

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Шейн Татьяна Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПУЧКА
НЕЙТРОНОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ**

1.3.18. Физика пучков заряженных частиц и ускорительная техника

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук
Таскаев Сергей Юрьевич

Новосибирск – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Система формирования пучка нейтронов.....	12
1.1 Требования, предъявляемые к терапевтическому пучку нейтронов	12
1.2 Составные части системы формирования пучка нейтронов.....	15
1.3 Компоненты поглощённой дозы ионизирующего излучения	18
1.4 Обзор рассматриваемых систем формирования пучка нейтронов.....	19
1.5 Рекомендации Международного агентства по атомной энергии	28
Глава 2. Код статистического моделирования переноса излучения NMC.....	32
2.1 Описание кода NMC	32
2.2 Моделирование переноса фотонов в коде NMC	33
2.3 Расчёт тестовой задачи с фантомом Снайдера.....	34
2.4 Определение оптимальной энергии нейтронов.....	37
2.5 Источник излучения.....	39
2.6 Расчёт выхода нейтронов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	39
2.7 Выводы	46
Глава 3. Оптимизация системы формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии.....	47
3.1 Выбор материала замедлителя	47
3.2 Выбор материала отражателя.....	53
3.3 Выбор оптимальной энергии протонного пучка и высоты замедлителя ..	54
3.4 Оптимизация высоты и диаметра замедлителя	56
3.5 Оптимизация размеров отражателя	58
3.6 Выбор оптимальной энергии протонного пучка.....	60
3.7 Верификация расчётов численного моделирования.....	62
3.8 Система формирования пучка нейтронов для проведения клинических испытаний методики БНЗТ	69
3.9 Обсуждение	72

3.10 Выводы	80
Глава 4. Оптимизация системы формирования пучка нейтронов для проведения исследований с использованием клеточных культур и лабораторных животных. 82	
4.1 Выбор замедлителя.....	82
4.2 Оптимизация системы формирования пучка нейтронов.....	84
4.3 Выводы	93
Глава 5. Применение разработанного кода для характеристики пучка нейтронов и для планирования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> исследований.....	94
5.1 Выводы.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
Список литературы	106

ВВЕДЕНИЕ

За последнее время онкологические заболевания стали одной из ведущих причин смертности в мире – они уносят жизни почти каждого шестого умершего. Хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия недостаточны для борьбы с этим недугом – требуются новые методы лечения. Одним из перспективных методов лечения злокачественных заболеваний рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1-3], обеспечивающая избирательное уничтожение опухолевых клеток за счет накопления в них бора 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.

Методика БНЗТ предложена в 1936 г., но лишь в настоящее время начинает входить в клиническую практику. Почти вековой этап разработки методики объясняется сложностью ее реализации – требовалось разработать препараты, обеспечивающие селективное накопление бора в опухоли с достаточно высокой концентрацией, и требовалось разработать мощные и компактные источники нейтронов. Решением второй проблемы стали ускорители протонов с литиевой или бериллиевой мишенью, обеспечивающие генерацию нейтронов со средней энергией от сотен килоэлектронвольт (кэВ) до нескольких мегаэлектронвольт (МэВ). Поскольку для БНЗТ требуются пучки нейтронов эпитеплого диапазона энергий (от 0,5 эВ до 10 кэВ), генерируемые нейтроны необходимо замедлять, используя систему формирования пучка нейтронов, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтра.

Актуальной задачей становится разработка системы формирования пучка (СФП) нейтронов для проведения бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей.

Степень разработанности темы исследования. Оптимизацией СФП занимаются практически на каждом ускорительном источнике нейтронов, предлагаемом для БНЗТ. Численное моделирование переноса нейтронов и γ -излучения проводят методом Монте-Карло, используя различные коды.

Целью работы является оптимизация системы формирования пучка нейтронов ускорительного источника нейтронов с литиевой мишенью для формирования терапевтического пучка нейтронов, удовлетворяющего требованиям БНЗТ.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. В код статистического моделирования переноса нейтронов NMC (Neutral particles Monte-Carlo code) [4] добавить источник нейтронов на основе реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, источник фотонов на основе реакции ${}^7\text{Li}(p,p'\gamma){}^7\text{Li}$, источник фотонов в нейтронных реакциях, перенос γ -излучения, блок для обработки рассеяния тепловых нейтронов и функционал для расчёта дозы.
2. Определить оптимальный для БНЗТ диапазон энергии нейтронов, энергии протонов, размер и материал замедлителя, размер и материал отражателя.
3. Методом численного моделирования оптимизировать систему формирования пучка нейтронов ускорительного источника нейтронов с литиевой мишенью для формирования терапевтического пучка нейтронов, удовлетворяющего требованиям БНЗТ.
4. Сформулировать рекомендации для изготовления системы формирования пучка нейтронов с целью проведения БНЗТ.

Научная новизна работы заключается в следующем:

Установлено, что для бор-нейтронозахватной терапии оптимально генерировать нейтроны в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонов 2,3 МэВ и использовать составной замедлитель из фторида магния и фторида алюминия и составной отражатель из свинца и графита.

Установлено, что для проведения научных исследований по бор-нейтронозахватной терапии с использованием клеточных культур и лабораторных животных оптимально генерировать нейтроны в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонов 2,05 МэВ и использовать водородосодержащий замедлитель (оргстекло, полиэтилен) с объёмным вкраплением висмута.

Основная теоретическая и практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что определены оптимальный для БНЗТ диапазон энергии нейтронов, энергии протонов, размер и материал замедлителя, размер и материал отражателя. По результатам численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения изготовлены и верифицированы системы формирования пучка нейтронов для БНЗТ. Реализованный функционал обеспечивает расчёт дозы ионизирующего излучения (далее дозы) при проведении исследований с клеточными культурами и лабораторными животными, при лечении домашних животных со спонтанными опухолями. Предложенный режим генерации нейтронов и разработанную систему формирования пучка нейтронов планируют использовать при лечении онкологических больных методикой БНЗТ в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в Москве.

Методологической основой диссертационной работы является численное моделирование переноса нейтронов и γ -излучения, экспериментальное измерение характеристик формируемого потока нейтронов и γ -излучения, применение методов анализа, аналогии, сравнения для выявления сходства и различия.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная система формирования пучка нейтронов с замедлителем из фторида магния и с составным отражателем из свинца и графита при генерации нейтронов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ с энергией протонов 2,3 МэВ обеспечивает параметры нейтронного потока, пригодные для проведения бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей.

2. Для исследований по бор-нейтронозахватной терапии с использованием клеточных культур и лабораторных животных оптимально генерировать нейтроны в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонов 2,05 МэВ и использовать водородосодержащий замедлитель (оргстекло, полиэтилен) с объёмным вкраплением висмута.

3. Добавленный в модифицированный код статистического моделирования переноса нейтронов NMC функционал расчёта дозы обеспечивает возможность планирования бор-нейтронозахватной терапии и оценки её результатов.

Степень достоверности и апробации диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждена большим количеством исследований с клеточными культурами и лабораторными животными, позитивным результатом лечения домашних животных со спонтанными опухолями, экспериментальным измерением компонент доз малогабаритным детектором с парой литиевых полистирольных сцинтилляторов, один из которых обогащён бором. Предложенные решения будут реализованы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в Москве и в последующих установках.

Апробация работы. Основные результаты исследований, лежащие в основе диссертации, в виде 12 докладов представлены и обсуждались на 6 международных [5–11] и 4 российских конференциях [12–16]:

1. 17th International Congress on Neutron Capture Therapy (Columbia, Missouri, USA, 2-7 October 2016).

2. 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (Taipei, Taiwan, 28 October - 4 November 2018).
3. 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (Granada, Spain, 27 September – 1 October 2021).
4. 9th Young Researchers BNCT Meeting (Kyoto, Japan, 13-15 November 2017).
5. 11 Young Researchers BNCT Meeting (Virtual congress, 14-18 November 2022).
6. 4th All-Russian School of Young Scientists on BNCT (Novosibirsk, Russia, 11-12 July 2022).
7. 6th All-Russian School of Young Scientists on BNCT (Novosibirsk, Russia, 11-13 November 2024).
8. XXV Russian Particle Accelerator Conference (St. Petersburg, Russia, 21-25 November 2016).
9. XXVII Russian Particle Accelerator Conference (Alushta, September 26th - October 2st 2021).
10. XV Международный семинар по проблематике ускорителей заряженных частиц памяти профессора В.П. Саранцева (Алушта, Россия, 15-20 сентября 2024).

Исследования поддержаны Российским научным фондом (Соглашение № 14-32-00006, 2014-2018; Соглашение № 19-72-30005, 2019-2025) и Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 18-29-01007).

По теме диссертации опубликовано 10 работ [17–26], все в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии / Л. Зайди, Е.А. Кашаева, С.И. Лежнин, ... Т.В. Сычева [и др.]. – Текст : электронный // Ядерная физика. – 2017. – Том 80, № 1. – стр. 63-69. - URL: <https://doi.org/10.7868/S0044002717010160>. – Дата публикации: 20.04.2017.

2. 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 / E. Zavjalov, A. Zaboronok, V. Kanygin, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // International Journal of Radiation Biology. – 2020. – Vol. 96, nr. 7. – P. 868-878. – URL: <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1761039>. – Дата публикации: 12.04.2020.
3. Method of measuring high-LET particles dose / M. Dymova, M. Dmitrieva, E. Kuligina, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Radiation Research. – 2021. – Vol. 196. – P. 192-196. – URL: <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00015.1>. – Дата публикации: 01.04.2021.
4. Gold Nanoparticles Permit In Situ Absorbed Dose Evaluation in Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Tumors / A. Zaboronok, S. Taskaev, O. Volkova, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Pharmaceutics. – 2021. – V. 13. – Art. no. 1490. – URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091490>. – Дата публикации – 16.10.2021.
5. Эффекты бор-нейтронозахватной терапии на рост подкожных ксенографтов колоректальной аденокарциномы человека SW-620 у иммунодефицитных мышей / В.В. Каныгин, А.И. Касатова, Е.Л. Завьялов, ... Т.В. Сычева [и др.]. – Текст : электронный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Том 172, № 9. – Стр. 356-361. – URL: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-9-356-361>. – Дата публикации: 09.2021.
6. Dose-dependent suppression of human glioblastoma xenograft growth by accelerator-based boron neutron capture therapy with simultaneous use of two boron-containing compounds / V. Kanygin, I. Razumov, A. Zaboronok, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Biology. – 2021. – Vol. 10. – Art. no. 1124. – URL: <https://doi.org/10.3390/biology10111124>. – Дата публикации: 02.10.2021.
7. Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments / A. Zaboronok, P. Khaptakhanova, S. Uspenskii, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Pharmaceutics. – 2022. –

Vol. 14. – Art. no. 761. – URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040761>. – Дата публикации: 31.03.2022.

8. A single coned Poly-Biz moderator designed for animal irradiation in boron neutron capture therapy / T. Sycheva, E. Berendeev, G. Verkhovod [et al.]. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2023. – Vol. 198. – Art. no. 110818. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110818>. – Дата публикации: 11.04.2023.

9. Система формирования пучка для бор-нейтронозахватной терапии поверхностных опухолей с замедлителем из материалов на основе оргстекла/ Т.В. Сычева, Е.А. Берендеев, Г.Д. Верховод [и др.]. – Текст : электронный // Сибирский физический журнал. – 2023. – Том 18, № 3. – Стр. 31-42. – URL: <https://doi.org/10.25205/2541-9447-2023-18-3-31-42>. – Дата публикации: 16.11.2023.

10. Beam Shaping Assembly of the VITA Accelerator-Based Neutron Source/ T. Shein, E. Berendeev, V. Degtyarev [et al.]. – Текст : электронный // Physics of Particles and Nuclei Letters. – 2025. – Vol. 22, № 4. – P. 842-846. – URL: <https://doi.org/10.1134/S1547477125700700>. – Дата публикации: 11.08.2025.

Личный вклад автора в получении научных результатов, лежащих в основе диссертации, является определяющим. Автором лично доработан код статистического моделирования переноса нейтронов NMC, а именно: добавлен функционал для расчёта дозы, расширен геометрический блок, архитектура кода доработана для поддержки более одного типа частиц, реализована физика образования фотонов в нейтронных реакциях и их переноса, также реализован источник нейтронов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ с использованием рекомендованных ядерных данных библиотеки ENDF-VII.0. При содействии автора добавлен блок для обработки рассеяния тепловых нейтронов. Автором лично проведено моделирование спектров нейтронов и фотонов, дозовых распределений, используемых при планировании ряда успешно проведенных научных исследований с клеточными культурами [23], лабораторными животными [18, 21, 22] и крупными домашними животными со спонтанными опухолями. При

ключевом участии автора проведено сравнение измеренных результатов с расчётными [24, 25, 26] и определены режимы генерации нейтронов для проведения *in vitro* и *in vivo* исследований [19, 20, 24]. Автором лично методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения определен оптимальный для БНЗТ диапазон энергии нейтронов, энергии протонов, размер и материал замедлителя, размер и материал отражателя, автором лично оптимизирована система формирования пучка нейтронов с замедлителем из кристаллов фторида магния и с отражателем из свинца и графита, удовлетворяющая рекомендациям МАГАТЭ, предъявляемым к терапевтическому пучку нейтронов для БНЗТ [17, 26], при ключевом участии автора методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения обоснована целесообразность применения системы формирования пучка нейтронов с водородосодержащим замедлителем с объёмным вкраплением висмута для терапии поверхностных опухолей и для проведения научных исследований с клеточными культурами и лабораторными животными [24, 25]. Автором написаны соответствующие разделы в опубликованных статьях.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав и заключения. Объем диссертации составляет 117 страниц и включает 53 рисунка, 14 таблиц и список литературы из 74 наименований.

Глава 1. Система формирования пучка нейтронов

В Главе 1 представлены требования, предъявляемые к терапевтическому пучку нейтронов с целью проведения нейтрон-захватной терапии, описаны способы получения требуемого пучка нейтронов, и приведен краткий обзор рассматриваемых систем формирования пучка нейтронов.

1.1 Требования, предъявляемые к терапевтическому пучку нейтронов

В работе [27] приведен график зависимости дозы в опухоли от глубины при облучении пучком моноэнергетических нейтронов и при ограничении дозы в здоровой ткани величиной 12,5 Гр экв.; он представлен на рисунке 1.

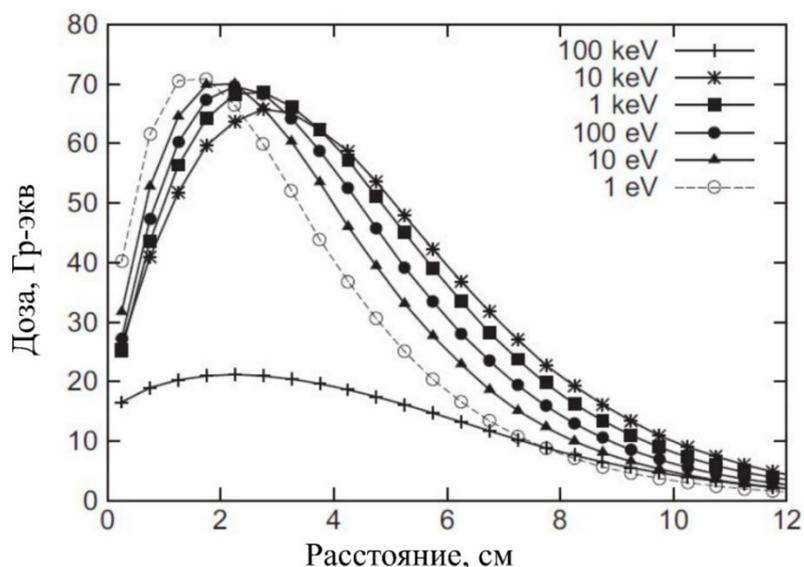


Рисунок 1 – Распределение дозы в опухоли по глубине

Видно, что для терапии опухолей на глубине более 4 см наибольшая доза достигается при энергии нейтронов около 10 кэВ. Если опухоль расположена на небольшой глубине, ближе к поверхности, оптимальная энергия моноэнергетических нейтронов находится в области 10 эВ. Рекомендации относительно параметров терапевтического пучка нейтронов приведены в книге [1]: плотность потока эпитепловых нейтронов должна быть не менее $5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, чтобы время лечения не превышало часа. В пучке нейтронов могут присутствовать тепловые нейтроны ($< 0,5 \text{ эВ}$), быстрые нейтроны ($> 10 \text{ кэВ}$) и γ -кванты, которые приводят к дополнительной нелокализованной дозе. Рекомендуют ограничить вклад в дозу быстрых нейтронов величиной $7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}$ на эпитепловой нейтрон, а дозу γ -квантов величиной $2 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}$ на эпитепловой нейтрон.

Моноэнергетические пучки нейтронов с требуемой для БНЗТ энергией можно получить в реакциях ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ и ${}^{45}\text{Sc}(p,n){}^{45}\text{Ti}$ или из ядерного реактора с фильтром из железа [28–31], но интенсивность так получаемых пучков нейтронов крайне мала. В первых двух случаях используют кинематическую коллимацию, когда при очень тонком слое лития или скандия энергия нейтрона однозначно определяется углом его испускания и энергией протона. В третьем случае используют уникальное свойство нейтрона с энергией 24,5 кэВ практически свободно пролетать сквозь железо благодаря очень малому сечению его рассеяния на атомном ядре ${}^{56}\text{Fe} - \sigma = 0,0005 \text{ б}$.

Требуемую интенсивность нейтронных пучков получают на ускорителях заряженных частиц в ядерных реакциях с протонами или дейтронами. Зависимость выхода нейтронов ряда реакций от энергии ионов представлена на рисунке 2. Казалось бы, следует применять пучки дейтронов из-за большого выхода нейтронов при низкой энергии. Однако энергия генерируемых нейтронов в этих экзотермических реакциях слишком высока для их использования с целью получения оптимального пучка эпитепловых нейтронов с малым содержанием тепловых и быстрых нейтронов. Наибольшее внимание исследователей сосредоточено на использовании следующих четырех эндотермических реакций:

${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$, ${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$. С точки зрения нейтронных свойств наилучшей признается реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов, но отмечается, что из-за низкой температуры плавления, низкой теплопроводности и высокой химической активности лития создание литиевой мишени представляется проблематичным [32]. Реакцию ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ также можно использовать и используют, но для обеспечения сравнимого потока требуется бóльшая энергия протонов, которая неизбежно влечет за собой увеличение энергии нейтронов. Основные параметры этих реакций представлены в таблице 1. Поскольку в настоящее время проблема создания литиевой мишени решена [33], наиболее эффективным методом создания интенсивных потоков нейтронов для БНЗТ является использование реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$.

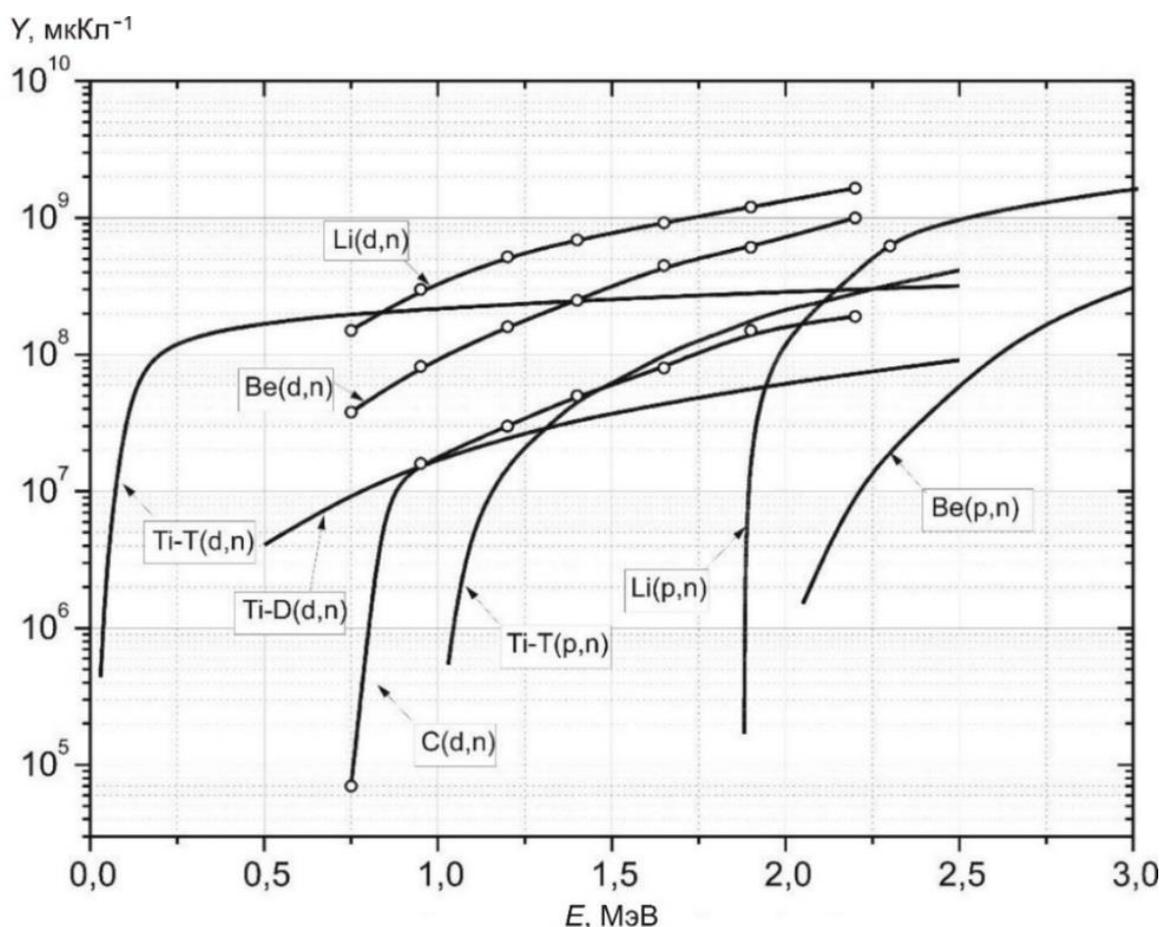


Рисунок 2 – Зависимость выхода нейтронов Y ряда реакций от энергии ионов E

Таблица 1 – Основные параметры реакций генерации нейтронов [34]

Реакция	Энергия порога, МэВ	Энергия частиц, МэВ	Выход, н/мА с	Энергия нейтронов, кэВ	
				макс.	мин.
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	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

1.2 Составные части системы формирования пучка нейтронов

Для формирования терапевтического пучка нейтронов используют систему формирования пучка, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. Замедлитель должен замедлять нейтроны до требуемого диапазона энергий и делать это на минимальной толщине для сохранения высокой плотности потока нейтронов. Замедление происходит за счет упругого и неупругого рассеяния нейтронов на атомных ядрах замедлителя. Для замедлителя используют материалы, имеющие резонансы в сечении рассеяния в области энергии, превышающей эпитепловой диапазон, такие как Mg, Ca, Al, F. Также применяют такие материалы, как Flental и Teflon. Принято считать, что оптимальный замедлитель следует делать из материала с наибольшей концентрацией фтора из-за высокого сечения неупругого рассеяния нейтронов в области энергий ниже 1 МэВ (рисунок 3), что обеспечивает быстрое торможение нейтронов до энергий порядка 100 кэВ. Обычно замедлитель изготавливают из MgF_2 , AlF_3 , CaF_2 .

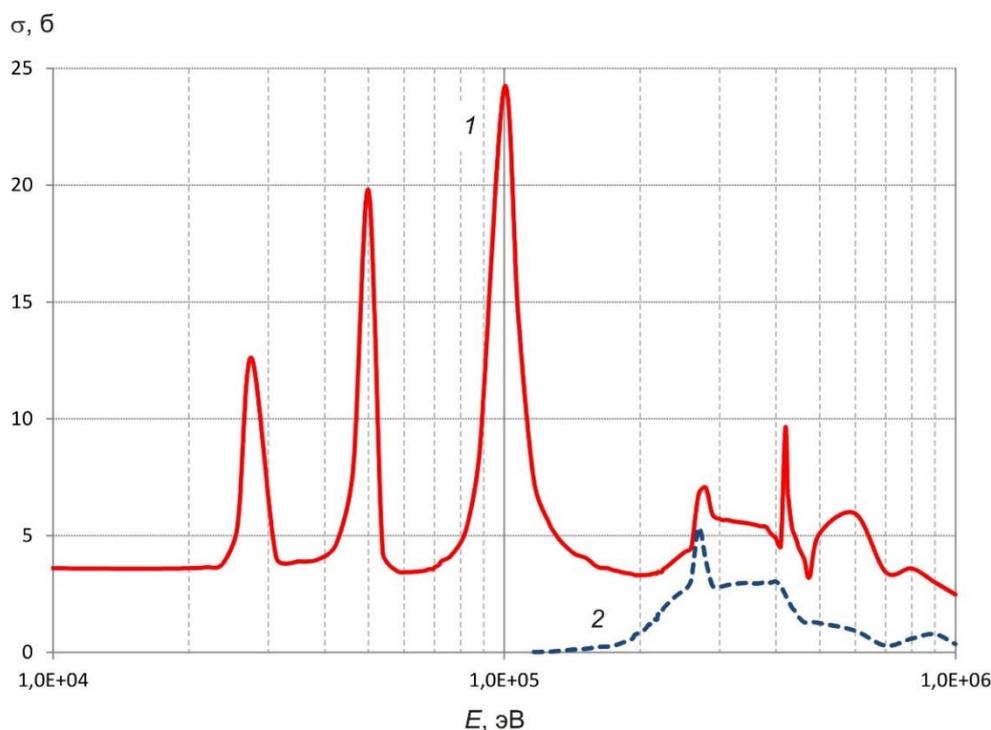


Рисунок 3 – Зависимость сечения упругого (1) и неупругого (2) рассеяния нейтронов на фторе (^{19}F) от энергии нейтронов (база данных ENDF/B-VII.1)

В качестве отражателя, окружающего замедлитель и предназначенного для возвращения в него части нейтронов, применяют свинец или графит. Эти элементы характеризуются низкой активацией и практически постоянным сечением упругого рассеяния нейтронов в широком диапазоне энергий.

За замедлителем может быть установлен фильтр тепловых нейтронов. Для него используют материалы с большим сечением поглощения тепловых нейтронов, такие как кадмий. Недостатком таких фильтров является генерация дополнительного γ -излучения. Часто применяют материалы, содержащие литий-6 из-за высокого сечения захвата нейтрона без излучения фотона. Фильтр γ -излучения изготавливают из свинца или висмута.

Еще одним элементом системы формирования пучка является поглотитель. Его задача – уменьшить излучение от системы формирования пучка в помещении, где находится пациент. Поглотитель обычно делают из материалов с высоким содержанием водорода, таких как полиэтилен с примесью лития или бора, для

подавления проникновения паразитного нейтронного излучения. Для подавления паразитного γ -излучения используют свинец или висмут.

Основная роль коллиматора заключается в эффективной доставке нейтронов к выходу пучка. Обычно он представляет собой заполненную воздухом полость, окруженную материалом, отражающим нейтроны. Его часто делают из свинца или полиэтилена с добавкой LiF или В₄С.

Обычно рассматривают применение протонного пучка с энергией 2,3-2,8 МэВ [34]. В этом случае выход нейтронов достаточно большой и их энергия еще не слишком высокая. Предложенные для этого режима СФП обеспечивают мощность дозы 0,1–0,2 Гр экв./ (мин мА), глубину терапии до 10 см, терапевтическое отношение до 6. Эти параметры приемлемы для проведения бор-нейтронозахватной терапии.

Энергетический спектр нейтронов для различных энергий протонов для литиевой мишени приведен на рисунке 4.

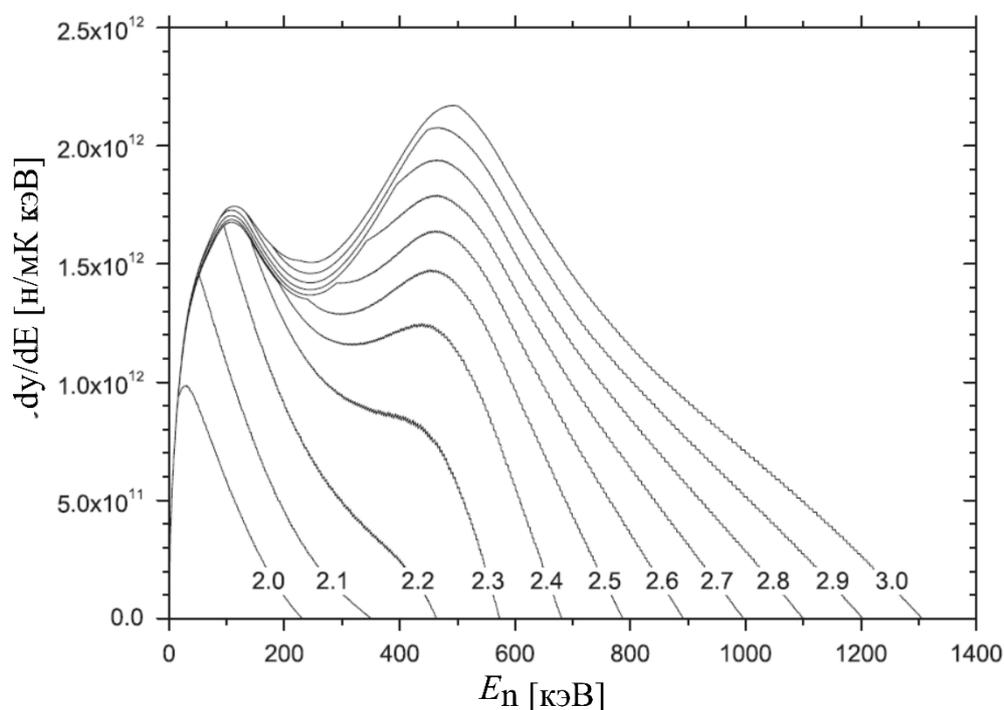


Рисунок 4 – Энергетический спектр нейтронов для различных значений энергии протонов (приведены в единицах МэВ) [35]

Видно, что с увеличением энергии протонов выход нейтронов растет, но, в основном, за счет более быстрых нейтронов.

1.3 Компоненты поглощённой дозы ионизирующего излучения

При расчёте поглощённой дозы ионизирующего излучения в БНЗТ учитывают следующие процессы.

1) Процесс поглощения нейтрона бором, в результате которого выделяется энергия 2,79 МэВ – в 6,1 % случаев энергия распределяется только между атомными ядрами лития и гелия, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,478 МэВ.

2) Захват нейтронов атомными ядрами водорода, приводящий к образованию дейтерия и к испусканию γ -кванта с энергией 2,2 МэВ.

3) Появление протонов отдачи как от взаимодействия нейтронов, преимущественно быстрых, с атомными ядрами вещества, преимущественно водородом, так и от поглощения нейтронов атомными ядрами азота с выделением энергии 580 кэВ.

4) Достаточно часто учитывают поток γ -квантов от мишени.

5) Практически всегда пренебрегают дозой от поглощения нейтронов хлором ввиду ее малости.

Таким образом, выделяют следующие четыре компоненты поглощенной дозы: i) борная доза – от α -частицы и иона лития; ii) доза быстрых нейтронов (от ядер отдачи при упругом рассеянии нейтронов); iii) доза от поглощения нейтронов азотом (азотная доза или доза тепловых нейтронов) и iv) доза γ -излучения – от всех γ -квантов, включая тех, которые появляются при поглощении нейтронов бором и водородом, а также тех, которые вылетают из мишени, системы формирования пучка и других конструкций.

В расчётах доз в БНЗТ часто используют следующие значения относительной биологической эффективности (ОБЭ): для тканей мозга ОБЭ фотонов равна 1,0, нейтронов – 3,2, и составная биологическая эффективность (СБЭ) – 1,35. Для опухоли ОБЭ полагается такой же, в то время как СБЭ – 3,8 [36].

Для оценки терапевтического эффекта БНЗТ используют фотон-эквивалентную дозу (D_w), равную сумме всех четырех компонент дозы с учетом коэффициентов ОБЭ и СБЭ:

$$D_w = CBE \cdot D_B + RBE_p \cdot D_N + RBE_n \cdot D_n + RBE_\gamma \cdot D_\gamma, \quad (1)$$

где D_B – борная доза, D_N – азотная доза, D_n – доза быстрых нейтронов, D_γ – доза γ -излучения. RBE – относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов и γ -квантов, CBE – составная биологическая эффективность (СБЭ). Значения коэффициентов ОБЭ и СБЭ приведены выше.

