

## Портативные нейтронные генераторы в медицине

### Аннотация

В статье показана возможность использования портативных нейтронных генераторов ВНИИА (г. Москва) для радиобиологических экспериментов и терапевтического облучения больных на основе опыта их эксплуатации в МРНЦ Минздрава России.

### Введение

Радиобиологические характеристики плотноионизирующих излучений (нейтроны, легкие ионы) позволяют в значительной степени преодолеть радиорезистентность целого ряда распространенных злокачественных новообразований и тем самым повысить эффективность лучевой терапии.

Целесообразность применения нейтронного излучения в терапии злокачественных опухолей ряда гистологических форм и локализаций обусловлена некоторыми важными особенностями первичной стадии размена энергии в конечном радиобиологическом эффекте [1].

Большую привлекательность нейтронов с энергией 14 МэВ обеспечивает возрастание вклада тяжелых ядер отдачи (ТЯО) в поглощенную дозу с увеличением энергии нейтронов. Вклад ТЯО при энергии нейтронов 1 МэВ составляет 5...10 %, а при энергии нейтронов 14 МэВ – уже 15...20 %, что с учетом высокого коэффициента относительной биологической эффективности ядер отдачи – ОБЭ – от 10 и более дает средний коэффициент ОБЭ для нейтронов таких энергий от 1,7 до 4,2 в зависимости от типа биологических объектов. В качестве источника нейтронов с энергией 14 МэВ применяют нейтронные генераторы, использующие в качестве нейтронобразующей реакции реакцию  $T(d,n)^4He$ . Кинематическая характеристика этой реакции такова, что вследствие большой выделяющейся энергии ( $Q = 17,6$  МэВ) они дают практически изотропный выход нейтронов с разбросом по энергии, несущественным для радиобиологических исследований и лучевой терапии. Так, для энергий дейтронов 150...200 кэВ разброс по энергии составляет  $\pm 7$  % относительно величины  $En = 14,1$  МэВ.

Для ускорения дейтронов чаще всего используются каскадные генераторы. Лечение онкобольных на таких установках успешно проводят в Уральском центре нейтронной терапии (г. Снежинск, Россия), в Гамбурге, Гейдельберге и Мюнстере (ФРГ).

Портативные нейтронные генераторы на запаянных трубках (ПНГ) с подобным источником нейтронов более компактны и дешевы по сравнению с другими источниками. Компактные генераторы этого типа представляют собой малогабаритные, простые в эксплуатации, практически безопасные в выключенном состоянии и относительно недорогие устройства. Малые габариты позволяют размещать их в небольших помещениях. Благодаря этому они могут найти применение во многих медицинских учреждениях, имеющих отделения лучевой терапии. Внедрение в медицинскую практику таких установок значительно увеличит число пациентов, имеющих возможность получить эффективное лечение нейтронами в различных сочетаниях с гамма-облучением.

Портативные нейтронные генераторы разрабатываются и изготавливаются ВНИИА им. Духова (г. Москва) и широко используются в разных отраслях.

### Применение портативных нейтронных генераторов в медицине

ПНГ ВНИИА уже более десятка лет успешно используются в радиобиологических исследованиях в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» (МРНЦ) Минздрава России. Там же исследуется возможность использования ПНГ при терапевтическом облучении онкобольных.

Первым типом генераторов нейтронов, использовавшихся и до сих пор используемых в МРНЦ, были импульсные нейтронные генераторы типа ИНГ-03 (рис. 1). Эти генераторы выдают короткие импульсы длительностью 1 мкс с разной периодичностью следования от 1 до 100 Гц, что дает возможность получать сверхвысокую мощность дозы в импульсе. При ускоряющем напряжении 130 кВ средний поток нейтронов из мишени при частоте 50 Гц достигает  $10^{10}$  н/с.



