе и на выходе ускорителя, и криогенным насосом 4 через жалюзи электродов.

Выходящий из ускорителя протонный пучок поворачивается вниз поворотным магнитом и сканером разворачивается по нейтроногенерирующей мишени диаметром 10 см. Для генерации нейтронов используется стационарная мишень, сложная в реализации, но обеспечивающая оптимальное качество терапевтического пучка нейтронов. При ее изготовлении учитывались следующие факторы.

1. Литиевый нейтроногенерирующий слой должен быть тонким, таким, чтобы протоны тормозились в нем до порога генерации нейтронов. Это позволит существенно уменьшить сопутствующий поток 0,478 МэВ γ -квантов и уменьшить температуру на поверхности лития.

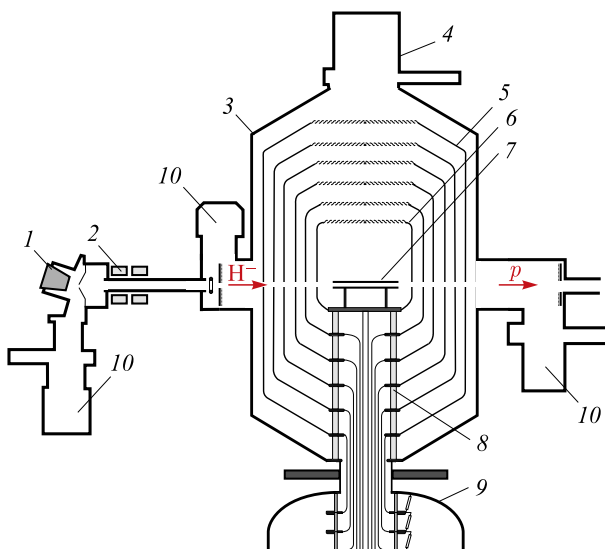
2. Литиевый слой должен быть из чистого лития для максимального выхода нейтронов. Выход нейтронов из гидрида, оксида и фторида лития меньше, чем из чистого лития, в 1,43, 2 и 3,3 раза соответственно.

3. Литиевый слой должен быть в твердом состоянии для предотвращения распространения по установке паров лития и образующегося радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$.

4. Подложка, на которую напыляется литиевый слой, должна быть тонкой. Это позволит поместить оптимальный замедлитель максимально близко



a



б

Рис. 2. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: *a*) общий вид; *б*) схема: 1 — H^- -источник; 2 — магнитные линзы; 3 — ускоритель; 4 — криогенный насос; 5 — промежуточные электроды; 6 — высоковольтный электрод; 7 — газовая обдирочная мишень; 8 — проходной изолятор; 9 — высоковольтный источник питания; 10 — турбомолекулярные насосы. Стрелки показывают направление распространения отрицательных ионов водорода (H^-) и протонов (p)

к месту генерации нейтронов и сформировать лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов.

5. Подложка должна быть интенсивно охлаждаемой, чтобы поддерживать литиевый слой в твердом состоянии при ее нагреве мощным протонным пучком.

6. Подложка должна быть стойкой к радиационным повреждениям.

7. Подложка должна быть простой в изготовлении.

8. Подложка должна быть легкоъемной для ее утилизации после активации.

В работе [3] представлено подробное описание ускорителя и мишени, а также результаты проведенных к тому времени научных исследований. Ниже приведем результаты исследований, проведенных за последние 4 года.

Один из основных результатов состоит в том, что ток протонного пучка удалось существенно увеличить: с 1,6 до 7 мА. В основном это было достигнуто за счет подавления вторичных заряженных частиц в ускорительных зазорах путем модернизации ускорителя [8]. Немаловажным аспектом в увеличении тока и улучшении стабильности работы ускорителя послужили результаты исследования, когда было обнаружено влияние пространственного заряда и сферической аберрации магнитных линз на фазовый портрет пучка ионов, инжектируемых в ускоритель [9].

Для разработки нейтроногенерирующей мишени были проведены два важных исследования.

Во-первых, на ускорителе облучались протонным пучком образцы, изготовленные из лития, графита, фторида магния, фторида бария, алюминия, кремния, титана, ванадия, нержавеющей стали, меди, молибдена и тантала. Измерены мощность дозы и спектры рентгеновского и γ -излучений, мощность дозы нейтронного излучения при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в материалах и спектр излучения остаточной активности [10]. Определено, что поглощение протонов с энергией 2 МэВ в молибдене или тантале сопровождается минимальным уровнем мощности дозы рентгеновского и γ -излучений и не приводит к генерации быстрых нейтронов и к остаточной активности. Следовательно, для уменьшения нежелательного сопутствующего γ -излучения подложка нейтронной мишени с тонким слоем лития должна быть изготовлена из молибдена или тантала.

