

Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа ядерных технологий
Отделение ядерно-топливного цикла
Направление подготовки 14.04.02 «Ядерная медицина (медицинская физика)»

ОТЧЁТ

по научно-исследовательской практике

в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера Сибирского Отделения
Российской Академии Наук, г. Новосибирск

Выполнил студент группы 0АМ8М:

Мельченко Степан Владимирович

(подпись)

«__» _____ 20__ г.

Проверили:

внс

(должность руководителя от предприятия)

Таскаев С.Ю.

(Ф. И. О.)

отлично

(оценка)

(подпись)

М. П.

«26» июля 2019 г.

(должность руководителя от ТПУ)

(Ф. И. О.)

(оценка)

(подпись)

«__» _____ 20__ г.

Томск – 2019 г.

Введение

В современном мире проблема онкологических заболеваний стоит для человечества довольно остро. Требуется увеличения количества и качества медицинской помощи, оказываемой онкологическим больным. На данный момент одним из перспективных способов лечения онкологических заболеваний является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ). В основе ее лежит взаимодействие нейтронов с тканями организма, а конкретно – опухолями, накопившими изотоп бора ^{10}B , обладающий повышенной способностью захвата нейтронов, после которого опухоль погибает.

В данный момент на базе лаборатории БНЗТ Института ядерной физики им. Г.И. Будкера в г. Новосибирске ведутся исследования на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов по облучению различных клеток и тканей нейтронами. Проводятся активные работы по совершенствованию установки и доведения ее до уровня, пригодного для проведения терапии.

Цели и задачи

Целью научно-исследовательской практики явилось:

- Изучение процесса тренировки ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией после замены в проходном изоляторе изоляторных колец с гладкой наружной поверхностью на ребристые, с последующей обработкой данных.

Задачи:

- Изучение процесса тренировки ускорителя-тандема;
- Обработка данных напряжений и токов, записываемых в программу управления и сбора данных ускорительного источника эпитепловых нейтронов;
- Обработка данных с четырех (4) видеокамер, установленных на входе и выходе ионных пучков с разными ракурсами съемки;
- Анализ полученных данных при предположении различного прохождения темнового тока в ускорительных зазорах;
- Написание отчета;
- Подготовка материала для публикации в научном издании.

Теоретическая часть

Метод НЗТ основан на взаимодействии двух компонент, каждая из которых в отдельности не оказывает сильного воздействия на клетки. Первый компонент – стабильный изотоп элемента с высоким сечением захвата тепловых нейтронов; второй – тепловые нейтроны. Когда оба компонента оказываются в области локализации опухоли, вторичное излучение, возникающее в результате захвата нейтронов веществом, избирательно поражает злокачественные клетки. В результате ожидается высокая доза в опухоли при малом воздействии на окружающие ткани. При этом сечение взаимодействия тепловых нейтронов с элементами биологической ткани в несколько раз меньше сечения захвата тепловых нейтронов атомами нейтронакцептора. С учетом состава ткани и сечения взаимодействия с тепловыми нейтронами можно выделить два наиболее распространенных в биологической ткани элемента: водород и азот. Также в зависимости от локализации в качестве элемента, вносящего вклад в общую поглощенную дозу, может рассматриваться фосфор. Доза, возникающая в результате реакции на водороде и азоте, напрямую зависит от плотности потока тепловых нейтронов и создается как в нормальных, так и в злокачественных клетках. Поэтому важно, чтобы концентрация нейтрон-акцептора в опухоли была достаточной для достижения терапевтического эффекта. При этом градиент накопления между опухолью и окружающими тканями должен быть максимальным. В таблице 1.1 представлен ряд наиболее интересных, с точки зрения НЗТ, изотопов и их сечения захвата тепловых нейтронов.

Ускорительный источник эпитепловых нейтронов ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН

Для изучения и проведения бор-нейтронозахватной терапии в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН был предложен и создан источник эпитепловых нейтронов (рис. 2), состоящий из ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией - нового типа ускорителя заряженных частиц, для получения пучка протонов, литиевой мишени для генерации нейтронов и системы формирования пучка для формирования терапевтического пучка нейтронов.

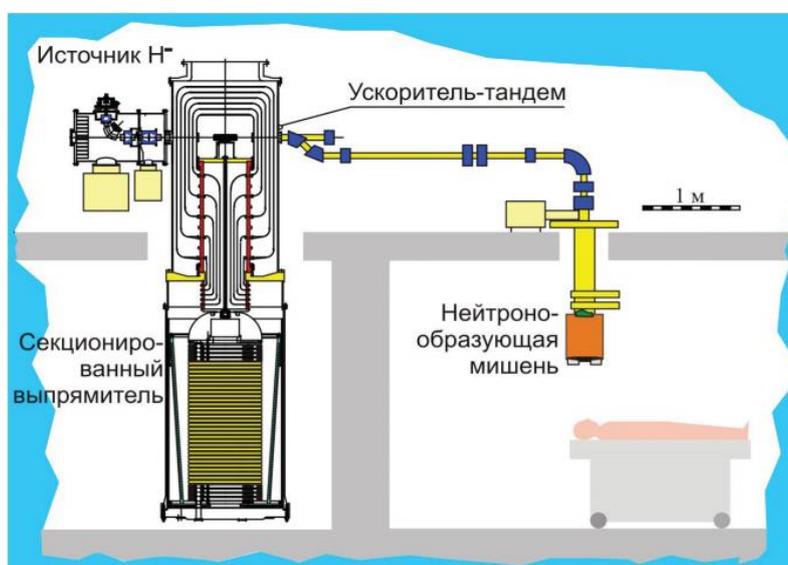


Рисунок 2. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов.

Получение пучка протонов в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией осуществляется следующим образом (рис. 3). Пучок отрицательных ионов водорода с энергией 21–23 кэВ, генерируемый источником ионов, поворачивается магнитным полем на угол 15° магнитным полем источника, фокусируется магнитными линзами на вход в ускоритель и ускоряется в нем до энергии 1,15 МэВ. В газовой обдирочной мишени, установленной внутри высоковольтного электрода, отрицательные ионы водорода превращаются в протоны, которые затем тем же потенциалом 1,15 МВ ускоряются до энергии 2,3 МэВ и транспортируются до

нейтроногенерирующей мишени. Потенциал на высоковольтный электрод и пять промежуточных электродов подается от высоковольтного источника питания (секционированный выпрямитель) через проходной изолятор с резистивным делителем. Откачка газа осуществляется турбомолекулярными насосами, установленными у источника ионов, на входе и на выходе ускорителя, и криогенным насосом через жалюзи электродов.

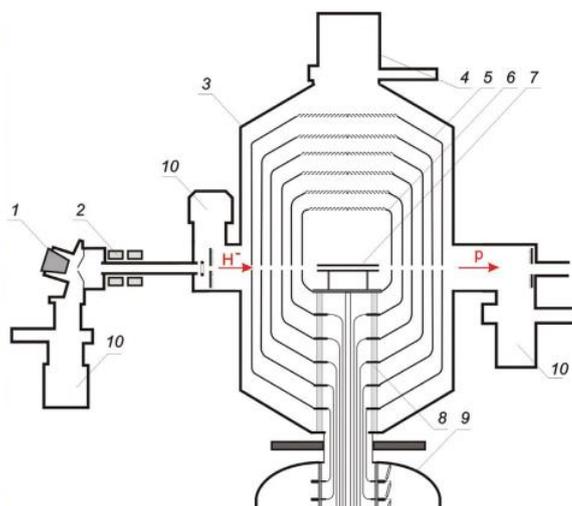


Рисунок 3. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: общий вид (слева), схема (справа): 1 – H⁻-источник, 2 – магнитные линзы, 3 – ускоритель, 4 – криогенный насос, 5 – промежуточные электроды, 6 – высоковольтный электрод, 7 – газовая обдирочная мишень, 8 – проходной изолятор, 9 – высоковольтный источник питания, 10 – турбомолекулярные насосы. Стрелки показывают направление распространения отрицательных ионов водорода (H⁻) и протонов (p)

В качестве реакции генерации нейтронов была выбрана реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, являющаяся наилучшей для получения эпитепловых нейтронов. К ее недостаткам можно отнести высокую химическую активность, низкую температуру плавления и низкую теплопроводность лития.

Выходящий из ускорителя протонный пучок поворотным магнитом направляется вниз на нейтроногенерирующую мишень. Для генерации нейтронов используется стационарная мишень, обеспечивающая оптимальное качество терапевтического пучка нейтронов. При ее изготовлении учитывались следующие факторы:

1. Литиевый нейтроногенерирующий слой должен быть тонким, таким, чтобы протоны тормозились в нем до порога генерации нейтронов. Это позволит существенно уменьшить сопутствующий поток γ -квантов с энергией 0,478 МэВ и уменьшить температуру на поверхности лития.

2. Литиевый слой должен быть из чистого лития для максимального выхода нейтронов. Выход нейтронов из гидрида, оксида и фторида лития меньше, чем из чистого лития, в 1,43, 2 и 3,3 раза соответственно.

3. Литиевый слой должен быть в твердом состоянии для предотвращения распространения по установке паров лития и образующегося радиоактивного изотопа бериллий-7 (^7Be).

4. Подложка, на которую напыляется литиевый слой, должна быть тонкой. Это позволит поместить оптимальный замедлитель максимально близко к месту генерации нейтронов и сформировать лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов.

5. Подложка должна быть интенсивно охлаждаемой, чтобы поддерживать литиевый слой в твердом состоянии при ее нагреве мощным протонным пучком.

6. Подложка должна быть стойкой к радиационным повреждениям.

7. Подложка должна быть простой в изготовлении.

8. Подложка должна быть легкоъемной для ее утилизации после активации.



Рисунок 4. Нейтроногенерирующая мишень: слева – использованная в 2008-2018 гг., справа – новая

При получении терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов применяется система формирования пучка, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. Командой лаборатории БНЗТ при ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН впервые предложено использовать составной замедлитель (фторид магния – вблизи нейтроногенерирующей мишени, и фторид алюминия – вблизи выхода), составной отражатель (графит – в передней полусфере и свинец – в задней), и осуществлять генерацию нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонного пучка 2,3 МэВ. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения показано, что предложенные решения позволяют сформировать терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ.

На источнике, совместно с сотрудниками Университета Цукубы (Япония) были проведены облучения клеточных культур, инкубированных в среде с бором. Установлено, что чем выше была концентрация бора, тем меньше выживаемость клеток. Также, чем больше было время облучения, тем меньше выживаемость клеток (рис. 5).

