14

Расчет пространственного распределения поглощенных доз для *in vitro* стенда установки VITA, применяемой в бор-нейтронозахватной терапии

© Д.С. Петруня[1,2], М.Ю. Азаркин[1], И.Н. Завестовская[1,2], Д.А. Касатов[3], М.Р. Киракосян[1], Я.В. Раздрогова[1], С.Ю. Таскаев[1,3,4]

[1] Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия
[2] Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт“, Москва, Россия
[3] Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия
[4] Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
E-mail: d.petrunya@lebedev.ru

Поступило в Редакцию 10 июня 2025 г.
В окончательной редакции 13 октября 2025 г.
Принято к публикации 13 октября 2025 г.

Представлен расчет пространственного распределения поглощенной дозы и ее компонент для *in vitro* стенда ускорительного источника нейтронов VITA, функционирующего на площадке Института ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН. Получены значения общей и борной поглощенных доз для криоампул, размещенных на различных расстояниях от оси нейтронного пучка. Криоампулы содержали клеточную суспензию с реалистичным содержанием изотопа ^{10}B. Дополнительно исследована зависимость указанных величин от химического состава и толщины замедлителя нейтронов.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, поглощенная доза, *in vitro* стенд, моделирование методом Монте-Карло.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.04.62319.20404

Перспективной технологией лечения ряда трудноизлечимых традиционными методами злокачественных опухолей является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1,2]. БНЗТ представляет собой бинарную форму радиотерапии, основанную на селективном поражении опухолевых клеток тяжелыми заряженными частицами с высокой линейной передачей энергии, рождающимися при взаимодействии тепловых нейтронов и терапевтического препарата, содержащего атомы изотопа ^{10}B. Поглощение теплового нейтрона ядром ^{10}B приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\mathrm{B}(n,\alpha)^7\mathrm{Li}$, сечение которой составляет 3837 b. Реакция протекает с выделением энергии 2.79 MeV, которая в 6.1 % случаев распределяется только между ядром лития (1.01 MeV) и α-частицей (1.78 MeV), а в 93.9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ-квант с энергией 0.48 MeV. Типичные пробеги иона лития и α-частицы в биологической ткани не превышают $12\,\mu$m, что сравнимо с размером одной клетки. Таким образом, накопленный в клетках опухоли изотоп ^{10}B в поле тепловых нейтронов становится эффективным средством поражения опухоли.

Для реализации БНЗТ используют два основных типа источников нейтронов: ядерные реакторы и ускорители заряженных частиц с нейтроногенерирующими мишенями. Ускорительные источники нейтронов признаются наиболее перспективным техническим решением для БНЗТ в связи с безопасностью их эксплуатации и компактностью по сравнению с ядерными реакторами [1]. На площадке Института ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН (Новосибирск) создан и функционирует ускорительный источник нейтронов VITA, состоящий из тандемного электростатического ускорителя заряженных частиц оригинальной конструкции, литиевой мишени для генерации нейтронов в реакции $^7\mathrm{Li}(p,n)^7\mathrm{Be}$ и различных систем формирования пучка нейтронов. Установка обеспечивает получение интенсивного стационарного монохроматического пучка протонов или дейтронов с энергией от 0.1 до 2.3 MeV, током от 0.5 до 10 mA и позволяет генерировать поток эпитепловых нейтронов с интенсивностью до $2\cdot10^{12}\,\mathrm{s}^{-1}$ [3].

Эффективность БНЗТ зависит от взаимодействия используемых борсодержащих препаратов с биологическими тканями на клеточном уровне [1,4]. Проведение *in vitro* исследований позволяет изучать селективность накопления борсодержащих препаратов в опухолевых клетках, определять оптимальные концентрации борсодержащих соединений, а также исследовать влияние различных параметров облучения на терапевтический эффект. Важным фактором, влияющим на воспроизводимость и достоверность результатов *in vitro* исследований, является точность определения физической поглощенной дозы в облучаемом объеме [5]. В БНЗТ наибольший вклад в общую поглощенную дозу вносит поглощенная борная доза, обусловленная энерговыделением в ядерной реакции $^{10}\mathrm{B}(n,\alpha)^7\mathrm{Li}$. Прямое определение поглощенной борной дозы представляет собой сложную экспериментальную задачу, решение которой возможно

с применением метода мгновенной γ-спектроскопии [3]. Косвенным методом определения поглощенной дозы может служить численное моделирование переноса нейтронов и их взаимодействия с клеточной суспензией и борсодержащим препаратом. Такой подход позволяет получить достоверные данные о распределении компонент поглощенной дозы без проведения прямых измерений, что существенно упрощает подготовку и проведение экспериментального исследования.