Во-вторых, с применением CCD-камеры и удаленного микроскопа Infinity K2 впервые осуществлено *in situ* наблюдение блистеринга образцов, изготовленных из меди и тантала, при их облучении пучком протонов с энергией 2 МэВ [11]. Термосопротивлением, пирометром и инфракрасной камерой измерена температура образца в процессе облучения. С применением рентгеновского дифрактометра, лазерного и электронных микроскопов проведено исследование поверхности облученных образцов.

Установлено, что порог образования блистеров на поверхности меди зависит от чистоты меди: в более чистой меди он больше. Максимальное значение порога составляет $3 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-2}$, минимальное — в 7 раз меньше. После появления блистеров на поверхности меди дальнейшее облучение не приводит к модификации поверхности, что может быть связано с образованием отверстий и трещин при всплывании блистеров. Следовательно, совсем не очевидно, что после появления блистеров на поверхности медной подложки мишени ее нельзя будет продолжать применять для генерации нейтронов, поскольку накапливаемый водород может уходить через отверстия и трещины, образующиеся при всплывании блистеров, а уменьшение теплопроводности из-за блистеров не будет критическим для расплавления лития.

Определено, что образцы, изготовленные четырьмя разными технологиями нанесения тантала на медь — сваркой взрывом, диффузионной сваркой, пайкой и плазменным дуговым нанесением порошков тантала и меди, механически устойчивы к стационарной и импульсной тепловой нагрузке до 1 кВт/см^2 . Тантал значительно более устойчив к образованию блистеров, чем медь. Порог образования блистеров при температуре $160\text{--}200 \text{ }^\circ\text{C}$ превышает $6,7 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-2}$. При флюенсе протонов $3,6 \cdot 10^{20} \text{ см}^{-2}$ наблюдается модификация поверхности тантала в виде рельефа (сетки) с размером ячеек порядка 1 мкм . Установлено, что в процессе облучения тантала происходит увеличение температуры поверхности образца, что может быть связано с уменьшением теплопроводности за счет появления полостей внутри тантала и внедрения водорода в кристаллическую структуру тантала.

Результаты этих исследований привели к тому, что в марте 2018 г., после 10 лет использования, мишень, конструкция которой описана в работе [12], была заменена на новую, выполненную в виде набора тонких танталовых трубочек [13] (рис. 3).

Для получения терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов применяют систему формирования пучка, со-

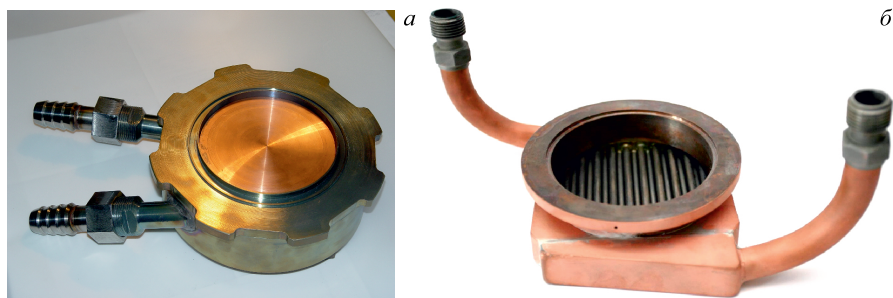


Рис. 3. Нейтроногенерирующая мишень: а) используемая в 2008–2018 гг.; б) новая

стоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. Нами впервые предложено использовать составной замедлитель из фторида магния (вблизи нейтроногенерирующей мишени) и фторида алюминия (вблизи выхода), составной отражатель из графита (в передней полусфере) и свинца (в задней) и осуществлять генерацию нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ при энергии протонного пучка 2,3 МэВ. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения показано, что предложенные решения позволяют сформировать терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ [7, 14].

Для подтверждения требуемого качества пучка нейтронов на установке совместно с сотрудниками Университета Цукубы проведены облучения клеточных культур, инкубированных в среде с бором. Результаты получились вполне ожидаемые [15]: чем выше концентрация бора, тем меньше выживаемость клеток; чем больше доза, тем меньше выживаемость клеток (рис. 4).