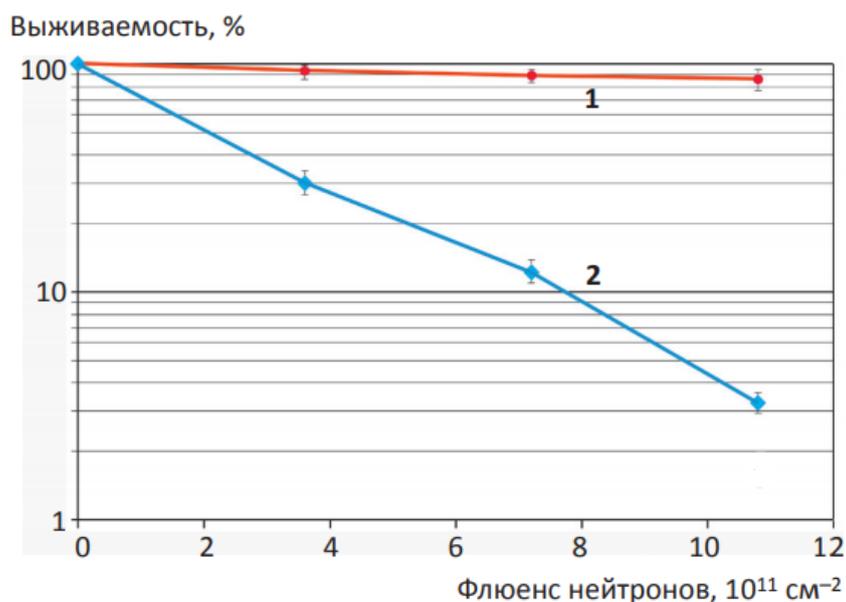


Рисунок 5. Зависимость выживаемости клеток U251MG без бора (1) и с бором в концентрации 40 ppm (2) от флюенса нейтронов.

Также проводился эксперимент, совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН, по облучению мышей с привитой опухолью. В экспериментах использовали три группы мышей SCID с ортотопической трансплантацией клеток глиобластомы человека U87MG. Первую группу животных через 4 ч после инъекции борфенилаланина наркотизировали и помещали в термостабильный контейнер под пучок нейтронов на 60 мин. Второй группе животных делали инъекцию борфенилаланина, но не облучали.

В качестве интактного контроля использовали животных, у которых опухоль не подвергалась какому-либо воздействию. Всем животным внутричерепную трансплантацию клеток U87MG проводили в один и тот же день за 32 дня до облучения. Для этого на голове в каудальнокраниальном направлении делали надрез кожи 3–4 мм длиной в районе брегмы и через отверстие в черепной коробке вводили 5 мкл суспензии, содержащей 0,5 млн клеток U87MG. В день облучения у всех животных на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) были измерены объемы опухолей, и экспериментальные группы были составлены таким образом, чтобы средние значения достоверно не отличались; среднее значения объемов опухоли составили величину 25 ± 7 мкл. Результаты проведенного эксперимента представлены на рис. 6.

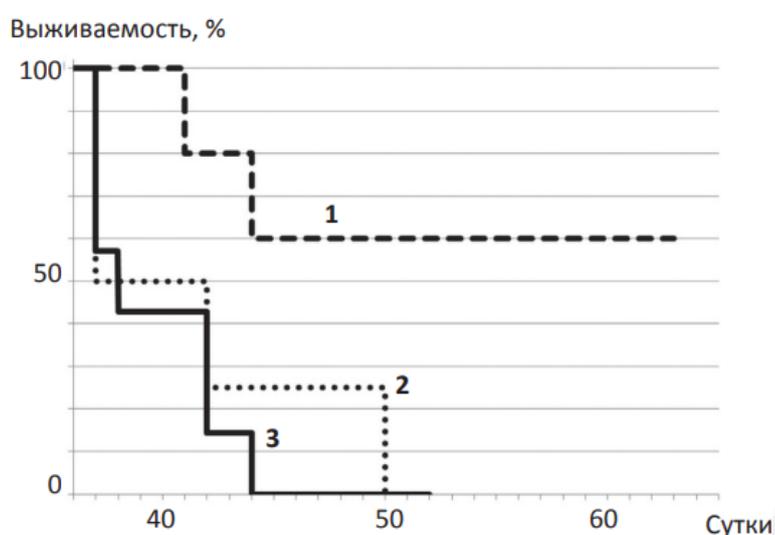


Рисунок 6. График выживаемости: 1 – группа облученных мышей, 2 – группа мышей с введенным борфенилаланином, но не облученная, 3 – интактный контроль

Как видно, все мыши, не подвергнутые облучению, умерли достаточно скоро. Из пяти мышей, что были подвергнуты облучению, три выздоровели. У них на четвертый день после облучения снизился объем опухоли, а на седьмой день опухоль не обнаруживалась. Эти мыши были усыплены через 92 сут после трансплантации опухоли без признаков заболеваний. Те две мыши, что были облучены, но не выздоровели, имели в группе наибольшие объемы опухоли. Излечение мышей с глиобластомой можно считать очень успешным экспериментом еще по той причине, что из-за малости размера мыши ее приходилось облучать всю, в то время как у человека область облучения будет локализована. Как было выяснено с применением атомно-эмиссионного спектрометра, бор накапливается не только в опухоли, но и в других органах мыши (табл. 2), что приводит к выделению в этих органах заметной поглощенной дозы.

Таблица 2. Концентрация бора (мкг/г массы тела)

Время после инъекции, ч	Глиома	Мозг	Кровь	Печень	Почка	Кожа
1	24	5	30	14	86	34
2,5	20	6	14	5	28	17
5	12	3	4	2	8	5

Практическая часть

Тренировки изолятора ведутся для «выжигания» высоким напряжением микроскопических неровностей на его поверхности, которые могут стать накопителями заряда, которые в свою очередь ведут к возникновению различных разрядов, повреждающих и электроды, и поверхность самого изолятора.

На гладкостенном изоляторе, вследствие большей поверхностной площади и, как следствие, большей длины потенциального поверхностного разряда, его возникновение имеет большую вероятность, чем на ребристом изоляторе. Но на ребристом изоляторе, из-за неровности поверхностей, заряд скапливается на ребрах, вследствие чего можно наблюдать свечение и, иногда, пробои, при высоких напряжениях (рис. 7).



Рисунок 7. Свечение на гофрированном изоляторе при пробое по изолятору

Тренировка велась впервые после установки гофрированного изолятора вместо гладкостенного. Данный изолятор был установлен с целью уменьшить количество поверхностных разрядов за счет ребристой поверхности. В отличие от гладкостенного изолятора, на котором наблюдались разряды в виде «молний», на данном гофрированном изоляторе разряды наблюдаются исключительно в виде вспышек и свечения, что может быть обусловлено не разрядами по изолятору, а разрядами в высоковольтных

вакуумных зазорах. При пробоях на изоляторе падает значение напряжения и вырастает значение темнового тока, с одновременным ухудшением вакуума (повышение давления в среде). На рисунках 8–10 представлены графики, отображающие зависимость темнового тока от напряжения, при котором происходили пробои.

Значительное количество пробоев наблюдается после подачи напряжения выше $U=600$ кВ и до $U=1200$ кВ, что являлось максимальным значением напряжения для данного ряда проводимых тренировок (рис.10).

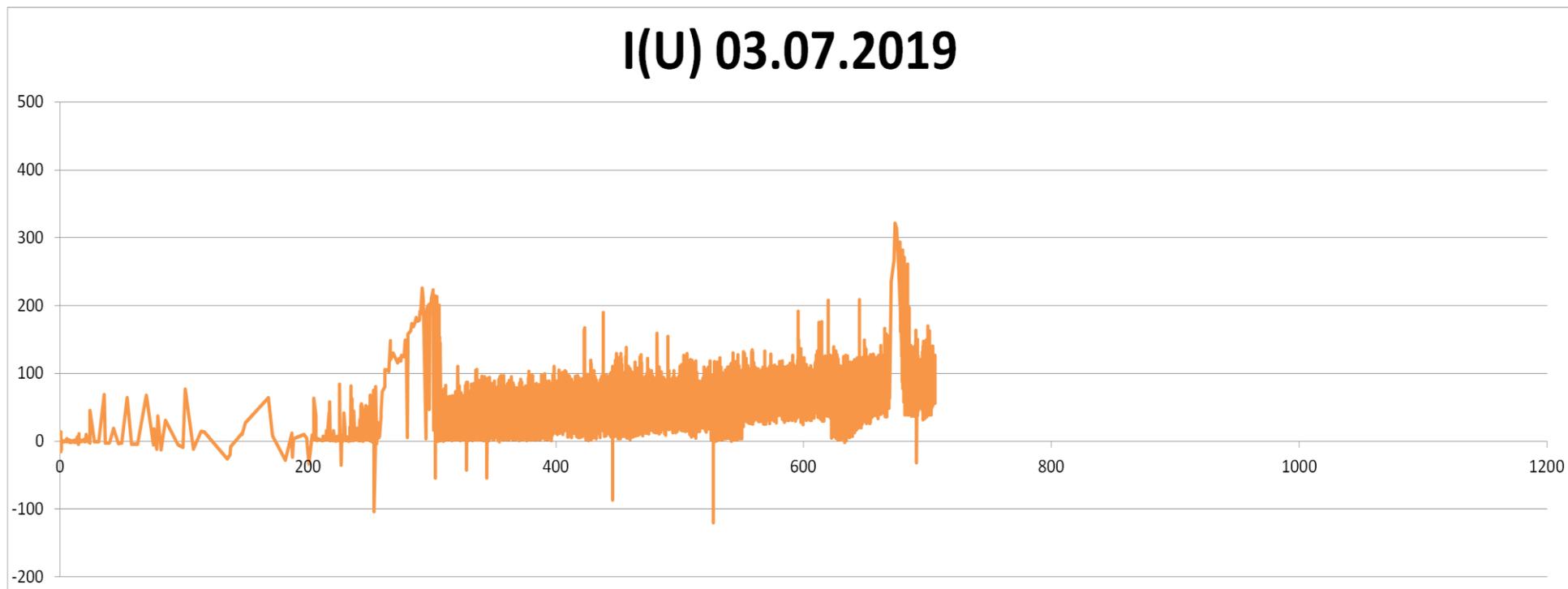


Рисунок 8. Зависимость темного тока от напряжения во время тренировки 03.07.2019

Тренировка началась с начальных значений напряжения $U_{\text{нач}}=220$ кВ. Конечное напряжение – $U=720$ кВ.

В первый день тренировки было зафиксировано малое количество пробоев. Это связано с низкими начальными напряжениями. Поведение темного тока вне пробоев остается непредсказуемым, но не выходящим за пределы нормы 100 мкА.