Рис. 1. Импульсный нейтронный генератор типа ИНГ-03

На этих генераторах, вместе с гамма-установками «Луч-1», «Гамма-селл» и «Исследователь», проведен комплекс работ по изучению цитогенетического эффекта воздействия радиационного излучения различного вида, мощности и последовательности на различные типы биологических тест-систем: клеточные культуры, опухоли крыс и мышей, лимфоциты периферической крови человека. Проведено сравнительное изучение воздействия на различные биообъекты – от дрожжевых клеток и клеток млекопитающих до живых мышей и крыс – импульсного и непрерывного нейтронного излучения, образования лучевых повреждений клеточных систем организмов лабораторных животных при различных мощностях дозы и сочетаниях гамма-нейтронного излучения, включая

адаптивный ответ. Изучены клонотенная активность и влияние частоты импульсного нейтронного излучения (5, 10, 50, 75 Гц) и последовательности сочетанного гамма-нейтронного облучения на выживаемость клеток меланомы В-16. Результаты исследований изложены в далеко не полном перечне работ [2]-[14].

В последние годы все большее внимание радиобиологов и медицинских физиков привлекает проблема влияния последовательности и относительного соотношения нейтронного и гамма-излучения на степень воздействия радиоизлучения на разнообразные биологические объекты. Малые габариты ПНГ позволили создать установку для сочетанного нейтрон-гамма-облучения биологических объектов (рис. 2). Экспериментальная установка создана на базе малогабаритного нейтронного генератора ИНГ-031 и стандартной терапевтической гамма-установки «Луч-1» ( $^{60}\text{Co}$ ).

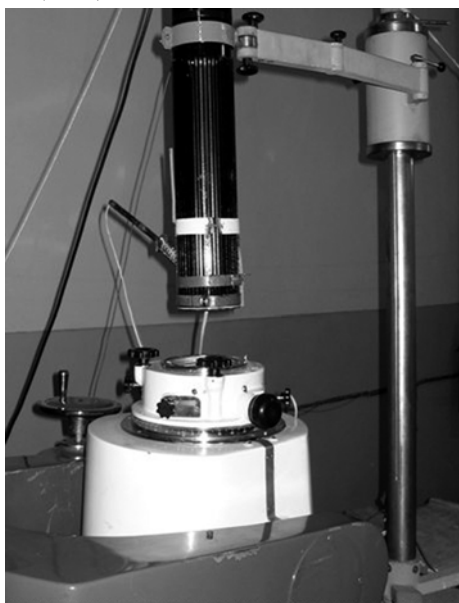


Рис. 2. Соосное расположение нейтронного генератора (сверху) и головки терапевтического аппарата «Луч-1» (снизу)

На установке проведен цикл работ, посвященных изучению влияния последовательности, относительного вклада и фракционности нейтрон-гамма-излучения. Результаты работ опубликованы в журналах [9]-[12], материалах международной научно-технической конференции «Портативные генераторы нейтронов и технологии на их основе» (Москва, октябрь 2012 г. [13]), подготовленные к печати в журнале «Медицинская физика».



Рис. 3. Облучение кошки с раком молочной железы

Сочетанное облучение внедрено и применяется в практике лечения больных домашних животных со спонтанными опухолями – кошек и собак [14] (рис. 3).

Для соблюдения условий облучения в соответствии с требованиями, предъявляемыми лучевыми терапевтами, а именно, что близлежащие здоровые ткани должны получать не более 10...15 % от терапевтической дозы, необходимо устанавливать биологическую защиту между источником и пациентом, включающую в себя систему коллимации пучка. В этом случае в связи с удалением пациента от источника резко повышаются требования к мощности излучения. Импульсные нейтронные генераторы типа ИНГ-031 не в состоянии обеспечить требуемую интенсивность пучка. Кроме того, длительность непрерывной работы не превышает 15 мин, что также ограничивает возможность получения интегральной терапевтической дозы объектом облучения.

Поэтому ВНИИА разработало новое поколение генераторов, уже непрерывного действия, с мощностью нейтронного излучения свыше  $2 \times 10^{12}$  нейтрон/с. Прототип такого генератора – НГ-24 [15] проходит испытания в МРНЦ (рис. 4).



Рис. 4. Портативный нейтронный генератор непрерывного действия

На этой установке проведен ряд радиобиологических экспериментов, измерена дозовая характеристика радиационного поля, образующегося в фантоме человека при воздействии нейтронов генератора. Разработана модель биологической защиты, включающая в себя коллиматор, требуемый для лучевой терапии на НГ-24, и изготовлен опытный образец [16]. Экспериментальные исследования профиля пучка (рис. 5) показывают приемлемость такой защиты для медицинского облучения.