Компоненты дозы вычисляют с помощью кодов для моделирования переноса излучения методом Монте-Карло.

Наиболее распространенным кодом является код MCNP, разработанный в Лос-Аламосской национальной лаборатории в США. Код хорошо валидирован и имеет обширную пользовательскую базу. Также распространено использование кода RHITS, разработанного Японским агентством по атомной энергии, и кода seraMC, разработанного Национальной инженерной экологической лабораторией штата Айдахо и Университетом штата Монтана в США.

1.4 Обзор рассматриваемых систем формирования пучка нейтронов

Оптимизация систем формирования пучка проведена целым рядом исследовательских групп. В большинстве работ по оптимизации СФП для оценки качества нейтронных пучков, помимо спектральных характеристик, используют величины, основанные на расчёте дозы в фантоме [37].

1) Достижимая глубина (advantage depth, AD), характеризующая проникающую способность нейтронного пучка – глубина, при которой мощность дозы в опухоли сравнивается с максимальной мощностью дозы в здоровой ткани.

2) Достижимое дозовое отношение (advantage ratio, AR) – отношение площадей под кривыми графиков для мощности дозы в опухоли и в здоровой ткани по центральной оси фантома от поверхности до достижимой глубины

$$AR = \frac{\sum_0^{AD} D_{tumor}(z) dz}{\sum_0^{AD} D_{tissue}(z) dz}. \text{ Это значение дает представление о дозе в опухоли относительно}$$

окружающих здоровых тканей.

3) Мощность биологической взвешенной дозы в опухоли на глубине (advantage depth dose rate, ADDR) – индикатор времени лечения.

4) Глубина терапии (treatable depth, TD) – глубина, на которой доза в опухоли становится меньше удвоенной максимальной дозы в здоровой ткани.

5) Терапевтическое отношение (treatment ratio, TR) – отношение максимальной дозы в опухоли к максимальной дозе в здоровой ткани.

6) Время терапии (treatment time, TT) – время, за которое здоровая ткань получает максимально допустимую дозу, обычно 12,5 Гр-экв.

Практически всегда эти величины вычисляют в модифицированном фантоме головы Снайдера [38], представляющего собой модель головы человека, состоящую из трёх вложенных эллипсоидов, разделяющих голову на кожу, череп и мозг с химическим составом, приближенным к составу реальных тканей.

На рисунке 5 схематически изображена конструкция СФП, предложенная компанией IVA (Бельгия) [39], и расчётный спектр нейтронов для замедлителя из Flumental и MgF_2 [40]. В работе [40] показано преимущество использования замедлителя из MgF_2 перед такими материалами, как D_2O , Al_2O_3 , Flumental.

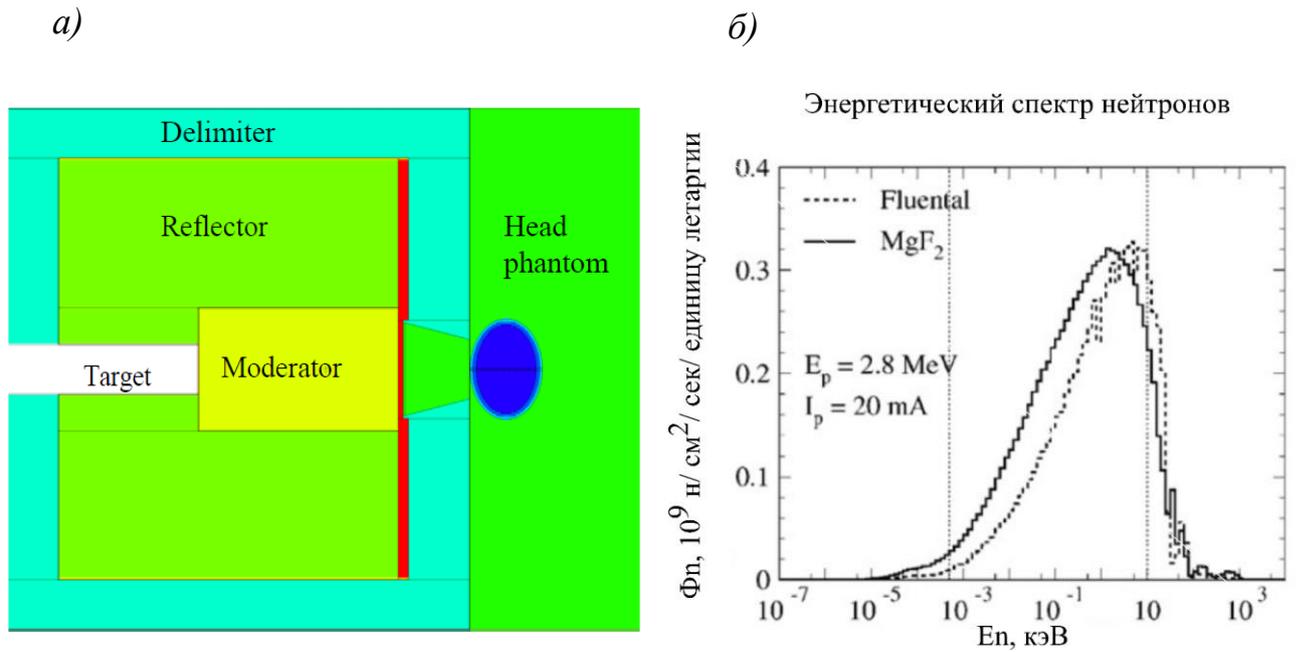


Рисунок 5 – а) Конструкция системы формирования пучка компании ИВА; б) расчётный спектр нейтронов для замедлителя из Fluental и MgF_2

Видно, что спектр с замедлителем из MgF_2 мягче и доля быстрых нейтронов меньше, чем с использованием Fluental. В статье отмечено, что, используя MgF_2 большей плотности (кристаллы с плотностью $3,1 \text{ г/см}^3$ вместо прессованного фторида магния с плотностью $2,54 \text{ г/см}^3$), можно уменьшить размеры замедлителя. Из рассмотренных отражателей из Al_2O_3 , графита и свинца выбран свинец. В качестве поглотителя использовали полиэтилен с 7,5 % лития.

О преимуществе использования MgF_2 для замедлителя говорится и в работе [41] для 8 МэВ протонного ускорителя с бериллиевой мишенью. Система формирования пучка представлена на рисунке 6а. Она состоит из свинцового отражателя, фильтра быстрых нейтронов, замедлителя, висмутового фильтра γ -излучения, коллиматора из карбида бора. В качестве замедлителя рассматривали такие материалы как CaF_2 , MgF_2 , Fluental, PTFE. В качестве оптимального материала также выбран MgF_2 (рисунок 6б).

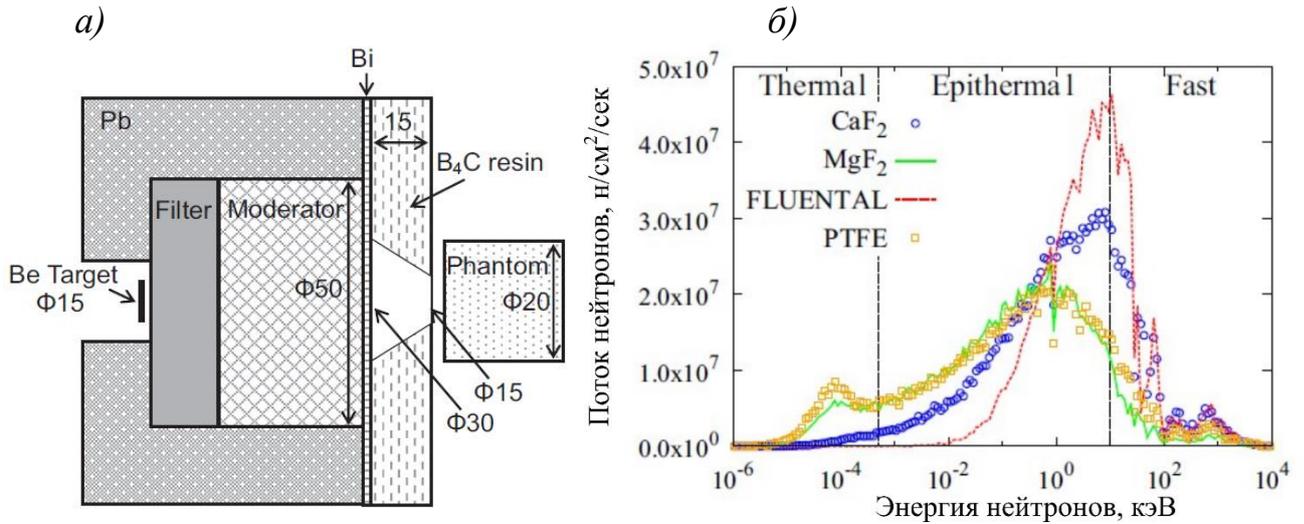


Рисунок 6 – а) Конструкция системы формирования пучка при использовании 8 МэВ пучка протонов и бериллиевой мишени; б) расчётный спектр нейтронов для ряда замедлителей

Для 30 мА 2,5 МэВ ускорителя протонов с литиевой мишенью в Аргентине предложена СФП, изображенная на рисунке 7 [35]. В этой СФП используют свинцовый отражатель, поглотитель из полиэтилена с добавкой 7,5% природного лития, фильтр из карбоната лития, содержащий обогащенный литий (95% ${}^6\text{Li}$), и замедлитель из слоев тефлона и алюминия.

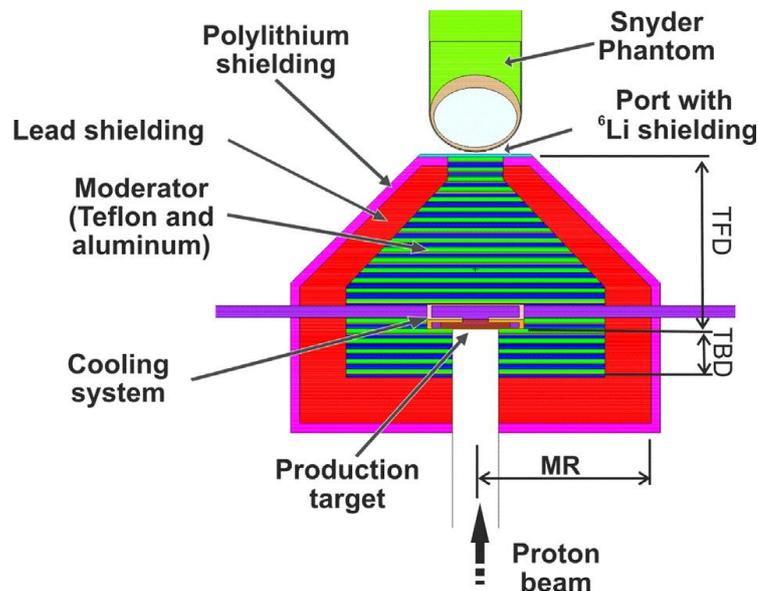


Рисунок 7 – СФП 2,5 МэВ 30 мА ускорителя протонов в Аргентине

Система формирования пучка для ускорителя протонов с энергией 2-2,1 МэВ и током 30 мА с литиевой мишенью разработана в Университете Гранада, Испания [42]. Система состоит из свинцового отражателя, системы фильтров из Al, LiF, Bi, замедлителя MgF_2 , поглотителя из полиэтилена с примесью 6Li (рисунок 8).

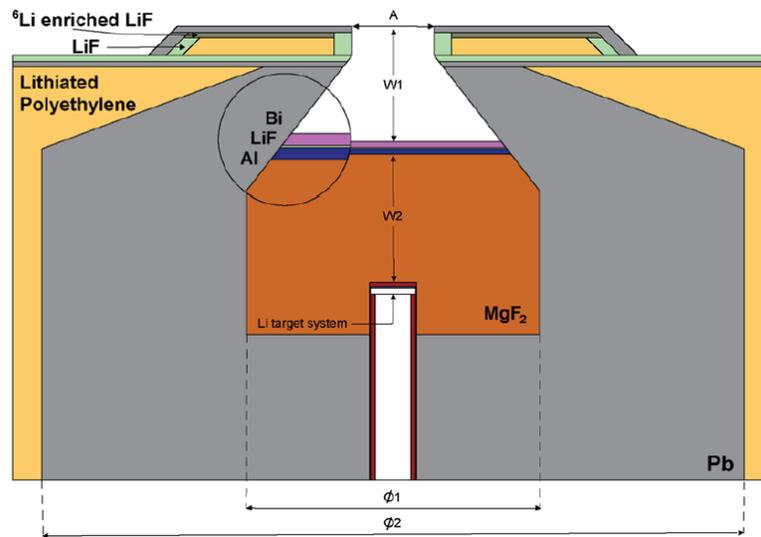


Рисунок 8 – СФП проекта Университета Гранада (Испания)

В статье [42] отмечено, что использование предложенного режима генерации нейтронов (протонов с низкой энергией и этой СФП) может существенно уменьшить затраты на ускоритель, а параметры терапевтического пучка подходят для терапии и подобны параметрам других систем с более высокой энергией протонов.

Приведенные выше системы формирования пучка, в основном, разработаны для лечения глубоко локализованных опухолей и оптимизированы для получения максимальной плотности эпитепловых нейтронов.

В работе [43] предложены две СФП для лечения поверхностных и глубоко расположенных опухолей для 2,5 МэВ 30 мА протонного ускорителя с литиевой мишенью. Для замедлителя СФП тепловых нейтронов из рассмотренных материалов (D_2O , полиэтилен, графит) как оптимальный выбран D_2O . Для отражателя из рассмотренных материалов (BeO , Al_2O_3 , 316L сталь, Teflon, Pb)

лучшие результаты получены с BeO. Фильтром γ -излучения служил Bi. Коллиматор также изготовлен из Bi. В СФП для эпитепловых нейтронов замедлитель изготовлен из MgF_2 , отражатель и коллиматор — из свинца и использован фильтр тепловых нейтронов из LiF_6 . Обе СФП изображены на рисунке 9.

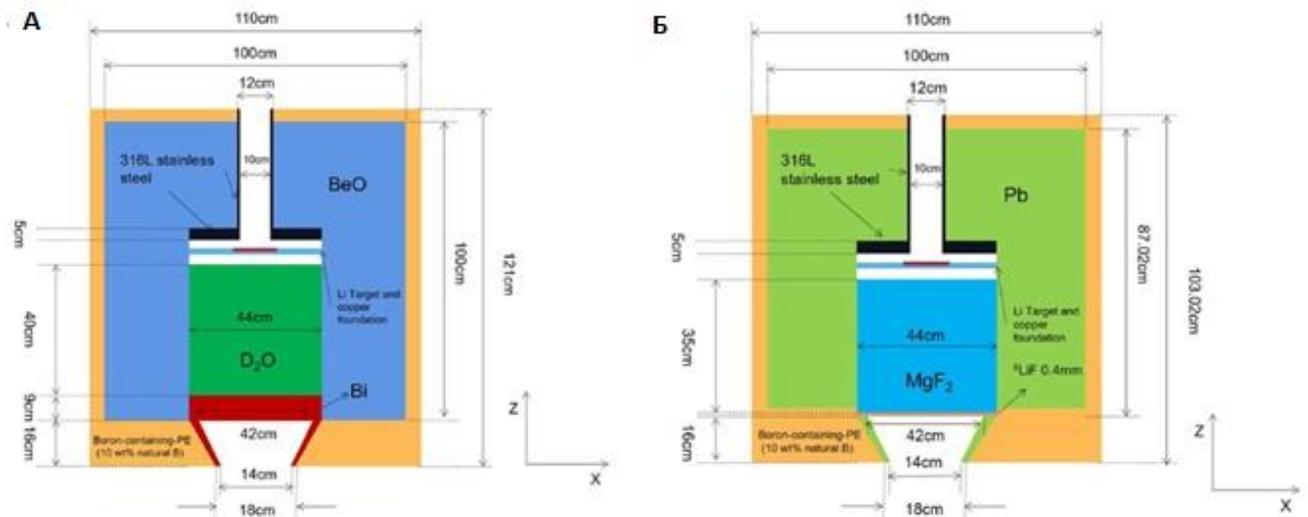


Рисунок 9 – а) СФП тепловых нейтронов; б) СФП эпитепловых нейтронов

Для планирования терапии и оценки результата лечения применяют систему дозиметрического планирования (СДП), позволяющую медицинскому работнику определить оптимальный режим облучения и принять решение о целесообразности лечения.

СДП представляет собой программный продукт, который предназначен для моделирования условий облучения, расчёта дозовых распределений, создания оптимального плана облучения для проведения бор-нейтронозахватной терапии с применением ускорительного источника нейтронов.

СДП включает в себя модель источника нейтронов и γ -излучения, интерфейс ввода данных томографии пациента, инструмент оконтуривания, код статистического моделирования переноса излучения в среде и обеспечивает расчёт трёхмерного дозового распределения, включая получение гистограммы доза-

объём. Пример структуры системы планирования терапии представлен на рисунке 10.

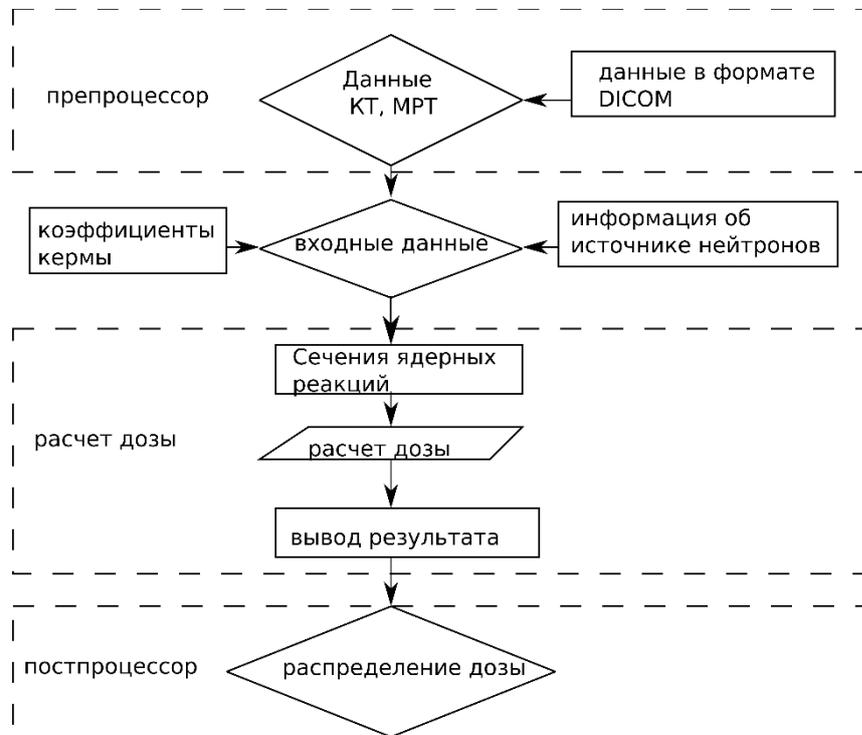


Рисунок 10 – Структура системы планирования терапии [44]

СДП обладает следующими функциональными характеристиками:

- моделирование условий облучения, расчёта дозовых распределений;
- создание реконструкции 3D изображений на основе данных, получаемых с диагностических аппаратов;
- автоматическое оконтуривание наружной поверхности тела;
- ручное и полуавтоматическое оконтуривание объёмов мишеней;
- ручное и полуавтоматическое оконтуривание критических структур;
- редактирование созданных контуров структур в случае некорректного результата полуавтоматического оконтуривания;
- определение электронной плотности тканей на основании шкалы рентгеновской плотности;

- добавления точек, маркеров интереса с указанием их координат и расстояний между заданными точками;
- наличие минимального набора инструментов для обработки изображений;
- калибровка масштаба изображений.

Входными данными для осуществления дозиметрического планирования являются данные КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, представляемые в формате изображений DICOM 3.0.

Выходными данными, получаемыми в результате дозиметрического планирования, является протокол дозиметрического планирования, содержащий:

- дозовое распределение с указанием изодоз;
- наличие мониторинговых единиц и времени облучения;
- фамилия пациента, идентификационный номер, диагноз;
- дата и время сохранения плана облучения;
- параметры пучка с указанием угла поворота деки лечебного стола и прибора-фиксатора головы;
- сдвиг от референтных меток к изоцентру;
- данные гистограммы доза-объём.

Система дозиметрических расчётов, применяемых в СДП, полностью основана на расчётах методом Монте-Карло. Для дозиметрических расчётов разрабатывают модель источника излучения, симулирующую потоки частиц реальной установки. Модель источника учитывает рассеянное нейтронное излучение и γ -излучение, появляющееся в результате торможения заряженных частиц и распада образующихся изотопов.

В таблице 2 перечислены СДП БНЗТ, разрабатываемые в настоящее время и используемые в различных центрах БНЗТ [1]. Четыре из указанных в таблице систем (SERA, NCTPlan, JCDS, THORplan), разработанных для БНЗТ на реакторах, применяют для лечения пациентов. Эти системы не имеют медицинской аккредитации, как и сами реакторы. Первой системой планирования БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов, одобренной Министерством

здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии, стала система, разработанная компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. (SHI) [45].

Таблица 2 – Системы дозиметрического планирования, используемые и разрабатываемые в различных центрах БНЗТ в мире

Система планирования	Разработчики	Транспортный код	Пользователи
NCTPlan	Harvard-MIT-CNEA	MCNP	MITR (MIT, США), RA-6 (CNEA, Аргентина)
SERA	INEEL/MSU	seraMC	KUR (Киото, Япония), FiR1 (Helsinki University Hospital, Финляндия), Studsvik (Швеция), Petten (Нидерланды)
JCDS	JAEA	MCNP/PHITS	JRR-4 (JAEA, Япония)
THORPlan	Tsing Hua University	MCNP	THOR (Синьчжу, Тайвань)
Tsukuba Plan	University of Tsukuba	PHITS	iBNCT (University of Tsukuba Hospital, Япония)
Dose Cure Engine	Sumitomo Heavy Industries	PHITS	Southern Tohoku BNCT Research Center (Япония), Kansai Medical BNCT Research Center (Япония)
NeuCure Dose Engine	RaySearch Laboratories в кооперации с Sumitomo Heavy Industries, Neutron Therapeutics и TAE Life Sciences	PHITS, JEANT4	Southern Tohoku BNCT Research Center (Япония), Kansai Medical BNCT Center (Япония), Helsinki University Hospital (Финляндия), Shonan Kamakura General Hospital (Япония)
DM-BTPS	Dawon Medax	seraMC	DM-BNCT, Dawon Medax (Сеул, Южная Корея)
NeuManta	Neuboron	COMPASS dose engine, PHITS, MCNP	Xiamen BNCT Center (Китай)

1.5 Рекомендации Международного агентства по атомной энергии

В 2023 г. вышла в свет книга Международного агентства по атомной энергии про достижения в нейтрон-захватной терапии [1]. В этой книге приведены рекомендации к терапевтическому пучку нейтронов для БНЗТ; они представлены в таблице 3.

Таблица 3. Эталонные коэффициенты качества пучка нейтронов

Компонент качества пучка	Значение
Поток эпитепловых нейтронов ^а	$\geq 5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$
Отношение теплового потока к эпитепловому	$\leq 0,05$
Направленность пучка ^б	$\geq 0,7$
Доза быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока	$\leq 7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$
Доза γ -излучения на единицу эпитеплового потока	$\leq 2 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$

^а Диапазон энергий от 0,5 эВ до 10 кэВ.

^б Для лечения меланомы с использованием более термализованных пучков можно применять гораздо меньшие значения (например, 0,3).

Эта книга писалась в течение 5 лет, начиная с 2017 г., большим коллективом соавторов, в том числе моим научным руководителем д.ф.-м.н. С.Ю. Таскаевым, на основе предыдущей книги МАГАТЭ о текущем статусе нейтрон-захватной терапии [46], изданной в 2001 г., с учетом достигнутого прогресса и в ожидании широкого клинического применения БНЗТ. При написании книги соавторы стремились обсуждать содержание и основные моменты в личных встречах, как правило совмещаемых с научными конференциями, в том числе в штаб-квартире МАГАТЭ в Вене.

По сравнению с рекомендациями 2001 г. в данной книге 2023 г. ослаблены требования на плотность потока эпитепловых нейтронов с $1 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ до

$5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ и на дозу быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока с $2 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$ до $7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$.

Такое ослабление требований (рекомендаций) обусловлено единственной целью – расширением списка ускорительных источников нейтронов, которые могут быть использованы для лечения методом БНЗТ.

Считается, что при плотности потока эпитепловых нейтронов $1 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ время терапии будет в районе 40 мин. Если плотность потока эпитепловых нейтронов будет $5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, то время терапии увеличится до 1 ч 20 мин. Такое время считается приемлемым. Но, если используемый источник нейтронов будет в 2 раза менее мощным, то и его можно использовать для лечения больных в случае необходимости, поскольку не представляется сложным удерживать пациента в неподвижном состоянии в течение 2 ч 40 мин, тем более, что требования на точность позиционирования пациента в БНЗТ кардинально слабее, чем в любых других видах лучевой терапии.

Что такое доза быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока величиной $7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$? Если умножить эту величину на плотность потока эпитепловых нейтронов ($1 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$) и на время терапии (40 мин), получим 1,68 Гр. Эту дозу быстрых нейтронов получит кожа пациента, которая расположена напротив выходного отверстия коллиматора СФП. Эта доза в 7 раз меньше толерантной дозы в 12,5 Гр, которую могут получить клетки здоровых органов. Заметим, что основную дозу здоровые органы получают от фотонов с энергией 2,223 МэВ, излучаемых при поглощении нейтронов водородом в реакции ${}^1\text{H}(n,\gamma){}^2\text{H}$, и эту дозу при заданном флюенсе нейтронов никак нельзя уменьшить – единственный путь увеличивать накопление бора в клетках опухоли и уменьшать флюенс нейтронов. Итак, если какой-нибудь источник нейтронов не будет удовлетворять этому требованию, то это не закрывает возможность его применения, например, для терапии опухолей с очень глубоким залеганием. В этом случае можно либо облучить область локализации опухоли с разных сторон, если это возможно, либо снизить время облучения.

Подобные рассуждения относятся и к дозе γ -излучения на единицу эпитеплового потока, которая еще меньше – 0,48 Гр, практически пренебрежимо мала на фоне толерантной дозы 12,5 Гр.

С учетом вышеизложенного в книге МАГАТЭ 2023 г. дано следующее пояснение к таблице 3: *“Для различных клинических случаев и различных соединений бора может потребоваться другой набор эталонных значений для пучка. Эталонные значения в таблице специально не предлагаются в качестве «требований» или «рекомендаций», которые должны быть выполнены поставщиком системы или учреждением”*.

Несмотря на то, что эти значения не предлагаются в качестве «требований» или «рекомендаций», но к их достижению необходимо стремиться при изготовлении источников нейтронов, поскольку от того, насколько будут ниже сопутствующие нежелательные дозы от быстрых нейтронов, от γ -излучения, настолько может быть лучше эффект от терапии для больного.

Авторы книги МАГАТЭ 2023 г. не смогли договориться о требованиях к терапевтическому пучку нейтронов, кроме как тех рекомендаций, что изложены в таблице 3, дав простор для поиска разумных решений.

Так, относительно легко можно выполнить требование на дозу быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока, сделав энергетический спектр нейтронов более мягким, но это, как будет показано ниже в разделе 3.9, приводит к меньшей глубине терапии.

Также относительно легко выполнить требование на направленность пучка, но это, как будет показано ниже в разделе 3.9, неизбежно приводит к увеличению требуемой мощности пучка протонов.

Мой научный руководитель предлагал соавторам книги исключить требование на направленность пучка из таблицы эталонных коэффициентов качества пучка нейтронов, но его предложение не было поддержано, в большей степени из-за того, что такое требование (рекомендация) содержалось в

предыдущей книге МАГАТЭ 2001 г., поскольку в то время единственными источниками нейтронов для экспериментов в области БНЗТ были ядерные реакторы, и естественным образом получаемая направленность пучка нейтронов считалась одной из характеристик. Единственное, на что согласились при написании книги, так это дать сноску к этому параметру: указать, что можно применять гораздо меньшие значения, например, 0,3.

Отметим, что при проведении расчетов параметр направленности пучка определялся только в самом начале проведения исследований, обычно составлял величину 0,65 – 0,67, что несколько меньше рекомендованного значения 0,7, и далее не рассчитывался, поскольку непонятна его значимость. Про значимость этого параметра отдельное внимание будет уделено далее в разделе 3.9.

Глава 2. Код статистического моделирования переноса излучения NMC

В Главе 2 приведено описание используемого кода статистического моделирования переноса излучения, добавленных источников излучения, добавленного переноса γ -излучения, добавленного блока обработки рассеяния тепловых нейтронов, добавленного функционала расчёта дозы, а также результаты расчёта пространственного распределения компонент дозы ионизирующего излучения в модифицированном фантоме головы Снайдера для моноэнергетического однонаправленного пучка нейтронов и сравнение полученных результатов с результатами расчёта кодом MCNP.

2.1 Описание кода NMC

Код NMC (Neutral particles Monte-Carlo code) [4] разработан в Институте проблем безопасного развития атомной энергетики РАН (ИБРАЭ РАН) и предназначен для решения задач переноса нейтральных и заряженных частиц в среде. Код написан на языке программирования C++ с использованием объектно-ориентированного программирования, что упрощает его модификацию и внесение новой функциональности. Помимо этого, в коде применяется пользовательский интерфейс на скриптовом языке программирования высокого уровня, что облегчает его использование.

На момент начала работы в коде реализована возможность моделирования переноса нейтронов с энергией до 20 МэВ с использованием группового подхода и формированием групповых констант на основе оцененных нейтронных данных.

Для адаптации кода к решению задач БНЗТ проведены следующие модификации:

- реализация возможности моделирования переноса γ -квантов,
- реализация использования непрерывных энергетических зависимостей сечений взаимодействия частиц с веществом в качестве расчётных данных,
- реализация полуаналитической модели источника нейтронов в виде программного модуля в составе NMC,
- обработка рассеяния тепловых нейтронов,
- реализация необходимых для расчёта дозы функционалов.

Структура кода описана в работе [47].

В коде предусмотрена возможность моделирования геометрии практически любой сложности с помощью плоскостей и поверхностей второго порядка.

Константное обеспечение кода готовилось с помощью программы NJOY99 [48] и собственного кода для его пакетного запуска. Данные подготовлены с использованием библиотеки оцененных данных ENDF-VII.0 [49].

2.2 Моделирование переноса фотонов в коде NMC

Применительно к БНЗТ код NMC доработан для моделирования переноса фотонов: архитектура кода модифицирована для поддержки более одного типа частиц, а также реализована физика образования фотонов в нейтронных реакциях и их переноса.

Для розыгрыша образующихся в нейтронных реакциях фотонов использована стандартная схема, когда энергоугловое распределение образующихся фотонов не коррелировано с нейтронными реакциями. В такой

схеме розыгрыш новых фотонов производится в точке, где происходит нейтронная реакция, однако реакция образования фотонов выбирается независимо от нейтронной. Более того, параметры разыгранных фотонов также не коррелируют между собой. Эта схема наиболее проста и в то же время позволяет снизить дисперсию получаемых функционалов. Сначала разыгрывается количество фотонов, среднее число которых равно $w \cdot \sigma_{ph} / \sigma_t$, где w – статистический вес нейтрона, σ_{ph} – полное сечение образования фотонов и σ_t – полное сечение взаимодействия нейтронов для разыгранного ранее изотопа. Далее для каждого нового фотона пропорционально сечению разыгрывается реакция его образования (не обязательно связанная с нейтронными реакциями), из энергоуглового распределения которой определяются оставшиеся параметры.

Перенос фотонов в целом аналогичен переносу нейтронов, поскольку эти частицы нейтральны, даже несмотря на то, что фотоны взаимодействуют с атомами, а не с ядрами, как нейтроны. С помощью расчёта кодом NMC тестовой задачи БНЗТ [38] установлено, что для расчёта задач БНЗТ достаточно учитывать три эффекта: фотоэлектрический эффект (без образования и переноса электронов), комптоновское рассеяние и образование электрон-позитронных пар, которые и были реализованы в коде.

2.3 Расчёт тестовой задачи с фантомом Снейдера

Для верификации реализованных в коде моделей транспорта нейтронов и фотонов, а также функционалов для расчёта дозы, проведен расчёт задачи, предлагаемой для сравнения различных расчётных кодов в БНЗТ [38].

В статье [38] приведены результаты расчёта четырёх компонент дозы в БНЗТ (дозы быстрых нейтронов, дозы тепловых нейтронов, борной дозы и дозы от индуцированных фотонов) от дискового, моноэнергетического и однонаправленного источника нейтронов диаметром 10 см и интенсивностью 10^{10} н/(см² с), кодом MCNP(4b) в аналитическом и воксельном представлении фантома Снейдера.

