

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ: ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Бикчурина М.И.^{1,2}, Касатов Д.А.^{1,2}, Колесников Я.А.^{1,2}, Соколова Е.О.^{1,2}, Таскаева Ю.С.^{1,2,3}, Таскаев С.Ю.^{1,2}✉

¹ Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН; Россия, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 11

² Новосибирский государственный университет; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Арбузова, 6

✉ Сергей Юрьевич Таскаев, taskaev@inp.nsk.su, +7 923 128 3601

РЕФЕРАТ

Приведены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей (БНЗТ), представлены требования к терапевтическому пучок нейтронов, перечислены источники нейтронов, используемые или разрабатываемые для БНЗТ, указаны особенности дозиметрии и системы планирования терапии.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, источник нейтронов, ускоритель заряженных частиц, нейтроногенерирующая мишень

Для цитирования: Бикчурина М.И., Касатов Д.А., Колесников Я.А., Соколова Е.О., Таскаева Ю.С., Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия: физические аспекты. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):19-27. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-19-27>

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY: PHYSICAL ASPECTS

Marina I. Bikchurina^{1,2}, Dmitrii A. Kasatov^{1,2}, Iaroslav A. Kolesnikov^{1,2}, Evgeniia O. Sokolova^{1,2}, Iuliia S. Taskaeva^{1,2,3}, Sergey Yu. Taskaev^{1,2}✉

¹ G.I. Budker Institute of Nuclear Physics; 11, Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia

² Novosibirsk State University; 2, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology; 6, Arbuzova str., Novosibirsk, 630117, Russia

✉ Sergey Yu. Taskaev, taskaev@inp.nsk.su, +7 923 128 3601

ABSTRACT

The basics of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) of malignant tumors and requirements for a therapeutic neutron beam are presented, neutron sources used or being developed for BNCT are listed, and features of dosimetry and treatment planning system are indicated.

Key words: boron neutron capture therapy, neutron source, charged particle accelerator, neutron-generating target

For citation: Bikchurina M.I., Kasatov D.A., Kolesnikov I.A., Sokolova E.O., Taskaeva I.S., Taskaev S.Yu. Boron Neutron Capture Therapy: Physical Aspects. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-19-27>

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1–4] является формой бинарной лучевой терапии, в которой используется уникально высокая способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон ($\sigma = 3835$ барн). Поглощение нейтрона ядром бора приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ с выделением энергии 2,79 МэВ (рис. 1). В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и α -частицей, и вся энергия выделяется в объеме одной клетки. В 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,478 МэВ, который тормозится на значительно большей длине, чем размер клетки. Таким образом, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается одной клеткой. Следовательно, селективное накопление

бора-10 внутри клеток опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых клеток.

Следует отметить, что еще ряд ядер характеризуются большим сечением поглощения тепловых нейтронов. Однако поглощение нейтронов большей частью из них — ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Nf , ^{199}Hg — ведет к (n,γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за высокой проникающей способности γ -квантов.

Локальность могут обеспечить несколько реакций с испусканием α -частиц или продуктов деления ядер вследствие их быстрого торможения. Но применение этих атомных ядер ^6Li , ^{235}U , ^{241}Pu и ^{242}Am практически не изучалось в силу казавшейся высокой химической токсичности. Однако недавняя публикация статьи [5], в которой на лабораторных животных показано, что литий можно накопить

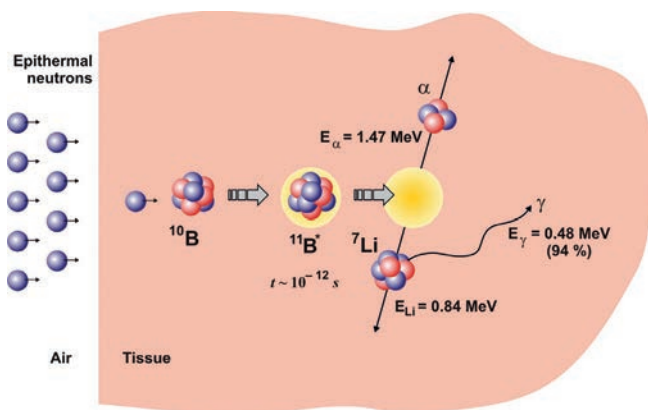


Рис. 1. Схематическое изображение БНЗТ

Fig. 1. Schematic representation of the BNCT principle

в клетках опухоли в концентрации, достаточной для проведения терапии, и с такой однократной инъекцией лития справляются почки, открыла эру литий-нейтронозахватной терапии, несущей новое качество — все 100 % энергии ядерной реакции ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ выделяется в клетках опухоли.

Таким образом, для проведения нейтронозахватной терапии необходимо доставить бор или литий в клетки опухоли и затем облучить потоком нейтронов. В данной статье не обсуждаются способы доставки бора или лития в опухоль; внимание уделено обоснованию требований к источнику нейтронов, к средствам и методам дозиметрии, к системе планирования терапии, к системе позиционирования пациента.

Требование к терапевтическому пучку нейтронов

В рекомендациях МАГАТЭ [4]¹ сформулированы основные параметры, предъявляемые к пучку нейтронов, используемому для терапии глубоко локализованных опухолей с применением борфенилаланина как препарата адресной доставки бора. Для терапии поверхностных опухолей или при использовании другого препарата адресной доставки бора эти параметры могут отличаться. Эти параметры, приведенные в табл. 1, специально не предлагаются в качестве «требований» или «указаний», которые обязательно должны быть реализованы; они являются теми, на которые следует ориентироваться.