#### **Дозиметрическое обеспечение и методы экспериментального определения радиационных полей**

Основной фактор, влияющий на выбор методов дозиметрии импульсного излучения, – это высокая мощность дозы смешанного нейтронного и гамма-излучения при широком диапазоне ее измерения (от  $10^{-4}$  до  $10^7$  Гр/с).

Для измерения доз на нейтронных генераторах ИНГ-03 и НГ-14 использовались наперстковые ионизационные

камеры типа RTW 3001 «Фармер» с электрометром «UNIDOS», объемом 0,6 см<sup>3</sup>, с воздушным наполнением и стенками из тканеэквивалентной пластмассы А-150 и Mg, и цилиндрическая камера с графитовыми стенками объемом 0,6 см<sup>3</sup> дозиметра DKS-101.

Относительный вклад нейтронной и гамма-составляющих находился с помощью метода двух детекторов с разной чувствительностью к этим компонентам. Оба детектора – наперстковые ионизационные камеры, одна из которых тканеэквивалентная – пластмасса А-150, другая воздухэквивалентная – магниевая. Кроме того, для грубой оценки вклада гамма-составляющей использовали дозиметры на основе пропорциональных счетчиков ДРГ-01М1, РАД-72, практические нечувствительных к нейтронному излучению. Результаты измерений сопоставлялись, и вводились поправки до получения самосогласованных величин. Полная погрешность нейтронной дозиметрии составляла 12...15 %, гамма-дозиметрии – 5...7 %.

Мониторинг импульсного потока нейтронов с энергией 14 МэВ осуществлялся прибором «Измеритель импульсного потока нейтронов автоматизированный» (ИНПА), ВНИИА им. Духова.

В качестве монитора непрерывного потока нейтронов применяли сцинтилляционный детектор на основе стильбена Ø20x50, соединенного с фотоумножителем ФЭУ-87. Порог регистрации частиц устанавливали таким образом, чтобы дискриминировать активационные гамма-кванты и низкоэнергетические нейтроны, рассеянные от оборудования, стен и пола. Доля нейтронов и гамма-квантов, образованных в результате рассеяния частиц на корпусе, была пропорциональна потоку испускаемых мишенью нейтронов и учитывалась при калибровке монитора.

Для определения нормирующего коэффициента перевода показаний мониторов в абсолютную шкалу величины потока нейтронов из мишени генератора использовали метод активационного анализа с <sup>27</sup>Al в качестве активируемого элемента и трековые детекторы на основе изотопов <sup>238</sup>U, <sup>235</sup>U и <sup>239</sup>Pu. Пересчет в дозу осуществляли с использованием табличных данных по керма-фактору [17].

Поскольку соотношение нейтронной и гамма-составляющих изменялось с расстоянием мишень-объект, была экспериментально определена зависимость соотношения нейтронной и гамма-составляющих, которую затем учитывали при расчете доз.

Полная погрешность нейтронной дозиметрии – 12...15 %, гамма-дозиметрии – 5...7 %.

## Заключение

Проведен ряд важных научных исследований в области радиобиологии, и получен большой опыт применения различных физико-дозиметрических подходов для определения дозиметрических характеристик радиационных полей, создаваемых ПНГ.

На текущий момент в МРНЦ завершается сборка прототипа опытного образца медицинской установки для нейтронной терапии на базе генератора непрерывного действия НГ-24 с выходом не менее 2x10<sup>11</sup> и проводятся комплексные физико-дозиметрические и предклинические радиобиологические протокольные исследования.

Внедрение в медицинскую практику таких компактных установок внутриклинического размещения значительно увеличит число пациентов, имеющих возможность получать эффективное лечение быстрыми нейтронами в различных схемах сочетания с гамма-облучением.

