



## ПОВОРОЗНИК

**Орест Михайлович** —

доктор фізико-математичних наук, завідуючий відділом ядерних реакцій Інституту ядерних досліджень НАН України



## ГОРПИНИЧ

**Ольга Костянтинівна** —

кандидат фізико-математичних наук, старший науковий співробітник відділу ядерних реакцій Інституту ядерних досліджень НАН України

## ПРО МОЖЛИВІСТЬ СТВОРЕННЯ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОГО ЦЕНТРУ З ВИКОРИСТАННЯ РАДІАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У МЕДИЦИНІ

*Розглянуто можливість створення в Інституті ядерних досліджень НАН України науково-технічного підприємства з виробництва широкого спектра радіаційних ізотопів та радіонуклідних фармацевтичних препаратів на їх основі. Наразі в Україні потреба в таких препаратах забезпечується виключно завдяки імпорту. В Інституті є всі передумови для створення такого підприємства: приміщення, пристосовані для проведення радіаційно небезпечних робіт, персонал, який має відповідний досвід з виготовлення експериментальних зразків радіофармпрепаратів, і наявність осіб, які можуть організувати і налагодити виробництво. Наведено огляд прискорювачів і технологій з метою визначення оптимальних для України рішень. Обговорено можливість проведення робіт з пучкової онкотерапії та створення підрозділу бор-нейтрон-захоплювальної терапії на базі низькоенергетичного прискорювача ЕПП-10К.*

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість захворювань на рак у світі до 2050 р. зросте майже вдвічі. Ця проблема дуже гостро стоїть і в Україні, особливо з огляду на наслідки Чорнобильської катастрофи. Одним з ефективних методів діагностики й лікування онкологічних захворювань є застосування радіонуклідних фармацевтичних препаратів (РФП). Їхня роль помітно зростає в разі виявлення окремих видів раку, стійких або несприйнятливих до інших терапевтичних методів, зокрема до хіміотерапії.

Сучасна радіонуклідна терапія забезпечує адресну доставку в організм пацієнта радіофармацевтичного препарату, іонізуюче випромінювання якого знищує злоякісні клітини, ушкоджуючи їхню ДНК, і при цьому мінімально впливає на здорові клітини. Завдяки таргетній дії РФП у патологічному осередку відбувається поглинання великих доз іонізуючого випромінювання (до сотень греїв), а навколишні тканини залишаються практично неушкодженими.

Сьогодні в ядерній медицині використовують понад 80 радіонуклідів, найпоширенішими з яких є технецій-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), самарій-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ),

стронцій-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), реній-186 ( $^{186}\text{Re}$ ), реній-188 ( $^{188}\text{Re}$ ), лютецій-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), ітрій-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) тощо.

Виробництво радіофармпрепаратів в Україні вкрай обмежене. До того ж з усіх наявних на світовому ринку РФП у нас зареєстровано лише незначну кількість. Тому нагальні потреби задовольняються переважно завдяки імпорту препаратів з Польщі. Виняток становить РФП «Фтордезоксиглюкоза» ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) — один з найбільш затребуваних діагностичних радіофармпрепаратів, який виробляють у Всеукраїнському центрі радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» (циклотрон Siemens RDS Eclipse RD з енергією 11 MeV). Однак, зважаючи на розвинену атомну енергетику та досить високий рівень ядерної науки, Україна може зайняти свою нішу у сфері виробництва РФП та спеціалізованих гамма-камер, реалізувавши технічні рішення, не гірші, ніж закордонні, але більш привабливі за ціною. Причому для організації виробництва радіонуклідної продукції є всі необхідні технічні можливості.

Налагодження в Україні виробництва власних сертифікованих радіоізотопів є вкрай важливим завданням. Так, досвід європейських країн, США та Японії свідчить, що застосування РФП з дуже коротким періодом напіврозпаду дозволяє проводити діагностику і лікування не лише у спеціалізованих стаціонарах, які мають обмежену кількість ліжок-місць, а й на базі звичайних клінік. Крім того, виробництво радіоізотопів є наукомісткою галуззю, і створення відповідного підприємства забезпечить нові робочі місця за спеціальностями «прискорювальна техніка», «радіохімія», «ядерна медицина».