Эпитепловыми называют нейтроны с энергией от 0,5 эВ до 10 кэВ, хотя для терапии пригодны нейтроны с несколько большей энергией — вплоть до 30 кэВ. Для терапии поверхностных опухолей можно использовать более термализованный пучок с ббльшим отношением тепловых нейтронов к

Таблица 1. Факторы качества эталонного нейтронного пучка

Table 1. Reference neutron beam quality factors

Фактор качества пучка	Величина
Плотность потока эпитепловых нейтронов	$\geq 5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$
Отношение потока тепловых/эпитепловых нейтронов	$\leq 0,05$
Направленность пучка нейтронов	$\geq 0,7$
Доза быстрых нейтронов на единицу флюенса эпитепловых нейтронов	$\leq 7 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$
Доза γ -излучения на единицу флюенса эпитепловых нейтронов	$\leq 2 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$

эпитепловым. В этом случае гораздо более низкие значения направленности пучка ($\sim 0,3$) можно использовать, например, для лечения меланом.

Часто идеальным для БНЗТ называют поток нейтронов энергией от 1 кэВ до 30 кэВ с плотностью потока $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ с минимальным вкладом быстрых, тепловых нейтронов и γ -излучения [1]. Быстрые нейтроны в результате упругого рассеяния преимущественно на ядрах водорода приводят к протонам отдачи и вносят заметный вклад в дозу на поверхности. Тепловые нейтроны приводят к дополнительной дозе в результате поглощения их азотом или водородом с испусканием протона и γ -кванта соответственно. Также дополнительную нежелательную дозу дает γ -излучение.

Монохроматические нейтроны этого диапазона энергий 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 [6–8], но интенсивность таких пучков 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 ${}^{56}\text{Fe}$ — $\sigma = 0,0005$ барн.

Для БНЗТ требуемый пучок получают следующим образом: генерируют нейтроны с большей энергией и замедляют их, используя упругое и неупругое рассеяние нейтронов на атомных ядрах вещества. Этот процесс случайный, вероятностный. При замедлении уширяется энергетический спектр нейтронов и уменьшается плотность потока. Поэтому чем меньше энергия генерируемых нейтронов, тем более монохроматическим и более интенсивным можно сформировать пучок нейтронов для терапии.

¹ <https://www.iaea.org/publications/15339/advances-in-boron-neutron-capture-therapy>

Источники нейтронов

Источники нейтронов — это ядерные реакторы и ускорители заряженных частиц с нейтроногенерирующими мишенями. Наилучшим для БНЗТ является использование реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ благодаря резкому росту сечения реакции и его большому значению вблизи порога. Так, при энергии протонов 2,5 МэВ и токе 10 мА выход нейтронов будет $9,3 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$, их средняя энергия 330 кэВ [9]. Если использовать реакцию ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, то для получения сравнимого выхода следует увеличить энергию протонов до 4 МэВ. В этом случае средняя энергия нейтронов будет 1 МэВ, и для их замедления следует использовать более протяженный замедлитель, что влечет и уширение энергетического спектра нейтронов, и уменьшение плотности их потока. В ядерных реакторах на тепловых нейтронах спектр нейтронов простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию около 2 МэВ. С еще большей энергией генерируют нейтроны, используя 30 МэВ циклотрон с бериллиевой мишенью.

В книге МАГАТЭ [4] приведена таблица ускорительных источников нейтронов, уже используемых или разрабатываемых для БНЗТ. В качестве ускорителей

заряженных частиц применяют циклотроны 30 МэВ, резонансные (радиочастотные) с энергией от 2,5 МэВ до 10 МэВ и электростатические с энергией от 2,0 до 2,8 МэВ. В качестве нейтроногенерирующих мишеней используют преимущественно бериллиевые или литиевые.

Наиболее востребованы электростатические ускорители — они просты в изготовлении и обслуживании и характеризуются высокой эффективностью использования электроэнергии. Компания Neutron Therapeutics (Денвер, Массачусетс, США) разработала ускоритель прямого действия 2,6 МэВ, 30 мА с вращающейся литиевой мишенью, и в ближайшее время ожидается его использование для проведения клинических испытаний в клинике Университета Хельсинки (Финляндия). Институт ядерной физики СО РАН разработал тандемный ускоритель 2,3 МэВ, 10 мА оригинальной конструкции с неподвижной литиевой мишенью. Первая установка VITA на площадке ИЯФ СО РАН активно применяется для развития методики БНЗТ и для других приложений, вторая установка VITA-IIα используется для клинических испытаний в центре БНЗТ г. Сямынь (Китай), третья установка VITA-IIβ изготовлена для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