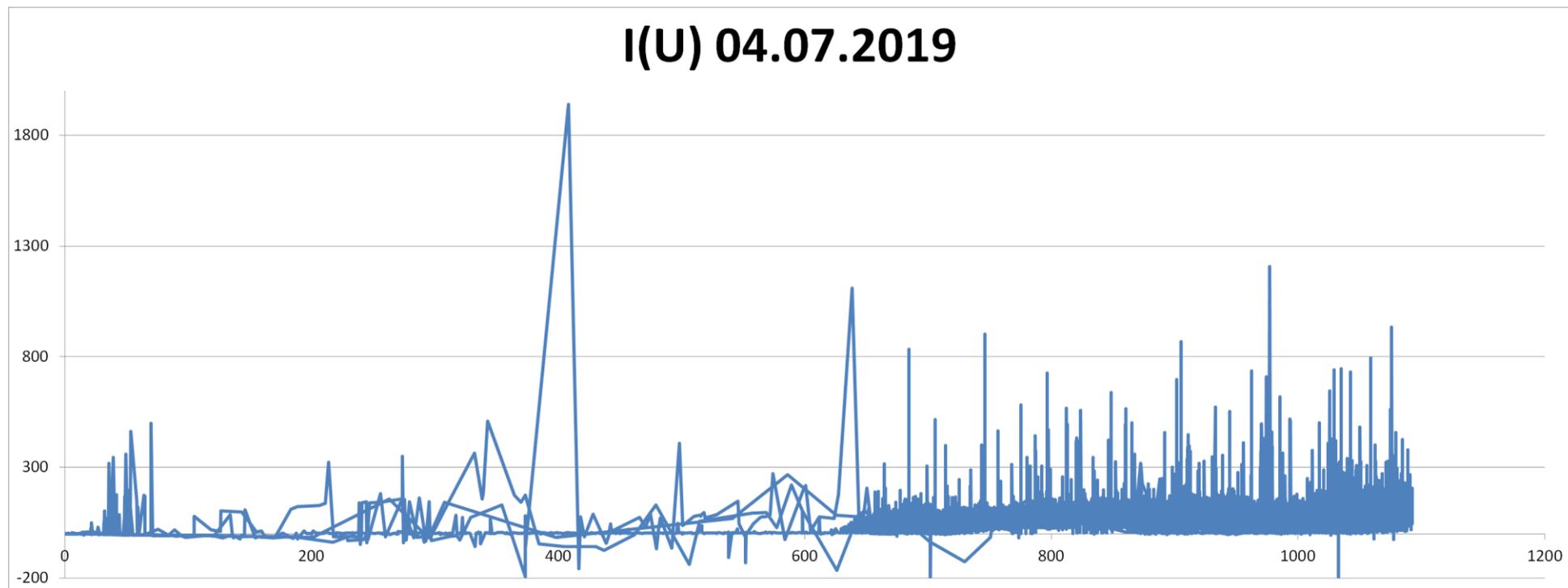


Рисунок 9. Зависимость темного тока от напряжения во время тренировки 04.07.2019

Тренировка началась с начальных значений напряжения $U_{\text{нач}}=660$ кВ. Конечное напряжение – $U=1070$ кВ.

Во второй день тренировки было зафиксировано много большее количество пробоев. Связано это с повышением напряжения на электродах. Иногда даже при пробоях значения темного тока не превышали сотни мкА.

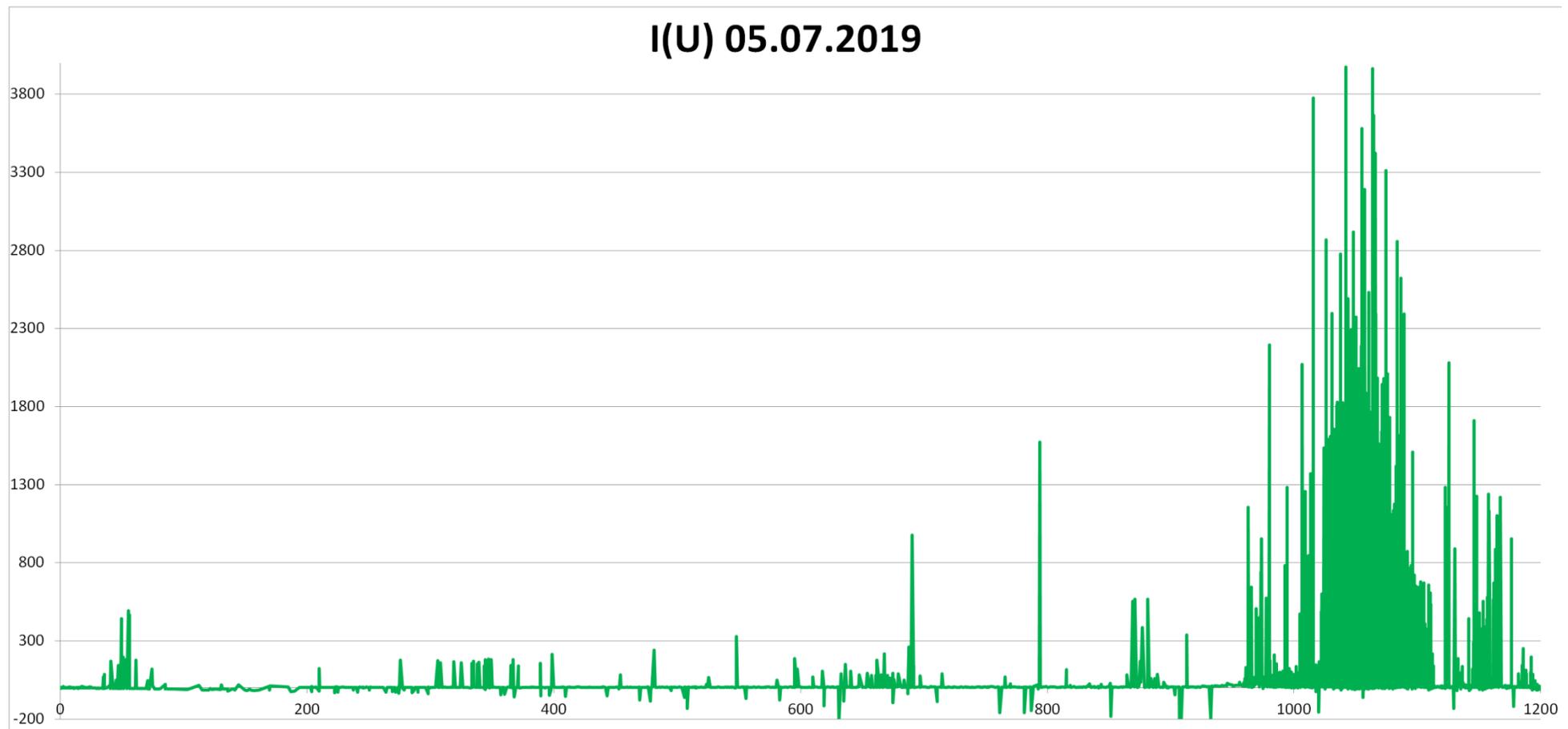


Рисунок 10. Зависимость темнового тока от напряжения во время тренировки 05.07.2019

Тренировка началась с начальных значений напряжения $U_{\text{нач}}=1060$ кВ. Конечное напряжение – $U=1200$ кВ.

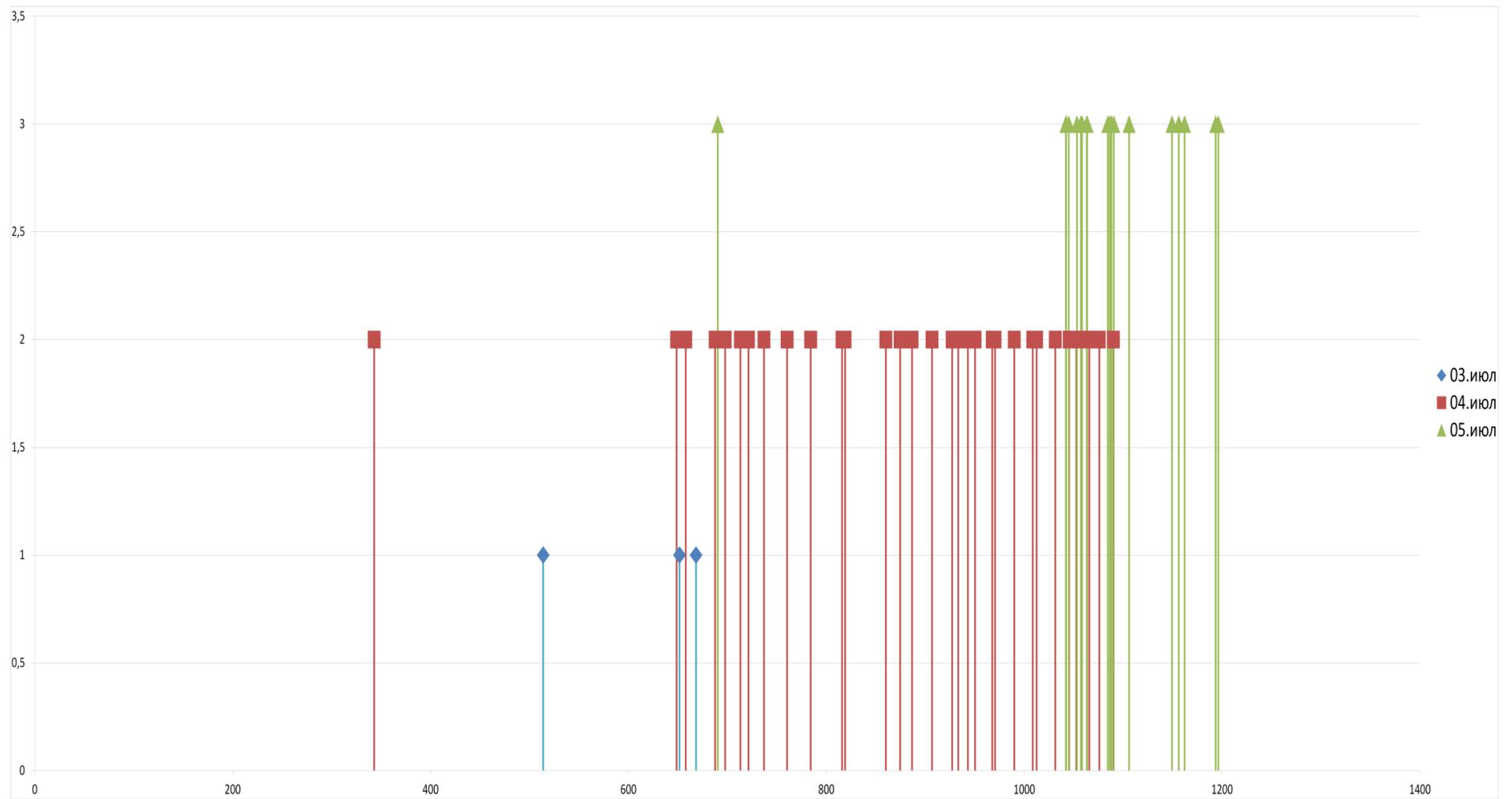


Рисунок 11. Количество пробоев при заданном напряжении в течение трех дней тренировок

Процесс проведения тренировок записывается на несколько камер, для сверки результатов с данными, записанными программой управления и сбора данных ускорительного источника эпитепловых нейтронов, регистрирующей параметры установки, и дальнейшего анализа всех данных. Процесс фиксируется на следующие камеры:

- 09 – вид спереди на вход в ускоритель;
- 11 – вид сверху на вход в ускоритель;
- 10 – вид спереди на выход из ускорителя;
- 12 – вид сверху на выход из ускорителя.

В дальнейшем, данные с камер обрабатываются, и может быть получена зависимость светимости на камерах от времени, в которое была произведена съемка. Данные зависимости для всех камер представлены на рисунках 12–16.