Основними засобами виробництва штучних радіонуклідів, крім ядерних реакторів, є прискорювачі заряджених частинок. Більшість медичних і комерційних ізотопів можна отримати з використанням пучків протонів, прискорених на циклотронах у діапазоні енергій від 10 до 30 MeV.

**Шляхи вирішення проблеми.** Є пропозиція створити в Інституті ядерних досліджень (ІЯД) НАН України науково-технічне підпри-

ємство з виробництва широкого спектра радіаційних ізотопів та радіонуклідних фармацевтичних препаратів на їх основі.

Слід зазначити, що раніше вже були спроби організувати виробництво РФП в ІЯД НАН України, причому як на циклотронах, так і на реакторі [1, 2], але ці установки призначені для наукових досліджень і мають певну специфіку.

Порівняно з ізотопами, отриманими на ядерних реакторах, так звані «циклотронні» ізотопи є набагато дешевшими, якщо враховувати вартість будівництва нових спеціалізованих реакторів або утримання вже наявних ядерних реакторів. До того ж більшість ізотопів можна виробляти тільки на циклотронах, наприклад протонно-надлишкові ізотопи, отримані як вихідний продукт ядерних реакцій типу  $(p, n)$ ,  $(p, 2n)$ ,  $(p, \alpha)$ ,  $(p, \gamma)$  [3]. Водночас на реакторах напрацьовують нейтронно-надлишкові ізотопи в ядерних реакціях типу  $(n, f)$  та ін. [4].

Важливо також, що «циклотронні» ізотопи або взагалі не мають, або мають дуже мало домішок ізотопів з великим періодом розпаду, які можуть продовжувати опромінювати пацієнтів упродовж багатьох років і завдавати цим шкоди організму. «Реакторні» ж ізотопи, навпаки, мають багато домішок, а тому їх вважають більш «брудними». І це принципово, коли ізотопи використовують для діагностики або лікування людини, тому сучасні світові медичні стандарти забороняють використовувати ізотопи з надлишковими домішками.

**Виробництво РФП.** Для створення виробництва пропонується розмістити на території ІЯД НАН України сучасний комерційний циклотрон з енергією виведеного пучка до 70 MeV на нуклон, побудований за проектом канадської компанії Best Cyclotron Systems<sup>1</sup>. Ми вважаємо лінійку циклотронних систем цієї компанії оптимальною для зазначених цілей. До того ж, крім самого циклотрона, Best Cyclotron Systems постачає ще й мішені, автоматизовану радіохімію, компоненти відповідної інфраструктури і забезпечує технічне обслуговування. На території Інституту в кор-

<sup>1</sup> <http://www.bestcyclotron.com/products.html>

пусах У-240 і У-120 є приміщення, повністю придатні для розміщення в них циклотрона з усією супутньою інфраструктурою. Наявні вільні площі та електричні потужності, які є в розпорядженні ІЯД НАН України, дозволяють використовувати циклотрони Best-35 і Best-70, але найбільш ефективним був би комплекс з цих двох циклотронів зі спільною інфраструктурою (вода, електроенергія, охолодження, суміжні приміщення), що дозволить знизити собівартість вироблених РФП.

**Маркетинговий план.** Для окупності проекту передусім слід визначити оптимальний набір ізотопів та оптимальні моделі циклотронів. За нашими оцінками, обсяг фінансових ресурсів, необхідних для реалізації проекту, становить близько 30 млн євро. При цьому власні кошти, споруди, спеціалізовані приміщення, допоміжні будівлі, комунікації оцінюються у 50 % вартості проекту, ремонт і підготовка приміщень — не більш як 10 %, решта — вартість власне циклотрона, мішеней, радіохімії та інших технологічних засобів. Енергетичні потужності, необхідні для функціонування циклотронів Best-35 і Best-70, та приблизну оцінку собівартості їх роботи наведено в табл. 1.

Однак слід зазначити, що розрахунки вартості енергоспоживання було проведено ґрунтуючись на середній ціні електроенергії на початку 2024 р. — 6,00 грн/кВт·год, але в майбутньому вона може досить істотно зрости. Для порівняння: вартість енергоспоживання циклотрона У-240, який експлуатується в Інституті, на сьогодні становить близько \$200/год.