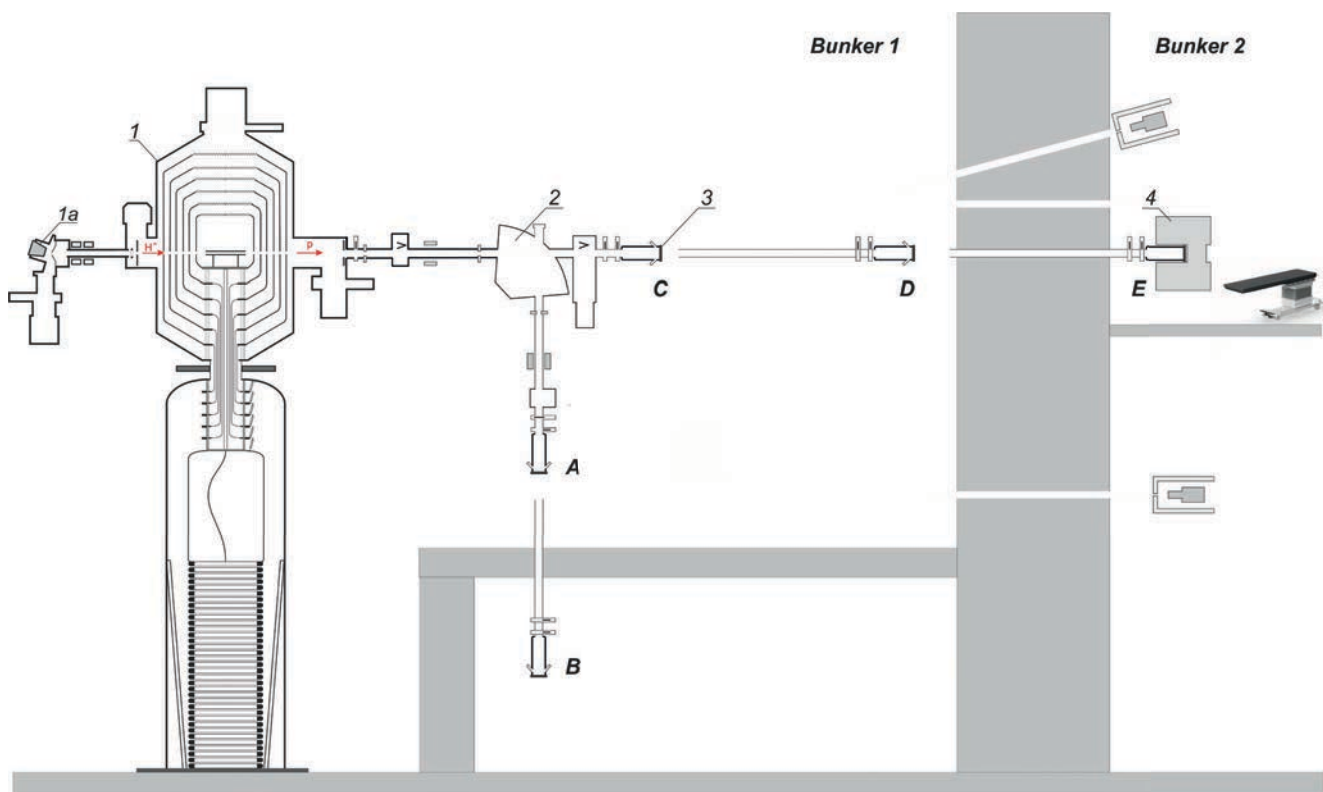


Рис. 2. Схема ускорительного источника нейтронов VITA: 1 — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, 2 — поворотный магнит, 3 — литиевая мишень, 4 — система формирования пучка нейтронов. Литиевую мишень размещают в положениях A, B, C, D или E

Fig. 2. Schematic diagram of accelerator based neutron source VITA: 1 — Vacuum Insulated Tandem Accelerator, 2 — bending magnet, 3 — lithium target, 4 — neutron beam shaping assembly. The lithium target is placed in positions A, B, C, D or E



Рис. 3. Ускорительный источник нейтронов VITA-II α перед отправкой в Китай
Fig. 3. Accelerator based neutron source VITA-II α before shipment to China

Минздрава России для проведения клинических испытаний в России и последующего лечения больных, четвертая установка VITA-III α проектируется для оснащения ей ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Ускорительный источник нейтронов VITA — физическая установка, включающая в себя электростатический тандемный ускоритель заряженных частиц оригинальной конструкции, названный ускорителем-тандемом с вакуумной изоляцией (Vacuum Insulated Tandem Accelerator — VITA), для получения стационарного пучка протонов или дейтронов с энергией до 2,3 МэВ и током до 10 мА, оригинальную тонкую литиевую мишень для генерации нейтронов и ряд систем формирования пучка нейтронов с замедлителем из фторида магния, оргстекла или тяжелой воды [10, 11]. Установка постоянно модернизировалась по мере получения знаний, и к настоящему времени выглядит так, как показано на рис. 2. Установку используют для изучения влияния нейтронного излучения на клеточные культуры и лабораторных животных [12–15],

для лечения домашних животных со спонтанными опухолями [16, 17], для разработки средств и методов дозиметрии [18–23], для тестирования новых препаратов адресной доставки бора [24–35], для развития литий-нейтронозахватной терапии [5, 36–38], а также для радиационного тестирования перспективных материалов [39–41], измерения сечений ядерных реакций [42–47] и для ряда других приложений [48–54].

Ускорительные источники нейтронов VITA-II α (рис. 3) и VITA-II β , изготовленные для онкологических клиник, отличаются от VITA наличием предускорения для увеличения энергии протонов до энергии 2,35 МэВ, изменением подключения высоковольтного источника питания для уменьшения высоты установки и использованием источника отрицательных ионов водорода с объемной генерацией ионов компании D-Pace (Канада) вместо источника с поверхностно-плазменной генерацией ионов разработки ИЯФ СО РАН для увеличения надежности и упрощения эксплуатации.