Камера 09 - вход в ускоритель (вид спереди)

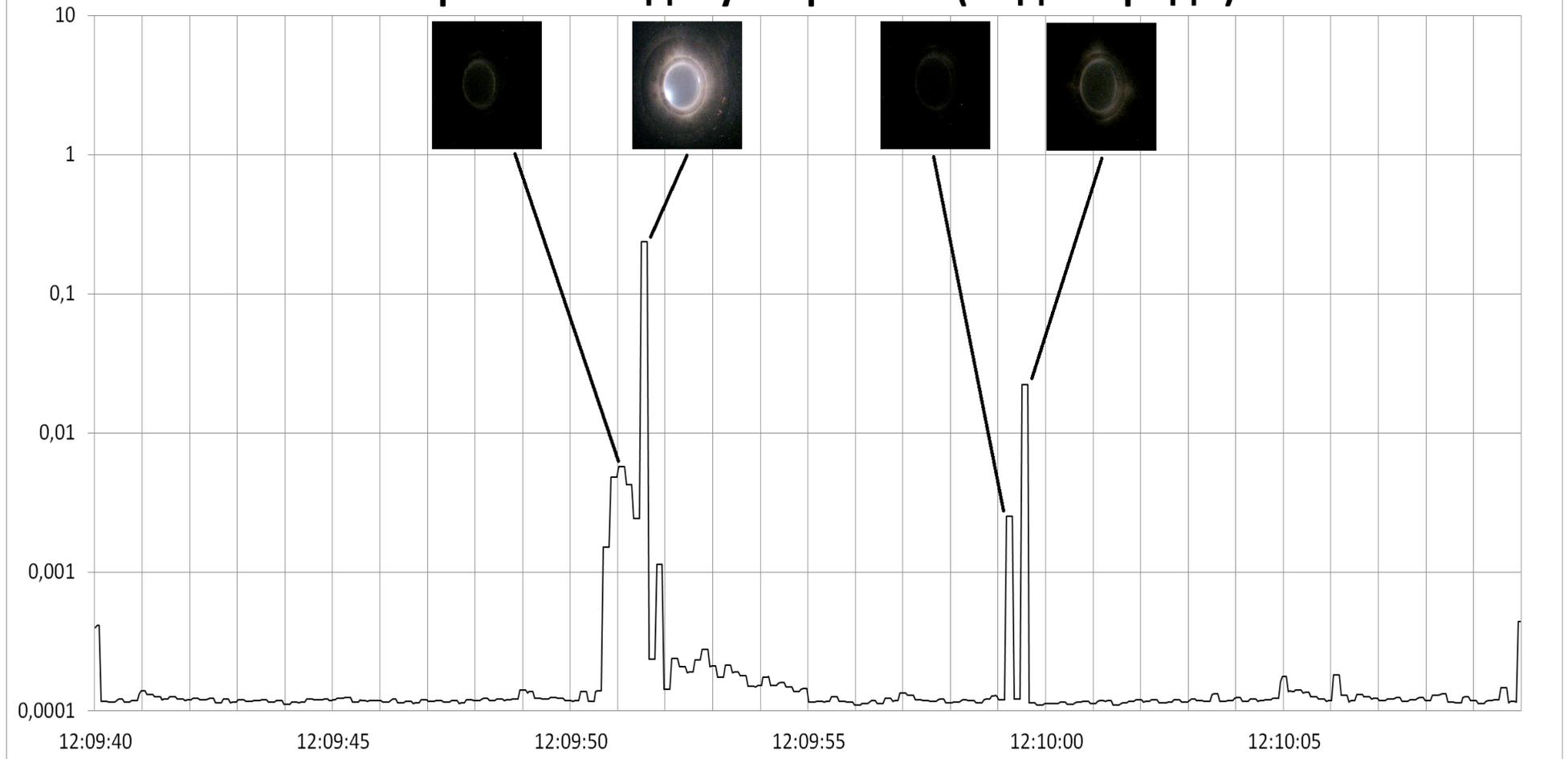


Рисунок 12. Зависимость светимости разряда на камере 09 от времени

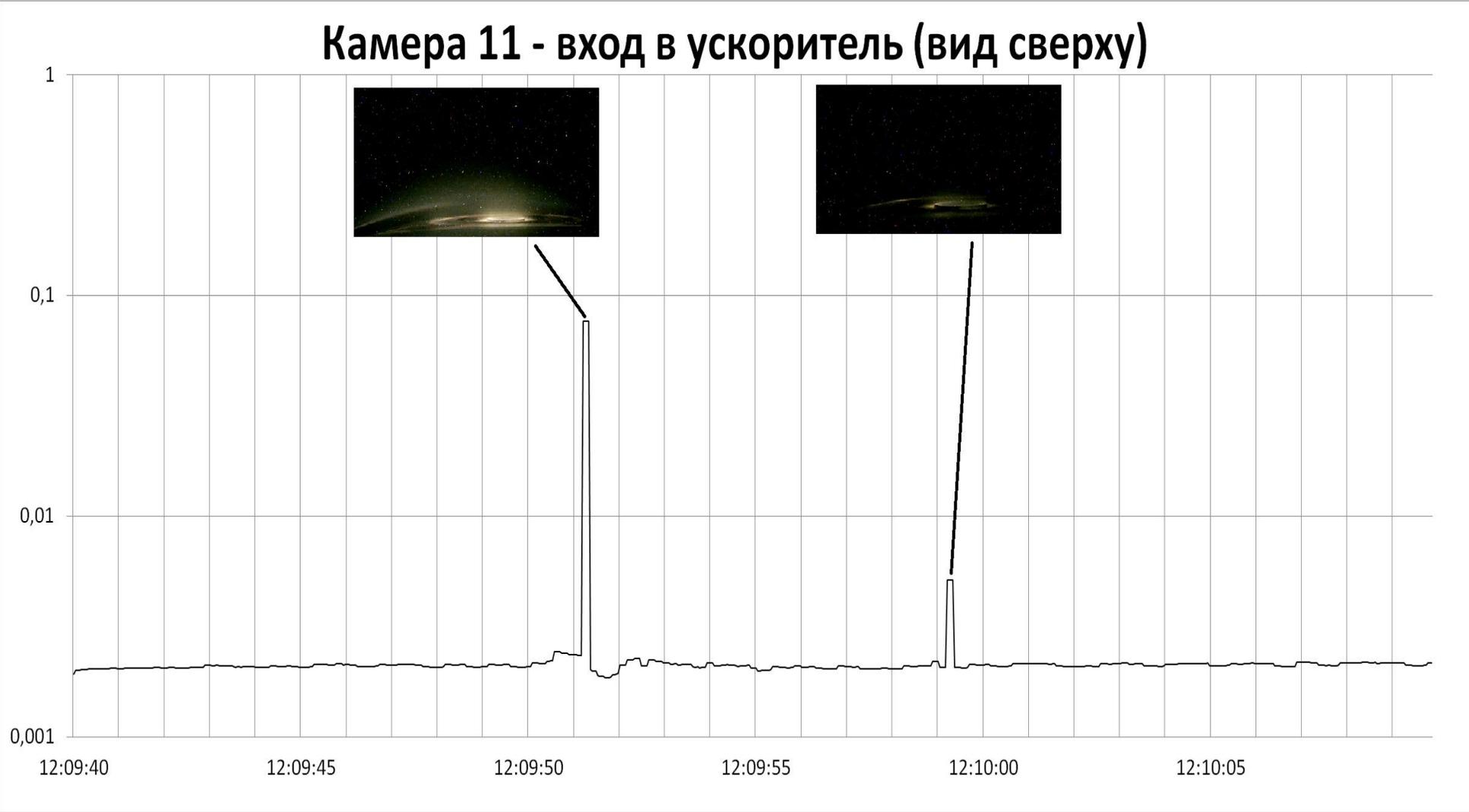


Рисунок 13. Зависимость светимости разряда на камере 11 от времени

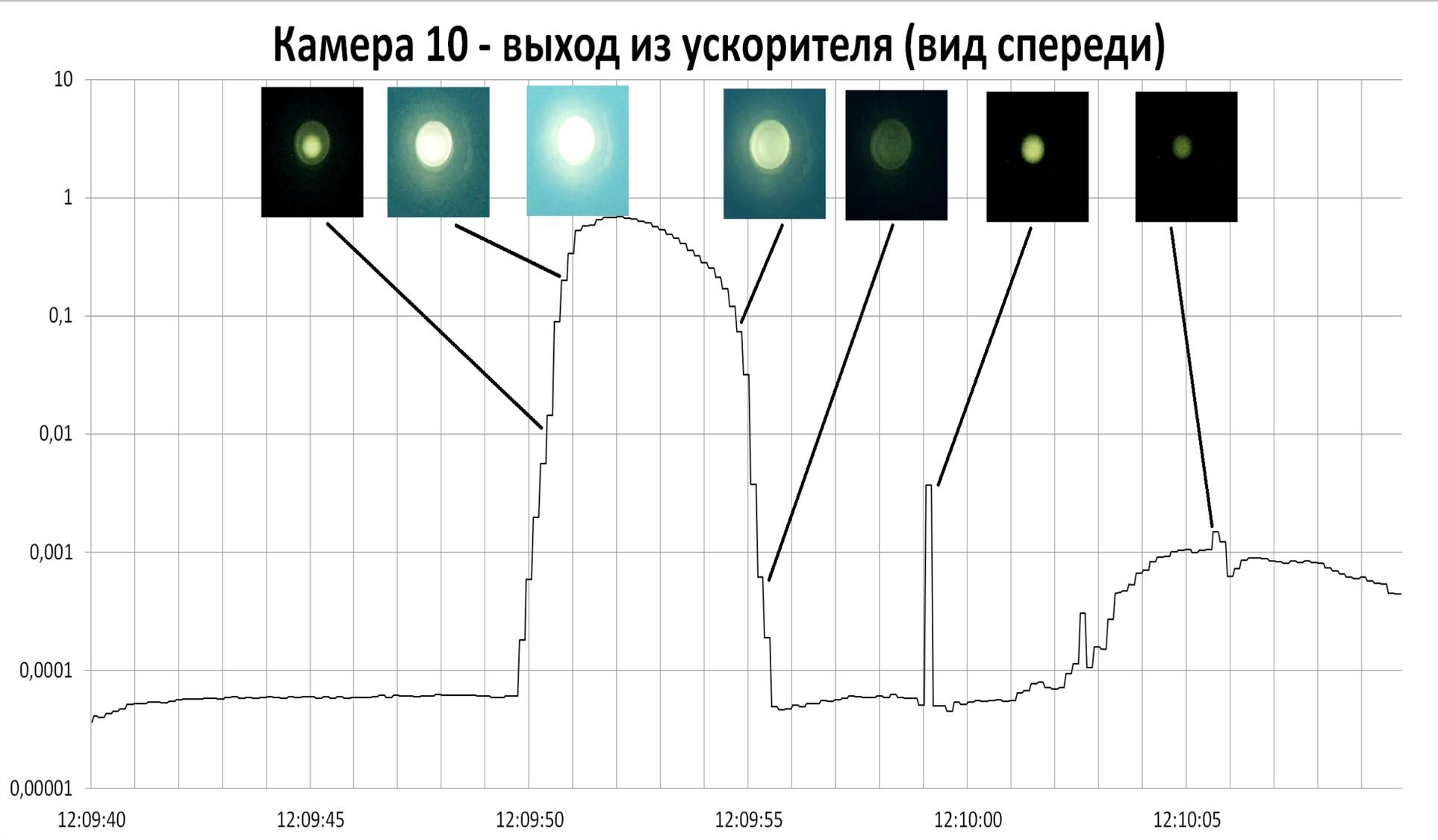


Рисунок 14. Зависимость светимости разряда на камере 10 от времени

Камера 12 - выход из ускорителя (вид сверху)