Фантом Снейдера представляет собой модель головы человека, состоящую из трёх вложенных эллипсоидов, разделяющих голову на кожу, череп и мозг, с химическим составом, приближенным к составу реальных тканей. Ниже приведены уравнения, описывающие эти эллипсоиды.

Граница между мозгом и черепом

$$\left(\frac{x}{6}\right)^2 + \left(\frac{y}{9}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{6,5}\right)^2 = 1. \quad (2)$$

Граница между черепом и кожей

$$\left(\frac{x}{6,8}\right)^2 + \left(\frac{y}{9,8}\right)^2 + \left(\frac{z}{8,3}\right)^2 = 1. \quad (3)$$

Граница между кожей и воздухом

$$\left(\frac{x}{7,3}\right)^2 + \left(\frac{y}{10,3}\right)^2 + \left(\frac{z}{8,8}\right)^2 = 1. \quad (4)$$

Аналитическая модель фантома Снейдера с обозначенной расчётной сеткой приведена на рисунке 11. Размер ячейки расчётной сетки 1,6 см × 1,6 см × 0,4 см.

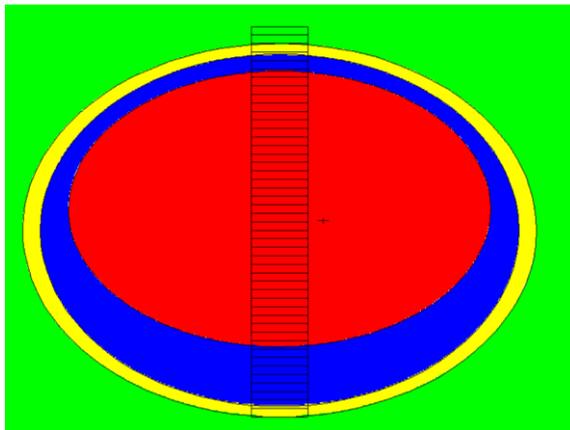


Рисунок 11 – Аналитическая модель фантома Снейдера

Для расчёта мощности дозы, или кермы, в коде NMC реализован следующий функционал: $P = \int f(E)K(E)dE$, где P – мощность дозы, $f(E)$ – плотность потока частиц, $K(E)$ – коэффициент кермы. Значения коэффициентов кермы для расчёта

борной дозы, дозы быстрых и тепловых нейтронов, фотонной дозы приведены в статье [38]. Результаты расчёта четырех компонент дозы кодом NMC в сравнении с данными статьи [38] приведены на рисунке 12.

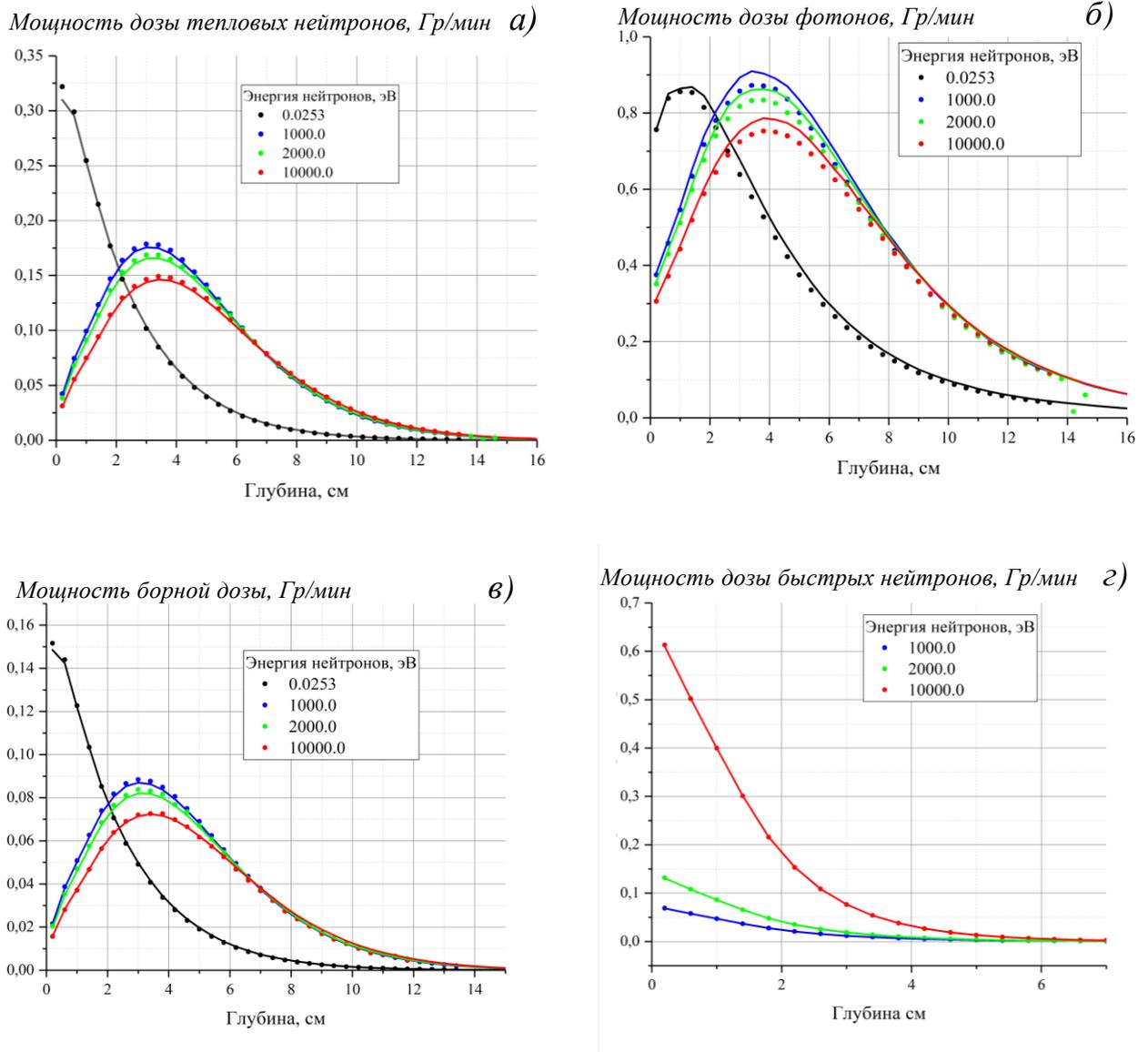


Рисунок 12 – а) Мощность дозы тепловых нейтронов; б) мощность дозы фотонов; в) мощность борной дозы на 1 ppm бора; г) мощность дозы быстрых нейтронов. Сплошная линия – из статьи [38], точки – расчётные значения

Относительное отклонение результатов расчета кода NMC от результатов статьи [38] представлено в таблице 4 и таблице 5.

Таблица 4 – Относительное отклонение результатов расчёта кода NMC от эталонных данных

Энергия пучка нейтронов, эВ	Относительное отклонение (среднее значение), %			
	Доза тепловых нейтронов	Доза быстрых нейтронов	Борная доза	Фотонная доза
0,0253	2,9	-	2,8	5
1000	1,4	0,4	1	3,9
2000	1,4	0,5	1,5	3,6
10000	1,5	0,4	1,7	3,8

Таблица 5 – Относительное отклонение интегральных доз, посчитанных кодом NMC, от эталонных данных

Энергия пучка нейтронов, эВ	Относительное отклонение интегральных доз, %			
	Доза тепловых нейтронов	Доза быстрых нейтронов	Борная доза	Фотонная доза
0,0253	0,4	-	0,5	4
1000	1,4	0,2	1,3	3,9
2000	1,4	0,3	1	3,7
10000	1,5	0,04	0,7	4

Максимальное среднее отклонение результатов расчётов кода NMC от эталонных данных составило 5 % для фотонной дозы. Максимальное отклонение интегральной дозы составило 4 %.

2.4 Определение оптимальной энергии нейтронов

Для определения оптимального для терапии диапазона энергий нейтронов проведено численное моделирование распределения мощности доз в здоровой ткани и опухоли по глубине в модифицированном фантоме головы Снайдера для моноэнергетических однонаправленных пучков нейтронов диаметром 10 см с энергиями 0,025, 0,1, 1, 10, 100, 1000, 3000, 10000, 30000, 100000 эВ.

Результаты моделирования для нейтронного потока 10^{10} частиц/см²с представлены на рисунках 13 и 14. Доза в здоровой ткани рассчитана для концентрации бора 15 ppm, доза в опухоли — для концентрации бора 52,5 ppm.

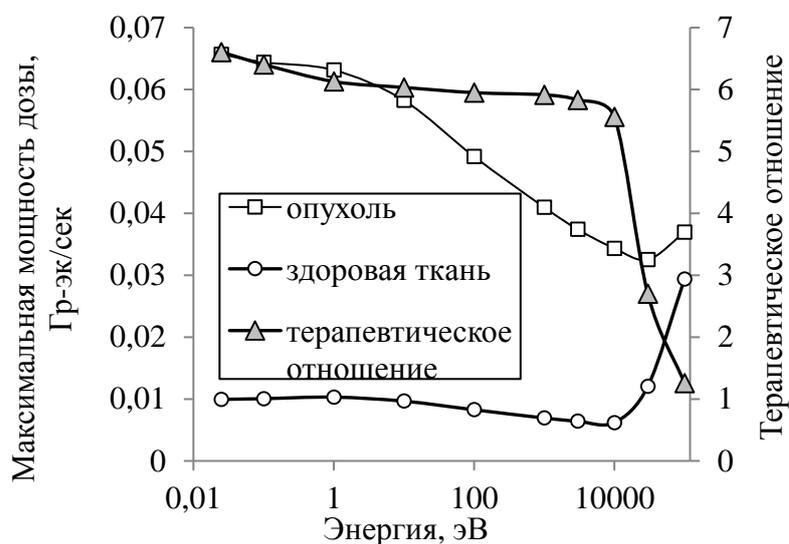


Рисунок 13 – Зависимость максимальной мощности дозы в здоровой ткани и в опухоли и терапевтического отношения от энергии пучка нейтронов

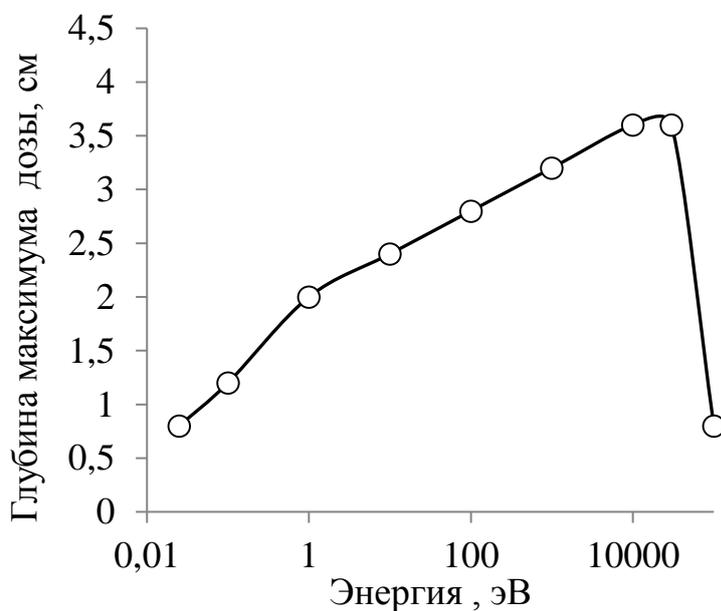


Рисунок 14 – Зависимость глубины максимума дозы в опухоли от энергии пучка нейтронов

При энергии нейтронов 0,025 и 0,1 эВ мы наблюдаем высокие значения мощности дозы в опухоли и терапевтического отношения, но на небольшой глубине. С увеличением глубины эти значения уменьшаются.

В диапазоне от 1 эВ до 10 кэВ глубина максимума дозы увеличивается от 2 см до 3,2 см, а терапевтическое отношение уменьшается от 6 до 5,5. Эти энергии нейтронов подходят для терапии.

При дальнейшем увеличении энергии нейтронов образуется высокая доза на поверхности в здоровой ткани и резко падает терапевтическое отношение (до 2,7).

Таким образом, оптимальными для терапии являются пучки нейтронов с энергией от 1 эВ до 10 кэВ.

2.5 Источник излучения

Источником излучения нейтронов и γ -квантов является литиевая мишень, в которой нейтроны генерируются в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, 478 кэВ γ -кванты генерируются в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,p'\gamma){}^7\text{Li}$.

В модифицированном коде NMC реализована следующая модель представления источника излучения:

- 478 кэВ γ -кванты моделируются точечным изотропным источником. Сечение этой реакции и выход фотонов берутся из экспериментальной работы [50];
- выход нейтронов из литиевой мишени, энергетический спектр и угловое распределение рассчитано аналитически по методике, описанной в [51].

2.6 Расчёт выхода нейтронов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$

Существуют определенные трудности при расчёте выхода нейтронов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Сложность расчёта связана с выбором сечений: табулированные сечения подходят для энергий выше 1,9 МэВ, но значения, получаемые с помощью якобианов, используемых для расчёта выхода вблизи

порога реакции, не соответствуют экспериментальным данным; при использовании аналитических форм дифференциальных сечений вблизи порога таких сложностей не возникает, но неверные значения выхода получаются для высоких энергий.

Для расчёта выхода нейтронов использовался метод [51], с помощью которого удастся эти трудности обойти.

Для иллюстрации метода рассмотрим моноэнергетический пучок протонов с энергией 1,95 МэВ, падающий на толстую литиевую мишень. Толщина мишени достаточна для замедления нейтронов до энергии порога реакции. Рисунок 15 иллюстрирует кинематическое соотношение между θ – полярным углом испускания нейтронов в лабораторной системе координат, E_n – энергией нейтронов в лабораторной системе и E_p – энергией протонов в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ в лабораторной системе.

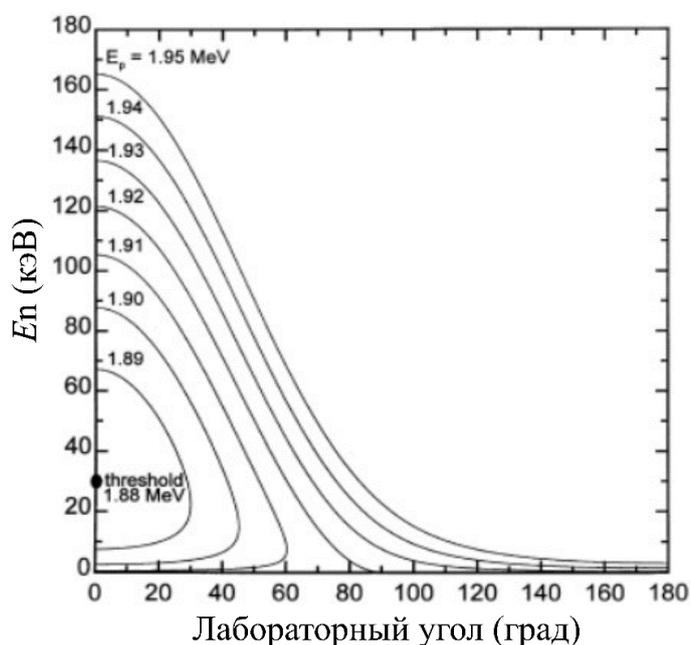


Рисунок 15 – Контуры энергии протонов для толстой литиевой мишени

На рисунке линии построены для энергий протонов от E_{p0} до энергии порога реакции. Как только пучок протонов попадает на толстую литиевую мишень, угол и энергия испускаемого нейтрона будут определяться по самому верхнему контуру. С уменьшением энергии протонов энергия и угол нейтронов будут определяться

контурами соответствующей энергии. При энергии порога реакции нейтроны с энергией 29,7 кэВ испускаются только вперед, по оси пучка.

Энергия нейтрона при пороге реакции определяется выражением

$$E_n(E_{th}) = m_p m_n E_{th} / (m_{Be} + m_n)^2, \quad (5)$$

где m_p , m_n , m_{Be} – атомные массы протона, нейтрона и ${}^7\text{Be}$, соответственно.

Заметим, что для энергии протонов ниже 1,92 МэВ нейтронный выход удваивается и мы получаем две энергии нейтронов для каждого угла испускания, причем все нейтроны летят вперед ($\theta < 90^\circ$).

Дифференциальный выход нейтронов рассчитывался по формуле

$$\frac{d^2 Y}{d\Omega dE_n}(\theta, E_n) = \frac{f_{\gamma Li} N_0}{e A_{eff}} \frac{\frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega} \frac{d\Omega'}{d\Omega} \frac{dE_p}{dE_n}}{\frac{1}{\rho} \frac{dE_p}{dx}}. \quad (6)$$

Энергетический спектр дается выражением

$$\frac{dY}{dE_n}(E_n) = 2\pi \int_0^{\theta_{\max}(E_{p0})} \frac{d^2 Y}{d\Omega dE_n}(\theta, E_n) \sin\theta d\theta. \quad (7)$$

Угловое распределение определяется как

$$\frac{dY}{d\Omega}(\theta) = \int_{E_{n\min}}^{E_{n\max}(E_{p0})} \frac{d^2 Y}{d\Omega dE_n}(\theta, E_n) dE_n. \quad (8)$$

Расчёт произведения $\frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega'} \frac{d\Omega'}{d\Omega} \frac{dE_p}{dE_n}$ для $E_p > 1,9$ МэВ проводился с помощью

разложения полинома Лежандра по формулам

$$\frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega'}(\theta') = \frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega'}(0) \sum_{i=0}^3 A_i \left(\frac{E_p}{p} \right) P_i(\cos\theta'), \quad (9)$$

$$\frac{d\Omega'}{d\Omega} \frac{dE_p}{dE_n} = \frac{\pm(m_{Be} + m_n)^2 (\cos\theta \pm \zeta) \gamma E_p}{m_p m_n E_p \zeta (\cos\theta \pm \zeta) \pm m_{Be} (m_{Be} + m_n - m_p) E_{th}}, \quad (10)$$

для $E_p < 1,9$ МэВ использовались формулы

$$\frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega'} \frac{d\Omega'}{d\Omega} \frac{dE_p}{dE_n} = \frac{\pm AC_0(m_{Be} + m_n)^2 (\cos\theta \pm \zeta) \sqrt{m_p m_n / m_{Be} (m_{Be} + m_n - m_p)}}{(1+x)^2 \left[m_p m_n E_p \zeta (\cos\theta \pm \zeta) \pm m_{Be} (m_{Be} + m_n - m_p) E_{th} \right]}, \quad (11)$$

$$\gamma = \sqrt{\frac{m_p m_n}{m_{Be} (m_{Be} + m_n - m_p)} \left(\frac{E_p}{E_p - E_{th}} \right)} \quad (12)$$

$$\zeta = 1/\gamma^2 - \sin^2\theta, \quad (13)$$

$$x = C_0 \sqrt{1 - E_{th}/E_p}. \quad (14)$$

Для согласования теоретических и интерполированных сечений подобраны константы $A = 164,913$ мб МэВ/ср и $C = 6$.

Использовался следующий алгоритм расчёта:

1) расчётная сетка для выхода: угол (0:1:180), энергия (0:1:800) кэВ;

2) определяется E_p для каждой точки сетки по формуле

$$E_p = E_p' \cdot A \cdot \frac{(\beta^2 + 1 + 2 \cdot \beta \cdot \mu)}{(1 + A)^2} - E_n; \quad (15)$$

3) определение угла испускания нейтронов в системе центра масс

для $E_p > E_p'$ (1,92 МэВ) :

$$\theta'_1 = \theta + \sin^{-1}(\gamma \sin \theta), \quad (16)$$

$$\theta'_1 = \theta + \sin^{-1}(\gamma \sin \theta),$$

для $E_p < E_p'$:

$$\theta'_2 = \pi + \theta - \sin^{-1}(\gamma \sin \theta),$$

$$E_{eq} = (1 + \gamma^2) E_n'; \quad \theta'_1 = \theta'_2 = \theta + 90^\circ,$$

$$E_n' = \frac{m_{Be} (m_{Be} + m_n - m_p) (E_p - E_{th})}{(m_{Be} + m_n)^2},$$

$$E_n \geq E_{eq} : \theta'_1,$$

$$E_n < E_{eq} : \theta'_2;$$

4) расчёт $\frac{d\mathcal{G}_{pn}}{d\Omega'} \frac{d\Omega'}{d\Omega} \frac{dE_p}{dE_n}$.

По результатам расчёта сформирован файл с данными выхода нейтронов.

Структура файла:

Строка 1 – количество угловых бинов;

Строка 2 – количество бинов по энергии;

Строки 3 – 803 – энергии протонов (эВ);

Строка 804 – косинусы углов;

Строка 805 – энергии нейтронов (эВ);

Строки 806 – 1606 – выход нейтронов по углам и энергиям (в столбцах углы, в строках энергии) в единицах нейтрон/(стерадиан·эВ).

По таблице составлены функции распределения и проведен розыгрыш энергии и угла испускания нейтрона. В коде NMC реализован источник нейтронов, воспроизводящий полученное в аналитической форме распределение. На рисунках 16-19 приведены энергоугловые распределения, полученные в аналитической форме, и результат их воспроизведения нейтронным источником.

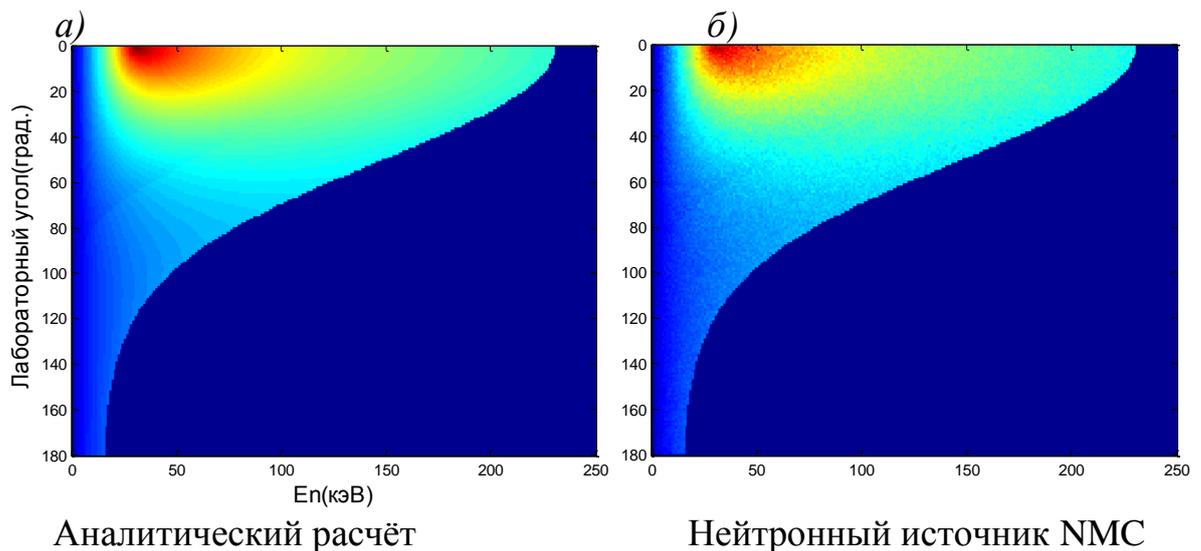


Рисунок 16 – Результат расчёта дифференциального выхода нейтронов при энергии протонов 2 МэВ: а) аналитический расчёт; б) расчёт кодом NMC

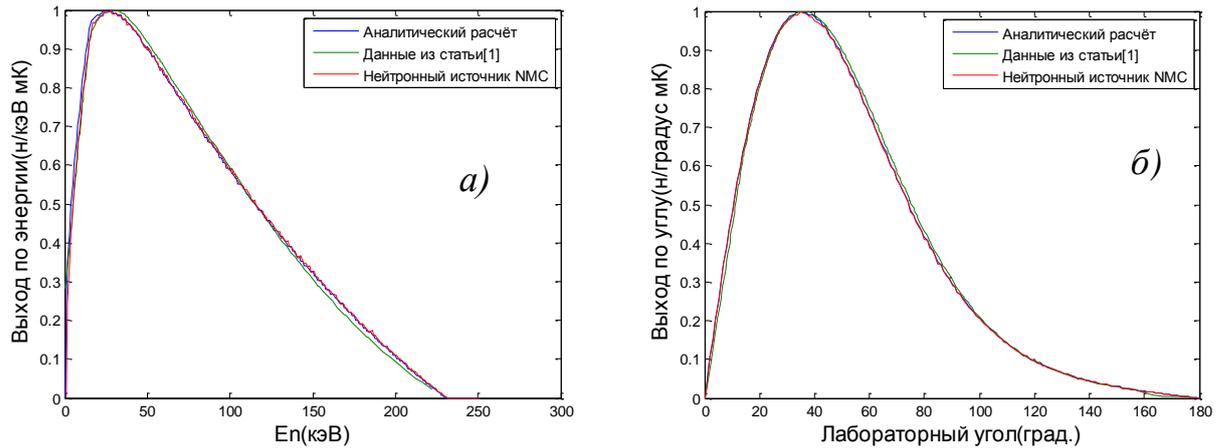


Рисунок 17 – Сравнение между литературными данными, результаты расчёта реализованной аналитической модели, результаты, полученные кодом NMC для энергии протонов 2 МэВ: а) Энергетический спектр; б) угловое распределение нейтронов

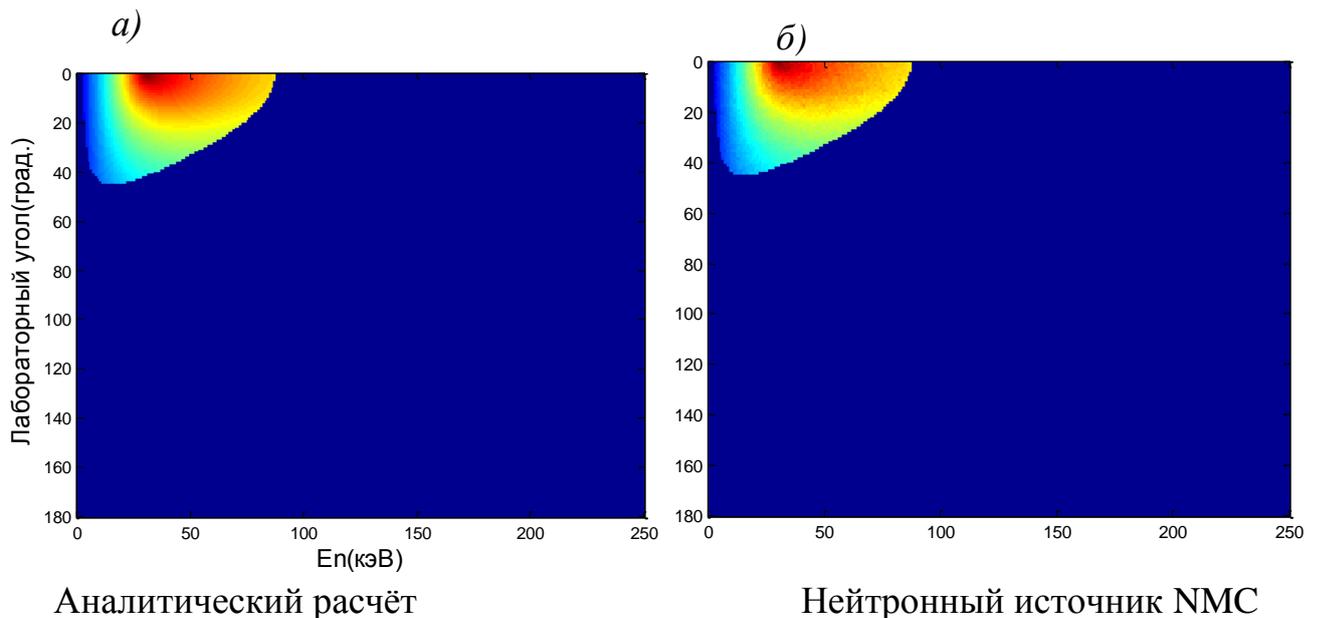


Рисунок 18 – Результат расчёта дифференциального выхода нейтронов для энергии протонов 1,9 МэВ: а) аналитический расчёт; б) расчёт кодом NMC

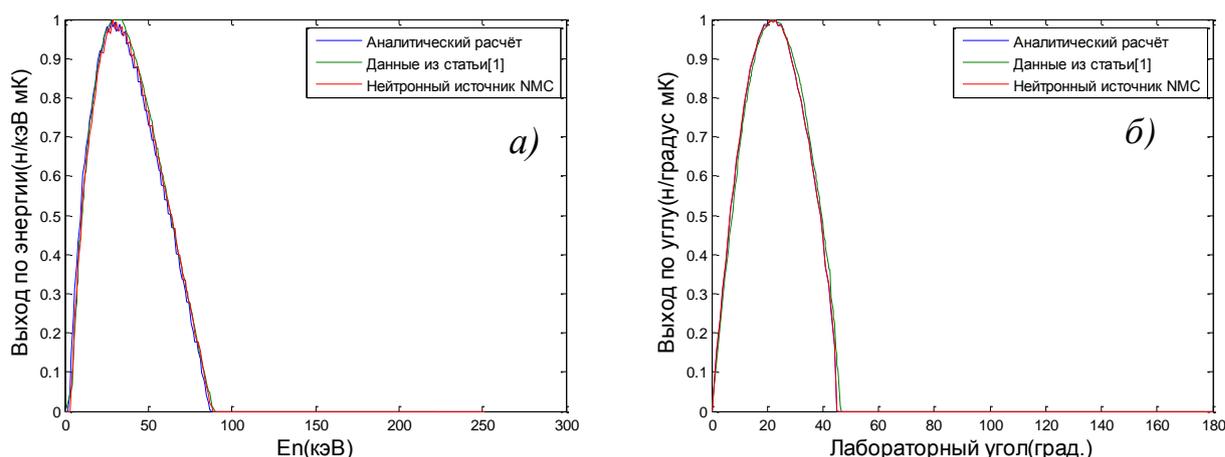


Рисунок 19 – Сравнение между литературными данными, результаты расчёта реализованной аналитической модели, результаты, полученные кодом NMC для энергии протонов 1,9 МэВ: а) энергетический спектр; б) угловое распределение нейтронов

В таблице 6 приведены численные данные для полного выхода нейтронов, средней энергии и угла, полученные в результате расчёта, и данные из [51, 52]. Видно, что результаты расчёта хорошо согласуются с результатами расчёта кодом MCNP, приведенными в статье [38].

Таблица 6 – Литературные и расчётные данные

E_p , МэВ	Полный выход, (н/мКл) 10^{10}			Средняя энергия нейтронов (кэВ)		Средний угол (град.)	
	расчёт	табл.	отклонение(%)	расчёт	табл.	расчёт	табл.
1,883 ^[52]	0,103	0,0847	19,5	30,9	нет данных	8,44	нет данных
1,884 ^[52]	0,163	0,146	11	31,3	нет данных	10	нет данных
1,885 ^[52]	0,223	0,215	3,7	31,7	нет данных	11,2	нет данных
1,886 ^[52]	0,292	0,291	0,3	32,1	нет данных	12,5	нет данных

Продолжение таблицы 6

1,89 ^[51]	0,587	0,634	7,7	33,88	34	16,15	16,5
1,9 ^[51]	1,42	1,49	4,8	38,14	38,3	22,71	23
1,92 ^[51]	3,22	3,35	3,96	46,4	46,5	31,72	31,9
1,95 ^[51]	6,11	6,21	1,62	58,07	58,1	41,36	41
1,97 ^[51]	8,11	8,12	0,12	65,55	65	45,98	45,6
2 ^[51]	11	11	0	76,26	75,1	51,29	51,1
2,1 ^[51]	21,7	21	3,3	109,9	108,4	63,2	63
2,2 ^[51]	38	36,2	5,0	163,7	158,9	68,5	68,7

2.7 Выводы

В код статистического моделирования переноса нейтронов NMC добавлен источник нейтронов на основе реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, источник фотонов в нейтронных реакциях, перенос γ -излучения, блок для обработки рассеяния тепловых нейтронов и функционал для расчёта дозы.

С использованием модернизированного кода рассчитано пространственное распределение всех четырех компонент доз, рассматриваемых в БНЗТ, в модифицированном фантоме головы Снайдера для моноэнергетического однонаправленного пучка нейтронов с десятью значениями энергии от 0,025 эВ до 100 кэВ. Показано, что результаты расчёта хорошо согласуются с результатами расчёта кодом MCNP, приведенными в статье [38].

