

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

*М. И. Бикчурин*<sup>а,б</sup>, *Т. А. Быков*<sup>а,б</sup>, *Г. Д. Верховод*<sup>а,б</sup>, *И. И. Ибрагим*<sup>б,в</sup>,  
*Д. А. Касатов*<sup>а,б</sup>, *А. И. Касатова*<sup>а,б</sup>, *Я. А. Колесников*<sup>а,б</sup>,  
*В. Д. Коновалова*<sup>а,б</sup>, *А. М. Кошкарев*<sup>а,б</sup>, *А. С. Кузнецов*<sup>а,б</sup>,  
*Г. М. Остреинов*<sup>а,б</sup>, *В. В. Поросев*<sup>а,б</sup>, *С. С. Савинов*<sup>а,б</sup>,  
*Е. А. Соколова*<sup>а,б</sup>, *И. Н. Сорокин*<sup>а,б</sup>, *Т. В. Сычева*<sup>а,б</sup>,  
*И. М. Щудло*<sup>а,б</sup>, *С. Ю. Таскаев*<sup>а,б,1</sup>

<sup>а</sup> Институт ядерной физики им. Г. И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>б</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>в</sup> Тартусский университет, Тартус, Сирия

В Институте ядерной физики СО РАН предложен и разработан тандемный электростатический ускоритель оригинальной конструкции, названный ускорителем-танDEMом 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 до 10 мА. Пучок ионов отличается высокая монохроматичность и стабильность энергии (0,1%) и высокая стабильность 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, 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-клиник в мире (Сямынь, 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. Представлена и обсуждается конструкция ускорителя, его особенности и параметры, результаты исследований, проведенных с применением ускорителя.

A tandem electrostatic accelerator of an original design called a Vacuum Insulated Tandem Accelerator was proposed and developed at the Budker Institute of Nuclear Physics of SB RAS. Unlike conventional tandem accelerators, this one does not use accelerating tubes: the high-voltage

---

<sup>1</sup>E-mail: taskaev@inp.nsk.su

and intermediate electrodes are made in the form of nested cylinders and are fixed on a single feedthrough insulator. This design of the electrodes made it possible to provide a high rate of ion acceleration, up to 25 kV/cm. The accelerator is equipped with a set of diagnostic tools that provide long-term stable production of a beam of protons or deuterons with an energy varying from 0.6 to 2.3 MeV, with a current varying in the range of 0.1–10 mA. The ion beam is characterized by high monochromaticity and energy stability (0.1%) and high current stability (0.4%). The accelerator is used for *in situ* observations of blistering of a metal irradiated with protons, for measuring the cross section of the reactions  ${}^7\text{Li}(p, p'\gamma){}^7\text{Li}$ ,  ${}^7\text{Li}(p, \alpha)\alpha$ ,  ${}^{11}\text{B}(p, \alpha)\alpha\alpha$ , for developing boron neutron capture therapy of malignant tumors using neutrons in the  ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Li}$  reaction, for radiation testing of promising materials using fast neutrons in the  ${}^7\text{Li}(d, n)$  reaction, and for other applications. The accelerator became an integral part of the medical neutron source for boron neutron capture therapy: the first facility was put into operation in one of the first six BNCT clinics in the world in Xiamen (China), the next two facilities are being made for the National Center for Oncological Hadrontherapy in Pavia (Italy) and for the Blokhin National Medical Research Center of Oncology in Moscow. The design of the accelerator, its features and parameters, and the results of studies carried out using the accelerator are presented and discussed.

PACS: 29.20.—с

## ВВЕДЕНИЕ

Перспективной методикой лечения злокачественных опухолей является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1], обеспечивающая избирательное уничтожение клеток опухоли за счет накопления в них нерадиоактивных атомных ядер  ${}^{10}\text{B}$  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.

Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией [2] имеет специфическую конструкцию, в которой не используют ускорительные трубки в отличие от обычных тандемных ускорителей. Вместо них применяют вложенные промежуточные электроды (1), закрепленные на проходном изоляторе (4), как показано схематически на рисунке. 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 их преодоления. 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).

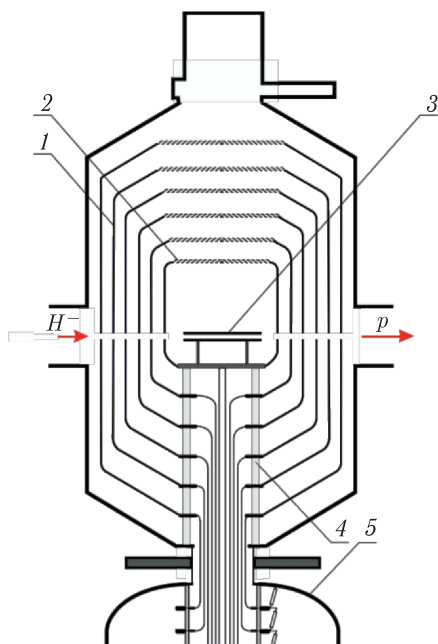


Схема ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией: 1 — промежуточные электроды; 2 — высоковольтный электрод; 3 — аргоновая мишень; 4 — проходной изолятор; 5 — источник высоковольтного напряжения

## 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 режиме реального времени в деталях изучены процесс образования блистеров на поверхности металлов при их облучении протонами с энергией 2 МэВ [3] и 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 до 10 мА. Пучок ионов отличается высокая монохроматичность и стабильность энергии (0,1 %) и высокая стабильность 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 при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-72-30005).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y.* Neutron and Capture Therapy: Principles and Applications. Berlin: 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 // *Nucl. Instr. Meth. 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. Radiat. 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 // *Intern. J. Radiat. Biol.* 2020. V. 96, No. 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 // *Nucl. Instr. Meth. 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 // *Nucl. Instr. Meth. B*. 2022. V. 525. P. 55.
11. *Bikchurina 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 // *Radiat. Res.* 2021. V. 196. P. 192.
13. *Kasatov D. et al.* Method for *In Situ* Measuring the Thickness of a Lithium Layer // *J. Instrum.* 2020. V. 15. P10006.
14. *Bykov T. et al.* Evaluation of Depth-Dose Profiles in a Water Phantom at the BNCT Facility at BINP // *J. Instrum.* 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. *Aiyyzhy K. et al.* Laser Ablation of  $\text{Fe}_2\text{B}$  Target Enriched in  ${}^{10}\text{B}$  Content for Boron Neutron Capture Therapy // *Laser Phys. Lett.* 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. *Порова Т. 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. Mol. Sci.* 2021. V. 22. 7326.

Получено 18 ноября 2022 г.