В настоящей работе представлены результаты расчета пространственного распределения поглощенных доз для *in vitro* стенда установки VITA, определен вклад поглощенной борной дозы в общую поглощенную дозу в объеме облучаемых объектов. Для проведения расчетных исследований в программной среде Geant4 (версия 11.2.1) была создана модель нейтроногенерирующей системы установки VITA в конфигурации, предназначенной для проведения *in vitro* исследований. В работе авторов [6] представлено детальное описание основных частей используемой модели системы, включая высокоэнергетический тракт транспортировки протонного пучка, мишенный узел и замедлитель. Полученные расчетные пространственные и энергетические распределения интенсивности потока нейтронов позволили верифицировать модель после сравнения результатов моделирования с экспериментом [6]. В настоящей работе геометрия модели была дополнена стендом, используемым в *in vitro* исследованиях для облучения криоампул с клеточной суспензией и борсодержащим препаратом, а также новым типом замедлителя.

На рис. 1 представлена геометрия моделируемой системы, в которой используются замедлители с различными материалами и геометрическими характеристиками. В работе были рассмотрены два типа замедлителей: из оргстекла (polymethyl methacrylate, далее PMMA) диаметром 200 mm и из полиэтилена с объемным вкраплением висмута (далее Poly-Biz [7]) диаметром 160 mm. Созданная модель *in vitro* стенда соответствует реальной геометрии и включает в себя горизонтально расположенный фантом из оргстекла толщиной 50 mm со сквозными отверстиями, в которых размещаются цилиндрические криоампулы высотой 50 mm с внешним диаметром 16 mm, расположенные на двух радиусах относительно центра фантома (25 и 50 mm). Сверху на криоампулы надеты крышки высотой 10 mm и диаметром 18 mm. Криоампулы и крышки изготовлены из полипропилена и имеют одинаковую толщину стенок — 1 mm. Внутри каждой криоампулы размещалось 1.5 ml суспензии, представляющей собой равномерно распределенную смесь воды, имитирующей питательную среду, клеток и атомов изотопа ^{10}B с заданной концентрацией. Суммарный объем клеток составлял 0.4% от общего объема суспензии ($\sim 10^6$ клеток). Расстояние между поверхностями крышек криоампул и замедлителя в эксперименте и моделях составляло 20 mm.

В ходе моделирования было сформировано нейтронное поле путем облучения литиевой мишени протонным пучком с энергией 2.05 MeV и диаметром 80 mm. Для каждого из двух типов замедлителей были рассмотрены три варианта толщины: 62, 72, 82 mm для PMMA и 70, 80, 90 mm для Poly-Biz. Были рассчитаны значения среднего энерговыделения в одной криоампуле, расположенной на внутреннем или внешнем радиусе стенда, в случае отсутствия в объеме суспензии атомов изотопа ^{10}B и при их наличии в концентрации 100 ppm. Среднее энерговыделение $\langle E_{\mathrm{BC}}\rangle$, обусловленное реакцией $^{10}\mathrm{B}(n,\alpha)^7\mathrm{Li}$, вычислялось согласно формуле $\langle E_{\mathrm{BC}}\rangle = \langle E_{\mathrm{B}}\rangle$ - $\langle E_{\mathrm{WB}}\rangle$, где $\langle E_{\mathrm{B}}\rangle$ — энерговыделение в криоампуле, содержащей ^{10}B в концентрации 100 ppm, $\langle E_{\mathrm{WB}}\rangle$ — энерговыделение в криоампуле без ^{10}B. Затем производился перевод значений энерговыделения в поглощенные дозы на одну криоампулу, приведенные к значениям интегрального тока ускорителя.