Глава 3. Оптимизация системы формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии

В Главе 3 представлены результаты выбора и оптимизации системы формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии, результаты верификации расчётов численного моделирования и приведено описание системы формирования пучка нейтронов, разработанной для клинических испытаний бор-нейтронозахватной терапии в Российской Федерации.

3.1 Выбор материала замедлителя

Для замедлителя используют материалы, имеющие резонансы в сечении рассеяния в области энергии, превышающей эпитепловой диапазон, такие как Mg, Ca, Al, F. Принято считать, что оптимальный замедлитель следует делать из материала с наибольшей концентрацией фтора из-за высокого сечения неупругого рассеяния нейтронов в области энергий ниже 1 МэВ (рисунок 3), что обеспечивает быстрое торможение нейтронов до энергий порядка 100 кэВ. Обычно замедлитель изготавливают из MgF_2 , AlF_3 , CaF_2 , также применяют такие материалы, как Flualtal (30% Al, 69% AlF_3 , и 1 % LiF) [53] и Teflon (фторопласт).

В таблице 7 приведены данные о плотности этих и других фторидов и концентрации ядер фтора в них. Видно, что концентрация фтора во фторидах магния, алюминия и лития максимальна и практически одинакова. Концентрация фтора во фториде кальция и фторопласте заметно меньше, и потому эти материалы

не стоит использовать в замедлителе. Из оставшихся фторидов фторид лития рассматривают только в качестве тонкого фильтра на выходе СФП для поглощения тепловых нейтронов в результате реакции ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ (сечение поглощения теплового нейтрона 940 б). Таким образом, обычно в качестве замедлителя рассматривают фторид алюминия или фторид магния.

Таблица 7 – Плотность фторидов и фтора в них

Материал	Плотность, г/см ³	Концентрация ядер фтора, 10 ²² см ⁻³
Фторид магния MgF ₂	3,177	6,14
Фторид алюминия AlF ₃	2,88	6,19
Фторид лития LiF	2,639	6,13
Фторид кальция CaF ₂	3,18	4,90
Фторопласт C ₂ F ₄	2,2	5,29

Рассмотрим в деталях процесс упругого рассеяния нейтронов на ядрах магния и алюминия. Поскольку массовые числа ядер магния и алюминия близки, то близки и значения средних логарифмических потерь энергии

$$\xi = 1 + \frac{(A-1)^2}{2A} \cdot \ln\left(\frac{A-1}{A+1}\right);$$

(A – массовое число ядра-мишени), они равны 0,08 для

магния и 0,072 для алюминия. Скорость замедления нейтронов на этих ядрах во фторидах пропорциональна плотности ядер n , сечению рассеяния σ и величине средней логарифмической потери энергии ξ – она приведена на рисунке 20.

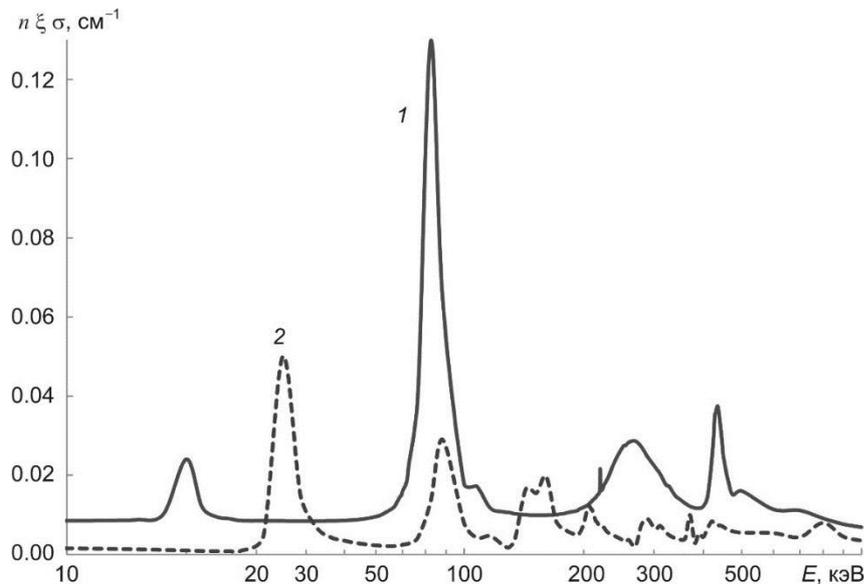


Рисунок 20 – Зависимость скорости замедления нейтронов на магнии (1) и алюминии (2) от энергии нейтронов

Видно, что практически во всем диапазоне энергий, за исключением областей в районе 25 и 150 кэВ, замедление нейтронов на магнии эффективнее, чем на алюминии. Привлекательность алюминия заключается в его прозрачности для нейтронов с энергией ниже 20 кэВ.

Были рассмотрены три варианта СФП с замедлителем диаметром $d = 20$ см и высотой $h = 20$ см, изготовленных из: фторида магния, фторида алюминия и их комбинации; ближе к мишени расположен цилиндр фторида магния высотой 12 см, а под ним — цилиндр фторида алюминия высотой 8 см. Схема СФП представлена на рисунке 21. Помимо замедлителя, модель СФП состоит из свинцового отражателя диаметром $D = 60$ см и высотой $h + H = 50$ см. Отражатель окружен поглотителем из полиэтилена с добавкой 7,5 % природного лития толщиной 5 см. Модифицированный фантом Снайдера находится на расстоянии 5 см от СФП. Расчёты проведены для энергии протонов 2,3 МэВ и тока 10 мА. Диаметр пучка протонов равен 100 мм. Нейтроногенерирующая мишень в расчётах представлялась как набор дисков диаметром 100 мм из лития (100 мкм), тантала (0,4 мм), воды (2 мм), тантала (0,4 мм) и меди (3 мм). Концентрацию бора-10 в здоровых тканях принимали равной 15 ppm, в опухоли – 52,5 ppm.

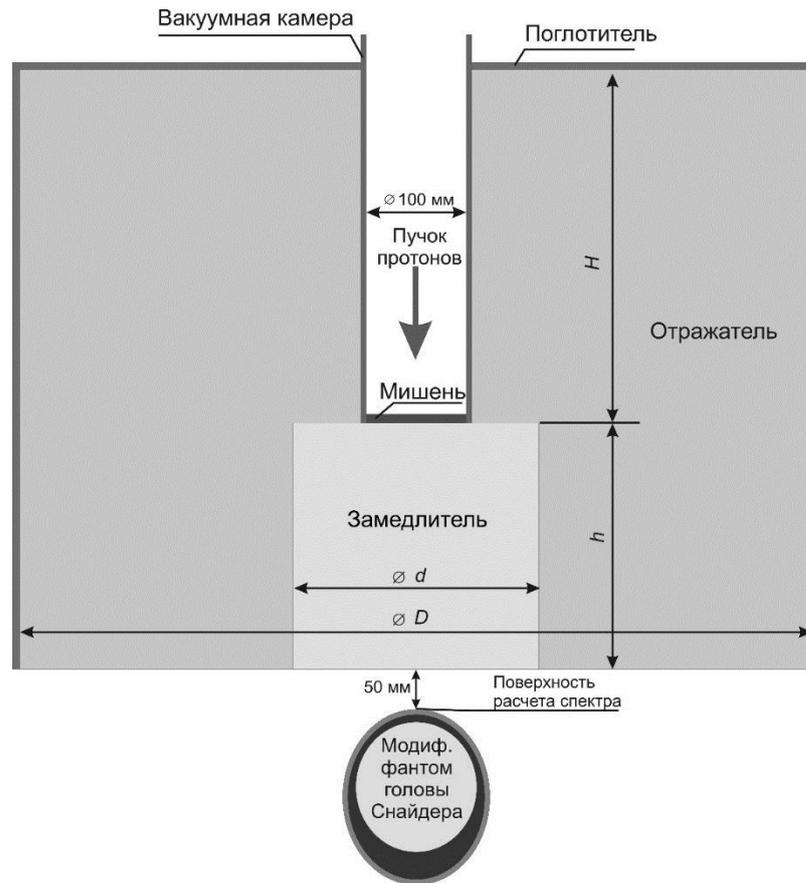


Рисунок 21 – Модель системы формирования пучка и расположение модифицированного фантома головы Снайдера

Результаты расчётов представлены в таблице 8 (здесь граница диапазонов эпитепловых и быстрых нейтронов сдвинута с 10 на 30 кэВ – верхнюю границу спектра оптимальных нейтронов для БНЗТ). Результаты расчётов показали, что замедлитель из фторида магния по сравнению с замедлителем из фторида алюминия обеспечивает более мягкий спектр, в 1,37 раз меньший поток быстрых нейтронов, в 1,3 раза лучшее терапевтическое отношение, но в 1,12 раза меньший поток эпитепловых нейтронов и, соответственно, меньшую мощность дозы в опухоли. Комбинация фторидов в СФП позволяет фактически свести преимущества каждого из них в одной схеме: плотность потока эпитепловых нейтронов почти такая же большая (всего на 3% меньше), как в случае применения фторида алюминия, зато поток быстрых нейтронов мал, как в случае применения только фторида магния. Таким образом, оптимально замедлитель сделать

составным: из фторида магния ближе к мишени, а ближе к выходу – из фторида алюминия.

Таблица 8 – Результаты расчёта вариантов СФП при 2,3-МэВ и 10-мА протонном пучке

Параметр	Материал замедлителя			
	MgF ₂	AlF ₃	MgF ₂ + AlF ₃	MgF ₂ + AlF ₃ Отражатель с графитом
Плотность потока эпитепловых нейтронов, 10 ⁸ см ⁻² с ⁻¹	8,04	9,02	8,76	10,2
Плотность потока быстрых нейтронов, 10 ⁸ см ⁻² с ⁻¹	1,49	2,04	1,49	0,61
Плотность потока тепловых нейтронов, 10 ⁸ см ⁻² с ⁻¹	0,22	0,21	0,21	1,96
Средняя энергия нейтронов, кэВ	17	19	18	7
Плотность потока γ-квантов, 10 ⁸ см ⁻² с ⁻¹	0,37	0,51	0,42	0,62
Средняя энергия γ-квантов, кэВ	312	300	314	385
Мощность дозы в опухоли, Гр экв./мин	1,68	1,83	1,76	2,14
Терапевтическое отношение	2,8	2,17	2,54	4,1

В 2017 году ИЯФ СО РАН приобрел у АО «Научно-исследовательский и технологический институт оптического материаловедения Всероссийского научного центра «Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова» все имеющиеся у них заготовки из фтористого магния в виде пластин толщиной от 6 до 11 мм размером до 200 мм, зачастую разбитых, для комплектации составного куба размером 200 × 200 × 200 мм общим весом 25 кг с целью изготовления системы формирования пучка нейтронов для установки в ИЯФ СО РАН.

Для изготовления системы формирования пучка нейтронов для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у АО «НИТИОМ ВНЦ «ГОИ им. С.И. Вавилова» не

осталось заготовок фтористого магния, поэтому были предприняты усилия для нахождения производителей этого материала.

21.02.2022 г. договорились с компанией Ohyo Koken Kogyo Co., Ltd. (Oaza-Shingo, Higashimatsuyama city, Saitama, Япония) о том, что они изготовят и отправят нам несколько дисков кристаллов фторида магния диаметром 200 мм толщиной 100 мм (1 шт.), 50 мм (1 шт.), 20 мм (3 шт.) и 10 мм (1 шт.). Но через несколько дней производитель уже не отвечал на последующие запросы. Стоит отметить, что стоимость кристаллов фторида магния значительна.

Затем после переговоров с ООО «Электростекло» (Москва) о необходимости восстановления производства кристаллов фторида магния заключили договор на изготовление и поставку 120 кубиков кристалла фторида магния размером $50 \times 40 \times 40$ мм для изготовления замедлителя. Используя полученные кубики кристаллов фторида магния и другие закупленные материалы собрали систему формирования пучка нейтронов для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и отправили в Москву, где она была установлена.

Стоит отметить, что помимо компании Ohyo Koken Kogyo Co. и ООО «Электростекло» производство кристаллов фторида магния недавно налажено ещё в двух китайских компаниях: Beijing Scitlion и Desioptoe. Нами в сентябре 2025 г. проведено облучение образцов кристаллов фторида магния размером $50 \times 40 \times 40$ мм обоих китайских производителей и ООО «Электростекло» и установлено, что все образцы чистые для их использования. Единственная их активация, во всех образцах одинаковая, обусловлена наработкой изотопа ^{27}Mg с периодом полураспада 9,45 мин в реакции $^{26}\text{Mg}(n,\gamma)^{27}\text{Mg}$. Появление еще двух производителей не привело к понижению стоимости кристаллов фторида магния.

На настоящий момент нам не удалось найти кристаллы фторида алюминия в достаточном объёме для изготовления составного замедлителя. Поэтому далее в диссертации речь пойдет о замедлителе из фторида магния.

3.2 Выбор материала отражателя

Нейтроны, генерируемые вперед, обладают значительно большей энергией, чем те, которые вылетают назад. Поэтому предложено в передней полусфере в качестве материала отражателя использовать графит, в котором отражение нейтронов сопровождается их замедлением ($\xi = 0,158$), а в задней – свинец, в котором отражение нейтронов происходит практически без замедления ($\xi = 0,001$). Результаты расчётов для СФП с графитовым отражателем представлены в таблице 8. Видно, что с применением графита в отражателе спектр нейтронов стал мягче, увеличилась плотность потока эпитепловых нейтронов и, как следствие, увеличилась мощность дозы в опухоли и терапевтическое отношение. На рисунке 22 представлено глубинное распределение мощности дозы в опухоли и в здоровой ткани.

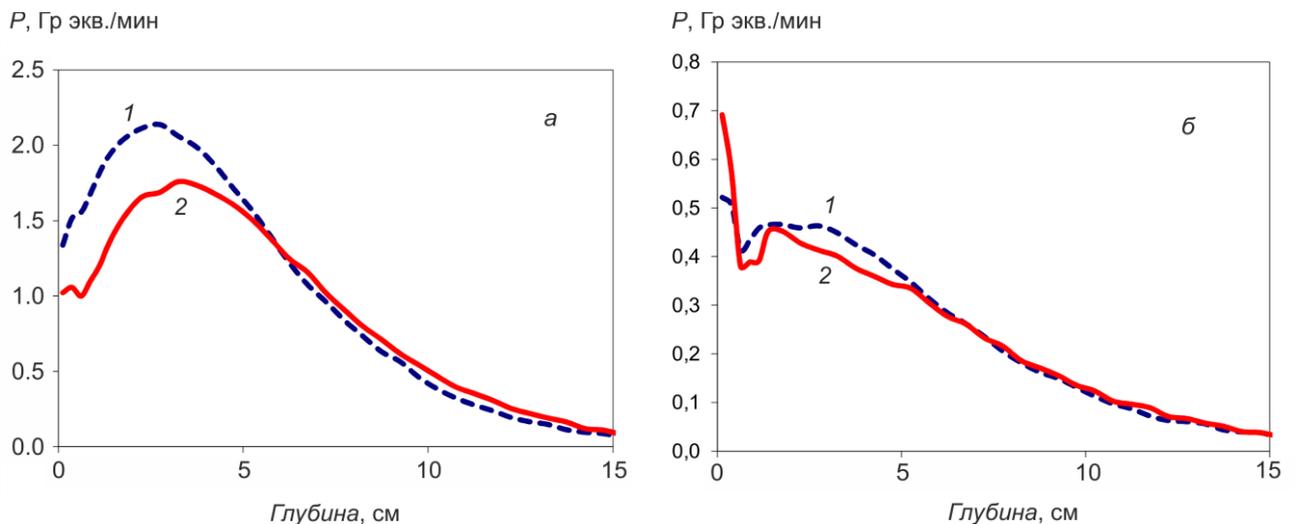


Рисунок 22 – Глубинное распределение мощности дозы при использовании графитового (1) и свинцового (2) отражателя в передней полусфере: а) мощность дозы в опухоли; б) мощность дозы в здоровой ткани

Видно, что графитовый отражатель в передней полусфере обеспечивает большую дозу в опухоли с глубиной залегания до 6 см. При большей глубине залегания бóльшая доза получается при использовании свинцового отражателя.

3.3 Выбор оптимальной энергии протонного пучка и высоты замедлителя

Для выявления оптимального диапазона энергий протонного пучка для генерации нейтронов проведён расчёт спектра нейтронов, доз в здоровой ткани, опухоли и терапевтического отношения при высоте замедлителя от 15 до 30 и радиусе 15 см. Исследовались энергии протонного пучка 1,9, 2,1, 2,3, 2,5 МэВ. Результаты расчётов представлены на рисунках 23–25. Все значения приведены для тока протонов 1 мА.

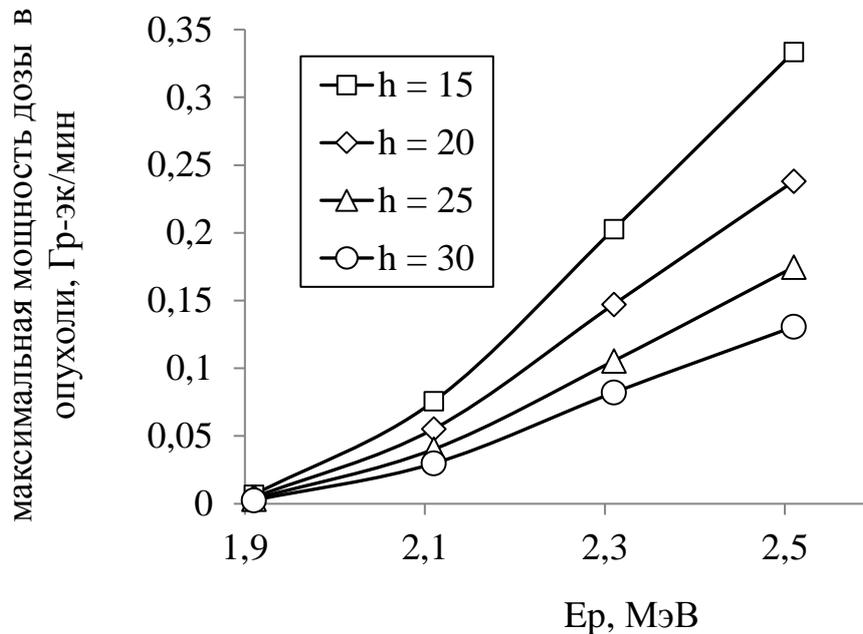


Рисунок 23 – Зависимость мощности дозы в опухоли от энергии протонного пучка при разных значениях высоты замедлителя h (см)

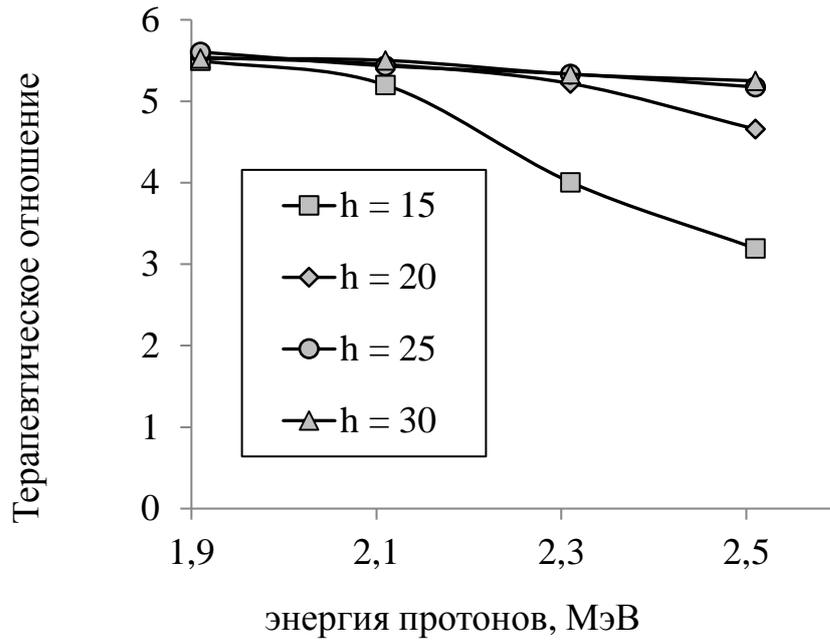


Рисунок 24 – Зависимость терапевтического отношения от энергии протонов при разной высоте замедлителя h (см)

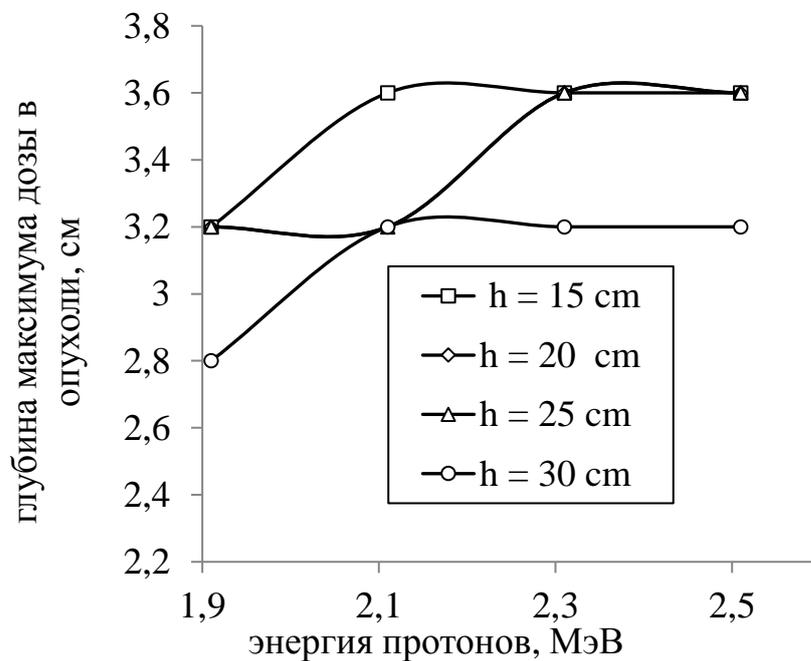


Рисунок 25 – Зависимость глубины максимума дозы в опухоли от энергии протонного пучка

Как видно, с увеличением энергии протонного пучка мощность дозы в опухоли также увеличивается, а терапевтическое отношение уменьшается. Это

объясняется ростом доли быстрых нейтронов с увеличением энергии протонов, которые создают высокую дозу на поверхности в здоровой ткани.

Из рисунка 23 видно, что мощность дозы, достаточную для терапии, удаётся получить при энергиях протонного пучка больше 2,1 МэВ. При энергии 2,3 МэВ высота замедлителя должна быть меньше 30 см, для 2,5 МэВ приемлемое значение дозы получается для всех исследованных значений высоты.

Из графиков для терапевтического отношения (рисунок 24) из-за малости значения можно отбросить высоту замедлителя 15 см при энергии протонов 2,5 МэВ. Для 2,3 МэВ значение терапевтического отношения для этой высоты ещё допустимо, но для 20, 25 см оно значительно больше, при этом глубина максимума дозы (рисунок 25) для 20, 25 см такая же, как и для 15 см.

Таким образом, наилучшие значения мощности дозы, терапевтического отношения и глубины максимума дозы получаются при энергии протонов 2,3 МэВ с высотой замедлителя 20, 25 см и при энергии 2,5 МэВ и высоте замедлителя 25 и 30 см.

3.4 Оптимизация высоты и диаметра замедлителя

Проведена дальнейшая оптимизация высоты и диаметра замедлителя и отражателя.

В таблице 9 приведены результаты расчёта мощности дозы в опухоли (D) и терапевтического отношения (AR) для СФП с замедлителем из фторида магния различной высоты и диаметра при энергии протонного пучка 2,3 и 2,5 МэВ и отражателем диаметром 80 см, изготовленным полностью из свинца или свинца в задней полусфере и графита в передней. Отражатель со всех сторон, за исключением низа, окружен слоем полиэтилена, легированного литием. Данные приведены для тока протонного пучка 10 мА.

Из таблицы видно, что существует некоторая оптимальная высота замедлителя, при которой получают максимальные значения мощности дозы в

опухоли и терапевтического отношения. Для энергии протонов 2,5 МэВ и свинцового отражателя это 30 см, для 2,3 МэВ и свинцового отражателя – 25 см, а для 2,3 МэВ и отражателя из графита – 20 см.

Таблица 9 – Оптимизация высоты и диаметра замедлителя

высота, см	диаметр, см	2,5 МэВ, Рb		2,3 МэВ, Рb		2,3 МэВ, С	
		<i>D</i> , Гр. ЭКВ./МИН	<i>AR</i>	<i>D</i> , Гр. ЭКВ./МИН	<i>AR</i>	<i>D</i> , Гр. ЭКВ./МИН	<i>AR</i>
40	30	1,2	4,6				
35		1,6	4,8				
30		2,3	5,2	1,4	5,4		
25		3,1	4,8	1,8	5,7	1,94	5,84
20		4,3	3,3	2,4	4,9	2,7	5,68
15		6,4	1,8	2,9	4,4	3,85	3,81
10		12,1	1,2				
30	20			1,3	4,5		
25				1,7	3,9		
20				2,4	3,2	2,72	5,66
15				3,3	2,3		
20	40					2,65	5,78
20	50					2,61	5,86
20	60					2,56	5,78

При уменьшении этой высоты спектр нейтронов становится более жёстким и мощность дозы растёт не только в опухоли, но и на поверхности здоровой ткани, что приводит к снижению терапевтического отношения.

При увеличении высоты замедлителя спектр смягчается слишком сильно, снижается мощность дозы в опухоли и терапевтическое отношение.

Что касается диаметра замедлителя, то из таблицы видно, что для отражателя из свинца при уменьшении диаметра с 30 до 20 см мощность дозы в опухоли практически не снижается, но значительно снижается терапевтическое отношение, что объясняется увеличением доли быстрых нейтронов в спектре. Для графитового отражателя значения мощности дозы и терапевтического отношения при уменьшении диаметра замедлителя с 30 до 20 см практически не изменяются, так как замедление нейтронов в данном случае происходит не только в замедлителе, но и в отражателе. Таким образом, оптимален замедлитель диаметром 20 см.

Результаты расчётов позволяют выделить следующие оптимальные размеры замедлителя: при энергии 2,5 МэВ и свинцовом отражателе – диаметр и высота 30 см, при энергии 2,3 МэВ и свинцовом отражателе – диаметр 30 см и высота 25 см, при энергии 2,3 МэВ и графитовом отражателе – диаметр и высота 20 см.

3.5 Оптимизация размеров отражателя

Перейдём к размерам отражателя. Расчёт дозы и терапевтического отношения проводили для СФП с замедлителем из фторида магния диаметром 20 см, высотой 20 см, с графитовым отражателем в передней полусфере и при протонном пучке с энергией 2,3 МэВ и током 10 мА.

Из таблицы 10 видно, что оптимально использовать отражатель диаметром 80 см. При меньшем диаметре уменьшается мощность дозы, а его увеличение выше 80 см не приводит к значительному повышению дозы и терапевтического отношения. Можно отметить тот факт, что в отсутствие отражателя мощность дозы составляет 11% от максимальной. Это говорит о том, что при оптимальном отражателе большая часть нейтронов выходит из замедлителя и возвращается назад отражателем.

Таблица 10 – Оптимизация диаметра отражателя

Диаметр отражателя, см	Мощность дозы, Гр экв./мин	Терапевтическое отношение
без отражателя	0,35	1,95
40	2,03	5,30
60	2,60	5,72
80	3,00	5,66
100	3,02	5,60
120	3,08	5,72
140	3,04	5,63

Результаты оптимизации высоты свинцового отражателя в задней полусфере приведены в таблице 11. Видно, что нет смысла в увеличении высоты свинцового отражателя больше 30 см, так как мощность дозы и терапевтическое отношение существенно не увеличиваются. Оптимальны значения высоты 20–30 см.

Таблица 11 – Оптимизация высоты отражателя в задней полусфере

<i>H</i> , см	<i>D</i> , Гр экв./мин	<i>AR</i>
0	1,60	4,84
20	2,90	5,68
30	3,00	5,67
40	3,02	5,70
60	3,01	5,60
100	3,00	5,65

3.6 Выбор оптимальной энергии протонного пучка

На рисунке 26 представлено сечение реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Обычно для БНЗТ используют энергию 2,5–2,8 МэВ, так как в этом случае обеспечивается достаточно высокий выход нейтронов. Мы предлагаем использовать протонный пучок с энергией 2,3 МэВ, т.е. с энергией, близкой к той, при которой достигается максимум сечения реакции. При увеличении энергии протонов выше 2,3 МэВ, конечно, будет расти выход нейтронов, но уже не так быстро, и эти дополнительные нейтроны будут иметь бóльшую энергию.

Так, с СФП, состоящей из замедлителя из фторида магния высотой $h = 21$ см, диаметром $d = 20$ см и отражателем диаметром $D = 80$ см, увеличение энергии протонов с 2,3 до 2,5 МэВ приводит к увеличению плотности потока нейтронов в 1,75 раза преимущественно за счет более энергетичных нейтронов (рисунок 27) и, как следствие, к практически такому же увеличению мощности поглощенной дозы в опухоли. Однако из-за появления заметной компоненты быстрых нейтронов (особенно в области 250 кэВ – 1 МэВ) мощность поглощенной дозы в здоровых клетках на поверхности увеличивается в 2,56 раза, из-за чего терапевтическое отношение уменьшается с 5,4 до 3,7. Чтобы понизить влияние быстрых нейтронов, необходимо увеличить высоту замедлителя. При увеличении высоты с 21 до 26 см влияние быстрых нейтронов уменьшается до такой степени, что достигается примерно то же терапевтическое отношение – 5, но и мощность дозы уменьшается в 1,6 раза.

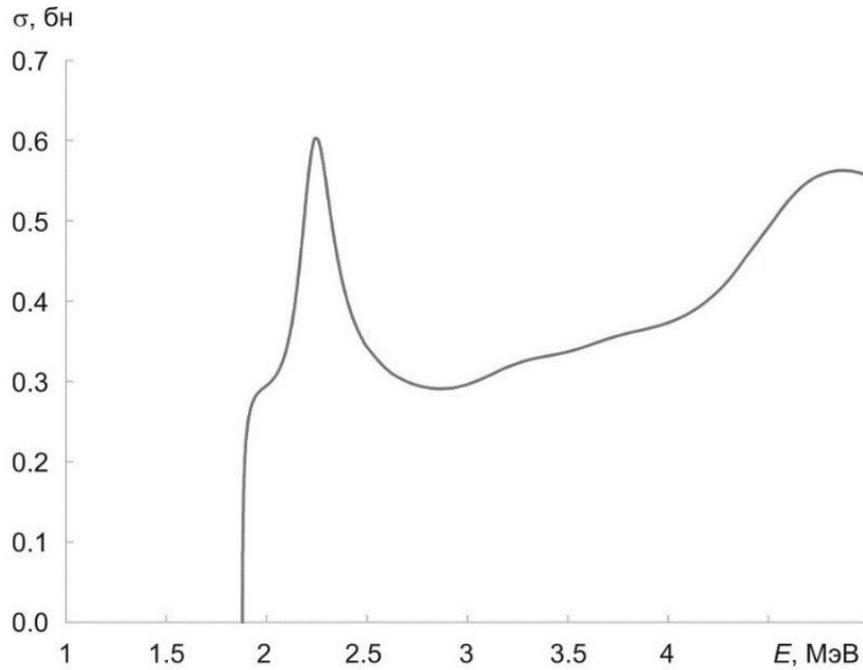


Рисунок 26 – Зависимость сечения реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ от энергии протонов (база данных ENDF/B-VII.1)

Как видно из рисунка 27, спектры нейтронов становятся подобными, и нет никакой пользы в увеличении энергии протонов. Более того, при энергии протонов 2,5 МэВ в формируемом спектре нейтронов присутствует заметный поток нейтронов с энергиями более 500 кэВ, поскольку эффективность их торможения недостаточна. Таким образом, с точки зрения получения наилучшего по качеству терапевтического пучка нейтронов следует использовать протонный пучок с энергией 2,3 МэВ или близкой к этому значению. Использование протонного пучка с большей энергией может быть оправдано только для опухолей с глубиной залегания более 7 см.