Якщо врахувати й інші чинники, а саме: витрати води для охолодження магнітних контурів, витратні матеріали, амортизацію обладнання, транспортні витрати, витрати на радіаційну безпеку тощо, собівартість роботи циклотронів може підвищитися до \$300/год.

Ще один фактор витрат — це зарплата персоналу, який обслуговує циклотрони. Якщо нові прискорювачі поєднати з діючим У-240 в єдиний комплекс, то одна й та сама кількість фахівців зможе обслуговувати всі циклотрони одночасно. Крім того, спільні лінії транспортування, спільні мішені, спільна радіохімія,

спільний радіаційний захист та контроль також дадуть значну економію капітальних витрат та витрат на експлуатацію.

Що стосується попиту на радіофармацевтичні препарати в Україні, то, за оцінкою фахівців з ядерної медицини, йдеться про суми порядку \$2—3 млн на рік. Причому з них лише 20 % становлять державні кошти, а решта — це гроші українських громадян.

Обираючи оптимальний набір ізотопів, на нашу думку, варто зробити ставку на виробництво радіоізотопів  $^{99}\text{Tc}$  і  $^{82}\text{Rb}$ . На світовому ринку вартість 1 Кі комерційного ізотопу  $^{99}\text{Tc}$  становить \$130, а  $^{82}\text{Rb}$  — \$100 тис. (дані за 2020 р.). За годину роботи циклотрона Best-70 можна напрацювати 10 Кі  $^{99}\text{Tc}$  або 0,06 Кі  $^{82}\text{Rb}$ , а отже, чистий прибуток від годинного використання Best-70 можна оцінити в \$1000 для  $^{99}\text{Tc}$  і \$5500 для  $^{82}\text{Rb}$ . У разі 100-годинної роботи циклотрона на тиждень протягом року прибуток може становити від \$5 млн до \$27,5 млн. Отже, циклотрон Best-70, витрати на роботу якого становлять приблизно \$13,5 млн, може окупитися за період від 1 до 5,5 років.

Більш докладну інформацію про отримання окремих ізотопів, розміщення обладнання, можливості використання наявної інфраструктури ІЯД НАН України («гарячі» камери, експериментальні бокси, наявні можливості з радіохімії тощо) планується надати після розроблення бізнес-плану.

Таблиця 1. Параметри енергоспоживання циклотронних систем Best-35 і Best-70, кВт

Складові системи	Best-35	Best-70
Основна обмотка	280	400
RF-система	22	28
Іонне джерело	15	15
Вакуумні насоси	15	15
Транспортні лінії	100	100
Система контролю	20	20
Система вентиляції	10	10
Обслуговування приміщень	10	10
Загальна потужність	480	600
Загальна вартість у 2024 р., євро/год	100	130

**Про створення Центру протонної терапії для лікування онкологічних захворювань.** Крім комплексу ізотопного циклотрона в ІЯД НАН України є приміщення, в яких можна розмістити медичний центр протонної терапії.

Фізичний сенс протонної терапії полягає в тому, що максимум енергії пучка, що потрапляє в біотканину, має досягатися в кінці пробігу (так званий пік Брегга, названий ім'ям першовідкривача Вільяма Генрі Брегга) [5]. Оскільки прискорювач дозволяє змінювати енергію пучка, максимуму опромінювання можна досягти безпосередньо у вогнищі захворювання і тим самим пригнітити здатність злоякісних клітин до розмноження. Наявність максимуму в кінці пробігу дає змогу сконцентрувати велику дозу всередині пухлини і зменшити вплив опромінення в здорових тканинах.

Важкі заряджені частинки, проходячи крізь біологічну тканину, відхиляються лише на кілька градусів, і похибка їх потрапляння в пухлину не перевищує 1 мм. У цьому полягає їхня перевага над пучками електронів, які внаслідок малої маси набагато сильніше розсіюються в тканинах. Крім того, проходження електронів через речовину супроводжується інтенсивним фотонним випромінюванням, тоді як пучки протонів створюють значно менший радіаційний фон. Водночас, залежно від глибини рентгенівського і гамма-випромінювання, розподіл дози пучків електронів з глибиною спадає, а максимум у них спостерігається поблизу поверхні об'єкта, що опромінюється.

