

НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Г. И. Борисов

НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ (НЗТ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАСАТЕЛЬНОГО ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНАЛА ГЭК № 7 РЕАКТОРА ИР-8

ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

В 1981 г. в ИАЭ вместо реактора ИРТ-М был разработан и сооружен новый реактор ИР-8. Поток нейтронов в бериллиевом отражателе составил $2,3 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, а на выходе из ГЭК достиг рекордного в стране значения $1,8 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, сравнимого с потоками одного из лучших в мире реакторов HFR в Гренобле мощностью 57 МВт.

Таблица 1

Характеристики реакторов Московского региона России

Реактор	Атомный центр	Год пуска	Паспортная мощность, МВт	Максимальная плотность потока нейтронов, см-2 с-1
ИР-8	РНЦ КИ	1981	8	2,3 1014
ВВР-Ц	Филиал НИФХИ	1964	13	1,0 1014
ИРТ	МИФИ Москва	1967 (1975)	2,5	3,0 1013

Минимальная толщина бериллиевого отражателя активной зоны составила 30 см, а в области сквозного касательного ГЭК — 50 см. Расстояние от плоскости активной зоны до оси ГЭК диаметром 150 мм составляет 200 мм. Эта конфигурация позволила разработать новый метод формирования пучков для НЗТ на тепловых и промежуточных нейтронах с использованием водородсодержащего рассеивателя, размещаемого в канале против активной зоны.

Таблица 2

Спектральные и дозовые характеристики пучков нейтронов реактора с помощью бериллиевого и водородсодержащего рассеивателей и фильтра из кварца

Определяемая величина	Рассеиватель		
	Бериллий		Полиэтилен
	Без фильтра	Кварц	Без фильтра
Плотность потока тепловых нейтронов, отн. ед.	1,0	0,33	0,86*
Парциальный состав нейтронного излучения пучка, $E_n \leq 0,4 \text{ эВ}$	71	94	76
$0,4 \text{ эВ} < E_n \leq 1 \text{ кэВ}$	14	2,6	14
$E_n > 1 \text{ кэВ}$	15	3,4	10
Отношение потоков тепловых нейтронов и фотонов	10	25	84
Керма быстрых нейтронов $E_n \text{ } 0,4 \text{ эВ}, 10\text{-}12 \text{ Гр см}^2$	6,2	6,8	1,9

* При мощности реактора 8 МВт и использовании водородсодержащего рассеивателя плотность потока тепловых нейтронов на расстоянии 3 м от оси активной зоны составляет $3,1 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, а промежуточных — $9,8 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

Таким образом, реактор ИР-8 РНЦ КИ по своим конструктивным решениям, характеристикам и техническому состоянию является оптимальным в Московском регионе РФ для реализации НЗТ.

Г. И. Борисов¹, М. А. Кумахов³, Р. И. Кондратенко¹, Р. А. Спрышкова²

РАСЧЕТНЫЕ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ИНВАЗИВНОЙ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ (ИНЗТ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАПИЛЛЯРНЫХ НЕЙТРОННО- ОПТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (КНОС)

¹ ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

² ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ Институт рентгеновской оптики, Москва

При ИНЗТ облучаемый объект представляет собой практически идеальную ловушку для нейтронов. При этом количество нейтронов, попавших в объект через входное отверстие, равно количеству ядерных реакций, в которых происходит их поглощение.

С использованием этой модели и ядерных данных обо всех рассматриваемых нуклидах для нормальной биологической ткани и при введении дозообразующих препаратов в различных концентрациях на основе нуклидов ^{10}B , ^{157}Gd и ^{235}U теоретически рассчитаны следующие характеристики ИНЗТ (табл. 1):

— значения эффективных масс, облучаемых тепловыми нейтронами;

— энергии, поглощаемые в объекте при попадании одного теплового нейтрона;

— парциальные составы основных дозообразующих реакций;

— парциальные составы поглощенной дозы тепловых нейтронов основных дозообразующих реакций;

— количества тепловых нейтронов, необходимые для создания полной поглощенной дозы 5 Гр в фокусном пятне оптической системы;

— количество ядерных реакций нейтронов с дозообразующими нуклидами препаратов, приходящихся на одну клетку, из расчета размеров клетки $7 \times 7 \times 7$ мкм.