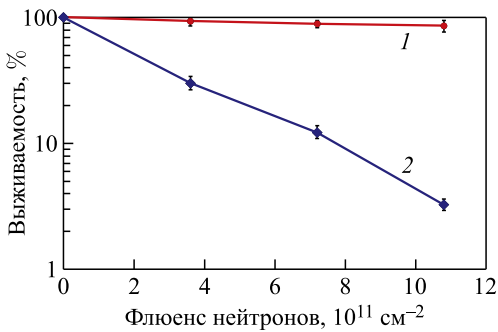


Рис. 4. Зависимость выживаемости клеток U251MG без бора (1) и с бором концентрацией 40 ppm (2) от флюенса нейтронов

еще более наглядный результат получился в экспериментах по облучению мышей с привитой опухолью, проведенный совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН. В эксперименте использовали 3 группы мышей SCID с ортотопической трансплантацией клеток глиобластомы человека U87MG. Первую группу животных через 4 ч после инъекции борфенилаланина наркотизировали и помещали в термостабильный контейнер под пучок нейтронов на 60 мин. Второй группе животных делали инъекцию борфенилаланина, но не облучали. В качестве интактного контроля использовали животных, у которых опухоль не подвергалась какому-либо воздействию. Всем животным внутричерепную трансплантацию клеток U87MG проводили в один день — за 32 дня до облучения. Для этого на голове в каудально-краниальном направлении делали надрез кожи 3–4 мм длиной в районе брегмы и через отверстие в черепной коробке вводили 5 мкл суспензии, содержащей 0,5 млн клеток U87MG. В день облучения у всех животных на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) были измерены объемы опухолей и экспериментальные группы были составлены таким образом, чтобы средние значения достоверно не отличались; средние значения объемов опухоли составили величину (25 ± 7) мкл.

Результаты проведенного эксперимента представлены на рис. 5. Как видно, все мыши, не подвергнутые облучению, умерли достаточно скоро. Из тех пяти мышей, что были подвергнуты облучению, три выздоровели. У них на четвертый день после облучения снизился объем опухоли, а на седьмой день опухоль не обнаруживалась. Эти мыши были усилены на 92-й день после трансплантации опухоли без признаков заболеваний. Те две мыши, что были облучены, но не выздоровели, имели в группе наибольшие объемы опухоли. Излечение мышей с глиобластомой можно считать очень успешным экспериментом еще по той причине, что из-за малости размера мыши ее приходилось облучать всю, в то время как у человека область облучения может быть локализована. Как было выяснено с применением атомно-эмиссионного спектрометра, бор накапливается не только в опухоли, но и в других органах мыши (табл. 2), и эти органы получают заметную дозу.

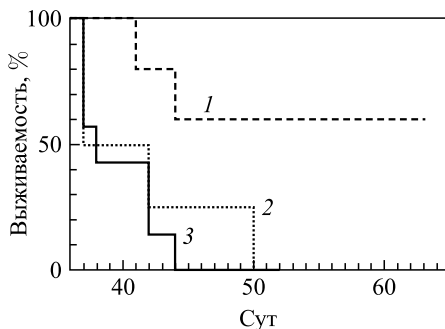


Рис. 5. График Каплана–Мейера: 1 — группа облученных мышей; 2 — группа мышей с введенным борфенилаланином, но не облученная; 3 — интактный контроль

Таблица 2. Концентрация бора (мкг/г массы тела)

Время после инъекции, ч	В глиоме	В мозге	В крови	В печени	В почке	В коже
1,0	24	5	30	14	86	34
2,5	20	6	14	5	28	17
5,0	12	3	4	2	8	5

В настоящее время на установке ведутся научные исследования для получения протонного пучка с током 10 мА, энергией 2,3 МэВ и монтируется система формирования пучка нейтронов. Вскоре планируется сформировать терапевтический пучок нейтронов, пригодный для лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве перспективного метода лечения многих злокачественных опухолей, особенно неизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия, чрезвычайно привлекательная из-за избирательного воздействия непосредственно на опухолевые клетки. Ожидается, что

вскоре для широкого внедрения этой методики в клиническую практику будут созданы ускорительные источники эпитепловых нейтронов. Одним из таких источников может стать оригинальный ускорительный источник нейтронов, созданный в Институте ядерной физики СО РАН, к которому было привлечено особое внимание в этой работе. Новый тип ускорителя — электростатический ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией — характеризуется высоким темпом ускорения заряженных частиц. В ускорителе получен стационарный пучок протонов с энергией 2,3 МэВ и током 7 мА, достаточный для проведения терапии. Была разработана и экспериментально исследована нейтроногенерирующая мишень, оптимальная для формирования потока эпитепловых нейтронов, удовлетворяющего требованиям бор-нейтронозахватной терапии. Для подтверждения требуемого качества пучка нейтронов изучено влияние нейтронного излучения на клеточные культуры и лабораторных животных. В ближайшее время планируется сформировать терапевтический пучок нейтронов, пригодный для лечения пациентов.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006-П) при поддержке Института ядерной физики СО РАН и Новосибирского государственного университета.