**Таблиця 2. Оцінка потреби в протонно-променевої терапії (ППТ) (дані на 2019 р.)**

Категорії	Світ	Україна
Населення, млн осіб	7457,9	42
Діагностовані випадки раку, тис.	13970	160
Пацієнти, які отримали ППТ, тис. осіб на рік	4000	50
Потенційні пацієнти ППТ, тис. осіб на рік	709	10
Потреба в кабінетах ППТ, шт.	2500	30
Наявність діючих кабінетів ППТ станом на 2017 р., шт.	191	-

ся. Все це зумовлює переваги використання протонних пучків в променевої терапії.

**Медичні прискорювачі протонів в онкотерапії.** Вперше припущення, що протони високих енергій можуть стати ефективним засобом лікування раку, висловив Роберт Р. Вілсон у статті [6], опублікованій у 1946 р., коли він брав участь у проектуванні Гарвардської циклотронної лабораторії (HCL) [7]. Перші процедури проводили за допомогою прискорювачів елементарних частинок, призначених для фізичних досліджень, зокрема в радіаційній лабораторії Берклі в 1954 р. та в Уппсалі у Швеції в 1957 р. У 1961 р. розпочалася співпраця між HCL і загальною лікарнею Массачусетса (MGH) з метою впровадження протонної терапії. Протягом наступних 40 років ця програма вдосконалювалася й розширювалася, і до того, як циклотрон було виведено з експлуатації в 2002 р., лікування отримали 9116 пацієнтів<sup>2</sup>. За даними на серпень 2020 р., у світі налічувалося понад 89 закладів терапії радіоактивними елементами<sup>3</sup>, ще 41 перебували на стадії будівництва. Зокрема, в США працювали 34 центри протонної терапії. Станом на кінець 2015 р. у світі було проліковано понад 154 тис. пацієнтів.

Однією з перешкод для поширення протонної терапії є розмір і вартість циклотронного або синхротронного обладнання. Зараз кілька команд працюють над розробленням порівняно невеликих прискорювальних систем [8]. Серед можливих технологій розглядають надпровідні синхроциклотрони (FM-циклотрони), ультракомпактні синхротрони, діелектричні стінкові прискорювачі [8] та лінійні прискорювачі частинок<sup>4</sup>.

У табл. 2 наведено оцінку потреби в протонній терапії в Україні та світі.

Отже, в Україні конче потрібно створити центр протонної терапії. Якщо будувати його з нуля, на це знадобиться час і значні кошти.

<sup>2</sup> <https://www.ptcog.site/>

<sup>3</sup> <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-under-construction>

<sup>4</sup> British firm brings 'God particle' technology to cancer patients. *Telegraph*. 25.09.2013. <http://sur.li/jnpzcc>

Тому важливо, що в ІЯД НАН України є приміщення, які відповідають вимогам щодо проведення радіаційно небезпечних робіт і в яких можна з відносно незначними витратами розмістити один із сучасних медичних прискорювачів протонів.

Оптимальним ми вважаємо вибір прискорювача бельгійської компанії Ion Beam Application (ІВА)<sup>5</sup>. Ця компанія в 1998 р. першою представила серійний промисловий медичний прискорювач протонів з енергією 235 MeV і струмом виведеного пучка 100 nA. Крім того, компанія ІВА розробила надпровідний синхротрон з енергією 230 MeV, струмом виведеного пучка 150 nA, діаметром 2,3 м, масою 50 т і максимальним значенням магнітної індукції 5,64 Тл.

**Використання наявної дослідницької інфраструктури для розгортання нейтронної онкотерапії на прискорювачі ЕПП-10К.** Високоточну променеву терапію цінують за можливість вибірково націлюватися на пухлину, залишаючи нормальні тканини неопроміненими. Як показано на рис. 1 і рис. 2, протонна терапія і терапія іонами вуглецю, які використовують пік Брегга, піддають нормальні тканини впливу великих доз радіації ще до того, як частинки досягнуть пухлини. Крім того, нормальна тканина, що оточує пухлину, отримує таку саму дозу, що й пухлина (рис. 1).