Таблица 1

Основные характеристики касательного горизонтального экспериментального канала (ГЭК № 7) реактора ИР-8 РНЦ «Курчатовский институт», параметры КНОС и данные о ИНЗТ

Характеристики (ГЭК), параметры КНОС и данные о ИНЗТ	Числовые значения
Внутренний диаметр ГЭК № 7, мм	150
Плотность потока тепловых нейтронов на торце бериллиевого рассеивателя ГЭК № 7 при мощности реактора 8 МВт, $\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$	$2,3 \cdot 10^{13}$
Площадь фокусного пятна КНОС, см^2	0,28
Эффективная площадь входных отверстий КНОС, см^2	12
Концентрация ^{10}B в опухоли, ppm	30
Эффективная масса облучаемой ткани, г	9,6
Энергия, поглощенная в объекте при захвате одного нейтрона, кэВ	675
Количество нейтронов, необходимое для создания в фокусном пятне дозы 5 Гр	$4,5 \cdot 10^{11}$
Количество ядерных реакций тепловых нейтронов с ^{10}B в одной клетке	5
Время облучения, мин	30

Из полученных данных следует, что дозообразующий нуклид ^{10}B является не только оптимальным, но и единственным пригодным для ИНЗТ.

С использованием полученных результатов можно

оценить параметры КНОС, необходимые для реализации ИНЗТ на конкретных экспериментальных каналах исследовательских ядерных реакторов при различных площадях фокусных пятен КНОС.

Е. Ю. Григорьева¹, Т. Г. Николаева¹, Е. Ю. Колдаева¹, В. А. Братцев²

КИНЕТИКА КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ МЕЛАНОМЫ В16 ПРИ ДЕЙСТВИИ BSH - ПРЕПАРАТА ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

¹ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Самый известный препарат — носитель бора-10 для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) меркаптоундекагидродекаборат ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH) как правило рассматривают лишь в качестве поставщика бора в опухоль с целью реализации одного из основных условий НЗТ — получения необходимого для разрушения опухоли количества энергии внутри самой опухоли в соответствии с ядерной реакцией нейтронного захвата. Но при этом возможно влияние BSH как биологически активного химического соединения на функционирование опухолевой клетки.

Цель работы — изучить влияние BSH на кинетику клеточной популяции опухоли и клеточный цикл опухолевых клеток.

Материалы и методы. Кинетику клеточной популяции изучали на мышах с меланомой В16, подкожно трансплантированной мышам-самцам С57В1/6, на основе анализа процентного содержания меланоцитов и ДНК-синтезирующих клеток от общего количества исследованных клеток опухоли. Раствор BSH (100 мкг В/г массы животного) вводили внутривентриально на 7-й день после перевивки. За 1 ч до умерщвления мышей вводили ³Н-тимидин двум группам, третьей группе — равный объем физиологического раствора. Анализ кинетики ДНК-синтезирующих клеток проводили на препаратах, покрытых эмульсией «М», по числу меченных ³Н-тимидином клеток (индекс меченых клеток). Распределение клеток в ткани опухоли по фазам клеточного цикла изучали по содержанию ДНК методом ДНК-цитофлуориметрического анализа. Водный

раствор BSH вводили внутривентриально однократно в дозах 50 и 150 мкг/г массы тела на 9–11-й день после инокуляции опухоли. Через 3, 12 и 24 ч опухоль у животных удаляли.

Результаты. Действие препарата через сутки после его введения в организм выражается в активации процессов пролиферации как в периферической, так и в центральной зонах опухоли. При этом процесс более выражен на периферии. Доля меченых клеток или индекс меченых ядер (ИМЯ) после введения BSH был в 2,6 раза выше, чем в контроле. Показано, что доля меланоцитов после введения BSH увеличилась в 2,7 раза по сравнению с контролем. К 3-м суткам после введения BSH в клетках меланомы достигается максимальное содержание меланоцитов. При испытываемых дозах BSH вызывал накопление опухолевых клеток в пресинтетической и синтетической фазах клеточного цикла в 1,5–2 раза большее, чем в контроле.

