

УСКОРИТЕЛЬ-ТАНДЕМ С ВАКУУМНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ И ДРУГИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

*М.И. Бикчурин^{1,2}, Т.А. Быков^{1,2}, Г.Д. Верховод^{1,2}, И.С. Ибрагим^{2,3}, Д.А. Касатов^{1,2},
А.И. Касатова^{1,2}, Я.А. Колесников^{1,2}, В.Д. Коновалова^{1,2}, А.М. Кошкарев^{1,2},
А.С. Кузнецов^{1,2}, Г.М. Остреинов^{1,2}, В.В. Поросев^{1,2}, С.С. Савинов^{1,2}, Е.О. Соколова^{1,2},
И.Н. Сорокин^{1,2}, Т.В. Сычева^{1,2}, И.М. Щудло^{1,2}, С.Ю. Таскаев^{1,2}*

¹ Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Тартуский университет, Тартус, Сирийская Арабская Республика

В Институте ядерной физики СО РАН предложен и разработан тандемный электростатический ускоритель оригинальной конструкции, названный ускорителем-тандела с вакуумной изоляцией. В отличие от традиционных тандемных ускорителей в нем не используют ускорительные трубки – высоковольтный и промежуточные электроды выполнены в виде вложенных друг в друга цилиндров и закреплены на единственном проходном изоляторе. Такая конструкция электродов позволила обеспечить высокий темп ускорения ионов – до 25 кВ/см. Ускоритель оснащен набором диагностических средств, обеспечивающих длительное стабильное получение пучка протонов или дейтронов с энергией, изменяемой в диапазоне от 0,6 до 2,3 МэВ, с током, изменяемым в диапазоне от 0,1 мА до 10 мА. Пучок ионов отличается высокой монохроматичностью и стабильностью энергии (0,1 %) и высокой стабильностью тока (0,4 %). Ускоритель используют для изучения динамики образования блистеров на поверхности металла при имплантации протонов, для измерения сечения реакций ${}^7\text{Li}(p,p'\gamma){}^7\text{Li}$, ${}^7\text{Li}(p,\alpha)\alpha$, ${}^{11}\text{B}(p,\alpha)\alpha$, для развития методики бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, генерируя нейтроны в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Li}$, для радиационного тестирования перспективных материалов, генерируя быстрые нейтроны в реакции ${}^7\text{Li}(d,n)$, и для ряда других приложений. Ускоритель стал составной частью медицинского источника нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии: первая установка введена в эксплуатацию в одной из первых шести БНЗТ клиники в мире – в Сямыне, Китай, следующие две установки делают для Национального центра адронной терапии в области онкологии в Павии (Италия) и для Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в Москве. В статье представлена и обсуждается конструкция ускорителя, его особенности и параметры, результаты исследований, проведенных с применением ускорителя.

Введение

Перспективной методикой лечения злокачественных опухолей рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1], обеспечивающая избирательное уничтожение клеток опухоли за счет накопления в них нерадиоактивных атомных ядер бор-10 и последующего облучения нейтронами. В результате поглощения нейтрона бором

происходит ядерная реакция $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ с большим выделением энергии в клетке, что приводит к ее гибели. Терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ, возможно получить в пороговой реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ при энергии протонов в районе 2,5 МэВ. Такой ускоритель заряженных частиц и литиевая мишень были предложены и разработаны в ИЯФ СО РАН. Созданный ускорительный источник нейтронов используют для развития методики БНЗТ и для ряда других приложений.

1. Конструкция ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией – это линейный электростатический ускоритель заряженных частиц тандемного типа оригинальной конструкции. В характеристике ускорителя термин «линейный» означает, что пучок ионов однократно проходит ускоряющие промежутки. Термин «электростатический» означает, что постоянное электрическое поле совершает работу над частицей, т.е. увеличивает ее энергию. Термин «тандемный» означает, что приложенное ускоряющее напряжение постоянного тока используют дважды. Отрицательные ионы ускоряют положительным потенциалом, приложенным к центральному высоковольтному электроду. Внутри центрального высоковольтного электрода отрицательные ионы конвертируют в положительные, которые вновь ускоряют тем же потенциалом. Ключевым преимуществом концепции тандемного ускорения является снижение необходимого ускоряющего напряжения наполовину, что значительно упрощает электростатическую изоляцию и, следовательно, уменьшает размер и стоимость ускорителя.