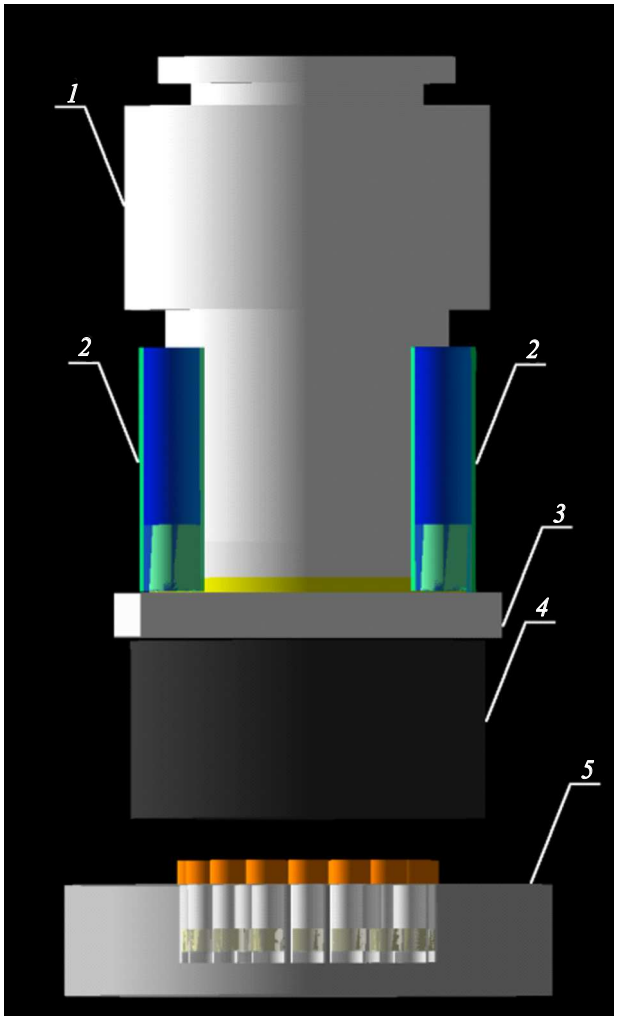

Рис. 1. Геометрия модели нейтроногенерирующей системы установки VITA в программной среде Geant4. *1* — высокоэнергетический тракт транспортировки протонного пучка, *2* — поливинилхлоридные патрубки системы охлаждения мишенного узла, *3* — мишенный узел, *4* — замедлитель PMMA или Poly-Biz, *5* — фантом с криоампулами, содержащими суспензию с клеточными культурами и изотопом ^{10}B.