Использование системы формирования пучка с замедлителем из кристаллов фторида магния позволяет в установке VITA-IIβ при пучке протонов 2,3 МэВ, 7 мА получить терапевтический пучок нейтронов со следующими параметрами: плотность потока тепловых нейтронов — $7,26 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, отношение потока тепловых/эпитепловых нейтронов — 0,028, доза быстрых нейтронов на единицу флюенса эпитепловых нейтронов — $5,9 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$, доза γ -излучения на единицу флюенса эпитепловых нейтронов — $1,98 \cdot 10^{-13} \text{ Гр см}^2$.

Ускорительный источник нейтронов VITA-IIIα, проектируемый для ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, будет отличаться от VITA-II отказом от предускорения для уменьшения размера установки и его упрощения при сохранении требуемой энергии пучка протонов за счет оптимизации ускорительных промежутков, а также использованием источника отрицательных ионов водорода с объемной генерацией ионов собственной разработки и интеграцией обдирочной мишени с диафрагмами высоковольтного электрода.

Во всех ускорительных источниках нейтронов VITA для БНЗТ используют разработанную нейтроногенерирующую мишень с тонким слоем металлического лития [55–57], отличающуюся длительным сроком эксплуатации с сохранением генерирующих свойств, и систему формирования пучка нейтронов с замедлителем из кристаллов фторида магния [58, 59].

Дозиметрия

В БНЗТ, в отличие от других методов лучевой терапии, принято выделять четыре компоненты дозы с разными коэффициентами относительной или составной биологической эффективности: i) борная доза, обусловленная продуктами ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ — α -частицей и атомным ядром лития с высокими коэффициентами линейной передачи энергии, ii) азотная доза от поглощения нейтронов атомными ядрами азота, приводящего к ядерной реакции с испусканием протона и атомного ядра углерод-14, iii) доза быстрых нейтронов, обусловленная преимущественно упругим рассеянием нейтронов преимущественно на атомных ядрах водорода, и iv) доза γ -излучения: испускание фотонов 478 кэВ из литиевого слоя мишени в результате неупругого рассеяния протона на атомном ядре лития; испускание фотонов 478 кэВ из радиоактивного изотопа бериллий-7, образующегося в результате реакции генерации нейтронов $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$; испускание фотонов 2,2 МэВ как продукта реакции захвата нейтрона атомным ядром водорода, присутствующим в теле пациента и в воде, охлаждающей нейтроногенерирующую мишень; испускание фотонов, генерируемых из конструкционных материалов си-

стемы формирования пучка нейтронов при прохождении через них нейтронов.

Для оценки терапевтического эффекта используют фотон-эквивалентную дозу, равную сумме всех четырех компонент дозы с учетом коэффициентов относительной или составной биологической эффективности. Проблема состоит в том, что данные о коэффициентах относительной или составной биологической эффективности, а также данные о сечении ряда ядерных реакций (см., например, [42–44]) скудны и различаются. Как следствие, фактически отсутствуют способ определения дозы ионизирующего излучения и модель, позволяющие предсказать клинический ответ [60].

В монографии по нейтрон-захватной терапии [1], изданной в 2012 г., говорится, что «первые две компоненты доз не могут быть измерены в принципе, они могут быть только вычислены». Доза быстрых нейтронов также не может быть измерена, поскольку терапевтический пучок нейтронов — это пучок эпитепловых нейтронов, а не быстрых, и для нейтронов этого диапазона энергий нет средств регистрации (имеющиеся дозиметры нейтронного излучения заведомо показывают завышенные значения). Единственная доза, для которой имеются средства измерения, — это доза γ -излучения, но и в этом случае два разных дозиметра могут показывать значения, отличающиеся не на несколько процентов, а в несколько раз.

За последнее десятилетие достигнут прогресс в разработке средств и методов дозиметрии.

Сама реакция $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ дает прямой способ измерения борной дозы, поскольку один из продуктов этой ядерной реакции, ядро лития, в 93,9 % случаев излучает фотон с энергией 478 кэВ. Регистрация таких фотонов дает прямую информацию о количестве ядерных реакций, т.е. о борной дозе. Конечно, этот метод мгновенной γ -спектрометрии хорошо известен [61], но только недавно были найдены необходимые технические решения, позволяющие его реализовать [11, 23].

Для измерения пространственного распределения борной дозы и дозы γ -излучения в воздухе или в водном фантоме разработан малогабаритный детектор нейтронов с парой литиевых полистирольных скинтилляторов, один из которых обогащен бором [19, 20].

Для измерения суммы дозы быстрых нейтронов и азотной дозы предложен и реализован метод [18], суть которого состоит в следующем. Клеточные культуры облучают двумя разными излучениями (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 одинаковы выживаемость клеточных культур и время облучения,

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, то есть 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.

Система планирования терапии

Система планирования терапии для БНЗТ отличается от систем планирования, используемых для фотонной, протонной или углеродной терапии, поскольку рассчитываемая доза ионизирующего излучения определяется не только и не столько характеристикой терапевтического пучка, а в большей степени — пространственным распределением бора, достоверных методов определения которого нет (фармакокинетика бор-фенилаланина, используемого для терапии, и фармакокинетика бор-фенилаланина, меченного радиоактивным изотопом для диагностики на позитронно-эмиссионном томографе, не идентичны). По этой причине к применению системы планирования терапии в БНЗТ следует относиться с учетом этой неопределенности и неопределенности в знании сечения ряда ядерных реакций.