### Список литературы:

1. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф. и др. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. – Обнинск: МРНЦ РАМН, 2001. 132 с.
2. Ульяненко С.Е., Ротт Г.М., Кузнецова М.Н. Выживаемость мышей и содержание металлотioneинов в их печени и почках как критерий оценки воздействия импульсного нейтронного излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. № 4. С. 396.
3. Цыб Т.С., Комарова Е.В., Потетня В.И. и др. Биологическая эффективность импульсного и непрерывного нейтронного излучения для клеток дрожжей *Saccharomyces* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 3. С. 291-295.
4. Корякина Е.В., Севаньяев А.В., Потетня О.И. и др. Цитогенетическое действие импульсного нейтронного излучения со сверхвысокой мощностью дозы на лимфоциты человека / IV съезд по радиационным исследованиям. Тез. докл. – М., 2001. Т. 3. С. 723.
5. Ульяненко С.Е., Цыб Т.С., Соколов В.А. и др. Физико-биологические исследования радиационно-индуцированных эффектов у клеток эукариот при комбинированном действии ионизирующих излучений различного качества / Труды регионального конкурса научных проектов в области естественных наук. Сб. научных трудов. – Калуга, 2003. С. 249-264.
6. Рябченко Н.И., Ульяненко С.Е., Рябченко В.И. и др. Радиоллиз липосом, растворов ферросульфата и альбумина смешанным гамма-нейтронным излучением с различной мощностью дозы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 44. № 5. С. 571-575.