Застосування нейтронів, як щільного іонізуючого випромінювання, виявляється найбільш ефективним засобом лікування важких форм онкозахворювань, зокрема пухлин ший та голови, слинних залоз, рецидивних пухлин та метастазів. Йдеться насамперед про використання методу бор-нейтрон-захоплювальної терапії (БНЗТ) [9]. Якщо в клітинах пухлини накопичити препарат з ізотопів бору <sup>10</sup>B і опромінити їх потоком нейтронів, значне енерговиділення при поглинанні нейтронів ядрами бору просто знищує злоякісні клітини. Ідею використання такого процесу в медицині було висловлено ще в 1936 р., всього через чотири роки після відкриття нейтронів Дж. Лочером

<sup>5</sup> IBA Proton Therapy.

<https://www.iba-protontherapy.com/>

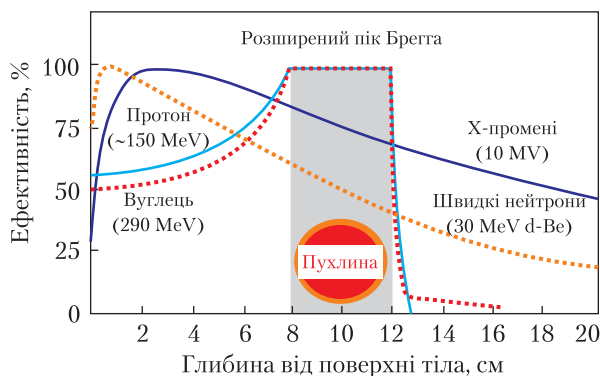


Рис. 1. Дозове навантаження від різних видів радіаційної терапії

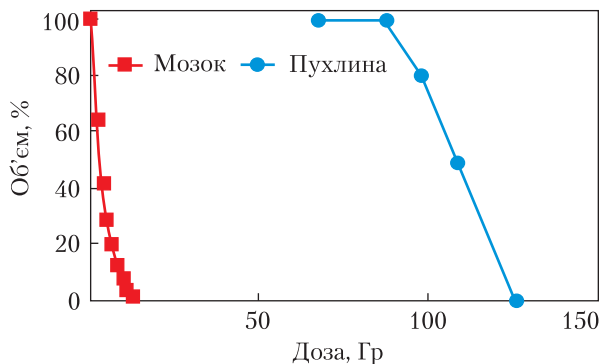


Рис. 2. Дозове навантаження при застосуванні методу БНЗТ

[10], і тепер цей метод є поширеним у світовій медичній практиці.

Варто розглянути можливість реалізації в Україні БНЗТ як методу вибіркового ураження ракових клітин.

В ІЯД НАН України є тандемний прискорювач ЕПП-10К, який працює в режимі використання пучків протонів та дейтронів і призначений для фундаментальних досліджень в інтервалі енергії прискорення 1,5–5,0 MeV з прецизійним вибором енергії виведених частинок. А саме такі параметри пучка використовують у БНЗТ для отримання пучків епітеплових нейтронів. До інфраструктури комплексу прискорювача ЕПП-10К входять усі необхідні технологічні приміщення, передусім бокси для виведення пучка із сертифікованим біологіч-

ним захистом, а також кімнати, де можна розмістити медичний персонал та пацієнтів.

**Висновки.** У межах плану заходів з реалізації Концепції розвитку Національної академії наук України на 2021–2025 рр. розроблено концепцію створення науково-технічного центру з використання радіаційних технологій для виробництва радіонуклідних фармацевтичних препаратів на базі Інституту ядерних досліджень НАН України.

Розглянуто можливість розміщення в порожніх боксах циклотронних установок У-120 і У-240 сучасних циклотронів (зокрема, Best-35 і Best-70) для виробництва на них радіофармацевтичних препаратів і проведення робіт з пучкової онкотерапії, а також створення на базі комплексу низькоенергетичного прискорювача ЕПП-10К медичного підрозділу бор-нейтрон-захоплювальної терапії.