Заключение. Таким образом, в течение 24 ч препарат оказывал влияние на пролиферацию опухолевых клеток меланомы В16, увеличивая их долю в пресинтетической и синтетической фазах клеточного цикла. При этом воздействие препарата обратимо. Можно сделать выводы, что BSH стимулирует возрастание пула делящихся клеток меланомы (S+G2/M), делая ее более уязвимой для облучения. Результаты исследований свидетельствуют, что проведение ¹⁰В-НЗТ на основе BSH наиболее рационально в течение первых суток после введения препарата не только по фармакокинетическим параметрам бора, но и по влиянию на пролиферацию.

К. Н. Зайцев¹, В. И. Квасов¹, А. А. Липенгольц¹, В. Н. Кулаков²,
А. А. Хохлов², А. А. Портнов¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ¹⁰В И Gd В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ НЕЙТРОННО-АКТИВАЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ

¹ Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

² ГНЦ Институт биофизики, Москва

Определение концентрации гадолиния и ¹⁰В в облучаемой мишени необходимо для расчета доз и разработки систем планирования при применении нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

Препараты с гадолинием находят применение в НЗТ благодаря большому сечению захвата нейтронов ядрами ¹⁵⁷Gd. Гадопентат — основная субстанция препарата дипентаст, не имеющая хромофорных

групп, что делает невозможным проведение фармакокинетических исследований с использованием традиционных оптических методов анализа.

В основу разрабатываемых методик анализа взята реакция $^{10}\text{B}(n, \alpha\gamma)^7\text{Li}$. Нейтронно-активационный анализ (НАА) возможен по 3 радиоактивным продуктам активации нуклида — ^{157}Gd , ^{153}Gd , ^{159}Gd , ^{161}Gd . Теоретически предел обнаружения может быть от 0,01 мкг по ^{159}Gd до 0,2 мкг по ^{161}Gd . В случае ^{153}Gd достижение чувствительности анализа до 0,01 мкг требует выдержки образца после облучения до 20–30 дней при строгом контроле присутствия γ -линий. Нами были разработаны 2 варианта методик НАА на каналах ГЭК-4 и ВЭК-23 реактора ИРТ МИФИ с аналитическим радионуклидом ^{161}Gd (γ -линии — 102,3 и 360,9 кэВ). Пределы обнаружения Gd составили соответ-

ственно 20 и 1 мкг. При модернизации γ -спектрометра чувствительность анализа может быть повышена. Продолжительность анализа — 20 мин.

Для обнаружения ^{10}B в биологических тканях использован метод нейтронно-активационной радиографии (НААР). Метод основан на регистрации α -частиц и ядер ^7Li твердотельным детектором CR-39. Учет треков, образовавшихся в детекторе, осуществляли с использованием микроскопа, оснащенного фотокамерой, после обработки (травления) детектора. Образцы тканей предварительно переводились в раствор. Достигнутый предел обнаружения ^{10}B — 1 мкг, что позволяет использовать метод в технологии НЗТ.

Разработанные методы определения ^{10}B и Gd были использованы при изучении фармакокинетики препаратов Gd и бора.

Е. Ю. Колдаева¹, Е. Ю. Григорьева¹, Н. Т. Кузнецов², К. Ю. Жижин²

ОБЩАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛИПИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛКИЛЬНОГО ТИПА ПРОИЗВОДНЫХ КЛОЗО-БОРАТ-АНИОНА НОВОГО КЛАССА СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ НЗТ У МЫШЕЙ C57BL/6

¹ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Институт общей и неорганической химии им. Курнакова РАН, Москва

Одним из принципиальных требований к препаратам — носителям бора для НЗТ является их низкая токсичность. Поэтому первичный скрининг соединений осуществляют в соответствии с принятым критерием отбора по общей токсичности:

- ЛД₅₀ не ниже 25 мкг/г массы животного;
- МПД не ниже 10 мкг/г массы животного.

Изучены токсикологические характеристики трех липидных комплексов алкильного типа производных клозо-борат-аниона (1, 2, 3), содержащих соответственно 19, 16 и 51 % В-10 и различающихся боковыми активными группировками.

Материалы и методы. В эксперименте использовали здоровых мышей-самцов C57Bl/6 массой 20–22 г. Соединения вводили внутрибрюшинно в 0,2 мл физиологического раствора. Испытывали дозы в интервале от 10 до 145 мг бора на 1 кг массы тела. Наблюдали за животными в течение месяца. Павших мышей вскрывали, оценивали выраженные изменения кожных покровов и внутренних органов. Выживших животных взвешивали, оценивали общее состояние и поведение. Определяли значения максимально переноси-

мой дозы (МПД), абсолютно смертельной дозы (ЛД₁₀₀) и по методу Кербера рассчитывали среднесмертельную дозу (ЛД₅₀).