Полезным для планирования терапии будет понимание того, как распространяются нейтроны в организме пациента. Попав в организм, нейтрон эпитепловой диапозона энергий сталкивается с атомными ядрами вещества, рассеивается и замедляется. Наиболее значимы его столкновения с атомными ядрами водорода, поскольку в организме много водорода, и столкновения с водородом приводят к наибольшей потере энергии. Движение нейтрона можно представить как случайное, когда, в среднем пройдя путь 1 см, он рассеивается на угол порядка 50° и его энергия уменьшается в e раз. В результате примерно десяти столкновений,

произошедших примерно за время 10 мкс, энергия нейтрона уменьшается с эпитепловой до тепловой, и нейтрон может эффективно поглотиться атомным ядром бора, что приведет к ядерной реакции с большим выделением энергии. В отличие от фотона, протона или ядра углерода, нельзя предсказать местоположение нейтрона, можно только сказать, что от точки влета в организм нейтрон может быть где-то в объеме литра с наибольшей вероятностью на глубине 2–3 см [62]. Исходя из этого, при планировании терапии можно руководствоваться простым правилом: располагать пациента так, чтобы опухоль была на оси пучка нейтронов и как можно ближе к выходу системы формирования пучка нейтронов. По этой же причине нет жестких требований на фиксацию пациента и на отслеживание его смещения при облучении.

Для клинического применения БНЗТ разрабатывают системы планирования терапии, подобные системам планирования протонной или фотонной лучевой терапии, которые обеспечат возможность медицинскому персоналу планировать лечение и оценивать результаты. В большинстве случаев систему планирования разрабатывает учреждение, проводящее или планирующее проводить терапию; это THORPlan Национального университета Цинхуа (Синьчжу, Тайвань), Tsukuba Plan Университета Цукубы (Цукуба, Япония), NeuManta компании Neuboron (Сямынь, Китай), DM-BTPS компании Dawon Medax (Сеул, Южная Корея). Систему планирования терапии Dose Cure Engine компании Sumitomo, производителя оборудования, в последнее время заменяют системой NeuCure Dose Engine компании RaySearch Laboratories, специализирующейся на создании программного обеспечения для радиационных применений. Эту систему планирования предполагают использовать в центрах, оснащаемых источниками нейтронов компании Neutron Therapeutics. Для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России систему дозиметрического планирования VITA разрабатывает производитель оборудования.

В настоящее время у пациента непосредственно перед облучением берут анализ крови, определяют содержание бора и вносят поправку на продолжительность облучения, которая обычно составляет от 40 мин до 1 ч. Применение метода мгновенной γ -спектрометрии даст дополнительную информацию о накоплении бора, что позволит оптимизировать терапию и достовернее оценивать результаты ее проведения.

Заключение

Перспективная методика лечения злокачественных опухолей — бор-нейтронозахватная терапия — начинает входить в клиническую практи-

ку, поскольку ряд разработанных ускорительных источников нейтронов обеспечивает получение требуемого терапевтического пучка нейтронов. В БНЗТ, в отличие от других методов лучевой терапии, принято выделять четыре компоненты дозы ионизирующего излучения с разными коэффициентами относительной или составной биологической эффективности. Данные о коэффициентах эффективности и данные о сечении ядерных реакций, используемые при вычислениях фотон-эквивалентной дозы, скудны и различаются. Также фактически отсутствуют средства и методы измерения компонент дозы, хотя за последнее время и достигнут существенный прогресс. Вместе с тем, принципиальное отличие переноса нейтронов в организме пациента от транспорта фотонов, протонов или ядер углерода, используемых в других применяемых методах лучевой терапии, ослабляет требования к системе планирования терапии и к позиционированию пациента, что обеспечивает возможность проведения клинических испытаний методики БНЗТ в ближайшее время.