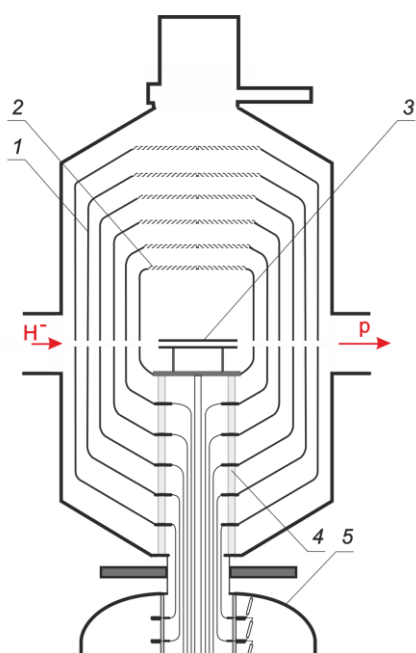


Рис. 1. Схема ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией:

- 1 – промежуточный электрод,
- 2 – высоковольтный электрод,
- 3 – аргоновая мишень,
- 4 – проходной изолятор,
- 5 – источник высоковольтного напряжения

Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией [2] имеет специфическую конструкцию, в которой не используют ускорительные трубки в отличие от обычных тандемных ускорителей. Вместо них используют вложенные промежуточные электроды (1), закрепленные на проходном изоляторе (4), как показано схематически на Рис. 1. Преимуществом такого расположения является удаление керамических частей проходного изолятора достаточно далеко от ионного пучка для увеличения высоковольтной прочности ускоряющих промежутков в надежде на получение большого тока ионного пучка.

Первоначальной целью создания такого ускорителя заряженных частиц являлось достижение параметров, удовлетворяющих требованиям БНЗТ. Такие параметры, энергия 2,3 МэВ и ток 10 мА, достигнуты на ускорителе в ИЯФ СО РАН, но как предельные. Несмотря на то, что ускоритель не обеспечивает долгую стабильную работу на этих параметрах, основные ограничения определены и предложены способы преодоления ограничений. В ускорителях, изготовленных и изготавливаемых для клиник БНЗТ, для стабильного получения пучка протонов с энергией 2,3 МэВ увеличен зазор между промежуточными электродами и добавлено предускорение. Для получения стабильного пучка протонов с током 10 мА источник отрицательных ионов водорода разработки ИЯФ СО РАН заменен на источник ионов компании D-Race (Канада).

2. Применение ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

По мере достижения основной цели – достижения параметров, удовлетворяющих требованиям БНЗТ, – ускоритель стали активно использовать и для ряда других приложений, которые требовали других значений энергии и тока, меньших чем 2,3 МэВ и 10 мА, но стабильных в течение длительного времени. В настоящее время в ускорителе получают стационарный пучок протонов с энергией, изменяемой в диапазоне от 0,6 до 2,2 МэВ, и током, обычно изменяемым в диапазоне от 0,5 до 3 мА. Пучок протонов характеризуется моноэнергетичностью 0,1 %, стабильностью по энергии 0,1 % и стабильностью по току до 0,4 %. Ускоритель также обеспечивает получение пучка дейтронов с подобными параметрами. С применением ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией получены следующие важные научные результаты:

1. В деталях в режиме реального времени изучен процесс образования блистеров на поверхности металлов при их облучении протонами с энергией 2 МэВ [3] и изучено его влияние на выход нейтронов из мишени, выполненной в виде тонкого слоя лития, напыленного на эффективно охлаждаемую медную подложку [4]. Впервые установлено, что радиационный блистеринг не ограничивает время эксплуатации мишени, и определены процессы, приводящие к такому результату.

2. Установлено, что облучение нейтронами опухолевых клеток глиомы человека U251 и глиобластомы человека T98G, предварительно инкубированных в среде с бором, ведет к значительному подавлению их жизнеспособности, облучение мышей с привитой опухолью приводит к их излечению [5-7], облучение крупных домашних животных со спонтанными опухолями ведет к их излечению [8].

3. Измерены выход 478 кэВ фотонов из толстой литиевой мишени и сечение реакции ${}^7\text{Li}(p,p'\gamma){}^7\text{Li}$ [9], сечение реакции ${}^7\text{Li}(p,\alpha){}^4\text{He}$ [10] и выход нейтронов из литиевой мишени в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ [11]. Данные внесены в базы данных экспериментальных ядерных реакций IBANDL и EXFOR.

4. Впервые предложена и реализована методика измерения суммы дозы быстрых нейтронов и азотной дозы [12].

5. Впервые предложена и реализована методика измерения толщины лития по регистрации интенсивности излучения фотонов, испускаемых при неупругом рассеянии протона на атомном ядре лития [13].

6. Разработан малогабаритный детектор нейтронов с литьевым полистирольным сцинтиллятором, обогащенным бором, используемый для измерения борной дозы [14].

7. Методом активационного анализа измерена концентрация опасных примесей в образцах керамики и стали, разработанных для Международного термоядерного реактора ИТЭР [15].

8. Генерация мощного потока быстрых нейтронов [16] применена для радиационного тестирования оптических кабелей, изготовленных специалистами Центра ядерных исследований Сакле для работы Большого адронного коллайдера ЦЕРН в режиме высокой светимости, алмазного детектора нейтронов для Международного термоядерного реактора ИТЭР и неодимовых магнитов для мощного линака.

9. Формируемые потоки тепловых и эпитепловых нейтронов используют для тестирования новых препаратов адресной доставки бора [17-20].