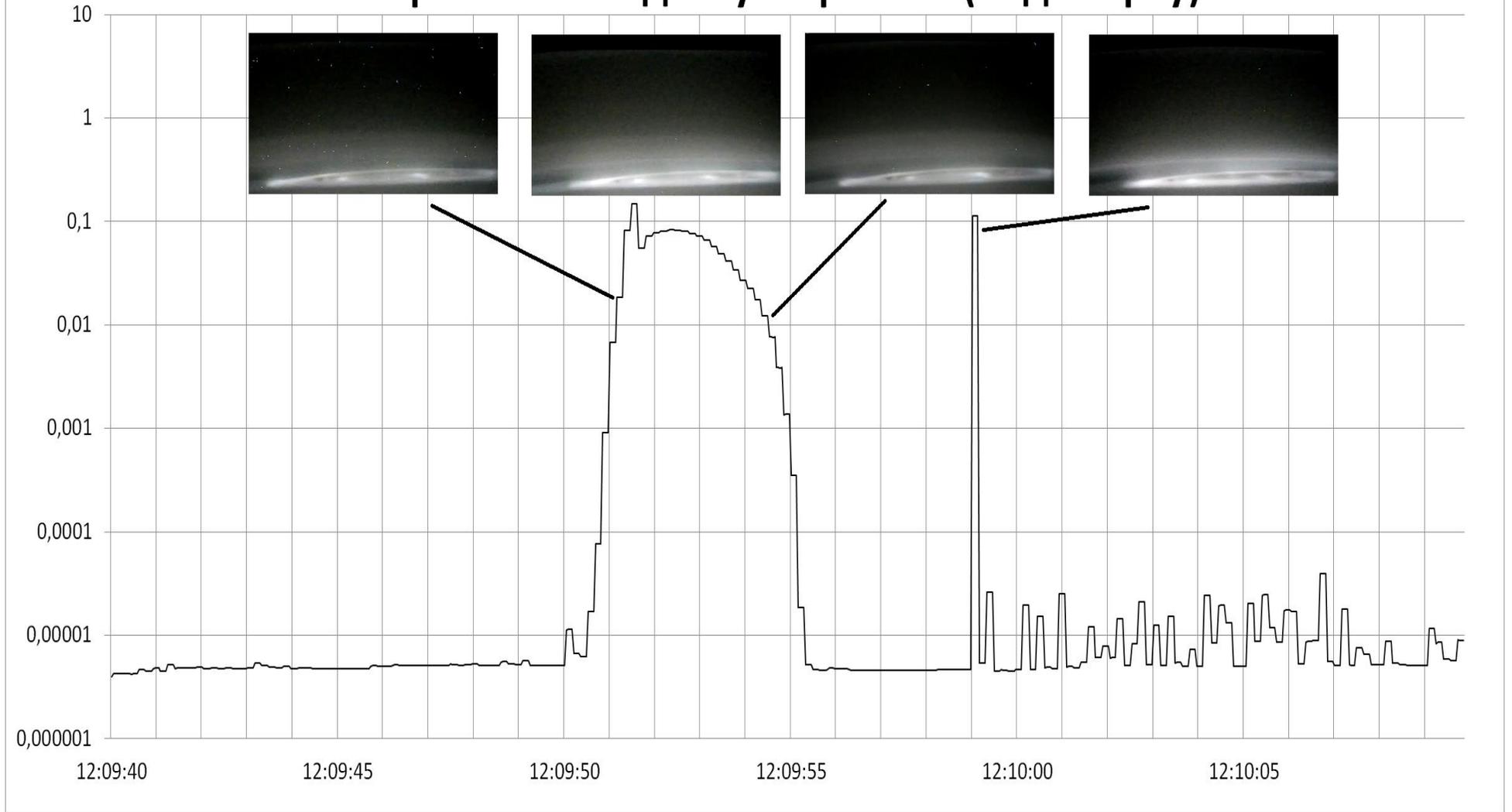


Рисунок 15. Зависимость светимости разряда на камере 12 от времени

Камеры 09, 10, 11, 12

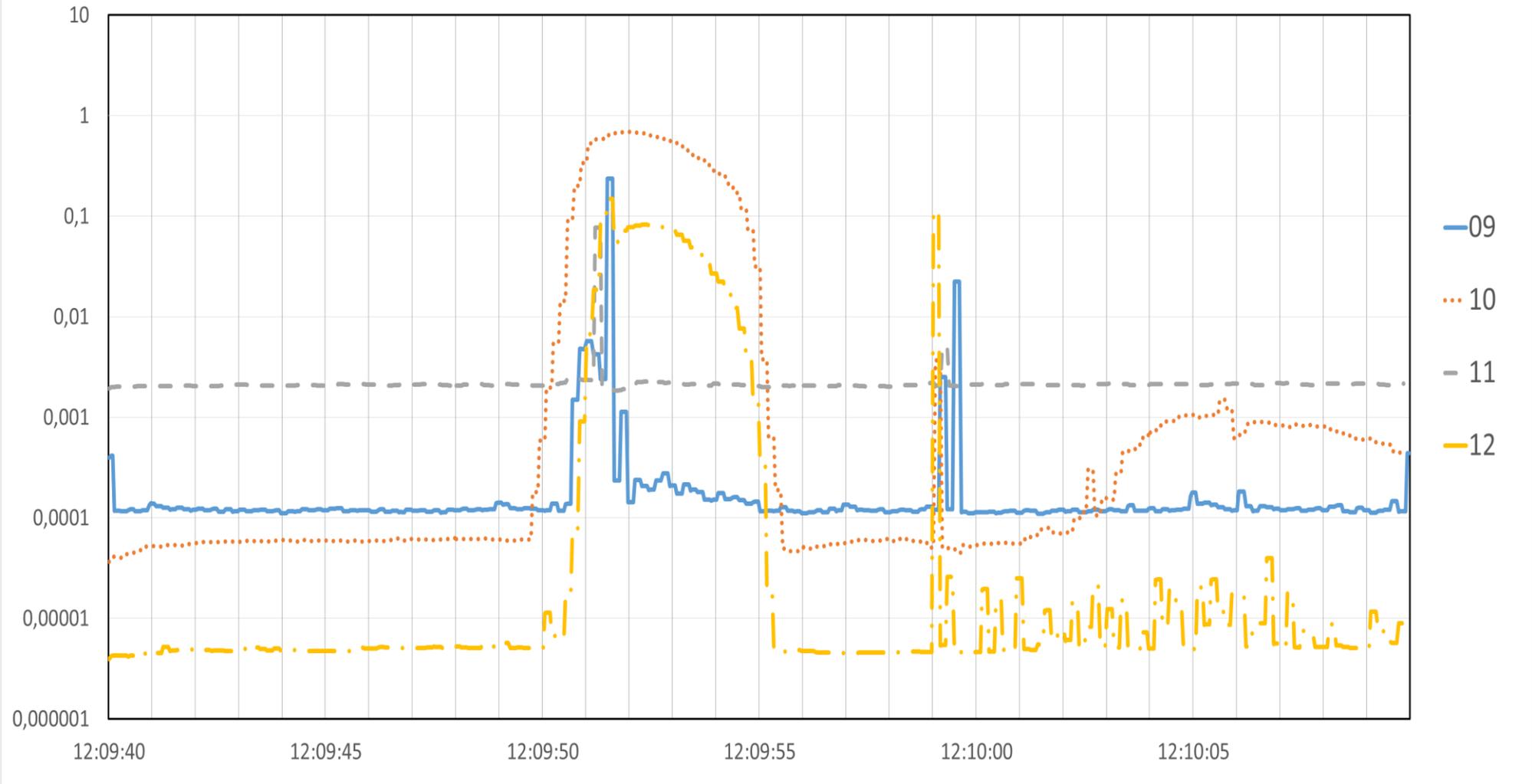


Рисунок 16. Зависимость светимости от времени на камерах 09, 10, 11, 12

Таблица 3. Сравнение показаний камер ускорителя в определенный момент времени

Камера/время	12:09:51	12:09:52	12:09:54	12:09:59
09 – вход спереди				
11 – вход сверху				
10 – выход спереди				

12 – ВЫХОД
сверху



Темновой ток имеет статистические свойства и точно его вычислить невозможно. Но можно предположить определенные пути его прохождения и, основываясь на этих предположениях, произвести его расчет.

Далее было сделано два предположения:

1) Темновой ток протекает не только в первом высоковольтном вакуумном зазоре и который измеряется, но и еще в одном;

2) Темновой ток протекает не только в первом высоковольтном вакуумном зазоре и который измеряется, но и во всех остальных. Темновой ток в остальных зазорах считаем равным и его величина может быть отлична от темнового тока в первом зазоре.

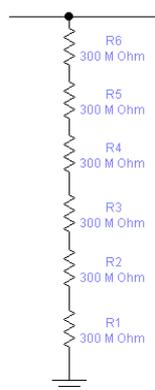


Рисунок 17. Схема делителя напряжений

1) Предположив протекание темнового тока только в одном зазоре (шестом), и зная все данные, можно произвести его расчет.

Зная напряжение на изоляторе и число зазоров, можно рассчитать потенциал первого зазора, с которого снимается сигнал темнового тока:

$$\varphi_1 = U_I / 6.$$

Сила тока на первом зазоре будет равна: $I_{R_1} = \varphi_1 / 0,3$, где 0,3 ГОм – сопротивление одного зазора.

Зная общий темновой ток I_d , можно найти полную силу тока на первом зазоре: $I_{full}^{R_1} = I_{R_1} + I_d$.

Далее рассчитывается общий потенциал зазоров со второго по пятый:
 $\varphi_{2-5} = 1,2 \cdot I_{full}^{Ri}$, где 1,2 ГОм – суммарное сопротивление 2-5 зазоров.

Потенциал шестого зазора рассчитывается следующим образом:
 $\varphi_6 = U - \varphi_{2-5} - \varphi_1$, где U – напряжение на ЭВЛ.

Ток шестого зазора: $I_{R_6} = \varphi_6 / 0,3$.

Темновой ток, проходящий через шестой зазор: $I_{full}^{Ri} = I_{R_1} + I_d$.

Рассчитав темновой ток в шестом зазоре в каждой секунде исследуемого интервала времени (12:00–13:00), было найдено его среднее значение и стандартное отклонение, соответственно: $380,39 \pm 267,12$ мкА.

2) Предположив протекание темнового тока по всем зазорам, расчеты идентичны до нахождения полной силы тока на первом зазоре.

Далее находится общий потенциал всех зазоров, кроме первого:

$$\varphi_{2-6} = U - \varphi_1.$$

Находится сила тока на зазорах со второго по шестой: $I_{R_{2-6}} = \varphi_{2-6} / 1,5$, где 1,5 ГОм – суммарное сопротивление зазоров, со второго по шестой.

Затем находится темновой ток зазоров 2–6: $I_d^{R_{2-6}} = I_{full}^{R_1} - I_{R_{2-6}}$.

При данном предположении значение темнового тока составило $76,07 \pm 53,42$ мкА.

Ниже представлены сопоставления световых вспышек со временем в моменты повышения темнового тока в течение часа наблюдений, с 12:00 до 13:00, а также графически изображено изменение темнового тока во времени в десятисекундные интервалы. Была выявлена прямая зависимость между повышенной светимостью разрядов на камерах наблюдения и увеличением значений темнового тока.