Список литературы / References

1. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications / Ed. by: W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa. — Springer. 2012. — 553 p.
2. Таскаев СЮ, Каныгин ВВ. Бор-нейтронозахватная терапия / Новосибирск: Издательство СО РАН. 2016. — 216 с. Taskaev S, Kanygin V. Boron neutron capture therapy / Novosibirsk. 2016. — 216 p. (In Russ.).
3. Dymova M, Taskaev S, Richter V, Kuligina E. Boron neutron capture therapy: current status and future perspectives. *Cancer Communications*. 2020;40:406-21. <https://doi.org/10.1002/cac2.12089>.
4. Ahmed M, Alberti D, Altieri S, et al. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria. 2023. 416 p.
5. Taskaeva I, Kasatova A, Surodin V, Bgatova N, Taskaev S. Study of Lithium Biodistribution and Nephrotoxicity in Skin Melanoma Mice Model: The First Step towards Implementing of Lithium Neutron Capture Therapy. *Life*. 2013;13:518. <https://doi.org/10.3390/life13020518>.
6. Макаров АН, Таскаев СЮ. Пучок моноэнергетических нейтронов для калибровки детектора темной материи. Письма в журнал технической физики. 2013;97(12):769-71. Makarov AN, Taskaev SYu. Beam of Monoenergetic Neutrons for the Calibration of a Dark-Matter Detector. *JETP Letters*. 2013;97(12):667-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0021364013120072>.
7. Vendera A, Praena J. Study on novel neutron irradiation without beam shaping assembly in Boron Neutron Capture Therapy. *Sci Rep*. 2024;14:22434. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73458-w>.
8. Lacoste V. Review of radiation sources, calibration facilities and simulated workplace fields. *Radiat Measur*. 2010;45:1083-89. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2010.05.036>.
9. Lee CL, Zhou X-L. Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 1999;152(1):1-11. [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(99\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00026-9).
10. Taskaev S, Berendejev E, Bikhurina M, et al. Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target. *Biology*. 2021;10:350. <https://doi.org/10.3390/biology10050350>.
11. Таскаев СЮ. Ускорительный источник нейтронов VITA. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2024. — 248 с. Taskaev S. Accelerator based neutron source VITA. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2024. — 248 p. (In Russ.).
12. Zaboronok A, Byvaltsev V, Kanygin V, et al. Boron-neutron capture therapy in Russia: preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neurooncology. *New Armenian Medical Journal*. 2017;11(1):6-15.
13. Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, et al. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy. *J Radiat Res*. 2018;59(2):101-7. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx071>.
14. Каныгин В, Касатова А, Разумов И и др. Оценка эффективности воздействия бор-нейтронозахватной терапии на различные опухолевые и нормальную клеточные культуры. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):56-66. Kanygin V, Kasatova A, Razumov I, et al. Assessment of the effect of boron neutron capture therapy on tumor cell lines and primary embryonic cell culture. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(3):56-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-56-66>.
15. Каныгин В, Касатова А, Завьялов Е и др. Эффекты бор-нейтронозахватной терапии на рост подкожных ксеногraftов колоректальной аденокарциномы человека SW-620 у иммунодефицитных мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(9):356-61. Kanygin V, Kasatova A, Zavjalov E, et al. Effects of boron neutron capture therapy on the growth of subcutaneous xenografts of human colorectal adenocarcinoma SW-620 in immunodeficient mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(9):356-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05392-8>.
16. Kanygin V, Kichigin A, Zaboronok A, et al. *In vivo* Accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy for Spontaneous Tumors in Large Animals: Case Series. *Biology*. 2022;11:138. <https://doi.org/10.3390/biology11010138>.
17. Kanygin V, Zaboronok A, Kichigin A, et al. Gadolinium neutron capture therapy for cats and dogs with spontaneous tumors using Gd-DTPA. *Veterinary Sciences*. 2023;10:274. <https://doi.org/10.3390/vetsci10040274>.
18. Dymova M, Dmitrieva M, Kuligina E, et al. Method of measuring high-LET particles dose. *Radiat Res*. 2021;196:192-6. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00015.1>.
19. Bykov T, Kasatov D, Koshkarev A, et al. Initial trials of a dose monitoring detector for boron neutron capture therapy. *J Instrum*. 2021;16:P01024. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/01/P01024>.
20. Bykov T, Kasatov D, Koshkarev A, et al. Evaluation of depth-dose profiles in a water phantom at the BNCT facility at BINP. *J Instrum*. 2021;16:P10016. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/16/10/P10016>.
21. Byambatseren E, Burdakov A, Bykov T, et al. Validation and optimization of the epithermal neutron flux detector using the ${}^{71}\text{Ga}(n,\gamma){}^{72}\text{Ga}$ reaction. *J Instrum*. 2023;18:P02020. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/18/02/P02020>.
22. Sycheva T, Berendejev E, Verkhovod G, Taskaev S. A single coned Poly-Biz moderator designed for animal irradiation in boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isotopes*. 2023;198:110818. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110818>.