Актуальными задачами дальнейшего развития установки являются увеличение тока пучка ионов и расширение областей ее применения за счет развития методик дозиметрии, визуализации бора, измерения сечения реакции ${}^{11}\text{B}(p,\alpha){}^4\text{He}$, получения потоков холодных нейтронов и позитронов, получения более мощного потока быстрых нейтронов и для ряда других задач.

Заключение

В ИЯФ СО РАН предложен и разработан ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, обеспечивающий длительное стабильное получение пучка протонов или дейтронов с

энергией, изменяемой в диапазоне от 0,6 до 2,3 МэВ, с током, изменяемым в диапазоне от 0,1 мА до 10 мА. Пучок ионов отличается высокой монохроматичностью и стабильностью энергии (0,1 %) и высокой стабильностью тока (0,4 %). Ускоритель используют для изучения динамики образования блистеров на поверхности металла при имплантации протонов, для измерения сечения ряда ядерных реакций, для развития методики бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, для радиационного тестирования перспективных материалов и для ряда других приложений.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-72-30005).

Список литературы

1. Neutron and Capture Therapy: Principles and Applications. Eds: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. Springer, 2012. 533 p.
2. *Taskaev S. et al.* Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target // *Biology*. 2021. V. 10. 350.
3. *Badrutdinov A. et al.* In Situ Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons // *Metals*. 2017. V. 7, iss. 12. 558.
4. *Bykov T. et al.* In situ study of the blistering effect of copper with a thin lithium layer on the neutron yield in the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction // *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research B*. 2020. V. 481. P. 62.
5. *Sato E. et al.* 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.
6. *Zavjalov E. et al.* Accelerator-based boron neutron capture therapy for malignant glioma: a pilot neutron irradiation study using boron phenylalanine, sodium borocaptate and liposomal borocaptate with a heterotopic U87 glioblastoma model in SCID mice // *Int. J. Radiat. Biology*. 2020. V. 96, № 7. P. 868.
7. *Kanygin V. et al.* Dose-dependent suppression of human glioblastoma xenograft growth by accelerator-based boron neutron capture therapy with simultaneous use of two boron-containing compounds // *Biology*. 2021. V. 10. 1124.
8. *Kanygin V. et al.* In vivo Accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy for Spontaneous Tumors in Large Animals: Case Series // *Biology*. 2022. V. 11. 138.
9. *Taskaev S. et al.* Measurement of the ${}^7\text{Li}(p,p'\gamma){}^7\text{Li}$ reaction cross-section and 478 keV photon yield from a thick lithium target at proton energies from 0.65 MeV to 2.225 MeV // *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, B*. 2021. V. 502. P. 85.

10. *Taskaev S. et al.* Cross-section measurement for the ${}^7\text{Li}(p,\alpha){}^4\text{He}$ reaction at proton energies 0.6 - 2 MeV // Nuclear Inst. and Methods in Physics Research B. 2022. V. 525. P. 55.
11. *Bikchhurina M. et al.* The measurement of the neutron yield of the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction in lithium targets // Biology. 2021. V. 10. 824.
12. *Dymova M. et al.* Method of measuring high-LET particles dose // Rad. Res. 2021. V. 196. 192.
13. *Kasatov D. et al.* Method for in situ measuring the thickness of a lithium layer // JINST. 2020. V. 15. P10006.
14. *Bykov T. et al.* Evaluation of depth-dose profiles in a water phantom at the BNCT facility at BINP // JINST. 2021. V. 16. P10016.
15. *Shoshin A. et al.* Integration of ITER diagnostic ports at the Budker institute // Fus. Eng. Des. 2022. V. 178. 113114.
16. *Касатов Д. и др.* Источник быстрых нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой мишени // ПТЭ. 2020. Т. 5. С. 5.
17. *Aiyzyzhy K. Et al.* Laser ablation of Fe_2B target enriched in ${}^{10}\text{B}$ content for boron neutron capture therapy // Laser Physics Letters. 2022. V. 19. 066002.
18. *Zaboronok A. et al.* Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments // Pharmaceutics. 2022. V. 14. 761.
19. *Popova T. et al.* Homocystamide conjugates of human serum albumin as a platform to prepare bimodal multidrug delivery systems for boron-neutron capture therapy // Molecules. 2021. V. 26. 6537.
20. *Vorobyeva M. et al.* Tumor Cell-Specific 2'-Fluoro RNA Aptamer Conjugated with Closo-Dodecaborate as a Potential Agent for Boron Neutron Capture Therapy // Intern. J. Molecular Sciences. 2021. V. 22. 7326.

	/М.И. Бикчурина/		/Т.А. Быков/
	/Г.Д. Верховод/		/И. Ибрагим/
	/Д.А.Касатов/		/А.И. Касатова/
	/Я.А.Колесников /		/В.Д. Коновалова/
	/А.М.Кошкарёв/		/А.С.Кузнецов/
	/Г.М. Остреинов/		/В.В. Поросев/
	/С.С. Савинов/		/Е.А.Соколова/
	/И.Н.Сорокин/		/Т.В.Сычева/
	/И.М.Щудло /		/С.Ю.Таскаев/