Виробництво сертифікованих радіоізотопів в Україні є вкрай необхідним для своєчасної діагностики різних захворювань та лікування онкохворих пацієнтів. Соціальна користь від реалізації цього проєкту для громадян України величезна. Це підтримка і розвиток власної ресурсної бази, медичної галузі, насамперед ядер-

ної медицини, нові можливості для лікування онкохворих, збереження і розвиток наукової складової, нові робочі місця, незалежність від поставок з інших країн і в подальшому експорт матеріалів і технологій. При цьому Україна приєднається до клубу провідних країн світу з розвинутою ядерною медициною, а українські біженці, що виїхали за кордон, більш охоче повертатимуться на батьківщину, якщо у нас розвиватиметься сучасна медицина.

Крім того, частину коштів, зароблених на виробництві фармізотопів, можна спрямувати на модернізацію методик роботи на наявних в Інституті прискорювачах, поліпшення експериментальної інфраструктури, яка наразі перебуває в критичному стані, інтенсифікацію впровадження цифрових методів моделювання та підвищення ефективності використання виведених пучків прискорювачів.

Втілення в життя цих пропозицій може не лише забезпечити Україну необхідними радіонуклідними фармацевтичними препаратами вітчизняного виробництва, а й сприяти збереженню наукового потенціалу Інституту та посиленню його авторитету у світовій ядерній фізиці.

## REFERENCES

### [СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

- Ageev V.A., Didkovsky V.I., Tolochko L.O., Levchenko N.I. Preparation of radiopharmaceutical (RPh) sodium iodide ( $^{131}\text{I}$ ) in capsules. *Shchorichnyk-2008*. Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2009. P. 133 (in Ukrainian).  
[Агеєв В.А., Дідковський В.І., Толочко Л.О., Левченко Н.І. Отримання радіофармацевтичного препарату (РФП) натрію йодиду ( $^{131}\text{I}$ ) в капсулах. *Щорічник-2008*. Інститут ядерних досліджень НАН України. Київ, 2009. С. 133.]
- Trishin V.V., Ageev V.A., Shevel V.M., Bezdrobna L.K. Development of technologies and organization of production of radiopharmaceuticals at the Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2011. (3): 329–331 (in Ukrainian).  
[Тришин В.В., Агеєв В.А., Шевель В.М., Бездробна Л.К. Розробка технологій та організація виробництва радіофармацевтичних препаратів в Інституті ядерних досліджень НАН України. *Український радіологічний журнал*. 2011. № 3. С. 329–331.]
- Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods*. Technical Reports Series No. 468. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2009.
- Manual for Reactor Produced Radioisotopes*. IAEA TECDOC 1340. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2003.
- Ma C.-M.C., Lomax T. *Proton and carbon ion therapy*. Boca Raton: CRC Press., 2012.  
<https://doi.org/10.1201/b13070>
- Wilson R.R. Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*. 1946. **47**(5): 487–491. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- Wilson R. *A Brief History of the Harvard University Cyclotrons*. Harvard University Press, 2004.

8. Matthews J.N.A. Accelerators shrink to meet growing demand for proton therapy. *Physics Today*. 2009. **62**(3): 22–24. <https://doi.org/10.1063/1.3099570>
9. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2023.
10. Locher G. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936. **36**: 1–13.

Orest M. Povoroznyk

*Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9258-6529>

Olga. K. Gorpinich

*Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9567-2055>

#### ON THE POSSIBILITY OF ESTABLISHING A SCIENTIFIC AND TECHNICAL CENTER FOR THE USE OF RADIATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE

The possibility of establishing a scientific and technical enterprise at the Institute for Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine to produce a wide range of radiation isotopes and radionuclide pharmaceuticals based on them is considered. Currently, the need for such drugs in Ukraine is met exclusively through imports. The Institute has all the prerequisites for the establishment of such an enterprise: premises adapted for radiation hazardous work, personnel with relevant experience in the manufacture of experimental samples of radiopharmaceuticals, and the availability of persons who can organize and establish production. An overview of accelerators and technologies is provided to determine the optimal solutions for Ukraine. The possibility of conducting work on beam oncotherapy and creating a subdivision of boron-neutron capture therapy based on the low-energy accelerator EGP-10K is discussed.

**Cite this article:** Povoroznyk O.M., Gorpinich O.K. On the possibility of establishing a scientific and technical center for the use of radiation technologies in medicine. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2024. (8): 69–75. <https://doi.org/10.15407/visn2024.08.069>