23. Bikchurina M, Bykov T, Ibrahim I, et al. Dosimetry for Boron Neutron Capture Therapy Developed and Verified at the Accelerator based Neutron Source VITA. *Frontiers in Nuclear Engineering*. 2023;2:1266562. <https://doi.org/10.3389/fnuen.2023.1266562>.
24. Успенский СА, Хаптаханова ПА, Заборонок АА и др. Получение наночастиц элементного бора методом ультразвуковой обработки в водной среде и их применение в бор-нейтронозахватной терапии. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2020;491:1-5. Uspenskii S, Khaptakhanova P, Zaboronok A, et al. Elemental Boron Nanoparticles: Production by Ultrasonication in Aqueous Medium and Application in Boron Neutron Capture Therapy. *Doklady Chemistry*. 2020;491(1):45-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0012500820030027>.
25. Zavjalov E, Zaboronok A, Kanygin V, et al. Accelerator-based boron neutron capture therapy for malignant glioma: a pilot neutron irradiation study using boron phenylalanine, sodium borocaptate and liposomal borocaptate with a heterotopic U87 glioblastoma model in SCID mice. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(7):868-78. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1761039>.
26. Vorobyeva M, Dymova M, Novopashina D, et al. Tumor Cell-Specific 2'-Fluoro RNA Aptamer Conjugated with Closo-Dodecaborate as a Potential Agent for Boron Neutron Capture Therapy. *Int J Molec Sci*. 2021;22:7326. <https://doi.org/10.3390/ijms22147326>.
27. Zaboronok A, Taskaev S, Volkova O, et al. Gold Nanoparticles Permit *in Situ* Absorbed Dose Evaluation in Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Tumors. *Pharmaceutics*. 2021;13:1490. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091490>.
28. Popova T, Dymova M, Koroleva L, et al. Homocystamide conjugates of human serum albumin as a platform to prepare bimodal multidrug delivery systems for boron-neutron capture therapy. *Molecules*. 2021;26:6537. <https://doi.org/10.3390/molecules26216537>.
29. Kanygin V, Razumov I, Zaboronok A, et al. Dose-dependent suppression of human glioblastoma xenograft growth by accelerator-based boron neutron capture therapy with simultaneous use of two boron-containing compounds. *Biology*. 2021;10:1124. <https://doi.org/10.3390/biology10111124>.
30. Zaboronok A, Khaptakhanova P, Uspenskii S, et al. Polymer-Stabilized Elemental Boron Nanoparticles for Boron Neutron Capture Therapy: Initial Irradiation Experiments. *Pharmaceutics*. 2022;14:761. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040761>.
31. Aiyzyhy K, Barmina E, Zavestovskaya I, et al. Laser ablation of Fe₂B target enriched in ¹⁰B content for boron neutron capture therapy. *Laser Physics Letters*. 2022;19:066002. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ac642c>.
32. Novopashina D, Dymova M, Davydova A, et al. Optamers for addressed boron delivery in BNCT: Effect of boron cluster attachment site on functional activity. *Int J Molec Sci*. 2023;24:306. <https://doi.org/10.3390/ijms24010306>.
33. Raskolupova V, Wang M, Dymova M, et al. Design of the new closo-dodecaborate-containing gemcitabine analogue for the albumin-based theranostics composition. *Molecules*. 2023;28:2672. <https://doi.org/10.3390/molecules28062672>.
34. Poteleev V, Uspenskii S, Trofimchuk E, et al. Nanocomposite Materials Based on Polylactide and Gold Com-2 plex Compounds for Absorbed Dose Diagnostics in BNCT. *Int J Molec Sci*. 24 (2023) 16492. <https://doi.org/10.3390/ijms242216492>.
35. Zavestovskaya I, Kasatova A, Kasatov D, et al. Laser-synthesized elemental boron nanoparticles for efficient boron neutron capture therapy. *Int J Molec Sci*. 2024;24:17088. <https://doi.org/10.3390/ijms242317088>.
36. Таскаева ЮС, Касатова АИ, Шатрук АЮ, Таскаев СЮ, Братова НП. Оценка экспрессии белков-маркеров острого повреждения почек Kim1 и NGAL после введения высоких доз лития карбоната у мышей с имплантированной меланомой кожи B16. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023;176(11):579-84. Taskaeva Yu, Kasatova A, Shatruk A, Taskaev S, Bgatova N. The Expression of Markers of Acute Kidney Injury Kim1 and NGAL after Administration of High Doses of Lithium Carbonate in Mice with Engrafted Skin Melanoma B16. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;176(5):579-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06068-1>.
37. Taskaeva I, Kasatova A, Razumov I, et al. Lithium salts cytotoxicity and accumulation in melanoma cells *in vitro*. *J Appl Toxicol*. 2024;44(5):712-9. <https://doi.org/10.1002/jat.4576>.
38. Касатова АИ, Разумов ИА, Таскаев СЮ, Таскаева ЮС. Сравнительная оценка цитотоксичности и накопления препаратов бора и лития в клетках меланомы кожи *in vitro*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024;177(6):717-22. Kasatova AI, Razumov IA, Taskaev SYu, Taskaeva YuS. Comparative assessment of cytotoxicity and accumulation of boron and lithium preparations in skin melanoma cells *in vitro*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(6):717-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-6-717-722>.
39. Shoshin A, Burdakov A, Ivantsivskiy M, et al. Test results of boron carbide ceramics for ITER port protection. *Fusion Engineering and Design*. 2021;168:112426. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2021.112426>.
40. Shoshin A, Burdakov A, Ivantsivskiy M, et al. Integration of ITER diagnostic ports at the Budker Institute. *Fusion Engineering and Design*. 2022;178:113114. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2022.113114>.
41. Abdrashitov G, Kapitonov V, Kolesnikov Ia, et al. Compact Accelerator-Based Fast Neutron Source for the Radiation Testing of Promising Materials. *Physics of Particles and Nuclei Letters*. 2024;21(3):346-51. <https://doi.org/10.1134/S1547477124700249>.
42. Taskaev S, Bykov T, Kasatov D, et al. Measurement of the ⁷Li(p,p' γ)⁷Li reaction cross-section and 478 keV photon yield from a thick lithium target at proton energies from 0.65 MeV to 2.225 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2021;502:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.06.010>.
43. Bikchurina M, Bykov T, Kasatov D, et al. The measurement of the neutron yield of the ⁷Li(p,n)⁷Be reaction in lithium targets. *Biology*. 2021;10:824. <https://doi.org/10.3390/biology10090824>.
44. Taskaev S, Bikchurina M, Bykov T, et al. Cross-section measurement for the ⁷Li(p, α)⁴He reaction at proton energies 0.6 - 2 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2022;525:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2022.06.010>.
45. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of cross-section of the ⁶Li(d, α)⁴He, ⁶Li(d,p)⁷Li, ⁶Li(d,p)⁷Li*, ⁷Li(d, α)⁵He, and ⁷Li(d, α)⁴He reactions at the deuteron energies from 0.3 MeV to 2.2 MeV. *Nucl Instrum Meth Phys Res B*. 2024;554:165460. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165460>.
46. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of the ¹¹B(p, α_0)⁸Be and the ¹¹B(p, α_1)⁸Be reactions cross-section