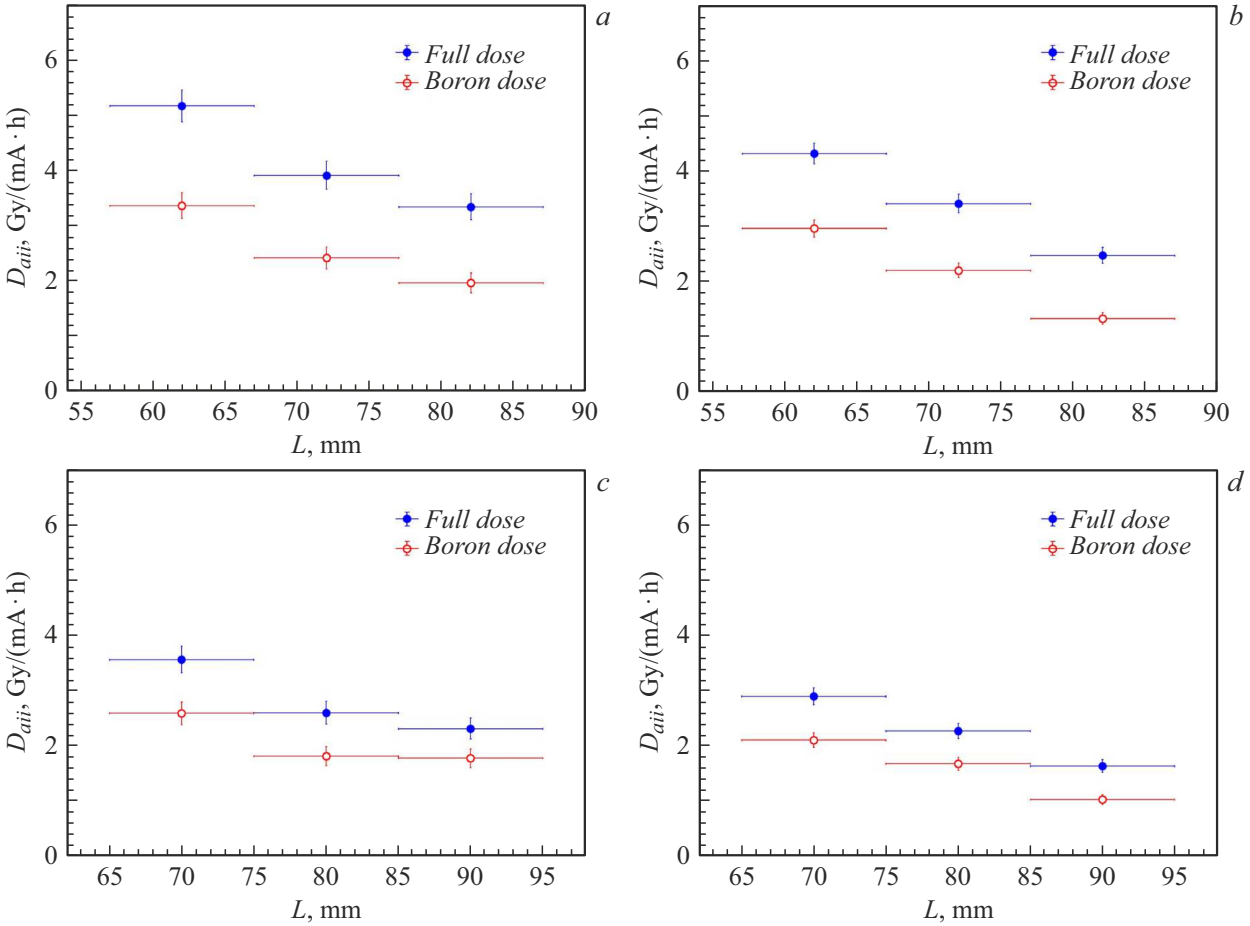

Рис. 2. Зависимости значений средних поглощенных общей (закрашенные кружки) и борной (светлые кружки) доз на одну криоампулу, расположенную на внутреннем или внешнем радиусах стенда, приведенных к интегральному току пучка протонов в 1 mA · h, от толщины замедлителя нейтронов в случае применения: *a* — замедлителя PMMA, внутренний радиус; *b* — замедлителя PMMA, внешний радиус; *c* — замедлителя Poly-Biz, внутренний радиус; *d* — замедлителя Poly-Biz, внешний радиус. На графиках представлены статистические погрешности.

На рис. 2 представлены полученные в результате моделирования значения средних поглощенных общей и борной доз, приходящихся на одну криоампулу, расположенную на внутреннем или внешнем радиусах стенда, приведенные к интегральному току пучка протонов в 1 mA · h, в случае применения двух типов замедлителей (PMMA, Poly-Biz) различной толщины. Следует отметить, что при проведении экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследований, а также терапии опухолей у домашних животных на установке VITA стандартной практикой является использование замедлителя PMMA толщиной 72 mm или замедлителя Poly-Biz толщиной 80 mm. Далее для удобства будем называть эти значения „стандартными“ толщинами замедлителей. Также необходимо подчеркнуть, что в прошлых экспериментальных работах *in vitro*, проведенных на ускорительном источнике нейтронов VITA [8,9], облучение осуществлялось при расположении криоампул только на внутреннем радиусе стенда независимо от применяемого типа замедлителя. В таблице представлены значения доли поглощенной борной дозы от общей для различных конфигураций замедлителей и радиусов расположения криоампул в *in vitro* стенде.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что стандартная конфигурация замедлителя Poly-Biz обеспечивает лучшее отношение поглощенной борной дозы к общей, чем стандартная конфигурация замедлителя PMMA. Однако замедлитель PMMA позволяет достичь значений общей поглощенной дозы в одной криоампуле, как минимум на 30 % бóльших, чем замедлитель Poly-Biz. С точки зрения равномерности распределения поглощенной дозы на различных радиусах расположения криоампул оба типа замедлителей показывают наилучшие результаты при стандартной конфигурации. При увеличении толщины замедлителя PMMA наблюдается значительное снижение доли поглощенной борной дозы и абсолютных значений поглощенных доз на внешнем радиусе стенда. Для замедлителя Poly-Biz при увеличении его толщины наблюдается рост доли поглощенной борной дозы на внутреннем

Доли средней поглощенной борной дозы от общей (в %) в зависимости от конфигурации замедлителей и радиуса расположения криоампулы (статистическая погрешность для всех процентных соотношений составляет 1 %)

Материал замедлителя	Радиус расположения криоампулы, mm	Толщина замедлителя нейтронов		
		−10 mm	Стандартная	+10 mm
PMMA	25 (внутренний)	65	62	59
	50 (внешний)	68	64	54
Poly-Biz	25 (внутренний)	73	70	77
	50 (внешний)	73	74	63

радиусе стенда. Однако неравномерность распределения поглощенных доз на различных радиусах расположения криоампул ограничивает использование замедлителей обоих типов в конфигурации с увеличенной толщиной. Уменьшение толщины обоих типов замедлителей приводит к существенному увеличению абсолютных значений поглощенных общей и борной доз, что открывает возможность снижения времени работы ускорителя при проведении облучения в *in vitro* исследованиях. Однако и в этом случае уменьшается равномерность распределения поглощенной дозы на различных радиусах размещения криоампул, что ограничивает возможность одновременного облучения клеточных культур на обоих радиусах стенда.