I(1) – темновой ток в первом зазоре, экспериментально измеренный;

I(2–6) – рассчитанный темновой ток во всех зазорах, кроме первого, в предположении его равенства;

$I(d)$ – рассчитанный ток в одном из зазоров, кроме первого, в предположении его протекания только в одном зазоре.

Таблица 4. Показания с камер в момент времени 12:13:06 – 12:13:10

09	10	11	12
 <p>07-04-2019 Thu 12:13:05 Camera 09 First diaphragm</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:13:05 Camera 10 Last diaphragm</p>	 <p>05-04-2019 IP 12:13:02 Camera 11</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:13:07 Camera 12 Out</p>

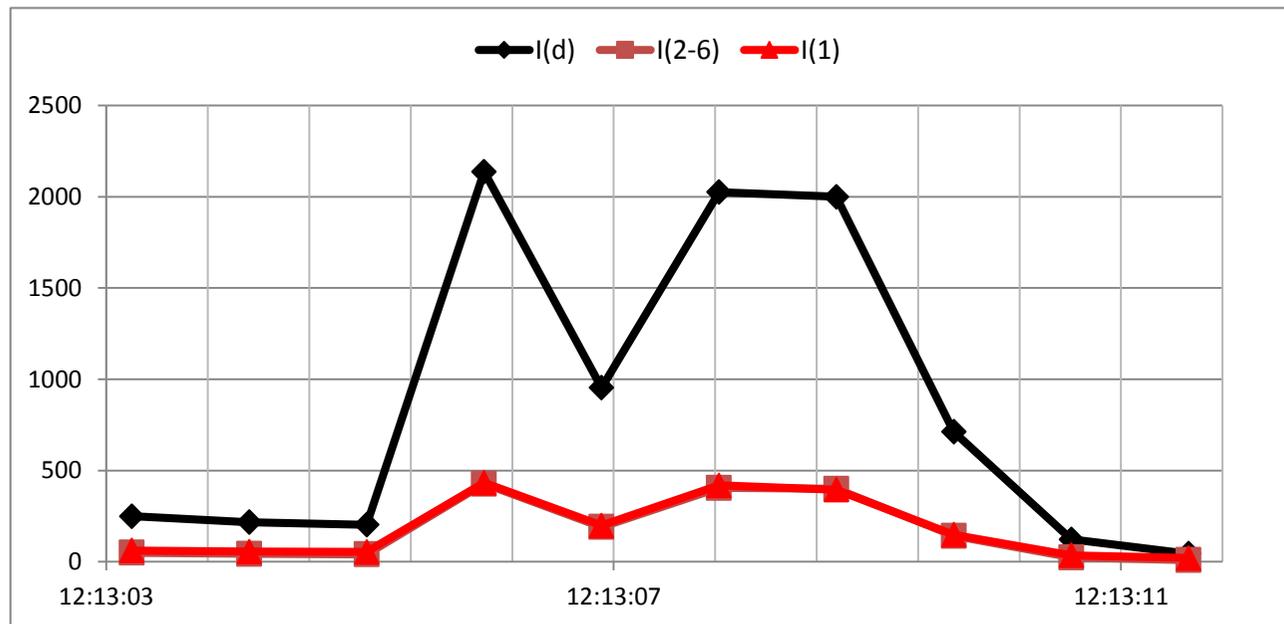


Таблица 5. Показания с камер в момент времени 12:17:45 – 12:17:46

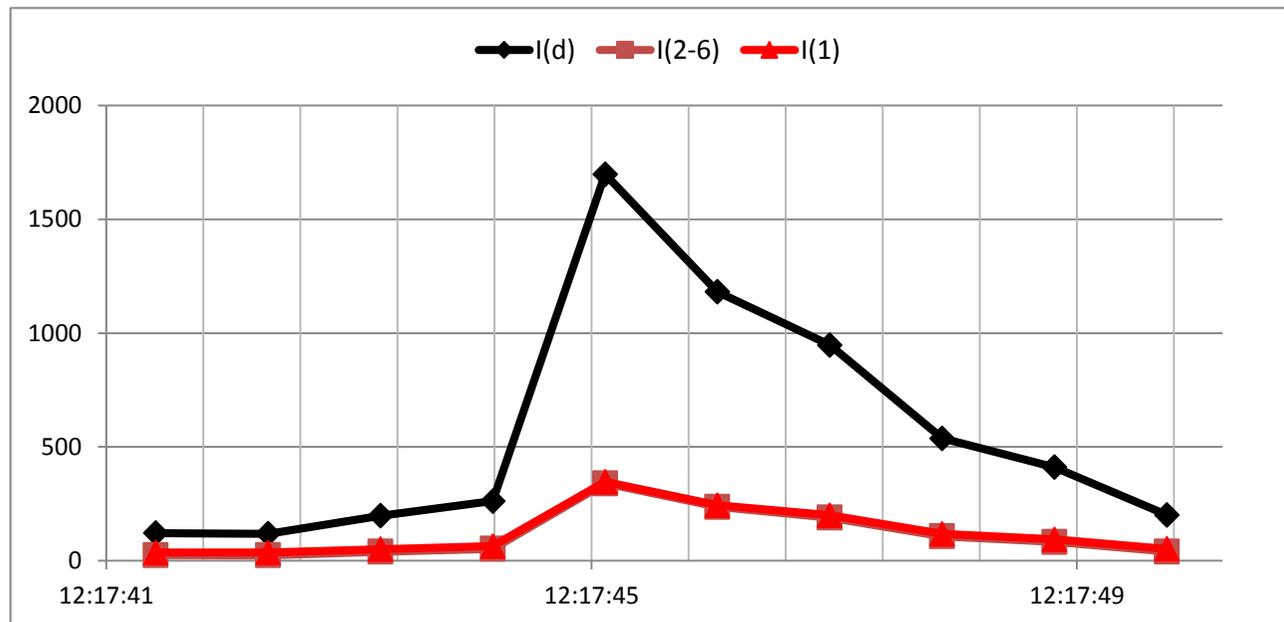
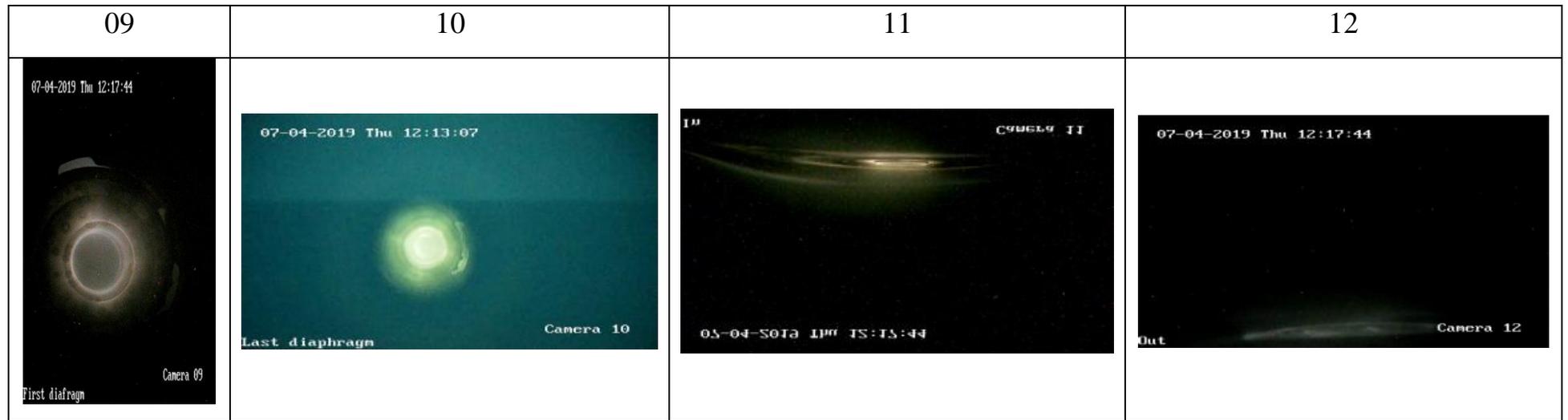