- tions at the proton energies up to 2.2 MeV. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2024;555:165490. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165490>.
47. Taskaev S, Bessmeltsev V, Bikchurina M, et al. Measurement of the $^{10}\text{B}(d,\alpha_0)^8\text{Be}$, $^{10}\text{B}(d,\alpha_1)^8\text{Be}^*$, $^{10}\text{B}(d,p_2)^9\text{Be}^*$, $^{11}\text{B}(d,\alpha_0)^9\text{Be}$, and $^{11}\text{B}(d,\alpha_2)^9\text{Be}^*$ reactions cross-sections at the deuteron energies up to 2.2 MeV. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2024;557:165527. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2024.165527>.
48. Badrutdinov A, Bykov T, Gromilov S, et al. *In Situ* Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons. Metals. 2017;7(12):558. <https://doi.org/10.3390/met7120558>.
49. Касатов ДА, Кошкарёв АМ, Макаров АН и др. Источник быстрых нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой мишени. Приборы и техника эксперимента. 2020;5:5-9. Kasatov D, Koshkarev A, Makarov A, et al. A fast-neutron source based on a vacuum-insulated tandem accelerator and a lithium target. Instruments and Experimental Techniques. 2020;63(5):611-5. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0020441220050152>.
50. Kasatov D, Kolesnikov I, Koshkarev A, et al. Method for *in situ* measuring the thickness of a lithium layer. Journal of Instrumentation. 2020;15:P10006. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/15/10/P10006>.
51. Bykov T, Goloshevskii N, Gromilov S, et al. *In situ* study of the blistering effect of copper with a thin lithium layer on the neutron yield in the $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ reaction. Nucl Instrum Meth Phys Res B. 2020;481:62-81. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2020.08.010>.
52. Svishcheva N, Uspenskii S, Sedush N, et al. Biodegradable boron-containing poly(lactic acid) for fertilizers with prolonged action. Materials Today Communications 33 (2022) 104514. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104514>.
53. Romashchenko A, Petrovskii D, Trotsky S, et al. Quantitative tracking of trans-synaptic nose-to-brain transport of nanoparticles and its modulation by odor, aging, and Parkinson's disease. Nano Res. 2023;16(5):7119-33. <https://doi.org/10.1007/s12274-022-5302-6>.
54. Dyusenova S, Klyamer D, Sukhikh A, et al. Influence of Magnetic Field on the Structure and Sensor Properties of Thin Titanyl Phthalocyanine Layers. J Struct Chem. 2023;64(3):337-46. <https://doi.org/10.1134/S0022476623030010>.
55. Касатов Д.А. Исследование материалов нейтроногенерирующей мишени для бор-нейтронозахватной терапии. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2022. 143 с.
- Kasatov DA. Study of materials of neutron-generating target for boron neutron capture therapy. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2022. 143 p. (In Russ.).
56. Соколова Е.О. Исследование и оптимизация тонкой литиевой мишени для генерации нейтронов. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2022. 127 с. Sokolova EO. Research and optimization of a thin lithium target for neutron generation. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2022. 127 p. (In Russ.).
57. Бикчурина М.И. Исследование генерирующих свойств литиевой мишени. Дис. канд. физ.-мат. наук. Новосибирск. 2024. 138 с. Bikchurina MI. Study of generating properties of a lithium target. Author's abstract of thesis PhD. Novosibirsk. 2024. 138 p. (In Russ.).
58. Zaidi L, Kashaeva E, Lezhnin S, et al. Neutron-Beam-Shaping Assembly for Boron Neutron-Capture Therapy. Physics of Atomic Nuclei. 2017;80(1):60-6. <https://doi.org/10.1134/S106377881701015X>.
59. Zaidi L, Belgaid M, Taskaev S, Khelifi R. Beam Shaping Assembly Design of $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-seated Tumor. Appl Radiat Isotop. 2018;139:316-24. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.05.029>.
60. https://www.conicet.gov.ar/new_scp/detalle.php?keywords=&id=20599&congresos=yes&detalles=yes&congr_id=10189175.
61. Kobayashi T, Kanda K. Microanalysis system of ppm order B-10 concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry. Nucl Instrum Meth Phys Res 1983;204:525-31. [https://doi.org/10.1016/0167-5087\(83\)90082-0](https://doi.org/10.1016/0167-5087(83)90082-0).
62. Green S, Phoenix B, Nakamura S, et al. Accelerator neutron sources for BNCT: current status and some pointers for future development. Appl Radiat Isotop. 2025 (under review).

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Marina I. Bikchurina, <https://orcid.org/0000-0003-3561-2990>
Dmitrii A. Kasatov, <https://orcid.org/0000-0001-5649-524X>
Iaroslav A. Kolesnikov, <https://orcid.org/0000-0001-8522-0499>
Evgeniia O. Sokolova, <https://orcid.org/0000-0002-4493-5612>
Iuliia S. Taskaeva, <https://orcid.org/0000-0002-2812-2574>
Sergey Yu. Taskaev, <https://orcid.org/0000-0002-5313-2563>

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-72-30005, <https://rscf.ru/project/19-72-30005/>
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 07.10.2024.

Принята к публикации: 23.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant number 19-72-30005), <https://rscf.ru/project/19-72-30005/>
Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 07.10.2024.

Accepted for publication: 23.11.2024.

Published online: 26.12.2024.