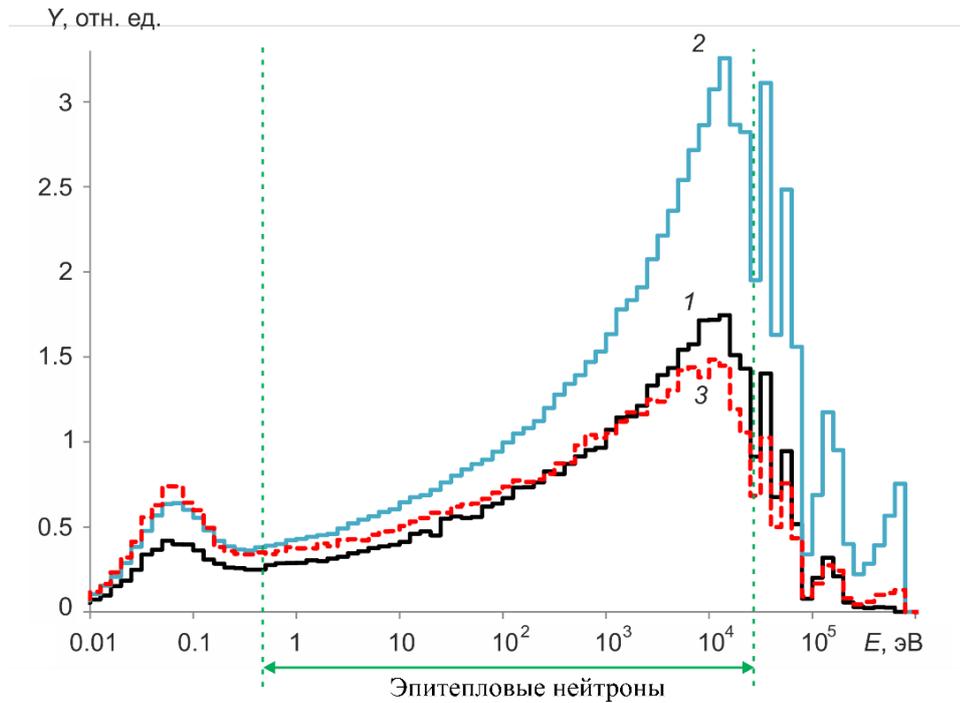


Рисунок 27 – Спектр нейтронов: 1 – энергия протонов 2,3 МэВ, высота замедлителя 21 см; 2 – энергия протонов 2,5 МэВ, высота замедлителя 21 см; 3 – энергия протонов 2,5 МэВ, высота замедлителя 26 см

3.7 Верификация расчётов численного моделирования

По определённым с помощью моделирования параметрам изготовлена система формирования пучка для ее использования на ускорительном источнике нейтронов на площадке в ИЯФ СО РАН. Эскиз и фотографии изготовленной СФП приведены на рисунках 28 и 29.

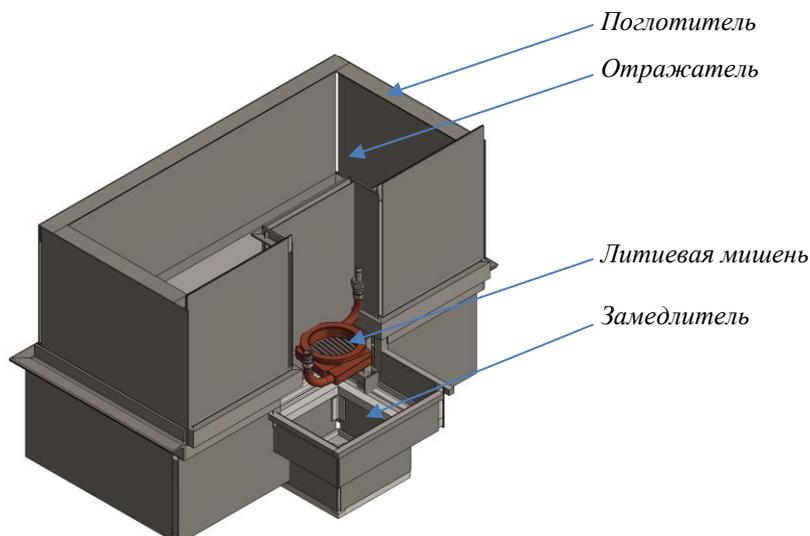


Рисунок 28 – Эскиз изготовленной СФП

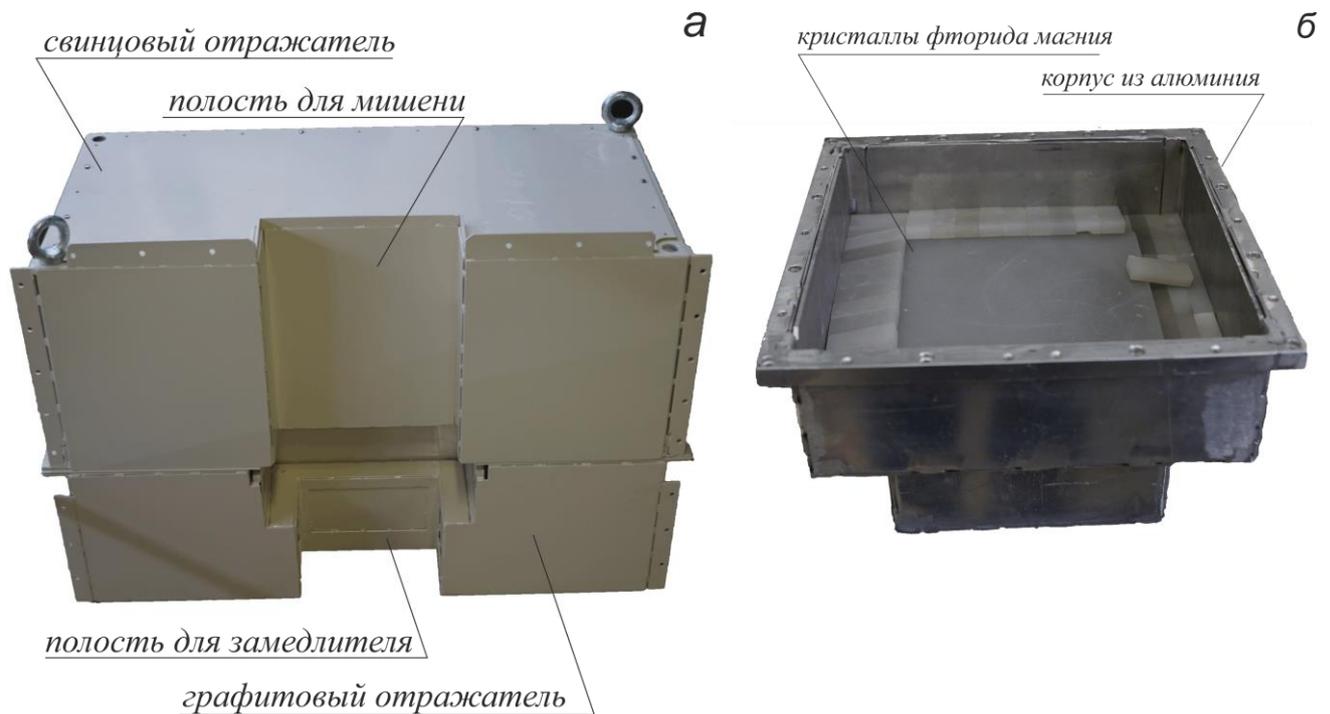


Рисунок 29 – Фотографии частей изготовленной СФП: а) половина отражателя с поглотителем, б) замедлитель в процессе укладки кристаллов фторида магния

Для верификации результатов расчёта измерили пространственное распределение мощности дозы γ -излучения и борной дозы в водном фантоме для трёх систем формирования пучка нейтронов.

Первой системой формирования пучка являлся сам мишенный узел литиевой мишени (рисунок 30). К нему вплотную установили водный фантом РЗD01 – сосуд в форме параллелепипеда размером $330 \times 330 \times 315$ мм, заполненный водой, с площадкой, перемещаемой в трёх направлениях. Водный фантом изготовлен из монолитного поликарбоната с толщиной стенок 8 мм, с толщиной дна 16 мм.

Измерение мощности дозы γ -излучения и борной дозы проводили разработанным малогабаритным детектором с двумя полистирольными сцинтилляторами, один из которых обогащён бором [54, 55]; детектор закреплен на перемещаемой площадке водного фантома.

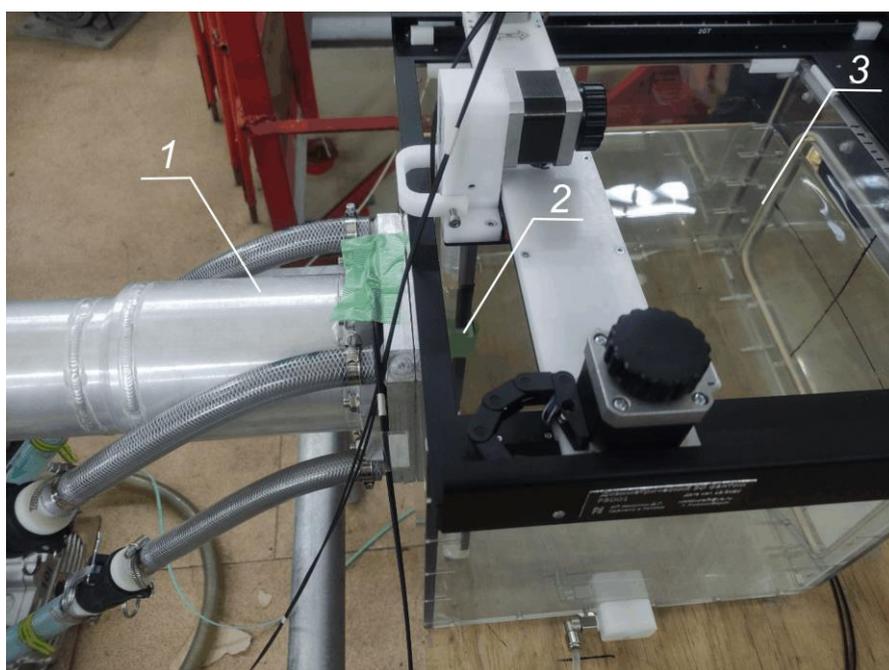


Рисунок 30 – Фотография размещения оборудования при измерении компонент доз с первой системой формирования пучка: 1 – мишенный узел литиевой мишени, 2 – детектор, закрепленный на подвижной площадке, 3 – водный фантом

Расчёты проведены на кубической сетке с объёмом расчётной ячейки $0,512 \text{ см}^3$. Для расчёта борной дозы применяли коэффициент СБЭ 3,8 и предполагали концентрацию бора в опухоли 1 ppm. Расчётная модель представлена на рисунке 31.

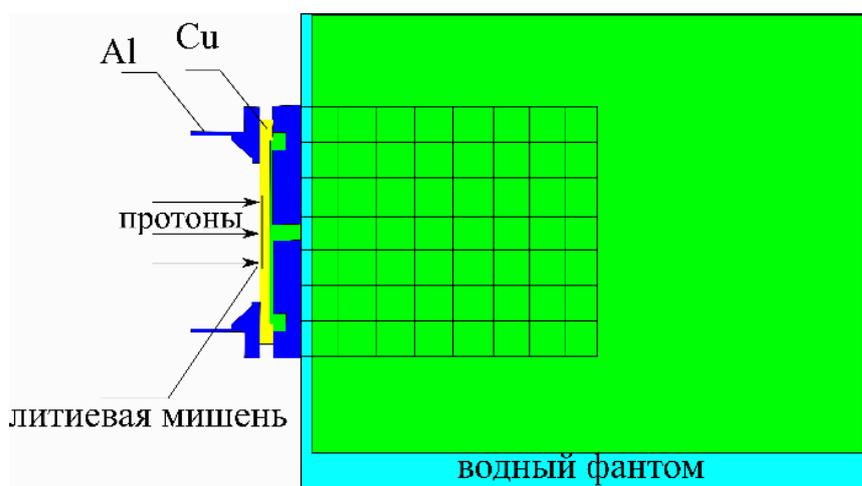


Рисунок 31 – Расчётная модель эксперимента с мишенным узлом литиевой мишени

В расчётах определяют мощность дозы D в единицах Гр экв., малогабаритным детектором нейтронов интенсивность дозы определяют в единицах скорости счета Y . Между собой они связаны линейным уравнением: $D_B = k_B Y_B$ и $D_\gamma = k_\gamma Y_\gamma - D_{0\gamma}$, где k – переводной коэффициент, $D_{0\gamma}$ – доза тормозного излучения, испускаемого ускорителем.

Измерения проведены при энергии протонов 2,1 МэВ, токе 1 мА. При такой энергии протонов генерируемые в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ нейтроны характеризуются средней энергией 100 кэВ [51] и достаточно глубоко проникают в воду в отсутствие замедлителя, формируя максимум плотности тепловых нейтронов на некоторой глубине. Это позволяет, совместив максимумы расчётного и измеренного распределений, точно определить положение датчика относительно поверхности водного фантома. Совмещая по амплитуде расчётный и измеренные распределения, определим коэффициент, переводящий скорость счета детектора в мощность дозы. Он получился равным $k_B = 3,64 \cdot 10^{-6}$ для борной дозы и $k_\gamma = 2,4 \cdot 10^{-4}$ для дозы γ -излучения; доза, обусловленная тормозным излучением ускорителя, составила $D_{0\gamma} = 0,22$ Гр/ч. Результаты измерения и моделирования борной дозы и дозы γ -излучения для мишенного узла представлены на рисунке 32. Погрешность расчёта для данного эксперимента для борной дозы составила от 0,5 до 8 %, а для фотонной дозы – от 2 до 6 %.

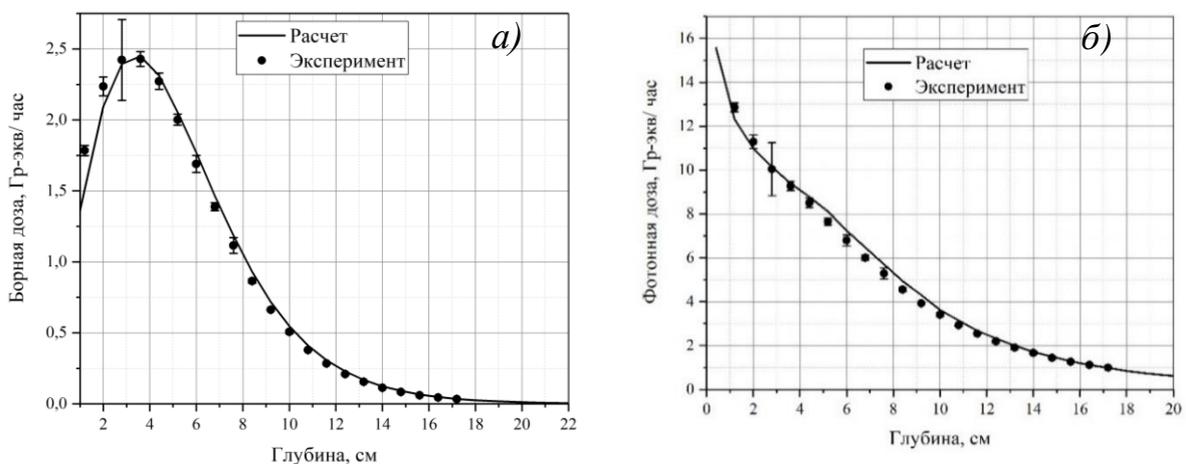


Рисунок 32 – Результаты измерения и моделирования для мишенного узла: а) борная доза; б) фотонная доза

Затем к мишенному узлу вплотную прикреплен цилиндрический замедлитель из оргстекла диаметром 20 см, высотой 7,2 см, и также вплотную приставлен водный фантом. Геометрия эксперимента представлена на рисунке 33, расчётная модель – на рисунке 34.

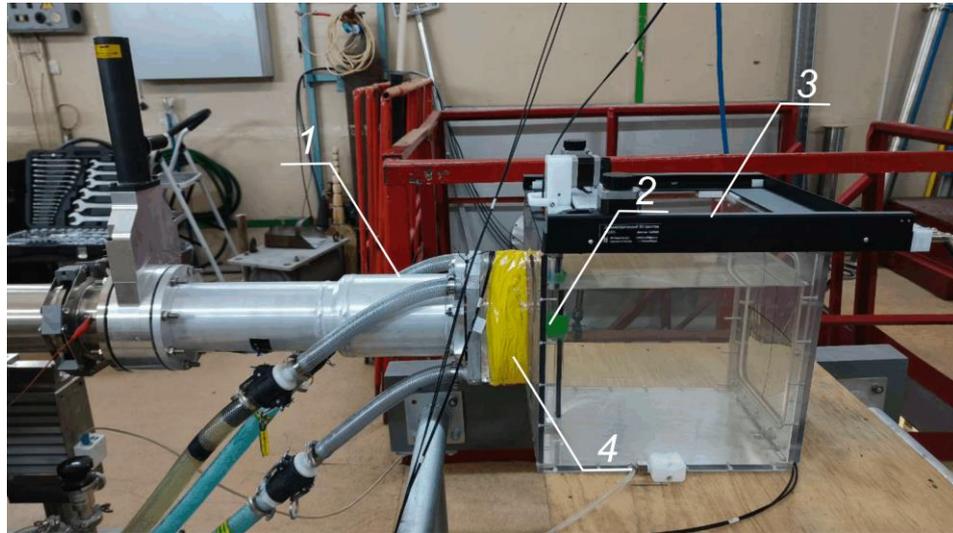


Рисунок 33 – Фотография размещения оборудования при измерении компонент доз с замедлителем из оргстекла: 1 – мишенный узел литиевой мишени, 2 – детектор, закрепленный на подвижной площадке, 3 – водный фантом, 4 – замедлитель из оргстекла

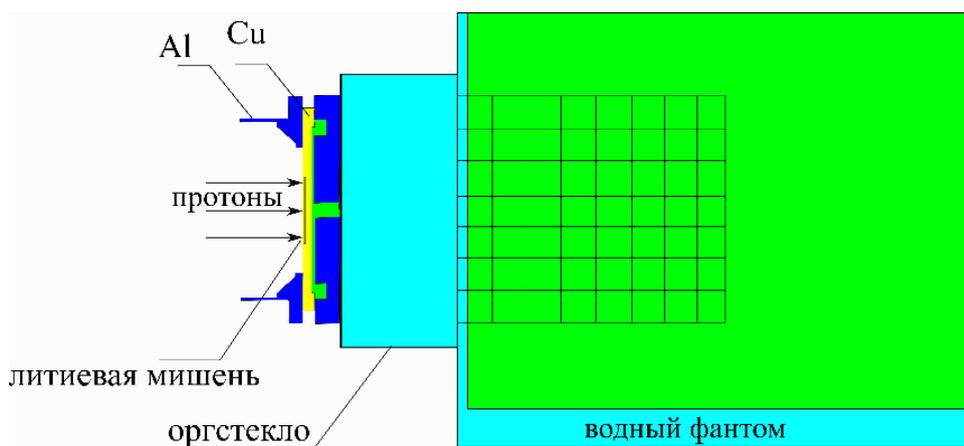


Рисунок 34 – Расчётная модель эксперимента с замедлителем из оргстекла

Измерения проведены при энергии протонов 2,1 МэВ, токе 1 мА. Результаты измерения и моделирования борной дозы и дозы γ -излучения с использованием замедлителя из оргстекла представлены на рисунке 35.

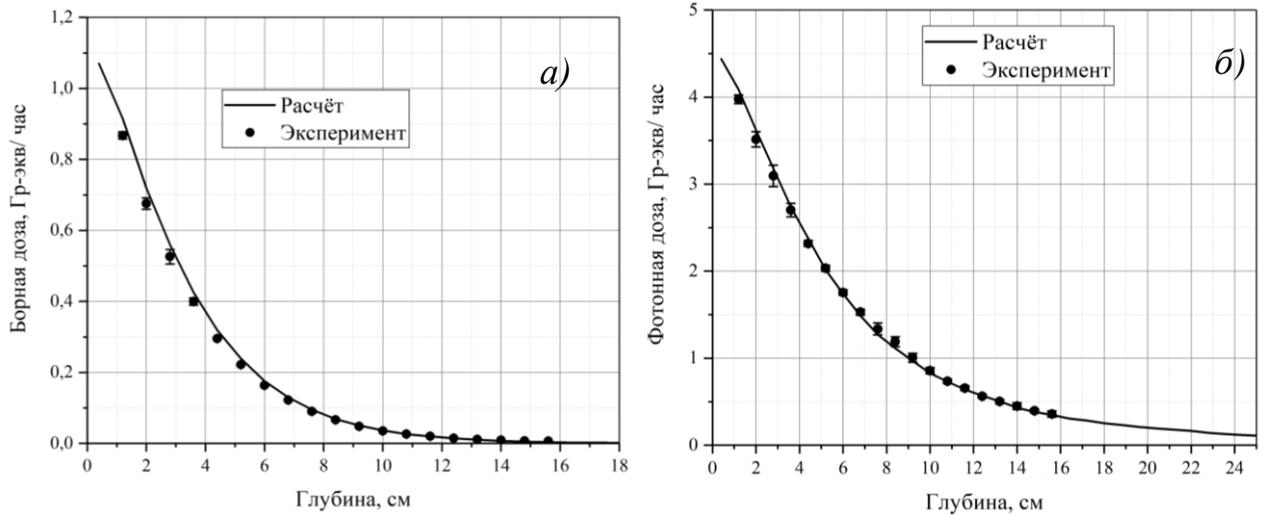


Рисунок 35 – Результаты измерения и моделирования для замедлителя из оргстекла: а) борная доза; б) фотонная доза

Для вычисления мощности компонент доз из измеренной скорости счета детектора использовали те же переводные коэффициенты, что были получены при измерении с мишенным узлом без замедлителя; доза, обусловленная тормозным излучением ускорителя, в данном случае составила $D_{0\gamma} = 0,4$ Гр/ч. Видно хорошее согласие между экспериментальными и расчётными данными. Погрешность расчёта для данного эксперимента для борной дозы составила от 1 до 20 %, для фотонной дозы – от 2 до 12 %. Высокое значение погрешности расчёта дозы получено на глубине в фантоме более 17 см и связано с уменьшением числа частиц.

Затем мишенный узел с литиевой мишенью был помещен внутрь изготовленной системы формирования пучка нейтронов с замедлителем из фторида магния. Водный фантом установлен на расстоянии 4 см от поверхности системы формирования пучка. Геометрия эксперимента представлена на рисунке 36, расчётная модель – на рисунке 37.

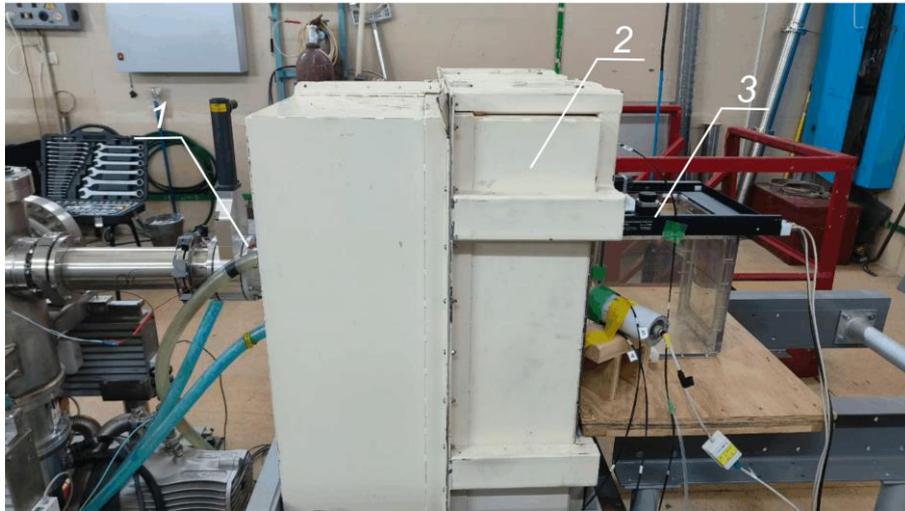


Рисунок 36 – Фотография размещения оборудования при измерении компонент доз с замедлителем из фторида магния: 1 – мишенный узел литиевой мишени, 2 – система формирования пучка нейтронов с замедлителем из фторида магния, 3 – водный фантом

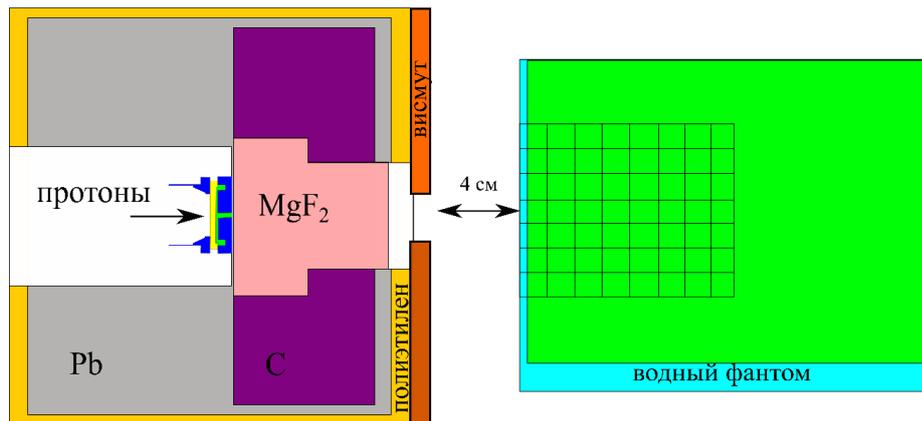


Рисунок 37 – Расчётная модель эксперимента с замедлителем из фторида магния

Измерения проведены при энергии протонов 2,2 МэВ, токе 1 мА. Результаты измерения и моделирования борной дозы и дозы γ -излучения с использованием замедлителя из фторида магния представлены на рисунке 38.

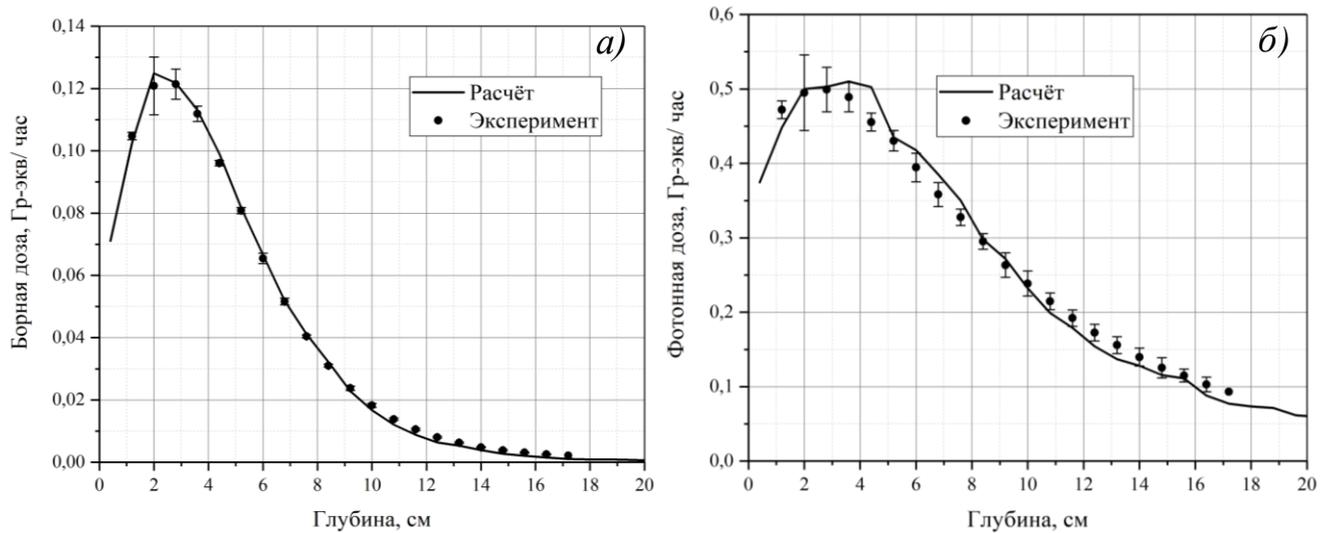


Рисунок 38 – Результаты измерения и моделирования с использованием замедлителя из фторида магния: а) борная доза; б) фотонная доза

Для вычисления мощности компонент доз из измеренной скорости счёта детектора использовали те же коэффициенты, что были получены при измерении с мишенным узлом без замедлителя; доза, обусловленная тормозным излучением ускорителя, составила $D_{0\gamma} = 0,14$ Гр/ч. Видно хорошее согласие между экспериментальными данными и результатами расчёта. Погрешность расчёта для данного эксперимента для борной дозы составила от 2 до 20 %, для фотонной дозы – от 5 до 14 %. Высокое значение погрешности расчёта дозы получено на глубине в фантоме более 17 см и связано с уменьшением числа частиц.

3.8 Система формирования пучка нейтронов для проведения клинических испытаний методики БНЗТ

Результаты проведённых исследований показали хорошее согласие между измеренным и расчётным глубинным распределением борной дозы и дозы γ -излучения. Вместе с тем, если использовать изготовленную СФП с замедлителем из фторида магния в ускорительном источнике нейтронов ВИТА, поставляемом в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва) с целью проведения клинических

испытаний методики БНЗТ в Российской Федерации и последующего лечения больных, то параметры пучка нейтронов при энергии протонов 2,3 МэВ и токе 7 мА не в полной мере удовлетворяют рекомендуемым МАГАТЭ значениям [1]; они приведены в таблице 12 (столбец СФП – исходный проект). Видно, что для того, чтобы параметры системы формирования пучка в воздухе соответствовали рекомендациям МАГАТЭ, необходимо уменьшить отношение теплового потока к эпитепловому, дозу быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока, дозу γ -излучения на единицу эпитеплового потока.

Таблица 12 – Параметры системы формирования пучка в воздухе на разных этапах проектирования в сравнении с рекомендуемыми МАГАТЭ величинами

Показатель качества	СФП (исходный проект, Рисунок 39 а)	Оптимизиро ванная СФП (Рисунок 39 б)	Рекомендуемые МАГАТЭ значения
Поток эпитепловых нейтронов, Φ_{epi} , $10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$	5,75	7,26	≥ 5
Отношение теплового потока к эпитепловому, Φ_{th}/Φ_{epi}	0,11	0,028	$\leq 0,05$
Доза быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока, $D_N / \int \Phi_{epi}(t) \cdot dt$, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$	9,64	5,9	≤ 7
Доза γ -излучения на единицу эпитеплового потока, $D_\gamma / \int \Phi_{epi}(t) \cdot dt$, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$	7,38	1,98	≤ 2

В связи с этим принято решение о внесении конструктивных изменений в систему формирования пучка и использовании дополнительных фильтров. Для уменьшения количества тепловых нейтронов решено использовать кадмиевую фольгу толщиной 0,2 мм, полиэтилен с примесью лития толщиной 0,5 см использовать для уменьшения количества быстрых нейтронов, а для уменьшения

γ -излучения использовать фильтр из висмута толщиной 0,2 см. На увеличение доли эпитепловых нейтронов и уменьшение дозы γ -излучения повлияло увеличение высоты графитового отражателя в передней полусфере пучка на 5 см и удаление из модели всех конструкционных элементов из титана, кроме внешнего корпуса системы формирования пучка, а также увеличение размеров фторида магния (заменяли один параллелепипед длиной и шириной 20 см и высотой 21 см на два параллелепипеда: один длиной и шириной 30 см и высотой 10 см, другой длиной и шириной 20 см и высотой 11 см). Дальнейшее снижение дозы γ -излучения получено за счёт замены полиэтилена с литием в передней полусфере пучка на свинец и увеличения толщины висмутного фильтра до 0,5 см.

Исходная и финальная модели СФП приведены на рисунке 39. Параметры пучка нейтронов финальной версии СФП (рисунок 39 б) соответствуют рекомендациям МАГАТЭ (таблица 12).

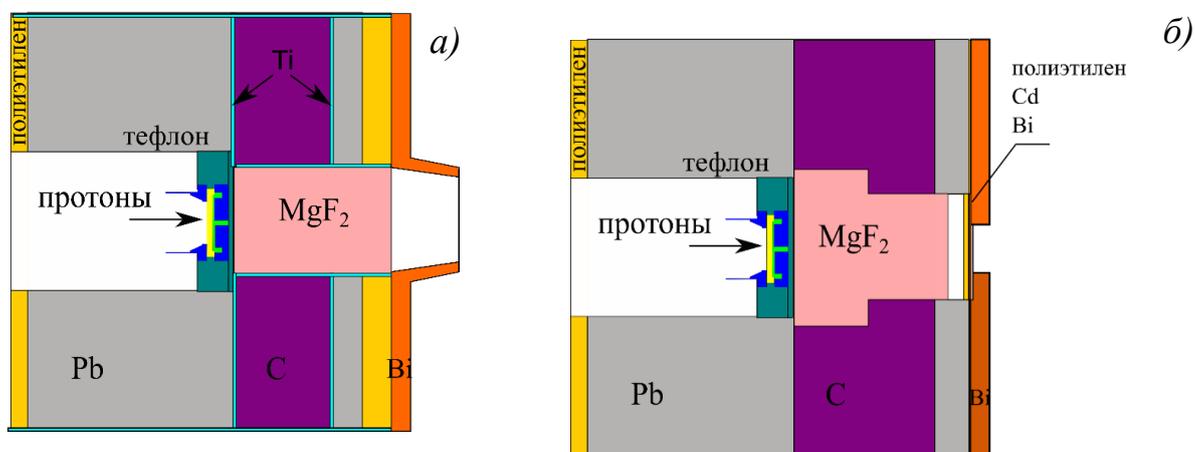


Рисунок 39 – Модели системы формирования пучка нейтронов для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на разных этапах проектирования: а) исходная СФП; б) оптимизированная СФП

На основании результатов численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения проведено проектирование системы формирования пучка нейтронов для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; ее трёхмерное изображение представлено на рисунке 40.