Таблица 6. Показания с камер в момент времени 12:34:31 – 12:34:34

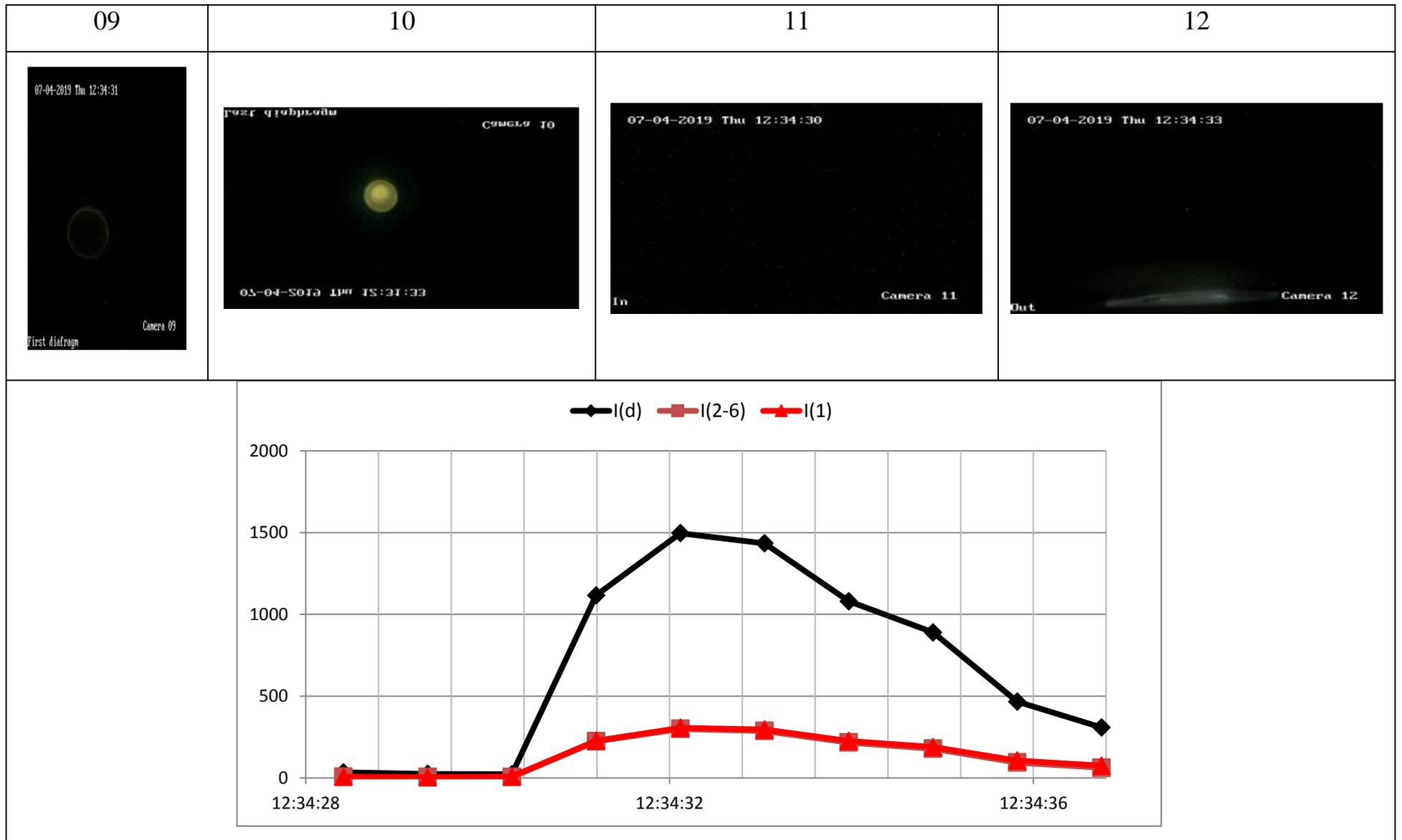


Таблица 7. Показания с камер в момент времени 12:39:07 – 12:39:10

09	10	11	12
			

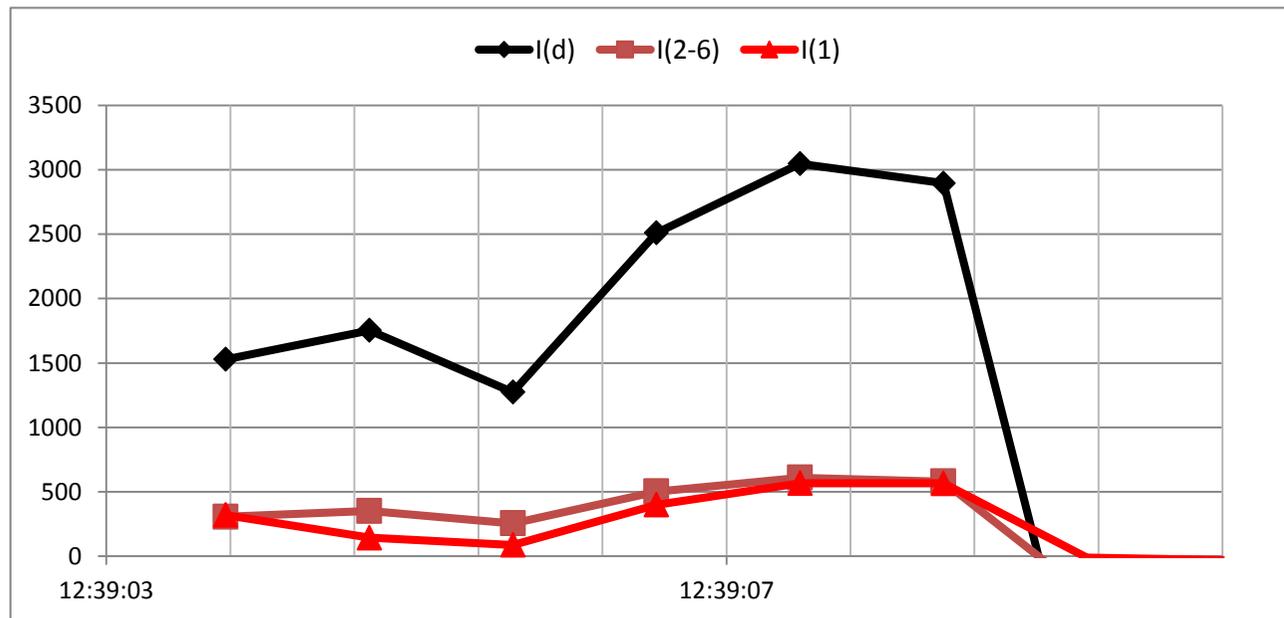
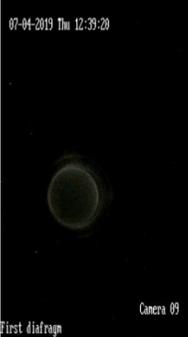


Таблица 8. Показания с камер в момент времени 12:39:20 – 12:39:23

09	10	11	12
			

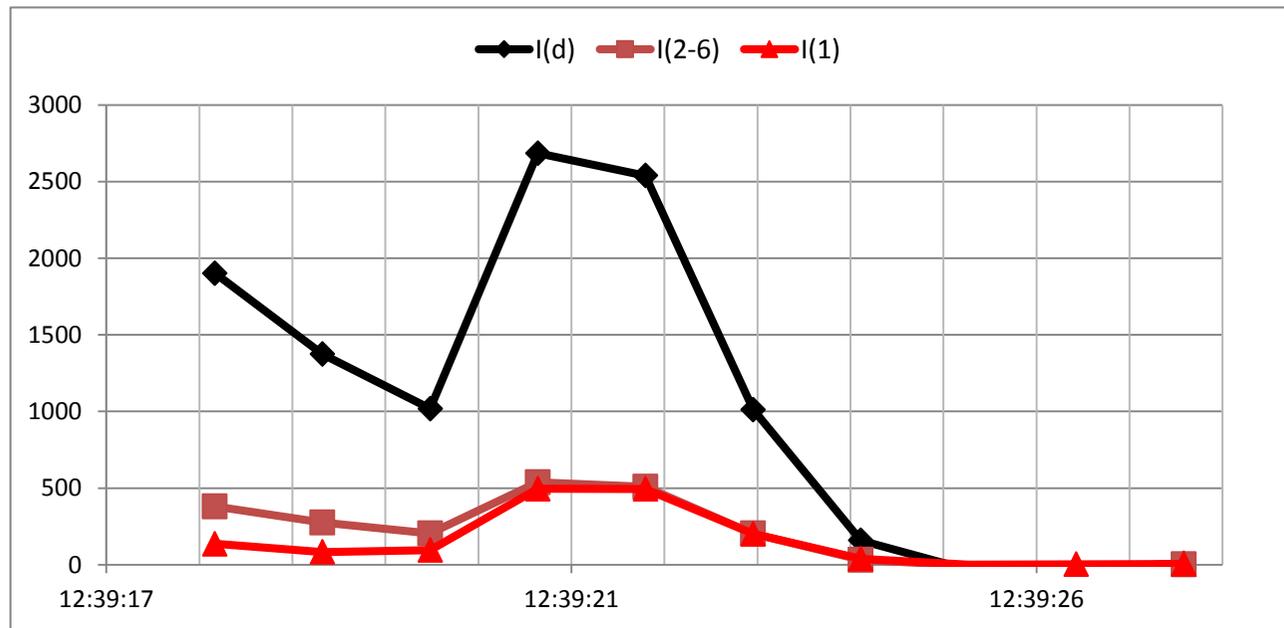


Таблица 9. Показания с камер в момент времени 12:48:12 – 12:48:16

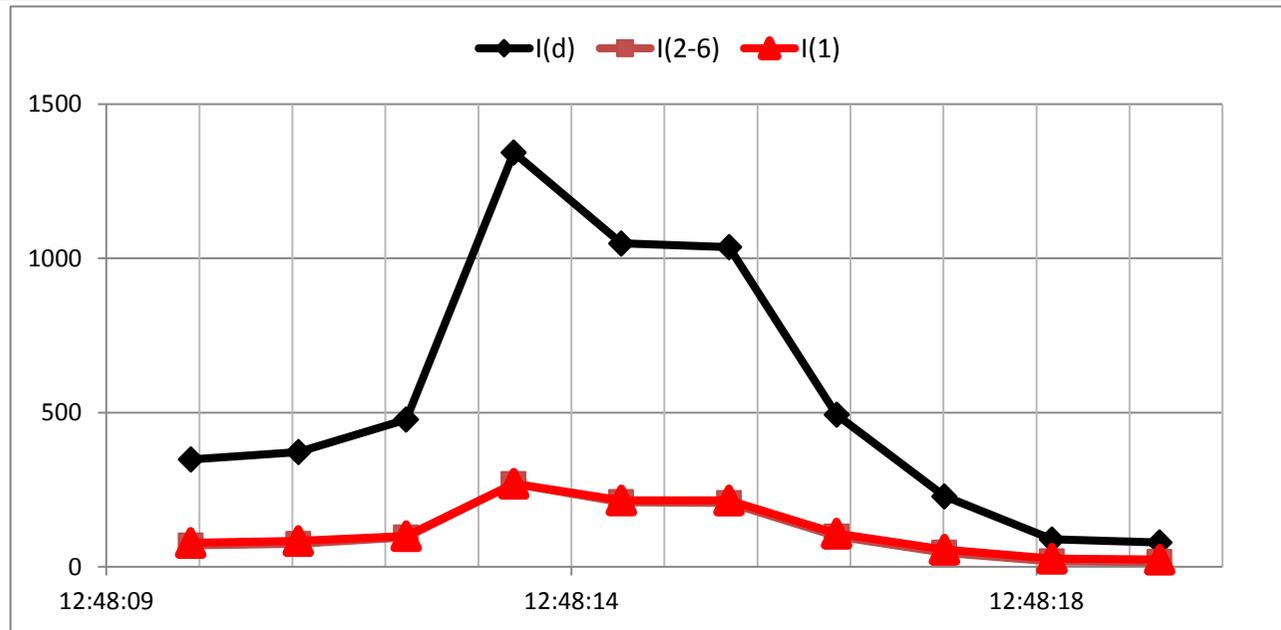
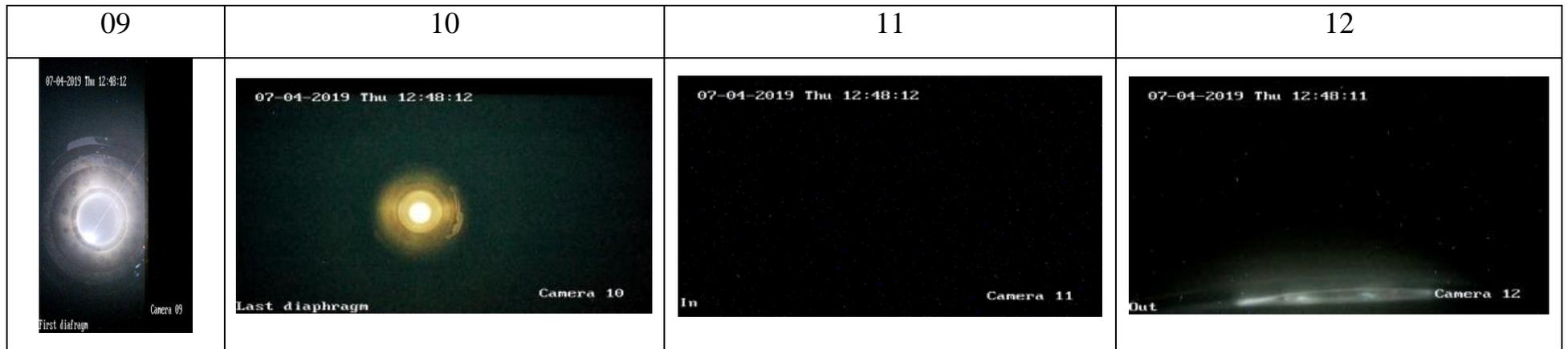


Таблица 10. Показания с камер в момент времени 12:49:08 – 12:49:10

09	10	11	12
 <p>07-04-2019 Thu 12:49:08 Camera 09 First diaphragm</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:49:09 Camera 10 Last diaphragm</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:49:09 Camera 11 In</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:49:08 Camera 12 Out</p>