Результаты. Соединения 1, 2 и 3 при введении в сублетальных дозах не вызывали видимых нарушений в состоянии и поведении животных. Для соединений 1 и 2 были определены МПД, равные 25 мг бора на 1 кг массы тела. Для соединения 3 МПД составляла 55 мг бора на 1 кг массы тела. Введение токсичных доз в течение 1-й недели вызывало развитие очаговой алопеции и кожных язв. При введении летальных доз смерть наступала в течение первых суток. На вскрытии: печень увеличена, серого цвета, тонкий кишечник желто-зеленого цвета, содержит кровь с примесью желто-зеленой окраски. На основании макрокартины вскрытия можно говорить о гепато- и энтеротоксичности соединений 1, 2, 3. Рассчитанные значения ЛД₅₀ составляли 40 мг бора на 1 кг массы тела для соединений 1, 2 и 100 мг/кг для соединения 3.

Выводы. Все три соединения могут быть использованы для НЗТ опухолей с учетом существующей токсичности.

С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко, В. А. Ядровская

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЧЕНОГО МЕРКАПТОДОДЕКАБОРАТА НАТРИЯ ДЛЯ ЗАДАЧ НЕЙТРОННО- ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Задача исследования — на основании изучения распределения в организме животных с опухолями меркаптододекабората натрия (BSH), меченого радиоактивным йодом, предложить алгоритм отбора экзогенных агентов, повышающих накопление ^{10}B в опухоли, а также оптимизировать схему реализации нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

Материалы и методы. BSH, меченный ^{131}I (^{131}I -BSH), вводили внутривенно мышам-самцам линии C57Bl/6 с имплантированной под кожу бедра меланомой B16. Радиоактивность образцов ткани измеряли с помощью колодезного сцинтилляционного счетчика. Распределение ^{131}I -BSH в целостном организме изучали с помощью гамма-камеры. В качестве агентов, потенциально влияющих на накопление соединения в опухоли, использовали глюкозную нагрузку (5 г/кг), локальный нагрев, воздействие на зону опухоли инфракрасного (ИК) или красного света.

Результаты. Показано, что введение глюкозы и локальный нагрев опухоли позволяет повысить туморотропность ^{131}I -BSH приблизительно в 1,5 раза по сравнению с накоплением без воздействия. Воздействие ИК-излучения через 1 ч после введения меченого соединения позволило к 6 ч повысить накопление

^{131}I -BSH в опухоли более чем в 3 раза. Однако при использовании всех исследованных агентов отмечается повышение накопления соединения в окружающих опухоль тканях (кожа, мышца, кровь).

Выводы. Изучение динамики накопления и выведения ^{131}I -BSH из целостного организма мышей позволило предложить способ оценки концентрации ^{10}B в опухоли и окружающих тканях *in vivo*. Полученные результаты легли в основу разработанной схемы реализации НЗТ.

Из исследованных нами модифицирующих агентов наибольшее увеличение накопления ^{10}B в опухоли достигалось при локальном воздействии ИК-излучения на зону опухоли. Использование радиоизотопной метки борсодержащих соединений позволяет проводить отбор различных агентов, воздействие которых на организм способно увеличить накопление соединения в опухоли. Разработанный алгоритм реализации НЗТ позволяет устанавливать оптимальное время начала лучевого воздействия и рассчитывать ожидаемые поглощенные дозы в тканях для обеспечения индивидуального планирования НЗТ.

Работа поддержана грантом РФФИ-К № 04-04-97241.