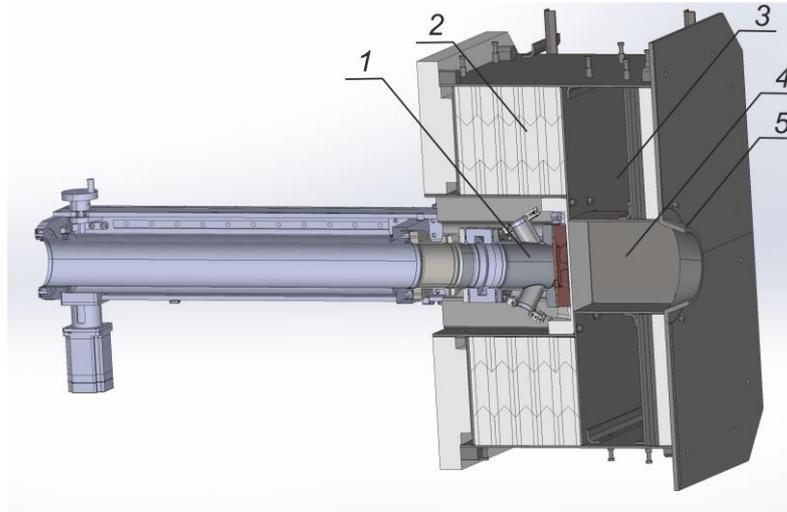


Рисунок 40 – Вид системы формирования пучка нейтронов, спроектированной для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 1 – мишенный узел с литиевой мишенью, 2 – отражатель из свинца, 3 – отражатель из реакторного графита, 4 – замедлитель из кристаллов фторида магния, 5 – коллиматор

3.9 Обсуждение

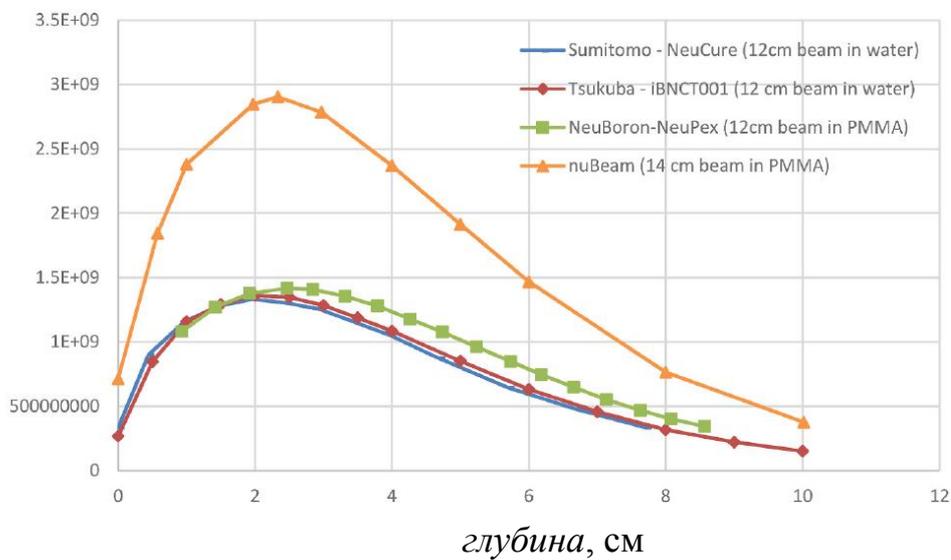
В самом начале 2025 г. опубликована статья с очень важным для БНЗТ результатом [56]. В этой статье проведено сравнение глубинного распределения плотности тепловых нейтронов (прямо пропорциональной борной дозе) для практически всех разрабатываемых проектов и получен неожиданный результат. В заключении результат сформулирован следующим образом: *“Благодаря процессу оптимизации систем формирования пучка нейтронов, ускорители, производящие очень разные начальные спектры нейтронов, в конечном итоге производят тепловые нейтронные флюенсы в фантоме, которые имеют высокую степень сходства. Это обещает многое для будущего БНЗТ и, как мы надеемся, приведет к возможности многоцентровых испытаний этой важной новой технологии лечения рака”*.

Сразу уточним, что конкретные размеры и состав конструкционных материалов разработанных систем формирования пучка нейтронов хранятся в тайне и в данной статье не разглашаются. Поскольку соавторами статьи являются научные сотрудники, занимающиеся численным моделированием и оптимизацией

систем формирования пучка нейтронов, то они поделились данными расчётов и обсудили необходимость применения направленного пучка нейтронов и коллиматора для терапии.

На рисунке 41 представлены графики глубинного распределения плотности потока тепловых нейтронов, представленные в [56]. Поскольку тепловые нейтроны эффективно взаимодействуют с бором, эти графики фактически являются графиками распределения борной дозы.

Плотность потока тепловых нейтронов, н/(см²·с)



Плотность потока тепловых нейтронов, отн. ед.

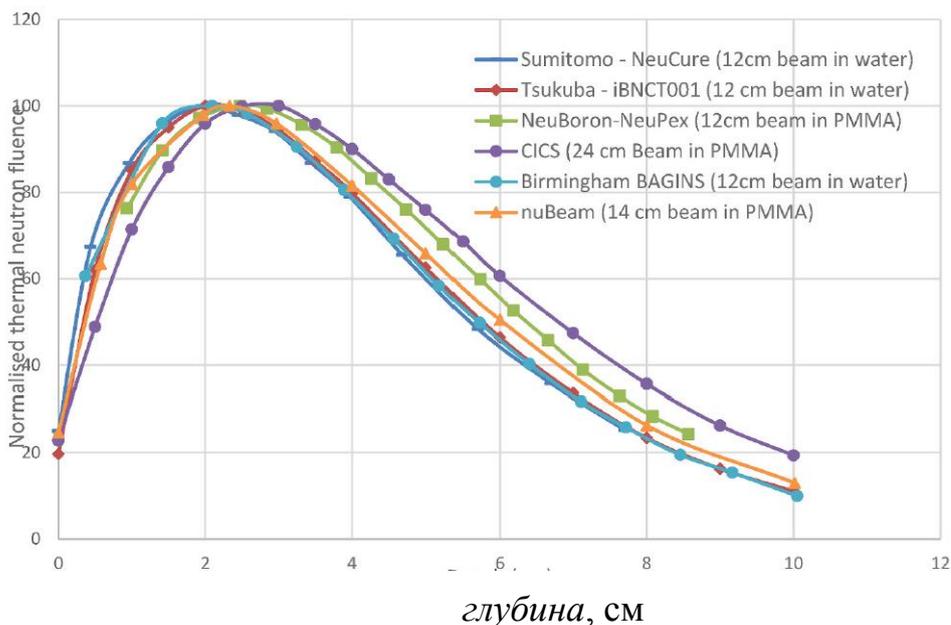


Рисунок 41 – Глубинное распределение плотности потока тепловых нейтронов (сверху в абсолютных единицах, снизу в относительных единицах)

Легенды на рисунках обозначают следующее:

“Sumitomo” – 30 МэВ 1 мА циклотрон компании Сумитомо, используемый в Осака и в Корияма (Япония) для лечения;

“Tsukuba” – 8 МэВ 4 мА радиочастотный ускоритель с дрейфовой трубкой компании Мицубиси, используемый в Токай (Япония) для клинических испытаний;

NeuBoron – 2,35 МэВ 10 мА ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией ВИТА Института ядерной физики СО РАН, используемый в Сямыне (Китай) для клинических испытаний;

nuBeam – 2,6 МэВ 30 мА ускоритель прямого действия компании Neutron Therapeutics (США), используемый в Хельсинки (Финляндия) для клинических испытаний;

CICS – 2,5 МэВ 12 мА линак компании Хитичи, используемый в Токио (Япония) для клинических испытаний;

Birmingham – 2,6 МэВ 30 мА ускоритель прямого действия компании Neutron Therapeutics (США), предполагаемый для использования в Бирмингеме (Англия) для научных исследований;

Здесь следует обратить внимание на графики с легендой “NeuBoron” – это источник нейтронов в Сямыне, в котором ускоритель заряженных частиц и литиевая мишень – разработка Института ядерной физики СО РАН, поставленные в Китай в 2020 г. Такой же ускоритель и улучшенная литиевая мишень поставлены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в Москве, где скоро приступят к клиническим испытаниям. Система формирования пучка нейтронов сделана китайскими коллегами, в свое время ознакомившихся с частью результатов данной диссертационной работы.

Схожесть распределений объясняется тем, что нейтрон, попадая в организм пациента, испытывает десяток столкновений с атомными ядрами вещества для замедления до тепловой энергии и испытывает еще несколько десятков столкновений до того, как поглотится бором. Его траектория движения

продолжительная и запутанная, а, поскольку столкновения носят случайный характер, то начальная энергия нейтронов слабо определяет последующий характер движения. Поэтому глубинное распределение флюенса потока тепловых нейтронов и, как следствие, борной дозы слабо зависят от начальной энергии нейтронов и еще слабее зависят от энергетического спектра нейтронов, получаемого на разных установках.

Сначала обсудим эффективность преобразования мощности пучка протонов в мощность борной дозы, вполне важный параметр для широкого внедрения методики в практику. Видно, что максимальную мощность борной дозы обеспечивает использование 78 кВт ускорителя прямого действия с вращающейся мишенью (nuBeam). Значительно более эффективное преобразование получают с использованием ускорителя VITA (NeuBoron): при мощности пучка в 3,32 раза меньшей обеспечивают мощность дозы всего в 2,06 раза меньше. Другие решения по сравнению с VITA дают меньшую мощность борной дозы при большей мощности пучка протонов. Если решение VITA по эффективности преобразования мощности пучка протонов в мощность борной дозы принять за 100 %, то у решения с 30 МэВ циклотроном эффективность будет 85 %, с 8 МэВ линаком – 80 %, с ускорителем прямого действия с вращающейся мишенью – 62 %. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России система формирования пучка нейтронов, подобная системе в Сямыне, будет еще более эффективной за счёт двух изменений. Во-первых, в качестве замедлителя используют кристаллы фторида магния, в то время как в Сямыне – прессованный фторид магния. За счёт большей плотности фтора толщина замедлителя меньше и, как следствие, больше плотность потока нейтронов. Во-вторых, за счёт модификации литиевой мишени слой лития, откуда генерируются нейтроны, придвинут ближе к замедлителю на 4 см, что также увеличивает плотность потока нейтронов.

Теперь обсудим глубину терапии. На графиках видно, что чем больше энергия протонов, тем меньше глубина терапии. Это связано с тем, что чем больше энергия протонов, тем больше энергия генерируемых нейтронов и требуется более

протяженный замедлитель. Для того, чтобы соответствовать рекомендациям МАГАТЭ, необходимо уменьшить вклад дозы быстрых нейтронов. При этом следует понимать, что дозу быстрых нейтронов дают не только собственно быстрые нейтроны (с энергией более 10 кэВ), но и эпитепловые и даже тепловые нейтроны. Конечно, быстрые нейтроны дают большую дозу, поскольку до энергии нейтронов 1 МэВ доза быстрых нейтронов практически пропорциональна энергии нейтронов. Следовательно, именно наиболее быстрые нейтроны будут давать наибольший вклад в дозу и их количество необходимо кардинально уменьшить за счёт использования более протяженного замедлителя. При использовании такого протяженного замедлителя основная часть нейтронов смещается в область более низких энергий, чем 10 кэВ, и глубина их проникновения в организм пациента уменьшается. Получается парадокс: чем больше энергия генерируемых нейтронов, тем меньше глубина терапии. Для генерации нейтронов оптимально использовать протоны с энергией в районе 2,5 МэВ. На рисунке 41 видно, что наибольшая глубина терапии получена при энергии 2,5 МэВ, при энергии 2,35 МэВ немного меньше, и еще немного меньше при энергии 2,6 МэВ. Возможно, при разработке системы формирования пучка нейтронов в Токио намеренно планировали обеспечить наибольшую глубину терапии за счет более высокого вклада дозы быстрых нейтронов.

Также авторы работы [56] обсудили необходимость получения направленного пучка нейтронов (критерий “направленность пучка”). Они отметили, что *“исторически существует один очень хороший пример пучка с гораздо более высоким значением J/ϕ (ближе к 0,9), это пучок высокопоточного реактора в Петтене. Этот пучок больше недоступен, но высокая параллельность пучка позволяла располагать пациентов на значительном расстоянии от коллиматора, поскольку потери интенсивности на этом расстоянии были минимальными”*. Далее они отметили, что на ускорительных источниках нейтронов *“можно получить гораздо более направленный пучок эпитепловых нейтронов, но ценой значительного снижения интенсивности”*.

В качестве примера они рассмотрели установку в Бирмингеме. В её базовом варианте критерий направленности пучка составляет 0,62. Использование одного из коллиматоров увеличивает этот критерий до 0,67, но интенсивность борной дозы уменьшается практически вдвое. Использование другого коллиматора позволяет увеличить этот критерий до 0,87, но интенсивность борной дозы уже уменьшается вчетверо. Такое значительное уменьшение интенсивности нейтронного пучка является платой за *in situ* визуализацию бора методом мгновенной γ -спектрометрии [57]. Если есть возможность размещать пациента подальше от СФП, то можно с большего угла регистрировать 478 кэВ фотоны, располагая вблизи γ -спектрометр. Понимая плату за это удобство авторы статьи предлагают реализовывать режим «визуализации» с дополнительным коллиматором пучка и размещением пациентов на некотором расстоянии от СФП для обеспечения доступа системы визуализации. После получения подтверждающих изображений дополнительный коллиматор и систему визуализации убирают, пациента пододвигают к СФП и проводят терапию.

Таким образом, становится ясно, что получение направленного пучка нейтронов с $J/\phi_{epi} > 0,7$ необходимо только для визуализации бора и не требуется для терапии. Именно по этой причине мы не рассматривали этот критерий в качестве критерия, учитываемого при оптимизации терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ.

Для визуализации бора мы предлагаем другое решение, которое не требует получения высоконаправленного пучка нейтронов.

Сначала кратко опишем метод мгновенной γ -спектрометрии. Поглощение 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 ядром лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 478 кэВ. Измерив интенсивность излучения 478 кэВ фотонов, можно определить количество ядерных реакций, произошедших в наблюдаемом объёме.

Хотя этот метод визуализации бора предложен давно – более 40 лет тому назад, он практически не реализован. Сложность реализации состоит в том, что спектрометр γ -излучения должен стоять в потоке нейтронов, иметь хорошее энергетическое разрешение, при этом из литиевой мишени в результате неупругого рассеяния протонов на атомных ядрах лития испускаются фотоны с такой же энергией. Если использовать γ -спектрометр, относительно стойкий в потоке нейтронов, то энергетическое разрешение не позволяет разделить линию 478 кэВ от более мощной аннигиляционной линии 511 кэВ. HPGe γ -спектрометр разделяет эти линии, но он не стоек к нейтронам. Другими словами, попытки реализовать этот метод предпринимались, но не увенчались успехом. Именно по этой причине значительные усилия прилагаются для измерения концентрации бора (в книге по нейтрон-захватной терапии [58] подробно описаны восемь методик) с тем, чтобы методом численного моделирования переноса нейтронов восстанавливать величину борной дозы.

Мы предлагаем отказаться от попыток размещать аппаратуру в облучательной комнате вблизи от пациента и смотреть на пациента под разными углами. Принципиальным решением, позволившим реализовать метод мгновенной γ -спектрометрии, стало решение вынести γ -спектрометр как можно дальше от зоны облучения и защитить его от нейтронов как можно лучше. Для этого HPGe γ -спектрометр разместили в соседнем бункере за бетонной стеной толщиной 1,5 м. Для регистрации излучения в стене просверлили отверстие. Для подавления проникновения нейтронов в бункер со спектрометром в отверстии установили пластины из оргстекла, обеспечивающие рассеивание нейтронов. Детектор спектрометра обернули кадмиевой фольгой для поглощения тепловых нейтронов с целью обеспечения большей сохранности спектрометра. Детектор спектрометра поместили внутрь свинцового коллиматора для уменьшения фонового сигнала и уменьшения загрузки детектора.

Все это позволило сначала продемонстрировать работоспособность комплекса при облучении пробирок с раствором бора [59], затем при облучении

домашнего животного со спонтанной опухолью [60]. Недавно закончен цикл исследований по применению метода мгновенной γ -спектрометрии при лечении десяти домашних животных (кошек и собак) со спонтанными опухолями и получены новые важные результаты. Показано, что интенсивность ядерных реакций поглощения нейтронов бором и время выведения бора отличаются у разных животных существенно. Впервые установлено, что измеряемая интенсивность ядерных реакций поглощения нейтронов бором не коррелирует ни с объёмом опухоли, ни с концентрацией бора в крови. Установлено, что времена выведения бора из опухоли и из крови существенно отличаются. Все это указывает на необходимость применения метода мгновенной γ -спектрометрии при лечении больных со злокачественными опухолями методом БНЗТ для планирования терапии, времени её проведения и оценки её результата.

Нами предложено в систему планирования терапии (систему дозиметрического планирования) ввести дополнительный функционал: в объёме наблюдения производить расчёт количества ядерных реакций поглощения нейтрона бором $^{10}\text{B}(n,\alpha\gamma)^7\text{Li}$, количества ядерных реакций поглощения нейтрона водородом $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{D}$, коэффициента ослабления потока 478 кэВ фотонов и 2,223 МэВ фотонов в направлении размещения γ -спектрометра [61]. Такое решение обеспечивает получение необходимой информации о накоплении бора в опухоли и не требует получения направленного пучка нейтронов с $J/\phi_{\text{epi}} > 0,7$.

Далее обсудим два предложения по улучшению СФП.

Первое предложение состоит в том, чтобы в качестве отражателя использовать оксид магния. Проведенные расчёты показывают перспективность его применения [62, 63]. Для его практического использования в СФП необходимо устранить явные недостатки оксида магния: наличие активируемых примесей и его способность впитывать влагу. Недавно китайская компания SuzhouKaifa изготовила несколько образцов керамики оксида магния размером $100 \times 100 \times 10$ мм. В сентябре 2025 г. эти образцы вместе с образцами кристаллов фторида магния были исследованы на ускорительном источнике нейтронов ВИТА

в ИЯФ СО РАН на предмет их активации. Установлено, что сразу после окончания часового облучения нейтронами мощность дозы, излучаемая образцом керамики оксида магния, в 15 раз больше мощности дозы, излучаемой образцом кристалла фторида магния. Определено, что дополнительная активация связана с наличием марганца и натрия в керамике оксида магния. Присутствие примесей приводит к наработке радиоактивных изотопов ^{56}Mn с периодом полураспада 2,57 ч и ^{24}Na с периодом полураспада 14,95 ч. Предполагается продолжить дальнейшие исследования и расчёты с целью определения возможности использования оксида магния в СФП.

Второе предложение по улучшению СФП состоит в том, чтобы вместо стационарной литиевой мишени использовать компактную вращающуюся мишень. Разработка такой мишени с поперечным размером пучка протонов 2 см ведется с недавнего времени для получения вблизи мишени высокой плотности нейтронов для реализации нейтрон-электронного коллайдера [64]. Применение такой мишени в составе СФП не только существенно уменьшит вытекание нейтронов в ускорительный зал через протонопровод за счет уменьшения диаметра вакуумной трубы с 100 до 25 мм, но также увеличит плотность потока терапевтического пучка нейтронов за счёт более близкого размещения литиевого слоя к замедлителю и меньшего вытекания нейтронов. Такое улучшение увеличит и без того наибольшую эффективность преобразования мощности пучка протонов в мощность борной дозы.

3.10 Выводы

Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения проведена оптимизация системы формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии. Установлено, что оптимально генерировать нейтроны в реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ при энергии протонов 2,3 МэВ, использовать составной замедлитель из фторида магния и фторида алюминия и составной отражатель из свинца и графита. С использованием малогабаритного детектора с парой литиевых

полистирольных сцинтилляторов, один из которых обогащён бором, и трёх изготовленных систем формирования пучка проведена верификация расчётов и показано хорошее соответствие расчётных данных измеренным. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения проведено проектирование системы формирования пучка нейтронов, в полной степени удовлетворяющего рекомендациям, предъявляемым к терапевтическому пучку нейтронов. Данной системой формирования пучка укомплектован ускорительный источник нейтронов VITA, который установили в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва) с целью проведения клинических испытаний методики БНЗТ в Российской Федерации и последующего лечения больных. Российская Федерация имеет шанс стать пятой страной в мире, освоившей новую высокотехнологичную методику лечения больных злокачественными опухолями.

Результаты исследования, описанные в данной главе, представлены и обсуждались на 25 Всероссийской конференции по ускорителям заряженных частиц (Санкт-Петербург, 2016) [14], на 17 и 18 Международных конгрессах по нейтрон-захватной терапии (Миссури, США, 2016; Тайбей, Тайвань, 2018) [5, 6], на 9 Международной школе молодых исследователей в области бор-нейтронозахватной терапии (Киото, Япония, 2019) [9], на XV Международном семинаре по проблематике ускорителей заряженных частиц (Алушта, 2024) [16], на 6-й Всероссийской школе молодых ученых в области бор-нейтронозахватной терапии (Новосибирск, 2024) [13] и опубликованы в трудах конференции [14] и в научных журналах [17, 26].

Глава 4. Оптимизация системы формирования пучка нейтронов для проведения исследований с использованием клеточных культур и лабораторных животных

В Главе 4 представлены результаты выбора и оптимизации системы формирования пучка нейтронов для проведения исследований с использованием клеточных культур и лабораторных животных, результаты верификации расчётов численного моделирования и приведено сравнение показателей качества пучка в воздухе с рекомендуемыми МАГАТЭ значениями.

4.1 Выбор замедлителя

В Главе 3 рассмотрена система формирования пучка с замедлителем из фторида магния и показана оптимальность использования энергии протонного пучка 2,3 МэВ для генерации нейтронов с целью терапии опухолей глубинной локализации. Для терапии опухолей поверхностной локализации и для проведения научных исследований с клеточными культурами и мелкими лабораторными животными пучок нейтронов может быть более тепловым. Для получения такого пучка система формирования пучка, рассмотренная в Главе 3, может быть не оптимальной. Так, в работе [42] пучок нейтронов получен при использовании замедлителя из фторида магния, но с меньшей энергией протонного пучка – 2,1 МэВ. Так как средняя энергия генерируемых при этой энергии нейтронов составляет 108 кэВ [51], то роль процесса неупругого рассеяния нейтронов на

атомных ядрах фтора в замедлении нейтронов становится несущественной и не ясна необходимость применения такого замедлителя.

Этот факт наряду с успешными экспериментами по облучению лабораторных животных и клеточных культур [22, 65] и тестированию новых борсодержащих препаратов [66, 67] заставил нас задуматься о целесообразности использования замедлителя из фторида магния из-за высокого значения сечения неупругого рассеяния и рассмотреть использование замедлителя из оргстекла или полиэтилена.

Для эффективной БНЗТ требуется, чтобы “полезная” доза (“борная”) как можно больше преобладала над “вредной” дозой, равной сумме трёх оставшихся компонент: дозы быстрых нейтронов, азотной и γ -излучения.

Введем коэффициент, равный отношению этих доз (“полезной” к “вредной”), и назовём его терапевтическим коэффициентом:

$$TC = \frac{CBE \cdot D_B \cdot C_B}{RBE_p \cdot D_N + RBE_n \cdot D_n + RBE_\gamma \cdot D_\gamma} \quad (17)$$

Введение такого коэффициента полезно для анализа результатов моделирования, также как и такие параметры, как плотность потока нейтронов различных энергий, γ -излучения, AD (advantage depth – глубина в фантоме, на которой доза в опухоли сравнивается с дозой в здоровой ткани), AR (advantage ratio – отношение дозы в опухоли к дозе в нормальных тканях на определённой глубине), TD (treatable depth – глубина, на которой доза в опухоли становится в 2 раза ниже максимальной дозы в нормальной ткани), время терапии [2, 46].

Мы предлагаем в качестве материала замедлителя использовать оргстекло или полиэтилен с объёмным вкраплением висмута (Poly-Biz) [68]. Тонкие висмутовые пластины на выходе системы формирования пучка используют для фильтрации γ -излучения. В предлагаемом материале атомы висмута распределены по объёму равномерно.

4.2 Оптимизация системы формирования пучка нейтронов

С помощью численного моделирования методом Монте-Карло подобрана форма замедлителя из оргстекла, обеспечивающего наилучшие параметры терапевтического пучка. Замедлитель этой формы далее называется оптимальным.

Рассмотрены три системы формирования пучка:

- 1) С оптимальным замедлителем из оргстекла (плотность атомов водорода $6 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, плотность атомов кислорода $1,4 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, плотность атомов углерода $4 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, плотность оргстекла $1,19 \text{ г/см}^3$), окруженным графитовым отражателем диаметром 80 см.
- 2) С оптимальным замедлителем из полиэтилена с объёмным вкраплением висмута (плотность атомов водорода $5,39 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, плотность атомов висмута $6,6 \cdot 10^{21} \text{ см}^{-3}$, плотность атомов углерода $3 \cdot 10^{22} \text{ см}^{-3}$, плотность материала $2,92 \text{ г/см}^3$), окруженным графитовым отражателем диаметром 80 см (рисунок 42).
- 3) Система формирования пучка с MgF_2 замедлителем (исходный проект, который был изготовлен, не оптимизированный для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России), которая описана в Главе 3.

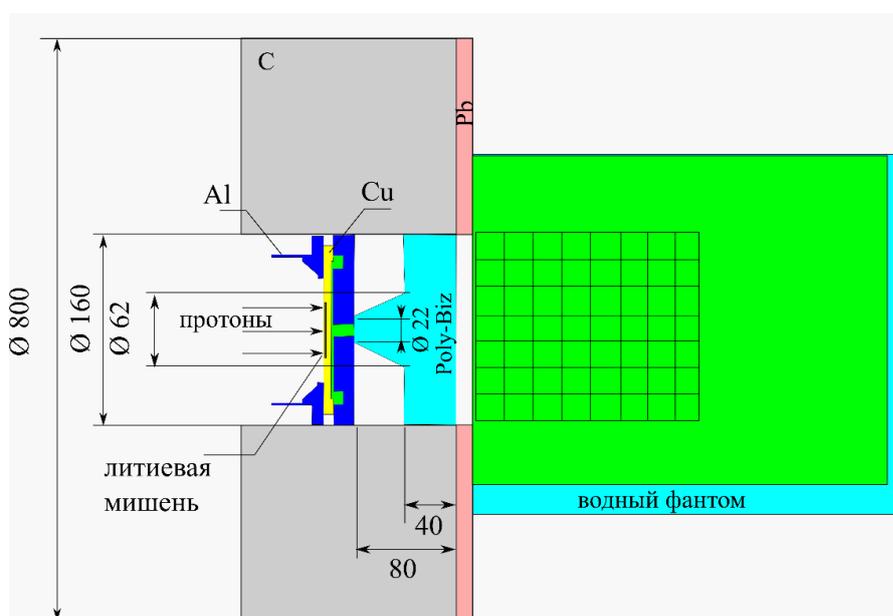


Рисунок 42 – Система формирования пучка с Poly-Biz

Измерения доз проводили разработанным малогабаритным детектором с двумя полистирольными сцинтилляторами, один из которых обогащён бором, в водном фантоме. Фантом располагали тонкой стенкой вплотную к литиевой мишени, как показано на рисунке 43.

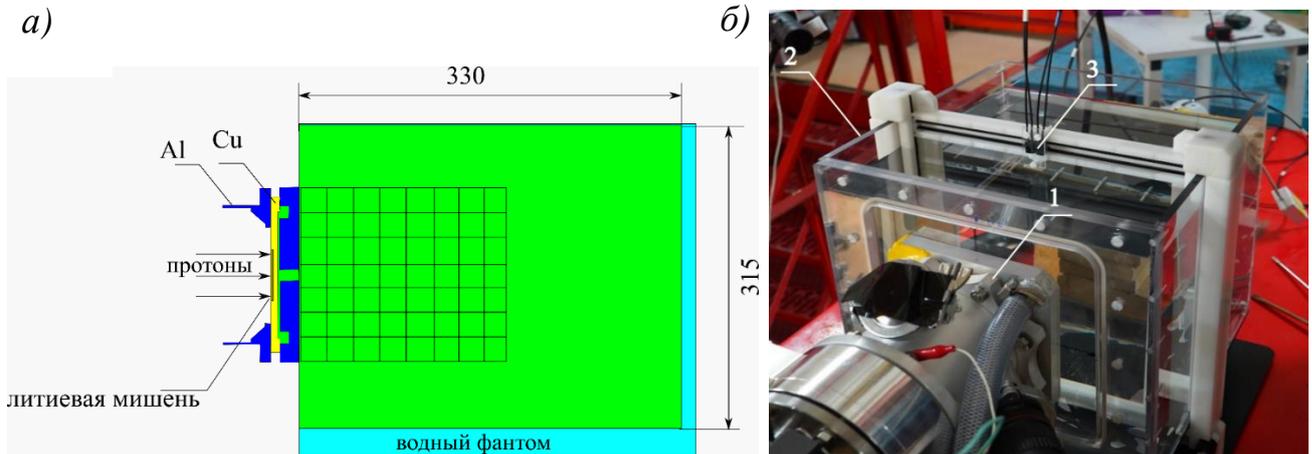


Рисунок 43 – а) Схема эксперимента; б) фотография эксперимента: 1) литиевая мишень, 2) водный фантом, 3) детекторы нейтронов и γ -излучения

Детекторы прикреплены к специальному механизму с дистанционной системой управления, позволяющему перемещать детекторы по всему объёму фантома.

3D расчёты дозовых распределений проведены на прямоугольной сетке с объёмом ячейки $0,125 \text{ см}^3$. Измерения дозы в водном фантоме проводили вдоль центральной оси пучка с шагом 1 см. Измерения в ортогональном по отношению к оси пучка направлении проведены на глубине 2 см.

Результаты расчёта всех компонент дозы в водном фантоме в предположении, что концентрация бора 40 ppm, и результаты измерения борной дозы и дозы γ -квантов показаны на рисунке 44. Отклонение борной дозы от результатов измерений составило 10 %, отклонение дозы γ -излучения составило 40 %. Статистическая погрешность измерений около 3 %.

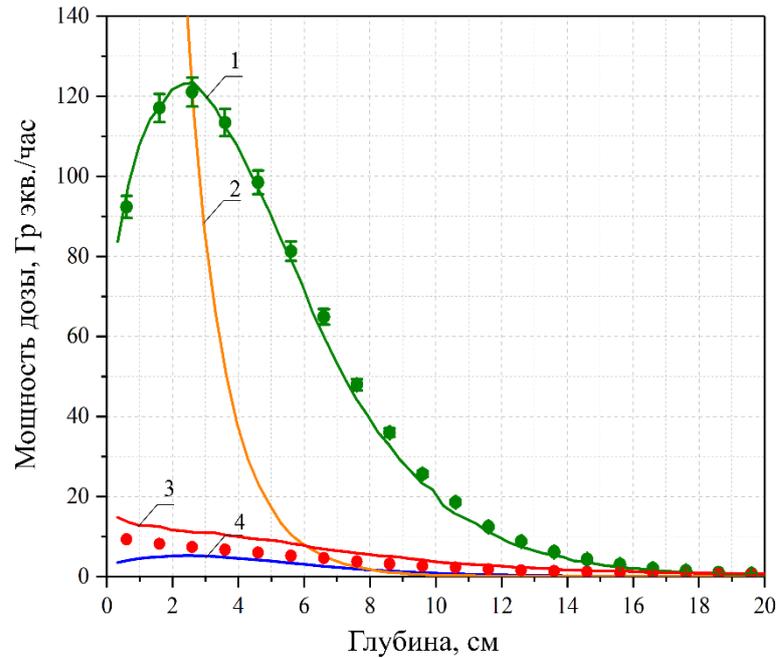


Рисунок 44– Распределение компонент дозы по глубине водного фантома при энергии протонов 2,1 МэВ и токе 1 мА: 1 – борная доза, 2 – доза быстрых нейтронов, 3 – доза γ -излучения, 4 – азотная доза. Расчётные значения изображены сплошными линиями, результаты измерений – точками

При энергии протонов 2,1 МэВ нейтроны испускаются в 4π , но имеют выраженную направленность вперед. Средняя энергия нейтронов 108 кэВ, максимальная 350 кэВ. В воде происходит их быстрая термализация в результате упругого рассеяния на атомах водорода. Как можно видеть на рисунке 44, мощность дозы быстрых нейтронов быстро падает и на глубине 6 см становится меньше, чем мощность дозы γ -излучения, которая также уменьшается с глубиной, но с меньшей скоростью. Мощность борной и азотной дозы сначала возрастает с глубиной из-за термализации нейтронов и затем уменьшается из-за уменьшения плотности нейтронов в результате их рассеяния. Зависимость терапевтического коэффициента от глубины вдоль оси пучка и его двумерное распределение показаны на рисунке 45.