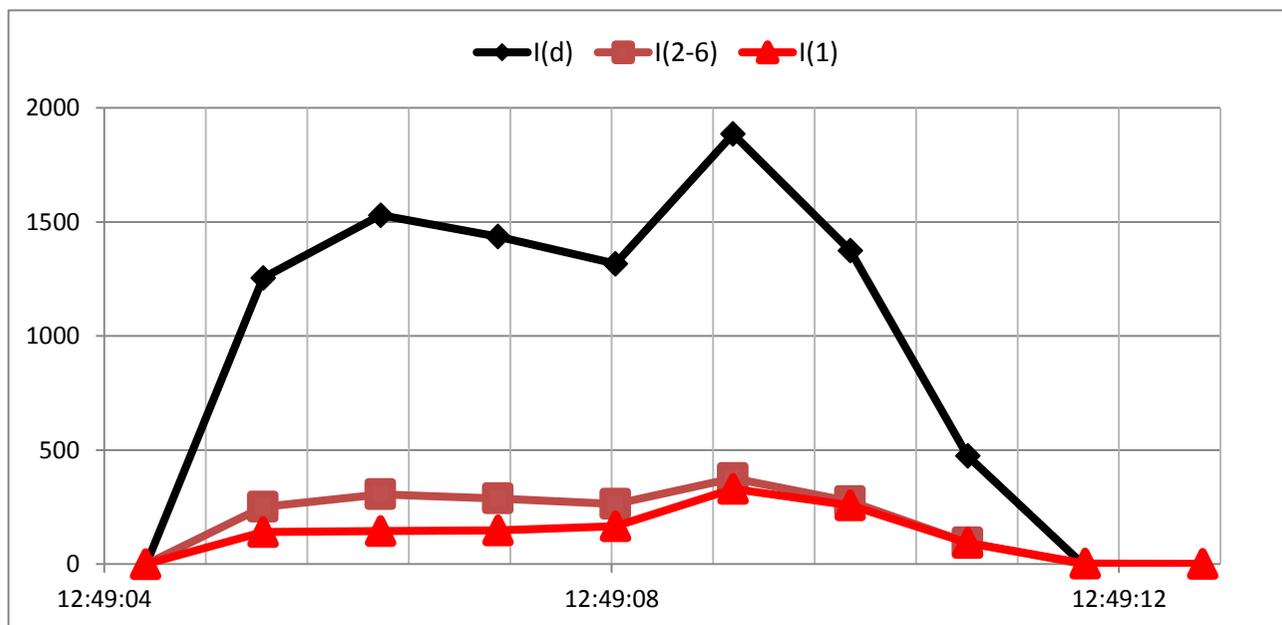


Таблица 11. Показания с камер в момент времени 12:53:48 – 12:53:54

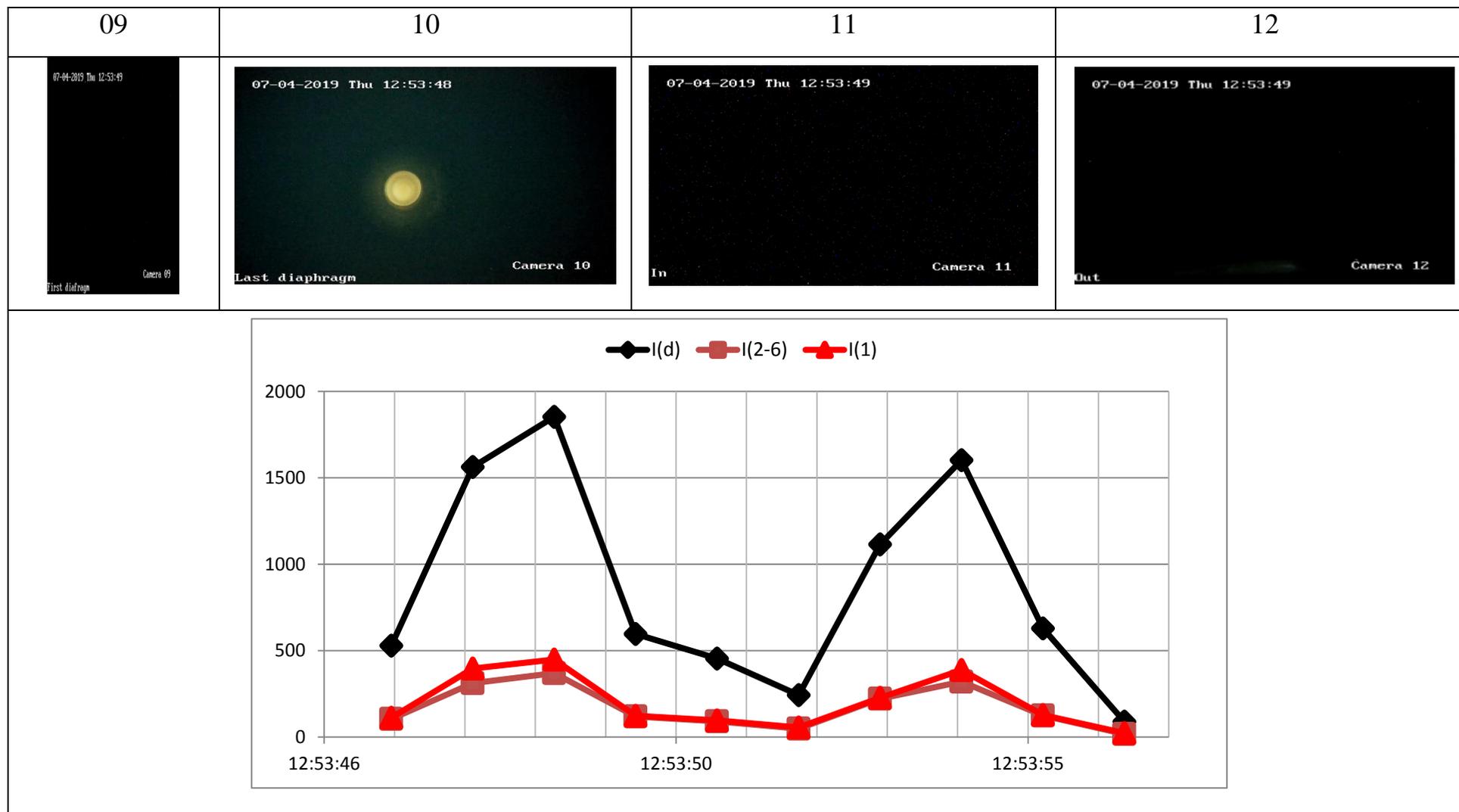
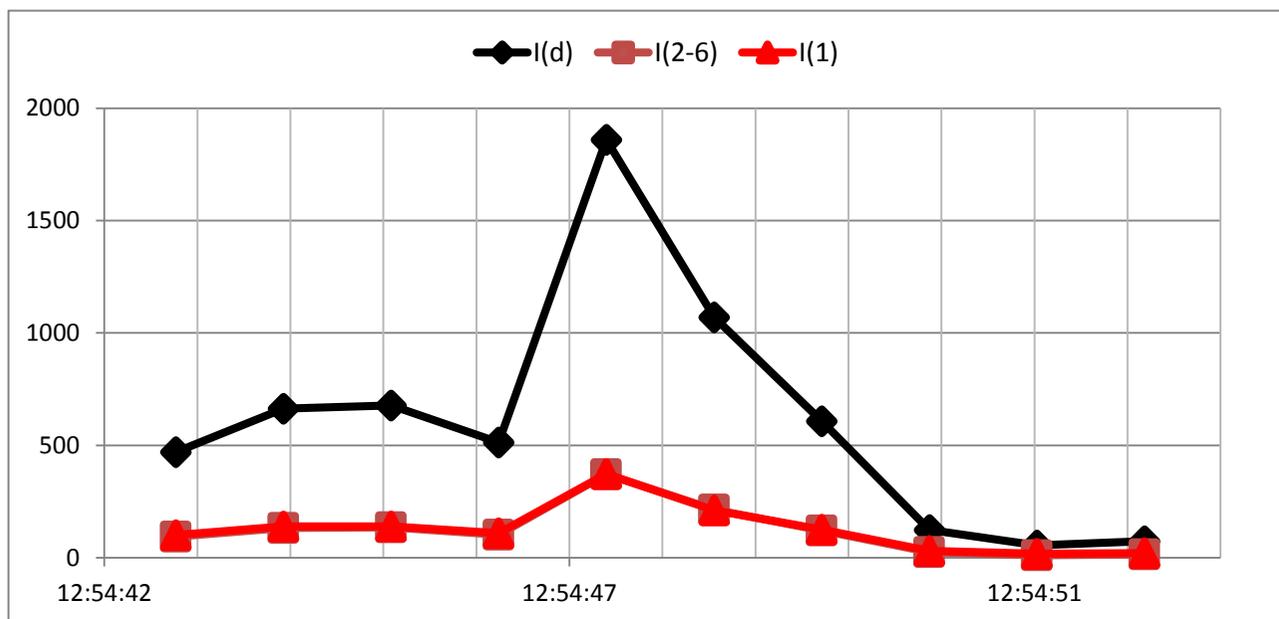


Таблица 12. Показания с камер в момент времени 12:54:45 – 12:54:48

09	10	11	12
 <p>07-04-2019 Thu 12:54:46 Camera 09 First diaphragm</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:54:45 Camera 10 Last diaphragm</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:54:47 Camera 11 In</p>	 <p>07-04-2019 Thu 12:54:46 Camera 12 Out</p>



Вывод

В процессе прохождения научно-исследовательской практики был изучен процесс тренировки ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией после замены в проходном изоляторе изоляторных колец с гладкой наружной поверхностью на ребристые. Обработаны и проанализированы данные с камер видеонаблюдения за тренировкой и данные программы управления ускорительного источника эпитепловых нейтронов.

По результатам анализа данных сделаны следующие выводы:

1) В процессе тренировки вакуумных зазорах при характерном темновом токе в первом зазоре $85,96 \pm 52,47$ мкА темновой ток в остальных зазорах имеет величину $76,07 \pm 53,42$ мкА. Большее значение тока в первом зазоре может быть обусловлено худшей по качеству обработки поверхности вакуумного бака по сравнению с поверхностью электродов, сделанных из полированной нержавеющей стали с наивысшей степени полировки.

2) Наблюдаемая кратковременная светимость на камерах видеонаблюдения соответствует кратковременному (несколько секунд) повышению темнового тока в одном из зазоров, не в первом, до величины в несколько миллиампер.

3) Перераспределение потенциала из-за кратковременного повышения тока в одном из зазоров не приводит к пробоем по изолятору с гофрированной поверхностью, как это регистрировалось ранее в случае применения изолятора с гладкими наружными поверхностями.

4) Замена в проходном изоляторе керамических колец с гладкой наружной поверхностью на гофрированные увеличила высоковольтную прочность ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией.

По результатам проделанной работы планируется написание статьи для публикации в научном издании.

Список использованных источников

1. С.Ю. Таскаев. Бор-нейтронозахватная терапия злокачественных опухолей: основы, история и текущее состояние. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. Том 2, №2 (2019) 66-83.
2. С.Ю. Таскаев. Состояние и перспективы применения нейтронных генераторов в нейтрон-захватной терапии. I Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием "Онкология, лучевая диагностика и терапия", 16-17 февраля 2018, Москва, Россия, стр. 68.
3. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. - № 4 (4). – С. 116-120.
4. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. // М.: НИЯУ МИФИ. – 2011. – 604 с.