Автор благодарит команду БНЗТ в составе Б. Ф. Баянова, И. Н. Сорокина, А. Н. Макарова, Д. А. Касатова, И. М. Щудло, Т. В. Сычевой, Г. М. Остреинова, Л. Заиди, Я. А. Колесникова, Е. О. Соколовой, А. М. Кошкарева, Т. А. Быкова за помощь в исследовании и модернизации ускорительного источника эпитепловых нейтронов, А. Бадрутдинова, Я. Хигаши, Ф. Сузуки, Х. Сугавару за удачный эксперимент по наблюдению блистеринга, В. В. Каныгина, А. И. Касатову, А. И. Кичигина, Л. В. Мечетину, О. Ю. Волкову, А. А. Заборонка, Э. Сато, К. Накая, А. Мацумуру за успешные эксперименты с клеточными культурами и Н. В. Губанову за успешный эксперимент с лабораторными животными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications / Ed. by W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. Springer, 2012. 553 p.
2. Таскаев С. Ю., Каныгин В. В. Бор-нейтронозахватная терапия. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2016. 216 с.
3. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов // ЭЧАЯ. 2015. Т. 46, № 6. С. 1770–1830.
4. Blue T., Yanch J. Accelerator-Based Epithermal Neutron Sources for Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors // J. Neuro-Oncol. 2003. V. 62. P. 19–31.
5. Lee C., Zhou X. Thick Target Neutron Yields for the ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ Reaction near Threshold // Nucl. Instr. Meth. B. 1999. V. 152. P. 1–11.

6. *Bayanov B., Belov V., Bender E., Bokhovko M., Dimov G., Kononov V., Kononov O., Kuksanov N., Palchikov V., Pivovarov V., Salimov R., Silvestrov G., Skrinsky A., Taskaev S.* Accelerator Based Neutron Source for the Neutron-Capture and Fast Neutron Therapy at Hospital // Nucl. Instr. Meth. A. 1998. V. 413, No. 2/3. P. 397–426.
7. *Зайди Л., Кашаева Е. А., Лежнин С. И., Малышкин Г. Н., Самарин С. И., Сычева Т. В., Таскаев С. Ю., Фролов С. А.* Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии // ЯФ. 2017. Т. 80, № 1. С. 63–69.
8. *Ivanov A., Kasatov D., Koshkarev A., Makarov A., Ostreinin Yu., Shchudlo I., Sorokin I., Taskaev S.* Suppression of an Unwanted Flow of Charged Particles in a Tandem Accelerator with Vacuum Insulation // JINST. 2016. V. 11. P. 04018.
9. *Быков Т. А., Касатов Д. А., Колесников Я. А., Кошкарёв А. М., Макаров А. Н., Остреинов Ю. М., Соколова Е. О., Сорокин И. Н., Таскаев С. Ю., Щудло И. М.* Измерение проволочным сканером пучка отрицательных ионов водорода, инжектируемого в ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией // ПТЭ. 2018. № 5. С. 90–95.
10. *Касатов Д. А., Макаров А. Н., Таскаев С. Ю., Щудло И. М.* Излучение при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в различных материалах // ЯФ. 2015. Т. 78, № 11. С. 963–969.
11. *Badrutdinov A., Bykov T., Gromilov S., Higashi Y., Kasatov D., Kolesnikov I., Koshkarev A., Makarov A., Miyazawa T., Shchudlo I., Sokolova E., Sugawara H., Taskaev S.* In Situ Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons // Metals. 2017. V. 7, Iss. 12. P. 558.
12. *Bayanov B., Belov V., Taskaev S.* Neutron Producing Target for Accelerator Based Neutron Capture Therapy // J. Phys.: Conf. Ser. 2006. V. 41. P. 460–465.
13. *Таскаев С. Ю., Баянов Б. Ф.* Нейтроногенерирующая мишень. Патент на изобретение № 2610301 от 09.02.2017.
14. *Zaidi L., Belgaid M., Taskaev S., Khelifi R.* Beam Shaping Assembly Design of ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-Seated Tumor // Appl. Rad. Isot. 2018. V. 139. P. 316–324.
15. *Sato E., Zaboronok A., Yamamoto T., Nakai K., Taskaev S., Volkova O., Mechetina L., Taranin A., Kanygin V., Isobe T., Mathis B., Matsumura A.* Radiobiological Response of U251MG, CHO-K1 and V79 Cell Lines to Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy // J. Rad. Res. 2018. V. 59, No. 2. P. 101–107.