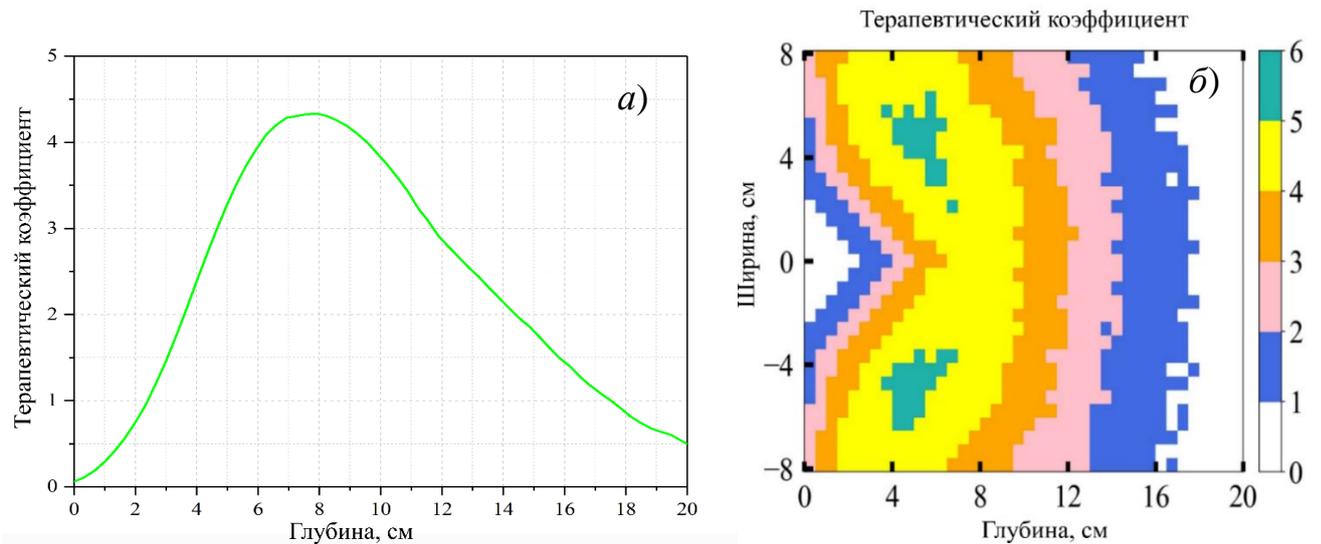


Рисунок 45 – Терапевтический коэффициент: а) распределение по глубине фантома вдоль оси пучка; б) двумерное распределение в плоскости, проходящей через ось пучка

Из рисунка видно, что терапевтический коэффициент достигает максимума на глубине 8 см. По этой причине в экспериментах с клеточными культурами и лабораторными животными мы использовали цилиндрический замедлитель высотой 7,2 см и диаметром 20 см. Замедлитель такой толщины значительно уменьшает долю быстрых нейтронов и обеспечивает оптимальное качество излучения.

Рассматривая двумерное распределение терапевтического коэффициента, можно заметить, что он принимает максимальное значение не по оси пучка, а на определённом радиусе. Это происходит из-за того, что энергия нейтронов, испускаемых вперед, наибольшая. Чтобы приблизить максимум терапевтического коэффициента к оси, следует на оси использовать замедлитель потолще. Форма такого замедлителя может быть разной. Одна из них, оптимальная из нескольких рассмотренных, представлена на рисунке 46. Она представляет собой комбинацию усеченного конуса и цилиндра. Размеры и угол конуса оптимизировали таким образом, чтобы получить однородное распределение терапевтического коэффициента.

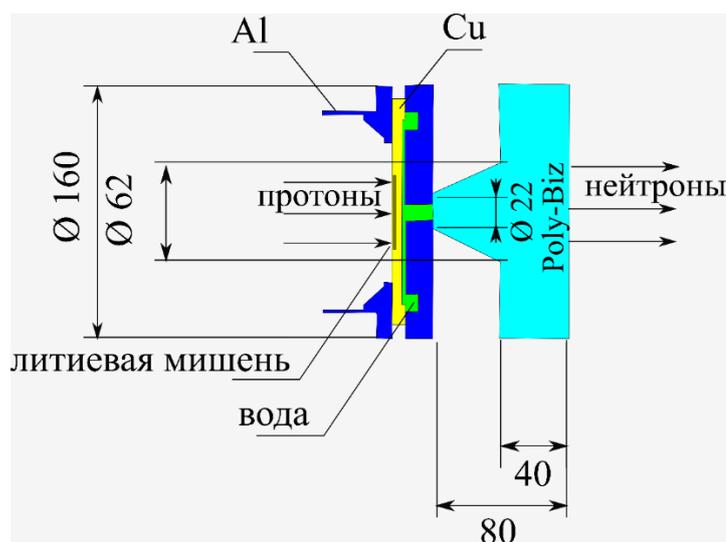


Рисунок 46 – Оптимальная форма замедлителя. Размеры указаны в миллиметрах

Терапевтический коэффициент в водном фантоме для оптимального и цилиндрического замедлителя представлен на рисунке 47. Здесь водный фантом расположен вплотную к замедлителю, а замедлитель – в вплотную к мишенному узлу.

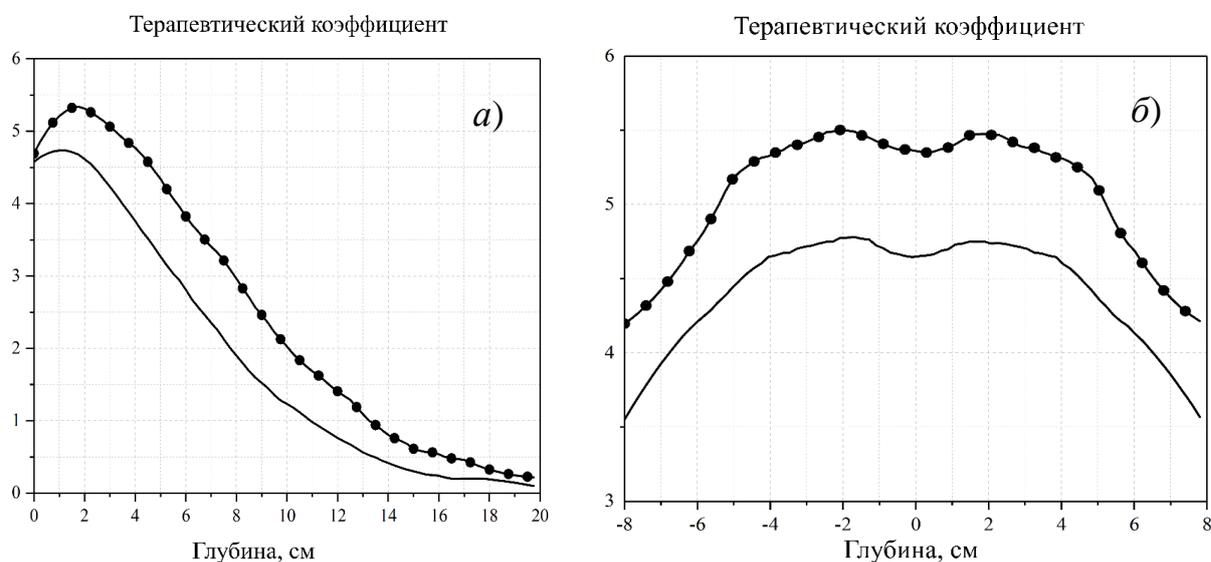


Рисунок 47 – Терапевтический коэффициент для цилиндрического и оптимального (•) замедлителя: а) распределение по глубине вдоль оси пучка; б) радиальное распределение на глубине 2 см

В расчётах с системой формирования пучка фантом располагали вплотную к выходу системы. Плотность потоков частиц рассчитывали в воздухе на выходе

системы формирования пучка в отсутствие водного фантома. Результаты расчётов для тока протонного пучка 1 мА представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты расчётов для СФП с различными замедлителями.

Параметр	E_p , МэВ	PMMA	Poly-Biz	MgF ₂
Плотность потока эпитепловых нейтронов, $10^7 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$	2	9,2	9,3	
	2,05	12,6	12,7	
	2,1	15,8	15,8	
	2,3			11,3
Плотность потока быстрых нейтронов, $10^7 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$	2	2,63	3,2	
	2,05	4,38	5,34	
	2,1	6,3	7,7	
	2,3			3,5
Плотность потока тепловых нейтронов, 10^7 см^{-2}	2	7	7,5	
	2,05	9,3	9,9	
	2,1	11,5	12,2	
	2,3			2,1
Плотность потока фотонов, 10^7 см^{-2}	2	7,7	1,2	
	2,05	8,7	1,5	
	2,1	9,7	1,8	
	2,3			0,91
Максимальная мощность дозы в опухоли, Гр-экв./ч	2	27,33	27,98	
	2,05	37,78	38,80	
	2,1	48,86	50,94	
	2,3			16,8
Максимальная мощность дозы в здоровой ткани, Гр-экв./ч	2	7,2	7,1	
	2,05	10,1	10,6	
	2,1	13,6	14,1	
	2,3			4,7

Продолжение таблицы 13

Максимальная мощность борной дозы, Гр-экв./ч	2	23,2	23,9	14
	2,05	31,8	32,4	
	2,1	40,5	42,3	
	2,3			
Максимальная мощность дозы быстрых нейтронов, Гр-экв./ч	2	0,8	1	0,65
	2,05	1,5	2,1	
	2,1	2,6	3,4	
	2,3			
Максимальная мощность дозы тепловых нейтронов, Гр-экв./ч	2	1	1	0,6
	2,05	1,4	1,4	
	2,1	1,8	1,8	
	2,3			
Максимальная мощность фотонной дозы, Гр-экв./ч	2	2,4	2	1,7
	2,05	3,1	2,9	
	2,1	4	3,5	
	2,3			
Терапевтический коэффициент	2	5,70	6,20	5,8
	2,05	5,42	5,89	
	2,1	5,35	5,77	
	2,3			

Анализ результатов показал, что использование Poly-Biz вместо оргстекла увеличивает как борную дозу, так и терапевтический коэффициент и, следовательно, улучшает качество терапевтического пучка.

Сравним СФП с полиэтиленом с объёмным вкраплением висмута с СФП с замедлителем из MgF_2 . На рисунке 48 видно, что при энергии 2,05 МэВ и ниже использование полиэтилена с объёмным вкраплением висмута позволяет увеличить значение терапевтического коэффициента и борной дозы.

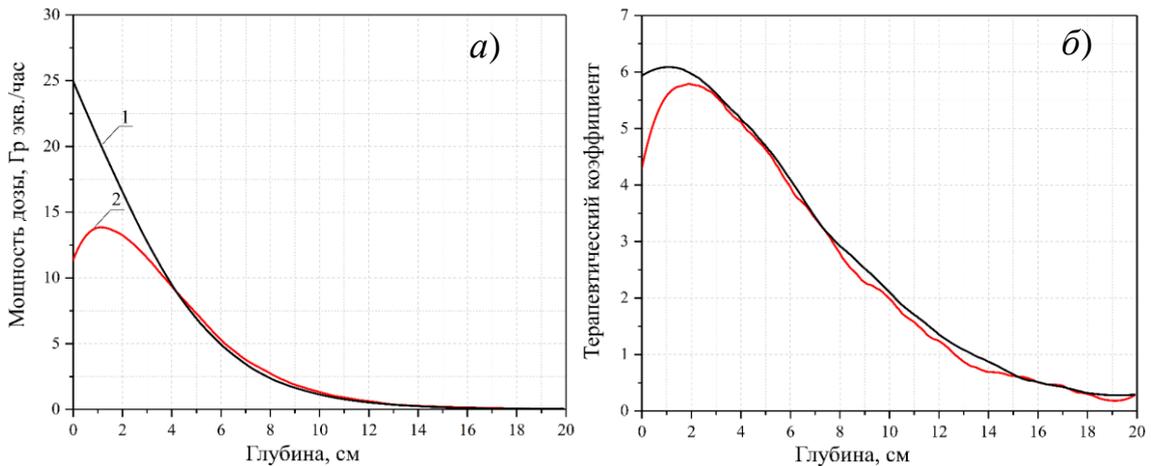


Рисунок 48 – Результаты моделирования для СФП с замедлителем из Poly-Biz при энергии протонов 2 МэВ (1) и для СФП с замедлителем из MgF_2 (2) при энергии протонов 2,3 МэВ: а) распределение борной дозы; б) терапевтический коэффициент

Теперь рассмотрим показатели качества пучка в воздухе для СФП с замедлителем из MgF_2 , спроектированной для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, для системы формирования пучка с замедлителем из полиэтилена с объёмным вкраплением висмута и системы формирования пучка с цилиндрическим замедлителем из оргстекла в сравнении с рекомендуемыми МАГАТЭ значениями (Таблица 14).

СФП с замедлителем из оргстекла или полиэтилена с объёмным вкраплением висмута формирует поток нейтронов, который можно использовать для терапии поверхностных опухолей, во всяком случае при лечении крупных домашних животных, а также при проведении научных исследований с клеточными культурами и лабораторными животными. Такие СФП, хоть и не полностью соответствуют рекомендациям МАГАТЭ, но в сравнении с СФП с замедлителем из фторида магния дают сравнимую мощность борной дозы и сравнимый терапевтический коэффициент при существенно меньших параметрах пучка протонов: при энергии протонов 2,05 МэВ вместо 2,3 МэВ и при токе 3 мА вместо 7 мА. Их применение ослабляет требования на источник нейтронов или существенно сокращает время облучения. Причина в том, что в данном случае используют водородосодержащий замедлитель, обеспечивающий быстрое

торможение нейтронов, что позволяет затормозить их до тепловых энергий на меньшей длине, сохранив высокую плотность потока.

Таблица 14 – Параметры систем формирования пучка с разными замедлителями в воздухе в сравнении с рекомендуемыми МАГАТЭ значениями. Ток 7 мА

Показатель качества	СФП с РММА, 2,0 МэВ, 7 мА	СФП с РММА, 2,05 МэВ, 7 мА	СФП с PolyBiz, 2,0 МэВ, 7 мА	СФП с PolyBiz, 2,05 МэВ, 7 мА	СФП для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	Рекомендуемые МАГАТЭ значения
Плотность потока эпитепловых нейтронов, Φ_{epi} , $10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$	3,88	5,5	7,08	9,66	7,26	≥ 5
Отношение теплового потока к эпитепловому, Φ_{th}/Φ_{epi}	1,83	1,75	0,656	0,63	0,028	$\leq 0,05$
Доза быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока, $D_N / \int \Phi_{epi}(t) \cdot dt$, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$	9,06	13	15,4	21,3	5,9	≤ 7
Доза γ -излучения на единицу эпитеплового потока, $D_\gamma / \int \Phi_{epi}(t) \cdot dt$, $10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$	76,2	69	8,4	8,1	1,98	≤ 2
Плотность потока нейтронов, $10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$	1,17	1,65	1,4	1,96	0,87	

Экспериментальный образец замедлителя из полиэтилена с объёмным вкраплением висмута изготовлен из порошка полиэтилена и порошка высокочистого висмута ВИ-00 методом литья пластмасс под давлением в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН. Малогабаритным детектором с двумя полистирольными сцинтилляторами, один из которых

обогащён бором, измерено, что его применение при энергии протонов 2,05 МэВ уменьшает вклад дозы γ -излучения в 2 раза по сравнению с применением замедлителя из оргстекла без уменьшения борной дозы. Данный экспериментальный факт подтверждает обоснованность предложения, достоверность расчётов и указывает на необходимость использования системы формирования пучка нейтронов с водородосодержащим замедлителем с объёмным вкраплением висмута.

4.3 Выводы

В результате критического анализа ранее принятых решений по формированию терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ и работ других исследовательских групп, а также результатов экспериментального облучения клеточных культур, лабораторных животных и лечения поверхностных спонтанных опухолей крупных домашних животных, проводившихся на установке, предложено использовать водородосодержащий замедлитель с объёмным вкраплением висмута (свинца). СФП с таким замедлителем обеспечивает существенно большую мощность дозы, чем с использованием СФП с замедлителем из фторида магния.

Экспериментально подтверждено, что использование полиэтилена с объёмным вкраплением висмута по сравнению с оргстеклом снижает в 2 раза дозу γ -излучения без изменения борной дозы. С октября 2024 г. на установке стали использовать этот замедлитель для *in vitro* и *in vivo* исследований и для лечения поверхностных спонтанных опухолей крупных домашних животных.

Результаты исследования, описанные в данной главе, представлены и обсуждались на 19-м Международном конгрессе по нейтрон-захватной терапии (Гранада, Испания, 2021) [7], 11-й Международной конференции молодых исследователей в области БНЗТ [10, 11], 4-й Всероссийской школе молодых исследователей в области бор-нейтронзахватной терапии [12] и опубликованы в трудах конференции [15] и в научных журналах [24, 25].

Глава 5. Применение разработанного кода для характеристики пучка нейтронов и для планирования *in vitro* и *in vivo* исследований

Помимо оптимизации системы формирования пучка, добавленный в модифицированный код статистического моделирования переноса нейтронов NMC функционал расчёта дозы обеспечил возможность определения компонент доз ионизирующего излучения и плотности потока и энергетического спектра нейтронов и фотонов при отработке методики БНЗТ в *in vitro* и *in vivo* исследованиях, проводившихся в ИЯФ СО РАН на ускорительном источнике нейтронов ВИТА (рисунок 49), включая лечение крупных домашних животных со спонтанными опухолями, а также при разработке средств и методов дозиметрии.

Ускорительный источник нейтронов ВИТА состоит из ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией для получения стационарного пучка протонов или дейтронов с энергией до 2,2 МэВ и током до 10 мА, литиевой мишени для генерации нейтронов и ряда систем формирования пучка нейтронов с замедлителями из фторида магния, оргстекла, полиэтилена с объёмным вкраплением висмута или тяжелой воды для формирования пучка нейтронов требуемого энергетического диапазона [60, 71]. Обычно всю установку размещают в одном радиационно защищенном бункере. В соседнем бункере размещают литиевую мишень с системой формирования пучка нейтронов, пригодной для терапии пациентов, либо γ - или нейтронный спектрометр для проведения научных исследований [60]. На рисунке обозначены все возможные положения литиевой мишени. В

перечисленных ниже исследованиях литиевая мишень расположена в положениях *A* или *B*.

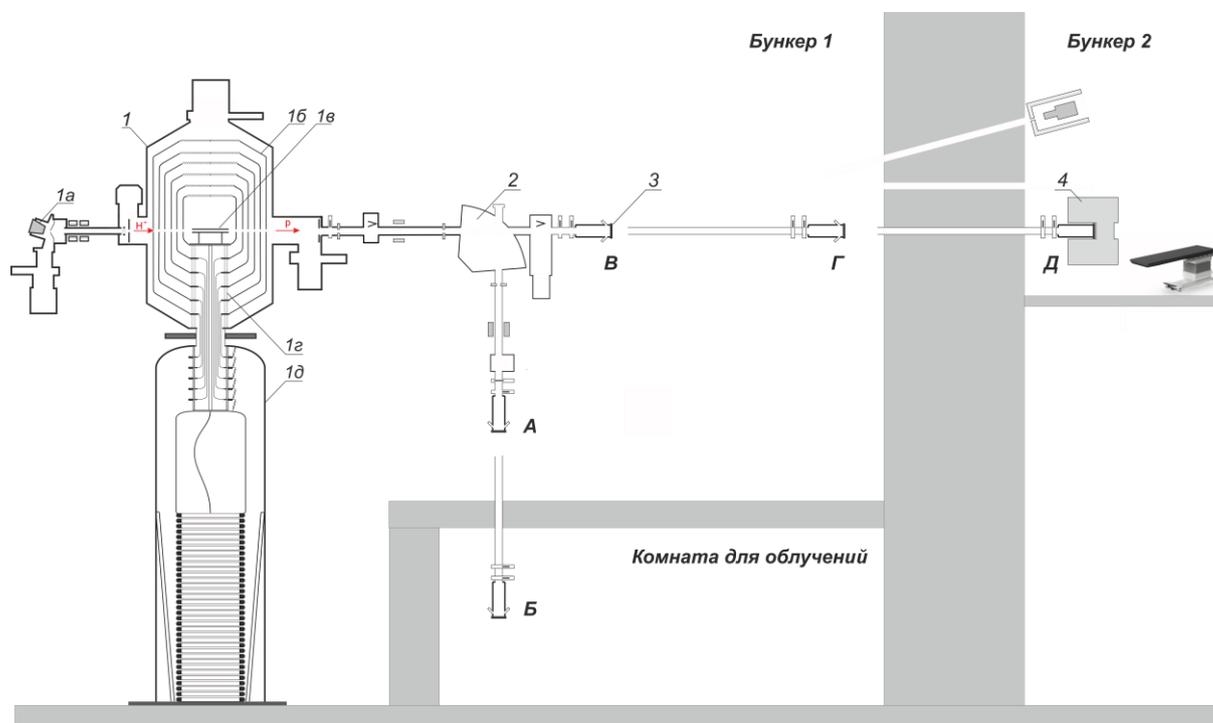


Рисунок 49 - Схема ускорительного источника нейтронов VITA: *1* – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией (*1a* – источник отрицательных ионов водорода, *1б* – высоковольтный и промежуточные электроды, *1в* – газовая обдирочная мишень, *1г* – проходной изолятор, *1д* – высоковольтный источник питания), *2* – поворотный магнит, *3* – литиевая нейтроногенерирующая мишень, *4* – система формирования пучка нейтронов. Литиевую мишень размещают в положениях *A*, *B*, *V*, *G* или *Д* [60]

Ниже приведено описание ряда научных исследований, в которых использованы результаты численного моделирования кодом NMC.

В первом исследовании проведено тестирование нового препарата адресной доставки бора с наночастицами элементного бора на различных клеточных культурах глиомы человека (U251, U87 и T98G).

Образцы с клеточными культурами устанавливали вертикально в первый лист фантома из оргстекла и облучали в горизонтальном тракте пучка (положение *B*, рисунок 49). Между фантомом и литиевой мишенью размещали замедлитель из

оргстекла толщиной 72 мм. Схема эксперимента и фотографии приведены на рисунке 50.

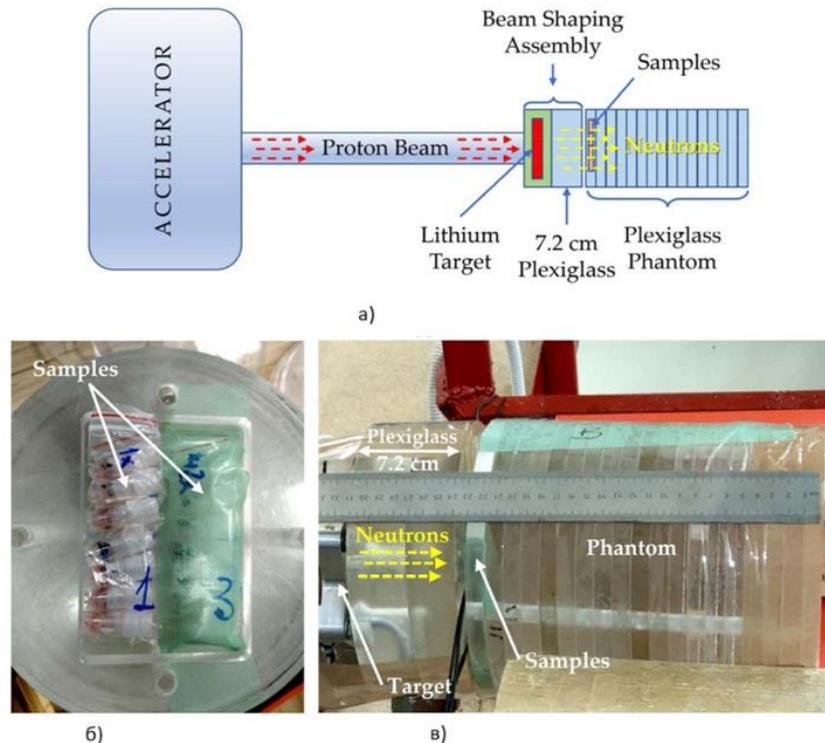


Рисунок 50 – а) Схема эксперимента; б) расположение образцов в фантоме; в) расположение фантома относительно мишенного узла с замедлителем из оргстекла

При энергии протонов 2,03 МэВ и флюенсе 1 мА·ч флюенс тепловых нейтронов на клеточные культуры составил величину $2,6 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$, флюенс эпитепловых нейтронов – $7,7 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$, быстрых нейтронов – $6,1 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$, фотонов – $7,2 \cdot 10^{11} \text{ см}^{-2}$, доза быстрых нейтронов – 0,3 Гр, доза γ -излучения – 3 Гр. Фотонный спектр состоял на 14 % из фотонов с энергией от 20 кэВ до 100 кэВ (поверхностный рентген, имеющий наибольшее влияние на клетки), на 47 % из фотонов с энергией от 100 кэВ до 500 кэВ, 5 % – с энергией 0,5–2 МэВ, 33 % – с энергией 2–2,5 МэВ и 2 % – с энергией 2,5–13 МэВ.

Для исследования радиобиологических параметров образцы облучали суммарным флюенсом тепловых и эпитепловых нейтронов $(2,7, 5,4 \text{ и } 8) \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$, что соответствовало 1, 2 и 3 мА·ч. Образцы с клетками маркировали как 1х, 2х, 3х

в соответствии с флюенсом, который они получили. Проведено три независимых эксперимента, в каждом из которых длительность генерации нейтронов составляла 3 ч. Сначала облучали образцы 1х и 3х, затем перед увеличением флюенса заменяли образцы 1х на образцы 2х. Образцы 3х получали максимальный флюенс. После облучения оценивали выживаемость клеток. Определено, что применение препарата с наночастицами элементного бора лучше снижает колониеобразующую способность клеток, чем применение традиционно используемого борфенилаланина. Результаты исследования опубликованы в научных журналах [23, 74].

Во втором исследовании облучали лабораторных животных (мышей) с привитой глиобластомой в области бедра и изучали эффективность БНЗТ при использовании борфенилаланина, боркаптата и разработанного липосомального боркаптата. Мышей помещали в контейнер из литиевого полиэтилена и фиксировали правое бедро с привитой глиобластомой в центре контейнера. Контейнер накрывали крышкой, что экранировало тело мыши от излучения, оставляя только область бедра с опухолью в области облучения. Контейнер располагали в вертикальном тракте пучка (положение А, рисунок 49) максимально близко к мишенному узлу с замедлителем из оргстекла. Мышей облучали в течение 90 мин при энергии протонов 2,05 МэВ до флюенса 3 МА ч. Фотографии размещения лабораторных животных и модель эксперимента приведена на рисунке 51. На основе составленной модели эксперимента посчитаны дозы облучения с учетом биораспределения бора в органах мыши и выбраны параметры облучения. После облучения животных наблюдали в течение 65 дней, отслеживая динамику роста опухоли. Эксперимент показал приостановку или уменьшение роста опухоли у мышей. Липосомальный боркаптат показал лучшие отдаленные результаты по сравнению с борфенилаланином или нелипосомальным боркаптатом. Результаты исследования опубликованы в научном журнале [18].

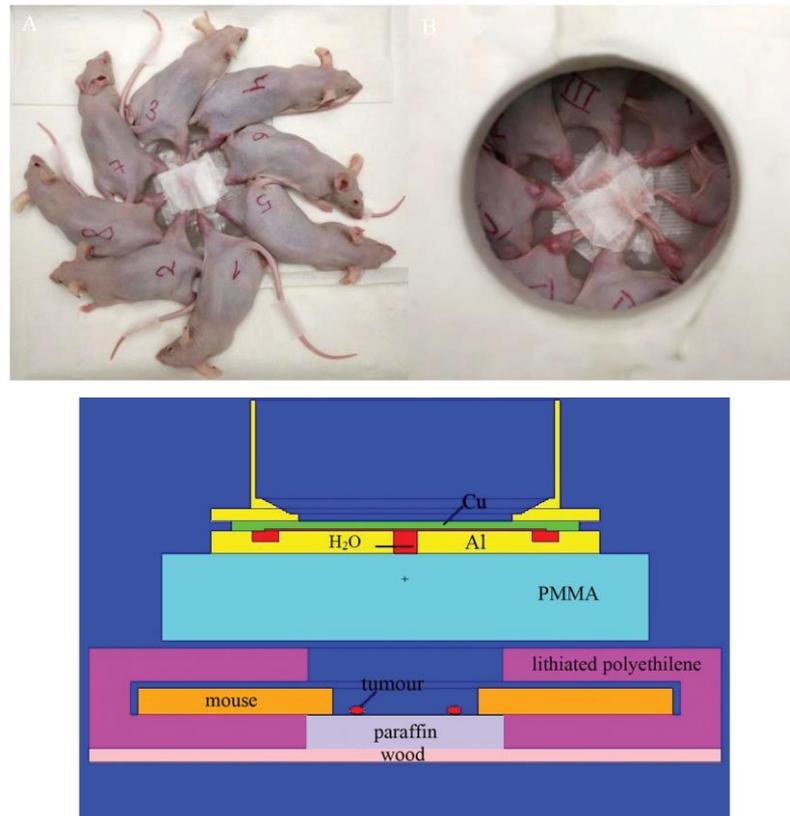


Рисунок 51– Фотография и модель эксперимента по облучению мышей

В третьем исследовании облучали лабораторных животных (мышей) подобно второму исследованию с той разницей, что привили ксенографты колоректальной опухоли человека SW-620 и использовали борфенилаланин и боркаптат, которые вводили внутривенно в ретроорбитальный синус. Параметры генерации нейтронов в этом эксперименте были такими же, как в предыдущем. Расчётная доза в опухоли для борфенилаланина составила $14,7 \pm 6$ Гр экв., для боркаптата – $6,6 \pm 0,5$ Гр экв. Доза, полученная здоровыми тканями, была в 5 и 3 раза меньше соответственно. Экспериментальное исследование продемонстрировало достоверное уменьшение объёма опухоли при проведении БНЗТ по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся облучению, особенно в первый месяц наблюдения. Результаты исследования опубликованы в научном журнале [21].

В четвертом исследовании облучали лабораторных животных (мышей с привитой на бедро глиобластомой) подобно третьему исследованию с той

разницей, что использовали комбинацию препаратов борфенилаланина и боркаптата и сравнивали эффект нескольких режимов облучения. Животных позиционировали так же, как в предыдущих двух экспериментах, и варьировали энергию протонов (2,05 МэВ или 2,1 МэВ), флюенс нейтронов, применяли борфенилаланин, боркаптат или их комбинацию, а также проводили однократное или двукратное облучение в разные дни. В результате проведённых исследований установлено, что i) использование комбинации борфенилаланина и боркаптата обеспечивает большее накопление бора в опухоли, чем при использовании отдельно каждого препарата, и ii) фракционированный режим облучения при энергии протонов 2,05 МэВ даёт лучший результат по снижению роста опухоли и увеличению продолжительности жизни животных. Также определены летальные дозы облучения, которые использованы в дальнейшем. Результаты исследования опубликованы в научном журнале [22].