Таким образом, в настоящей работе впервые представлены результаты расчета пространственного распределения поглощенных доз для *in vitro* стенда установки VITA, полученные с помощью моделирования методом Монте-Карло в программной среде Geant4. Установлено, что оптимальная конфигурация замедлителя должна определяться исходя из количества криоампул, которое необходимо облучить в ходе проведения *in vitro* эксперимента. Так, если количество криоампул составляет менее 8 штук, то оптимальным вариантом является использование замедлителя меньшей толщины и облучение клеточных культур только на внутреннем радиусе *in vitro* стенда. Если же эксперимент требует кратного увеличения выборки (от 9 до 24 криоампул), то оптимальным является облучение при стандартной толщине замедлителя и размещении криоампул с клеточной суспензией на обоих радиусах стенда. Результаты проведенных расчетов и разработанная детализированная модель *in vitro* стенда позволят оптимизировать процедуру планирования экспериментов *in vitro* на ускорительном источнике нейтронов VITA.

Финансирование работы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-62-00018 (https://rscf.ru/project/24-62-00018/).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] M. Ahmed, D. Alberti, S. Altieri, T. Asano, I. Auterinen, R. Bedogni, O. Belyakov, C. Besnard-Vauterin, S. Bortolussi, B. Busser, J. Capala, Y.-W. Chen, F.-I. Chou, O. Ciraj-Bjelac, G. Cruikshanck (Collaboration), *Advances in boron neutron capture therapy* (International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2023).

[2] R.F. Barth, G. Wu, M.G.H. Vicente, J.C. Grecula, N. Gupta, Cancer Commun., **44** (8), 889 (2024). DOI: 10.1002/cac2.12581

[3] С.Ю. Таскаев, *Ускорительный источник нейтронов VITA* (Физматлит, М., 2024).

[4] X. Cheng, F. Li, L. Liang, Curr. Oncol., **29** (10), 7868 (2022). DOI: 10.3390/curroncol29100622

[5] T. Togtokhtur, E.B. Dushanov, T.A. Kulahava, M. Batmunkh, A.N. Bugay, Phys. Part. Nucl. Lett., **21**, 811 (2024). DOI: 10.1134/S1547477124701425

[6] М.Ю. Азаркин, И.Н. Завестовская, М.Р. Киракосян, Д.С. Петруня, Д.А. Касатов, В.Д. Коновалова, С.Ю. Таскаев, Кр. сообщ. по физике ФИАН, № 2, 48 (2025). [M.Yu. Azarkin, I.N. Zavestovskaya, M.R. Kirakosyan, D.S. Petrunya, D.A. Kasatov, V.D. Konovalova, S.Yu. Taskaev, Bull. Lebedev Phys. Inst., **52** (2), 72 (2025). DOI: 10.3103/S1068335624602371].

[7] T. Sycheva, E. Berendeev, G. Verkhovod, S. Taskaev, Appl. Radiat. Isot., **198**, 110818 (2023). DOI: 10.1016/j.apradiso.2023.110818

[8] А.И. Касатова, К.С. Кузьмина, Д.А. Касатов, Е.В. Бармина, К.О. Айыыжы, П.А. Котельникова, М.С. Григорьева, Д.С. Петруня, Е.Л. Завьялов, С.Ю. Таскаев, С.М. Деев, И.Н. Завестовская, Кр. сообщ. по физике ФИАН, № 2, 81 (2025). [A.I. Kasatova, K.S. Kuzmina, D.A. Kasatov, E.V. Barmina, K.O. Aiyyzhy, P.A. Kotelnikova, M.S. Grigoryeva, D.S. Petrunya, E.L. Zavjalov, S.Yu. Taskaev, S.M. Deyev, I.N. Zavestovskaya, Bull. Lebedev Phys. Inst., **52** (2), 95 (2025). DOI: 10.3103/S1068335624602541].

[9] I.N. Zavestovskaya, A.I. Kasatova, D.A. Kasatov, J.S. Babkova, I.V. Zelepukin, K.S. Kuzmina, G.V. Tikhonowski, A.I. Pastukhov, K.O. Aiyyzhy, E.V. Barmina, A.A. Popov, I.A. Razumov, E.L. Zavjalov, M.S. Grigoryeva, S.M. Klimentov, V.A. Ryabov, S.M. Deyev, S.Y. Taskaev, A.V. Kabashin, Int. J. Mol. Sci., **24** (23), 17088 (2023). DOI: 10.3390/ijms242317088