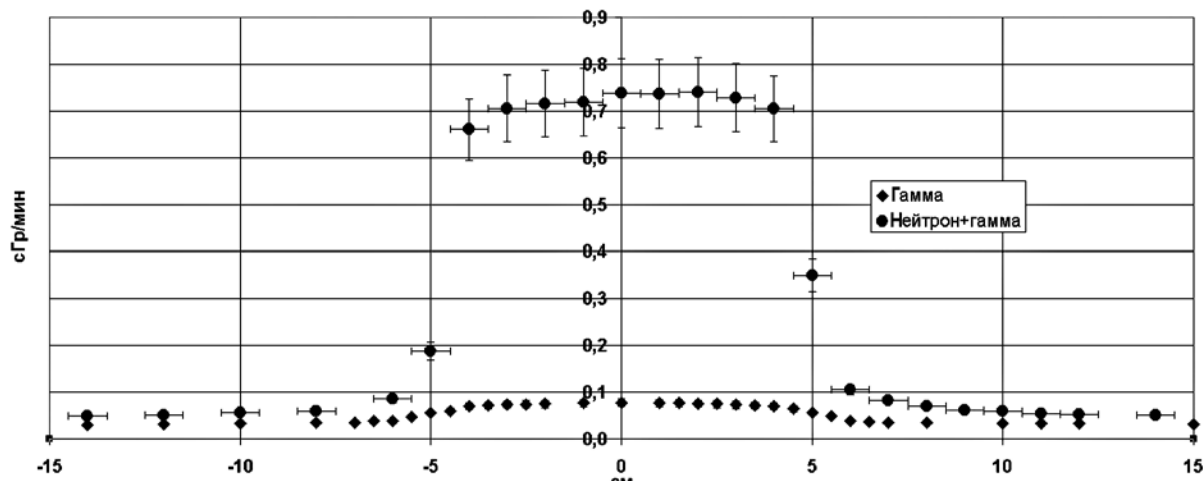


Рис. 5. Профиль пучка

7. *Рябченко Н.И., Ульяненко С.Е., Антощина М.М. и др.* Действие смешанных гамма-нейтронных излучений различной мощности дозы на аберрации хромосом в лимфоцитах человека и костном мозге мышей, клеточность тимуса и перекисидацию липосом // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 44. № 5. С. 592-59.
8. *Рябченко Н.И., Иванчик Б.П., Антощина М.М., Насонова В.А., Фесенко Э.В., Рябченко В.И., Дзиковская Л.А., Ульяненко С.Е., Соколов В.А.* Влияние мощности дозы на повреждение клеточных систем организма смешанным гамма-нейтронным излучением / Материалы 6-й Международной конференции «Экология человека и природа», Москва-Плес, 5-11 июля 2004 г. С. 127-130.
9. *Рябченко Н.И., Антощина М.М., Насонова В.А., Фесенко Э.В., Рябченко В.И., Иванчик Б.П., Ульяненко С.Е., Соколов В.А.* Молекулярные и клеточные механизмы действия смешанного гамма-нейтронного излучения различной мощности дозы // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2006. Т. 15. № 1-2. С. 121-133.
10. *Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е.* Сравнение биологической эффективности импульсного и непрерывного нейтронного излучения с энергией 14 МэВ на культуре клеток мышины меланомы В-16 // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2012. Т. 21. № 2. С. 83-90.
11. *Бекетов Е.Е., Исаева Е.В., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е.* Зависимость эффективности одновременного воздействия гамма-квантов и нейтронов с энергией 14 МэВ от вклада плотноионизирующего компонента // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2012. Т. 21. № 3. С. 82-90.
12. *Матчук О.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Липунов Н.М., Прониюшкина К.А., Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Саенко А.С.* Чувствительность клеток SP линии меланомы В-16 к действию редко- и плотноионизирующего излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 3. С. 261.
13. *Литяев В.М., Лычагин А.А., Потетня В.И., Соловьев А.Н., Ульяненко С.Е., Харлов В.И.* Физико-дозиметрические исследования для обоснования медико-технических требований терапевтических установок на базе портативных генераторов нейтронов / Международная научно-техническая конференция «Портативные генераторы нейтронов и технологии на их основе». Москва, 2012 г.
14. *Кайдан Н.А., Лычагин А.А., Корякин С.Н., Сысоев А.С., Ульяненко С.Е., Харлов В.И.* Гамма-нейтронная терапия домашних животных со спонтанными опухолями с использованием ИНГ-031 / Международная научно-техническая конференция «Портативные генераторы нейтронов и технологии на их основе». Москва, 2012 г.
15. *Боголюбов Е.П., Сыромуклов С.В., Юрков Д.И.* Нейтронные генераторы ВНИИА для ядерной медицины / Международная научно-техническая конференция «Портативные генераторы нейтронов и технологии на их основе». Москва, 2012 г.
16. *Литяев В. М., Ульяненко С.Е., Горбушин Н.Г.* Устройство для лучевой терапии быстрыми нейтронами / Патент № 2442620. 20.02.2012 г.
17. *Neutron Dozimetry for Biology and Medicine // ICRU REPORT 26. 1979. Issue 1.*

*Анатолий Александрович Лычагин,  
канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией  
медицинской радиационной физики,  
ФГБУ «Медицинский радиологический  
научный центр» Минздрава России,  
г. Обнинск, Калужская обл.,  
e-mail: lychagin1@yandex.ru*

## А.М. Василевский, Г.А. Коноплев, Д.А. Светлов, В.А. Герасимов, Д.К. Кострин, А.А. Ухов

### Оптико-электронная информационно-измерительная система контроля дезинфицирующих средств на основе полигексаметиленгуанидина

#### Аннотация

Рассмотрены методика и аппаратура для определения концентрации полигексаметиленгуанидина в поликомпонентных дезинфицирующих средствах медицинского назначения по УФ-спектрам поглощения. Приводятся основные характеристики и структурная схема автоматизированного спектроанализатора, дано описание программного обеспечения. Анализируются результаты испытаний разработанной системы в сравнении с данными, полученными по общепринятой методике фотометрирования с эозином.

Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ) является достаточно перспективным биоцидным веществом, которое используется при создании композиционных дезинфицирующих средств. ПГМГ не накапливается в паренхиматозных органах теплокровных животных и человека, не опасен при ингаляционном воздействии, не оказывает тератогенного и мутагенного воздействия на организм человека, хорошо совместим с различными материалами, обладает хорошей моющей способностью [1]. В связи с малой токсичностью, отсутствием неприятного запаха и раздражающего действия на кожные покровы ПГМГ широко применяется в составе дезинфицирующих средств медицинского назначения, в частности растворов для обработки рук хирургов, обработки кожи операционного и инъекционного полей пациентов лечебно-профилактических учреждений, окончательной дезинфекции мебели, полов и стен в операционных, обработки белья и т. д. Концентрация ПГМГ в

готовых растворах может колебаться от 1 до 100 г/л в зависимости от области применения [2].

В процессе промышленного производства дезинфицирующих средств (ДС) требуется проведение регулярного контроля содержания ПГМГ как на разных технологических этапах, так и в готовом продукте. Допустимая погрешность определения концентрации не должна превышать 15 %. Стандартная методика определения концентрации ПГМГ в растворах основана на фотометрировании с эозином в видимой области спектра на длине волны 544 нм. Эта методика требует предварительной пробоподготовки и калибровки, сложна и занимает много времени, что затрудняет ее применение, особенно при серийном производстве.

Применение прямого абсорбционного спектрального анализа в ультрафиолетовой (УФ) области для определения концентрации ПГМГ дает возможность существенно сократить время анализа и снизить его трудоем-