В пятом исследовании проведено лечение крупных домашних животных (кошек и собак) со спонтанной опухолью следующего типа: меланома полости рта, плоскоклеточный рак полости рта, рак легких. Область и размер опухоли определяли по снимкам компьютерной или магнито-резонансной томографии. Животных облучали как в вертикальном, так и в горизонтальном тракте пучка протонов. Перед облучением для каждого животного кодом NMC были рассчитаны поглощённые дозы в опухоли, здоровой ткани, коже и окружающих тканях, а также плотность потока тепловых, эпитепловых, быстрых нейтронов и γ -излучения. Модель облучения составлялась с учетом расположения и объёма опухоли. Облучение проводили при энергии протонов 2,1 или 2,05 МэВ с использованием замедлителя из оргстекла. Предполагалось, что концентрация бора в опухоли составляла 30 ppm, в окружающих нормальных тканях 10 ppm. Животных облучали до достижения не менее 30 Гр экв. в опухоли при том, что доза на кожу не должна превышать 18 Гр экв. Некоторых животных облучали в две сессии.

На рисунке 52 изображен снимок компьютерной томографии и укладка одного из животных для облучения. В результате проведённого исследования

установлено, что у животных наблюдается регрессия роста опухолей, улучшение общей клинической картины и увеличение предполагаемой продолжительности и качества жизни. Результаты впервые проведённого *in vivo* исследования методики БНЗТ на крупных млекопитающих с применением ускорительного источника нейтронов опубликованы в научном журнале первого квартала [65].

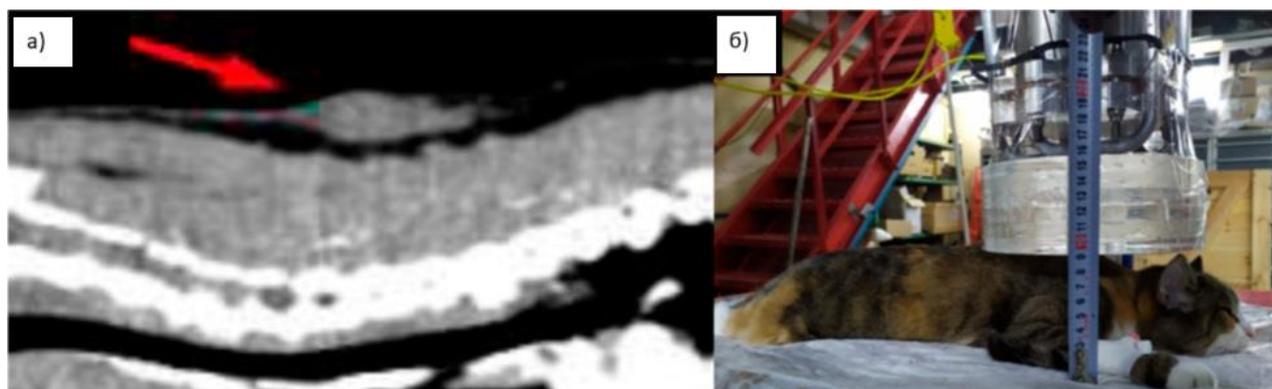


Рисунок 52 – а) снимок компьютерной томографии тканей животного до облучения; б) фотография укладки животного во время облучения

В шестом исследовании кодом NMC определена зависимость активации атомных ядер золота от глубины их нахождения в теле пациента для практической реализации нового метода измерения борной дозы [72]. Сущность метода в том, что перед проведением облучения пациенту вводят препарат адресной доставки бора, маркированный золотом. После проведения БНЗТ с помощью γ -спектрометра измеряют пространственное распределение интенсивности излучения γ -квантов с энергией 411 кэВ и с учетом полученного расчётным путем соотношения интенсивности активации золота к интенсивности поглощения нейтронов бором восстанавливают пространственное распределение поглощенной дозы. В проведённом исследовании использовали борфенилаланин и наночастицы золота и установили, что кривые выживаемости клеток глиомы человека T98G с золотыми наночастицами и без них не различаются статистически, что указывает на отсутствие побочного токсического воздействия золотых наночастиц на

выживаемость клеток. Результаты исследования опубликованы в научном журнале первого квартиля [20].

В седьмом исследовании кодом NMC рассчитаны дозы ионизирующего излучения для практической реализации предложенного способа измерения суммы дозы быстрых нейтронов и азотной дозы (дозы тепловых нейтронов). Сущность метода в том, что клеточные культуры облучают двумя разными видами излучений (только фотонным и фотонным с нейтронным) в течение одинакового времени и добиваются одинаковой выживаемости клеточных культур, размещаемых в одном и том же положении по отношению к литиевой мишени. Поскольку выживаемость клеточных культур одинаковая и время облучения одинаковое, одинаков и биологический эффект двух разных ионизирующих излучений и полученные эквивалентные дозы. В первом случае чистого фотонного излучения эквивалентную дозу измеряют дозиметром γ -излучения. Во втором случае смешанного излучения, фотонного и нейтронного, дозиметром γ -излучения измеряют только часть эквивалентной дозы, обусловленную фотонным излучением. Оставшуюся часть эквивалентной дозы, а именно сумму азотной дозы и дозы быстрых нейтронов, определяют как разницу измеренных доз γ -излучения при фотонном излучении и смешанном. Возможность реализации предложенного способа связана с тем, что при энергии протонов ниже 1,882 МэВ из литиевой мишени исходит только фотонное излучение, вызванное неупругим рассеянием протонов на атомных ядрах лития, а при энергии протонов выше 1,882 МэВ к фотонному излучению добавляется нейтронное в реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Эффекта одинаковой выживаемости клеточных культур за одинаковое время облучения добиваются понижением тока пучка протонов в режиме смешанного излучения по сравнению с режимом чистого фотонного излучения.

Практически метод реализован с использованием клеточной линии мультиформной глиобластомы человека U251 при энергии протонов 1,8 МэВ и 2,05 МэВ. В первом случае энергии протонов обеспечивается только генерация фотонов, во втором случае к фотонному излучению добавляется нейтронное.

Фотография эксперимента приведена на рисунке 53. Результаты исследования опубликованы в научном журнале второго квартала [19].



Рисунок 53 – Схема эксперимента: 1 – мишенный узел, 2 – медная подложка литиевой мишени, 3 – алюминиевый диск, 4 – флаконы с клетками, 5 – γ -дозиметр

5.1 Выводы

В ИЯФ СО РАН разработан ускорительный источник нейтронов ВИТА, который активно используют для развития методики бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, включая лечение домашних животных со спонтанными опухолями, тестирование новых препаратов адресной доставки бора, разработку средств и методов дозиметрии. При планировании ряда исследований и оценке результатов этих исследований применяют добавленный в модифицированный код статистического моделирования переноса нейтронов NMC функционал расчёта дозы, который обеспечивает возможность определения компонент доз ионизирующего излучения и плотности потока и энергетического спектра нейтронов и фотонов.

Результаты научных исследований, описанные в данной главе, представлены и обсуждались на 19-м Международном конгрессе по нейтронозахватной терапии [7, 8], на 11-ой Международной школе молодых исследователей в области БНЗТ [10, 11] и опубликованы в научных журналах [18–23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективной методикой лечения злокачественных опухолей рассматривается бор-нейтронозахватная терапия, обеспечивающая избирательное уничтожение опухолевых клеток за счет накопления в них бора 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.

В настоящее время методика БНЗТ начинает входить в клиническую практику с использованием ускорителей заряженных частиц и литиевых или бериллиевых нейтроногенерирующих мишеней. Для получения терапевтического пучка нейтронов эпитеплого диапазона энергий применяют систему формирования пучка нейтронов, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтра.

Данная работа посвящена оптимизации системы формирования пучка нейтронов для получения пучка нейтронов, удовлетворяющего рекомендациям БНЗТ.

Основные результаты диссертационной работы следующие.

1. В код статистического моделирования переноса нейтронов NMC (Neutral particles Monte-Carlo code) добавлен источник нейтронов на основе реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$, источник 478-кэВ фотонов от реакции $^7\text{Li}(p,p'\gamma)^7\text{Li}$, источник фотонов в нейтронных реакциях, перенос γ -излучения, блок для обработки рассеяния тепловых нейтронов и функционал для расчёта дозы.

2. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения определен оптимальный для БНЗТ диапазон энергии нейтронов, энергии протонов, размер и материал замедлителя, размер и материал отражателя.

3. С использованием малогабаритного детектора с парой литиевых полистирольных сцинтилляторов, один из которых обогащён бором, и трёх изготовленных систем формирования пучка нейтронов проведена верификация расчётов и показано хорошее соответствие расчётных данных измеренным.

4. Предложена и методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения оптимизирована система формирования пучка нейтронов с замедлителем из кристаллов фторида магния и с отражателем из свинца и графита, удовлетворяющая рекомендациям МАГАТЭ, предъявляемым к терапевтическому пучку нейтронов для БНЗТ.

5. Предложена и методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения обоснована целесообразность применения системы формирования пучка нейтронов с водородосодержащим замедлителем с объёмным вкраплением висмута для терапии поверхностных опухолей и для проведения научных исследований с клеточными культурами и лабораторными животными.

6. Добавленный в модифицированный код статистического моделирования переноса нейтронов NMC функционал расчёта дозы обеспечил возможность определения компонент доз ионизирующего излучения и плотности потока и энергетического спектра нейтронов и фотонов, используемых при планировании ряда успешно проведённых научных исследований с клеточными культурами, лабораторными животными и крупными домашними животными со спонтанными опухолями.

Предложенная и оптимизированная система формирования пучка нейтронов с замедлителем из кристаллов фторида магния и с отражателем из свинца и графита изготовлена для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с целью

проведения клинических испытаний методики БНЗТ в Российской Федерации и последующего лечения больных.

В связи с внедрением БНЗТ в клиническую практику и с необходимостью разработки модели, позволяющей предсказать клинический ответ на терапию, актуальными становятся дальнейшие исследования по оптимизации системы формирования пучка нейтронов, по разработке системы дозиметрического планирования терапии и по разработке средств и методов дозиметрии.

Автор выражает благодарность:

своему научному руководителю Сергею Юрьевичу Таскаеву за огромную поддержку, помощь и наставничество на всех этапах проведения и написания данной диссертационной работы, Елене Львовне Таскаевой и Марине Бикчуриной – за замечания по тексту диссертации;

коллегам из Института ядерной физики: В.В. Поросеву, Д.А. Касатову, А.И. Касатовой, Е.А. Берендееву, М.И. Бикчуриной, Я.А. Колесникову, С.С. Савинову, И.М. Щудло, Е.О. Соколовой, Т.А. Быкову, А.М. Кошкареву, Г.Д. Верховоду, П.Д. Пономареву, А.В. Понедельченко, В.С. Дегтяреву;

разработчикам кода NMC Сергею Алексеевичу Бреднихину и Станиславу Анатольевичу Фролову, а также руководителю группы Сергею Ивановичу Лежнину, за разработку кода и огромную помощь во всех задачах, связанных с его модификацией;

любимому супругу В.А. Шейну, родителям А.Б. Сычевой и В.А. Сычеву и друзьям за помощь и поддержку в любых вопросах.

Список литературы

1. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy* – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2023. – 416 P. – ISBN 978–92–0–132623–2. – Текст : электронный.
2. *Neutron Capture Therapy. Principles and Applications. Second Edition* / edited by W. A. G. Sauerwein, A. Wittig, R. L. Moss, Y. Nakagawa, K. Ono. – Springer, 2025. – 806 p. – ISBN 978-3-031-82590-3. – Текст : непосредственный.
3. Таскаев, С. Ю. Бор-нейтронозахватная терапия / С. Ю. Таскаев, В. В. Каныгин. – Новосибирск : Издательство СО РАН, 2016. – 213 с. – ISBN 978-5-7692-1500-1. – Текст : непосредственный.
4. Код NMC для статистического моделирования переноса нейтронов в делящихся средах. Валидация и приложения / С.А. Бреднихин, С.И. Лежнин, С.А. Фролов, Д.М. Юров. – Москва, 2012. – 24 с. – (Препринт / Ин-т проблем безопас. развития атом. энергетики РАН; No IBRAE-2012-04). – Текст : непосредственный.
5. *Beam Shaping Assembly for BINP Neutron Source* / B. Bayanov, S. Frolov, E. Kashaeva, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст: непосредственный // *Book of abstracts of the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy (Columbia, Missouri, USA, 2-7 October 2016)*. – Columbia, Missouri, 2016. – P. 245.
6. *Optimization of the beam shaping assembly and local protection of the accelerator source of epithermal neutrons* / B. Bayanov, S. Frolov, E. Kashaeva, ... T. Sycheva

- [et al.]. – Текст: непосредственный // Book of abstracts of the 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (Taipei, Taiwan, 28 October - 4 November 2018). – Taipei, 2018. – P. 204-205.
7. BNCT for veterinary medicine / V. Kanygin, A. Kichigin, E. Petrova, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Book of Abstracts of the 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (Granada, Spain, 27 September – 1 October 2021). – Granada, 2021. – P. 159. – Дата публикации: 01.10.2021.
 8. Method of measuring high-LET particles dose / М. Думова, М. Dmitrieva, E. Kuligina, ... Т. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Book of Abstracts of the 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (Granada, Spain, 27 September – 1 October 2021). – Granada, 2021. – P. 247. – Дата публикации: 01.10.2021.
 9. Activation foil measuring on accelerator based neutron source / D. Kasatov, S. Taskaev, T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Programme and Abstracts of the 9th Young Researchers' BNCT Meeting (Kyoto, Japan, 13-15 November 2017). – Kyoto, 2017. – P. 68. – Дата публикации: 15.11.2017.
 10. Doses-distribution measurement for boron neutron capture therapy in a water phantom using a scintillator detector / Т. Вуков, Е. Вуамбатсерен, I. Ibrahim, ... Т. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Book of abstracts of the 11 Young Researchers BNCT Meeting (Virtual congress, 14-18 November 2022). – Virtual congress, 2022. – P. 46. – Дата публикации: 18.11.2022.
 11. Measurement of the spatial distribution of neutrons and gamma radiation in a water phantom / Е. Вуамбатсерен, А. Burdakov, S. Taskaev, ... Т. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Book of abstracts of the 11 Young Researchers BNCT Meeting (Virtual congress, 14-18 November 2022). – Virtual congress, 2022. – P. 47. – Дата публикации: 18.11.2022.
 12. New concept of a neutron beam shaping assembly for boron neutron capture therapy / Т. Sycheva, Е. Berendeev, G. Verkhovod [et al.]. – Текст : электронный // Book of Abstracts of the 4th All-Russian School of Young Scientists on BNCT

- (Novosibirsk, Russia, 11-12 July 2022). – Novosibirsk, 2022. – P. 27. – Дата публикации: 12.07.2022.
13. Beam Shaping Assembly for Boron Neutron Capture Therapy / T. Shein, S. Taskaev, E. Berendeev. – Текст : электронный // Book of Abstracts of the 6th All-Russian School of Young Scientists on BNCT (Novosibirsk, Russia, 11-13 November 2024). – Novosibirsk, 2024. – P. 25. – Дата публикации: 13.11.2024.
 14. Beam Shaping Assembly Optimization for Boron Neutron Capture Therapy / T. Sycheva, S. Frolov, S. Lezhnin [et al.]. – Текст : электронный // Proceedings of the XXV Russian Particle Accelerator Conference (St. Petersburg, Russia, 21-25 November 2016). – St. Petersburg, 2016. – WEPSB048. – ISBN 978-3-95450-181-6. – Дата публикации: 24.11.2016.
 15. Verification of a beam of epithermal neutrons for boron-neutron capture therapy / G. Verkhovod, D. Kasatov, Ia. Kolesnikov, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // Proceedings of the XXVII Russian Particle Accelerator Conference (Alushta, September 26th - October 2st 2021). – Alushta, 2021. – MOPSA47. – URL: <https://doi.org/10.18429/JACoW-RuPAC2021-MOPSA47>. – Дата публикации: 01.10.2021.
 16. Система формирования пучка ускорительного источника нейтронов VITA / Т.В. Шейн, Е.А. Берендеев, В.С. Дегтярев [и др.]. – Текст : электронный // XV Международный семинар по проблематике ускорителей заряженных частиц памяти профессора В.П. Саранцева (Алушта, Россия, 15-20 сентября 2024). – Алушта, 2024. – Дата публикации: 20.09.2024.
 17. Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии / Л. Зайди, Е.А. Кашаева, С.И. Лежнин, ... Т.В. Сычева [и др.]. – Текст : электронный // Ядерная физика. – 2017. – Том 80, № 1. – Стр. 63-69. – URL: <https://doi.org/10.7868/S0044002717010160>. – Дата публикации: 20.04.2017.
 18. 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 / E. Zavjalov, A. Zaboronok, V. Kanygin, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст :

- электронный // *International Journal of Radiation Biology*. – 2020. – Vol. 96, № 7. – P. 868-878. – URL: <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1761039>. – Дата публикации: 12.04.2020.
19. Method of measuring high-LET particles dose / M. Dymova, M. Dmitrieva, E. Kuligina, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // *Radiation Research*. – 2021. – Vol. 196. – P. 192-196. – URL: <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00015.1>. – Дата публикации: 01.04.2021.
 20. Gold Nanoparticles Permit In Situ Absorbed Dose Evaluation in Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Tumors / A. Zaboronok, S. Taskaev, O. Volkova, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – Art. no. 1490. – URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091490>. – Дата публикации – 16.10.2021.
 21. Эффекты бор-нейтронозахватной терапии на рост подкожных ксенографтов колоректальной аденокарциномы человека SW-620 у иммунодефицитных мышей / В.В. Каныгин, А.И. Касатова, Е.Л. Завьялов, ... Т.В Сычева [и др.]. – Текст : электронный // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2021. – Том 172, № 9. – Стр. 356-361. – URL: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-9-356-361>. – Дата публикации: 09.2021.
 22. Dose-dependent suppression of human glioblastoma xenograft growth by accelerator-based boron neutron capture therapy with simultaneous use of two boron-containing compounds / V. Kanygin, I. Razumov, A. Zaboronok, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // *Biology*. – 2021. – Vol. 10. – Art. no. 1124. – URL: <https://doi.org/10.3390/biology10111124>. – Дата публикации: 02.10.2021.
 23. Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments / A. Zaboronok, P. Khaptakhanova, S. Uspenskii, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – Art. no. 761. – URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040761>. – Дата публикации: 31.03.2022.

24. A single coned Poly-Biz moderator designed for animal irradiation in boron neutron capture therapy / T. Sycheva, E. Berendeev, G. Verkhovod [et al.]. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2023. – Vol. 198. – Art. no. 110818. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110818>. – Дата публикации: 11.04.2023.
25. Система формирования пучка для бор-нейтронозахватной терапии поверхностных опухолей с замедлителем из материалов на основе оргстекла/ Т.В. Сычева, Е.А. Берендеев, Г.Д. Верховод [и др.]. – Текст : электронный // Сибирский физический журнал. – 2023. – Том 18, № 3. – Стр. 31-42. – URL: <https://doi.org/10.25205/2541-9447-2023-18-3-31-42>. – Дата публикации: 16.11.2023.
26. Beam Shaping Assembly of the VITA Accelerator-Based Neutron Source/ T. Shein, E. Berendeev, V. Degtyarev [et al.]. – Текст : электронный // Physics of Particles and Nuclei Letters. – 2025. – Vol. 22, № 4. – P. 842-846. – URL: <https://doi.org/10.1134/S1547477125700700>. – Дата публикации: 11.08.2025.
27. Improvement of depth dose distribution using multiple-field irradiation in boron neutron capture therapy / N. Fujimoto, H. Tanaka, Y. Sakurai [et al.]. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2015. – Vol. 106. – P. 134-138. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.041>. – Дата публикации: 30.07.2015.
28. Monoenergetic and quasi-monoenergetic neutron reference fields in Japan / H. Harano, T. Matsumoto, Y. Tanimura [et al.]. – Текст : электронный // Radiation Measurements. – 2010. – Vol. 45. – P. 1076-1082. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.07.006>. – Дата публикации: 12.2010.
29. Review of radiation sources, calibration facilities and simulated workplace fields / V. Lacoste. – Текст : электронный // Radiation Measurements. – 2010. – Vol. 45. – P. 1083–1089. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.05.036>. – Дата публикации: 12.2010.

30. Study on novel neutron irradiation without beam shaping assembly in Boron Neutron Capture Therapy / A. Vendera, J. Praena. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Art. no. 22434. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73458-w>. – Дата публикации: 28.07.2024.
31. Beam of monoenergetic neutrons for the calibration of a dark matter detector / A. Makarov, S. Taskaev. – Текст : электронный // JETP Letters. – 2013. – Vol. 97. – P. 667–669. – URL: <https://doi.org/10.1134/S0021364013120072>. – Дата публикации: 09.2013.
32. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors / T. Blue, J. Yanch. – Текст : электронный // J. Neuro-Oncology. – 2003. – Vol. 62. – P. 19-31. – URL: <https://doi.org/10.1007/BF02699931>. – Дата публикации: 05.04.2003.
33. Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target / S. Taskaev, E. Berendeev, M. Vikchurina [et al.]. Текст : электронный // Biology. – 2021. – Vol. 10, nr. 5. – Art. no. 350. URL: <https://doi.org/10.3390/biology10050350>. – Дата публикации: 21.04.2021.
34. Таскаев, С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов / С. Ю. Таскаев. – Текст : непосредственный // Физика элементарных частиц и атомного ядра. – 2015. – Т. 46, вып. 6. – С. 1770-1830.
35. Minsky, D. Beam shaping assembly optimization for ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ accelerator based BNCT / D. Minsky, A. Kreiner. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2014. – Vol. 88. – P. 233–237. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.088>. – Дата публикации: 07.2014.
36. Harling, O. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review / O. Harling, K. Riley. – Текст : электронный // J. Neuro-Oncol.– 2003.– Vol. 62. – P. 7–17. – URL: <https://doi.org/10.1007/BF02699930>. – Дата публикации: 03.2003.
37. Binns, P. Epithermal neutron beams for clinical studies of boron neutron capture therapy: a dosimetric comparison of seven beams / P. Binns, K. Riley, O. Harling. –

- Текст : электронный // Radiation Research. – 2005. – Vol. 164, nr. 2. – P. 212–220. – URL: <https://doi.org/10.1667/rr3404>. – Дата публикации: 02.08.2005.
38. Goorley, J. T. Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models / J. T. Goorley, W. S. Kiger III, R. G. Zamenhof. – Текст: электронный // Medical Physics. – 2002. – V. 29. – P. 145-156. – URL: <https://doi.org/10.1118/1.1428758>. – Дата публикации: 02.2002.
39. Overview of the IBA accelerator-based BNCT system / E. Forton, F. Stichelbaut, A. Cambriani [et al.] – Текст: электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – Vol. 67. – P. 262-265. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.099>. – Дата публикации: 31.03.2009.
40. Stichelbaut, F. Design of a beam shaping assembly for an accelerator-based BNCT system / F. Stichelbaut, E. Forton, Y. Jongen. – Текст : электронный // Advances in Neutron Capture Therapy. – 2006. – P. 308-311. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.642561>. – Дата публикации: 01.2006.
41. Inoue, R. Optimum design of a moderator system based on dose calculation for an accelerator driven Boron Neutron Capture Therapy / R. Inoue, F. Hiraga, Y. Kiyonagi. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2014. – Vol. 88. – P. 225-228. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.12.017>. – Дата публикации: 06.2014.
42. Optimized beam shaping assembly for a 2.1-MeV proton-accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy / P. Torres-Sánchez, I. Porras, N. Ramos-Chernenko [et al.]. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2021. – Vol.11. – P. 7576. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87305-9>. – Дата публикации: 07.04.2021.
43. Design of Beam Shaping Assemblies for Accelerator-Based BNCT with Multi-Terminals / G. Li, W. Jiang, L. Zhang, W. Chen, Q. Li. – Текст: электронный // Frontiers in Public Health. – 2021. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.642561>. – Дата публикации: 11.03.2021.
44. The Dosimetry Calculation for Boron Neutron Capture Therapy / L. Deng, C. Chen, T. Ye, G. Li. // In book: Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain

- Tumors. Shanghai-China: INTECH, 2011. – P. 173-198. – ISBN 978-953-307-589-1. – URL: <https://doi.org/10.5772/22270>. – Дата публикации: 22.09.2011.
45. Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system / N. Hu, H. Tanaka, R. Kakino, S. Yoshikawa [et al.]. – Текст : электронный // Radiation Oncology. – 2021. – Vol. 16. – Art. no. 243. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01968-2>. – Дата публикации: 24.12.2021.
 46. Current Status of Neutron Capture Therapy (IAEA-TECDOC-1223 report) / Vienna, Austria : International Atomic Energy Agency, 2001. – 292 P. – ISSN 1011-4289. – Текст : непосредственный.
 47. Parameters optimization in a hybrid system with a gas dynamic trap based neutron source / D. Yurov, A. Anikeev, S. Brednikhin [et al.]. – Текст : электронный // Fusion engineering and Design. – 2012. – V. 87. – №. 9. – P. 1684-1692. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2012.07.005>. – Дата публикации: 09.2012.
 48. Macfarlane R. E. NJOY99. 0 code system for producing pointwise and multigroup neutron and photon cross sections from ENDF/B data/ R. E. Macfarlane, D. W. Muir // Los Alamos National Laboratory, PSR-480. – 2000. – Vol. 7.
 49. ENDF/B-VII. 0: next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology / M. B. Chadwick, P. Oblozinsky, M. Herman [et al.]. – Текст : электронный // Nuclear data sheets. – 2006. – Vol. 107, № 12. – P. 2931-3060. – URL: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc888955/>. – Дата публикации: 10.2006.
 50. 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 / S. Taskaev, T. Bykov, D. Kasatov [et al.]. – Текст : электронный // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2021. Vol. 502. – P. 85-94. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.06.010>. – Дата публикации: 01.09.2021.
 51. Lee, C. Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold / C. Lee, X. Zhou. – Текст : электронный // Nuclear Instruments and Methods in

- Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 1999. – Vol. 152. – P. 1-11. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(99\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00026-9). – Дата публикации: 01.04.1999.
52. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital / В. Bayanov, V. Belov, E. Bender [et al.]. – Текст электронный // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. – 1998. – Vol. 413. – P. 397-426. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(98\)00425-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(98)00425-2). – Дата публикации: 21.08.1998.
53. Characterization measurements of fluental and graphite in FiR1 TRIGA research reactor decommissioning waste / A. Rätty, T. Lavonen, A. Leskinen [et al.]. – Текст : электронный // Nuclear Engineering and Design. – 2019. – V. 353. – Art. no. 110198. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.nucengdes.2019.110198>. . – Дата публикации: 11.2019.
54. A multichannel neutron flux monitoring system for a boron neutron capture therapy facility / Т. Выков, D. Kasatov, A. Koshkarev [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Instrumentation. – 2019. – Vol. 14. – Art. no. 12002. – URL: <https://doi.org/10.1088/1748-0221/14/12/P12002>. – Дата публикации: 05.12.2019.
55. Initial trials of a dose monitoring detector for boron neutron capture therapy / Т. Выков, D. Kasatov, A. Koshkarev [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Instrumentation. – 2021. – Vol. 16. – Art. no. 01024. – URL: <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/01/P01024>. – Дата публикации: 22.12.2021.
56. Accelerator neutron sources for BNCT: Current status and some pointers for future development / S. Green, B. Phoenix, S. Nakamura [et al.]. – Текст : электронный // Applied Radiation and Isotopes. – 2025. – Vol. 217. – Art. no. 111656. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2025.111656>. – Дата публикации: 03.01.2025.
57. Kobayashi, T. Microanalysis system of ppm-order ^{10}B concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry / Т. Kobayashi, К. Kanda. – Текст : электронный // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. – 1983. – Vol. 204, nr. 2-3. – P. 525-531. – URL: [https://doi.org/10.1016/0167-5087\(83\)90082-0](https://doi.org/10.1016/0167-5087(83)90082-0). – Дата публикации: 01.01.1983.

58. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications / edited by W. A. G. Sauerwein, A. Wittig, R. L. Moss, Y. Nakagawa. – Springer, 2012. – 553 p. – ISBN 978-3-642-31333-2. – Текст : непосредственный.
59. Dosimetry for Boron Neutron Capture Therapy Developed and Verified at the Accelerator based Neutron Source VITA / M. Bikchurina, T. Bykov, I. Ibrahim, ... T. Sycheva [et al.]. – Текст : электронный // *Frontiers in Nuclear Engineering*. – 2023. – Vol. 2. – Art. no. 1266562. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnuen.2023.1266562>. – Дата публикации: 03.10.2023.
60. Таскаев, С. Ю. Ускорительный источник нейтронов VITA / С. Ю. Таскаев. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2024. – 248 с. + 8 с. цв. вкл. – ISBN 978-5-9221-1979-5. – Текст : непосредственный.
61. Патент РФ № 2850118, 05.11.2025. Е.А. Берендеев, С.Л. Кошечкин, А.М. Кошкарев, Т.В. Шейн, С.Ю. Таскаев. Способ планирования бор-нейтронозахватной терапии и оценки результата её проведения // Патент России № 2850118, 2025.
62. Beam Shaping Assembly Design of ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-seated Tumor / L. Zaidi, M. Belgaid, S. Taskaev, R. Khelifi. – Текст : электронный // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2018. – Vol. 139. – P. 316-324. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.05.029>. – Дата публикации: 31.05.2018.
63. Zaidi, Lilia. Optimisation d'un dispositif de thérapie par capture neutronique du Bore (BNCT) : Thèse Présentée pour l'obtention du Grade de DOCTEUR, Domaine: Physique, Spécialité: physique des rayonnements / Zaidi Lilia ; Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene. – Alger, République Algérienne Démocratique et Populaire, 2018. – 141 p. – Текст: непосредственный.
64. Quantum and classical dynamics of neutron in a magnetic field / A. Bogomyagkov, V. Druzhinin, E. Levichev [et al.]. – Текст : электронный // *Nuclear Physics, Section B*. – 2025. – Vol. 1012. – Art. no. 116833. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.nuclphysb.2025.116833>. – Дата публикации: 11.02.2025.

65. *In vivo* Accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy for Spontaneous Tumors in Large Animals: Case Series / V. Kanygin, A. Kichigin, A. Zaboronok [et al.]. – Текст : электронный // *Biology*. – 2022. – Vol. 11. – Art. no. 138. – URL: <https://doi.org/10.3390/biology11010138>. – Дата публикации: 14.01.2022.
66. Tumor Cell-Specific 2'-Fluoro RNA Aptamer Conjugated with Closo-Dodecaborate as a Potential Agent for Boron Neutron Capture Therapy / M. Vorobyeva, M. Dumova, D. Novorashina [et al.]. – Текст : электронный // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22 – Art. no. 7326. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22147326>. – Дата публикации: – 07.07.2021.
67. Homocystamide conjugates of human serum albumin as a platform to prepare bimodal multidrug delivery systems for boron-neutron capture therapy / Т. Попова, М. Думова, Л. Королева, ... Т. Сычева [et al.]. – Текст : электронный // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26 – Art. no. 6537. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26216537>. – Дата публикации: – 29.10.2021.
68. Poly-Biz specifications: [сайт]. – <http://www.shieldwerx.com/assets/SWX-217%202018.2.pdf>. – Яз. Англ. – Текст : электронный.
69. MCNP design of thermal and epithermal neutron beam for BNCT at the Isfahan MNSR / M. Monshizadeh, Y. Kasesaz, H. Khalafi, S. Namidi. – Текст : электронный // *Progress in Nuclear Energy*. – 2015. – Vol. 83. – P. 427-432. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.pnucene.2015.05.004>. – Дата публикации: 08.2015.
70. Bavarnegin, E. Neutron beams implemented at nuclear research reactors for BNCT / E. Bavarnegin, Y. Kasesaz, F.M. Wagner. – Текст : электронный // *JINST*. – 2017. – Vol. 12. – Art. no. 05005. – URL: <https://doi.org/10.1088/1748-0221/12/05/P05005>. – Дата публикации: 09.05.2017.
71. VITA high flux neutron source for various applications / М. Викчурина, Т. Выков, Е. Вуамбатсерен, ... Т. Сычева [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of Neutron Research*. – 2022. – Vol. 24, nr. 3-4. – P. 273–279. – URL: DOI 10.3233/JNR-220020. – Дата публикации: 18.01.2023.

72. Патент РФ № 2606337, 10.01.2017. С.Ю. Таскаев, А.А. Заборонок. Способ измерения поглощенной дозы при бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей // Патент России № 2606337, 2017. Бюл. №1.
73. Патент РФ № 2743417, 18.02.2021. Ю.С. Таскаева, С.Ю. Таскаев. Способ определения поглощенной дозы ядер отдачи // Патент России № 2743417, 2021.
74. Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивированных в присутствии изотопа бора ^{10}B / О.Ю. Волкова, Л.В. Мечетина, А.В. Таранин, ... Т.В. Сычева [и др.]. – Текст : электронный // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Том 97, вып. 5. – Стр. 283-288. – URL: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-5-283-288>. – Дата публикации: 20.04.2016.