В. Н. Кулаков¹, Т. А. Насонова¹, В. В. Мещерикова², О. А. Добрынина¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕЙТРОННО- ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

¹ ГНЦ Институт биофизики, Москва

² ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Оценка эффективности потенциальных препаратов для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) — достаточно длительный и дорогостоящий процесс. В то же время остро ощущается необходимость новых препаратов для НЗТ, что позволит расширить возможности этого бинарного способа лучевой терапии. В процессе радиобиологических исследований на созданной экспериментальной базе НЗТ на реакторе ИРТ МИФИ был разработан метод оценки эффективности препаратов для НЗТ. Сущность его состоит в облучении су-

спензии или культуры опухолевых клеток, находящейся в суспензии с раствором изучаемого препарата, потоком тепловых нейтронов, введении облученной смеси животным и наблюдением за развитием опухоли. Предварительно проводились также исследования *in vitro* на культурах опухолевых клеток. Суспензию клеток с препаратом облучали потоком тепловых нейтронов. Критериями оценки в этом случае служили выживаемость клеток (ВК) и скорость роста колоний (СРК). ВК оценивали по способности клеток после

воздействия образовывать полноценные видимые глазом макроколонии (не менее 50 клеток на колонию), выросших из отдельных посеянных клеток, и определяли по соотношению количества выросших колоний в опытных и контрольных чашках (флаконах). СРК определяли путем подсчета количества клеток в микроколониях на 3–6-й день после воздействия в опытных и контрольных чашках, анализируя в каждой из них по 30 колоний. Была произведена оценка эффективности препаратов с ^{10}B и гадолинием: боратные эфиры [^{10}B]-борфенилаланина (БФА) с моносахари-

дами, натриевые соли бис(дикарболлид) кобальта (ДСС) и аминокислоты на его основе (ДСС-АК), Дипентаст и Магневист.

В экспериментах концентрации ^{10}B и гадолиния в сравниваемых образцах была одинаковой. Эффективность изучаемых препаратов с бором уменьшалась в такой последовательности: ДСС-АК > ДСС > БФА-галактоза > БФА-фруктоза. Эффективность Дипентаста и Магневиста была практически одинаковой.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.

*В. Н. Митин¹, В. Ф. Хохлов², В. Н. Кулаков², А. А. Портнов³, К. Н. Зайцев³,
Н. Г. Козловская¹, И. Н. Шейно²*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕХНОЛОГИИ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ НА СОБАКАХ СО СПОНТАННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

¹ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² ГНЦ Институт биофизики, Москва

³ Московский инженерно-физический институт
(государственный университет)

Целью предклинических исследований (ПИ) была оценка эффективности НЗТ на спонтанных опухолях у собак с различными стадиями опухолевого процесса. ПИ проводились на реакторе ИРТ МИФИ при системном и регионарном (в артерию, питающую опухоль) путях введения препарата.

Материалы и методы. Правильность выбора артерии контролировали рентгенологически с применением рентгеноконтрастного препарата. В качестве нейтрон-захватных агентов использовали боратные эфиры [^{10}B]-L-борфенилаланина (ВРА). Препараты вводили в дозах от 140 до 330 мг/кг внутривенно и от 50 до 200 мг/кг регионарно в пересчете на ВРА.

Результаты. Исследования проводилось на 4 группах животных:

1) контрольной (облучение животных без опухоли нейтронным пучком реактора);

2) контрольной (облучение меланомы нейтронным пучком реактора);

3) контрольной: 3а — облучение меланомы гамма-излучением: 10–14 сеансов, суммарная доза — 40–50 Гр; 3б — хирургическое удаление меланомы, иммунотерапия;

4) опытной (облучение меланомы нейтронным

пучком с введенным ВРА): 4а — внутривенное введение; 4б — регионарное введение.

Отбор собак: осмотр врача-анестезиолога, клинический и биохимический анализы крови, цитологические исследования пункционно-биопсийного материала, рентгенограмм легких, УЗИ брюшной полости, ЭКГ. Продолжительность облучения — 90 мин при дозах около 20 Гр (без ^{10}B) и до 90 Гр (с ^{10}B), отношение концентраций ^{10}B в опухолевой и нормальной тканях перед облучением было около 3. Полная регрессия опухоли после НЗТ наблюдалась в 86 % случаев. Воздействие на меланому только нейтронного пучка дает низкий терапевтический эффект — полная регрессия отмечена лишь в 1 случае. Продолжительность жизни собак составила 18 мес. после проведения БНЗТ, 7 мес. — после γ -терапии и 6 мес. — после облучения нейтронами, что соответствует 9, 3,5 и 3 годам жизни человека соответственно.

Выводы. Разработана новая технология лечения остеосаркомы, сочетающая НЗТ с хирургическим удалением пораженного фрагмента кости, иммуно- и химиотерапией. Лечение собаки со спонтанной остеосаркомой по такой схеме было успешным.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФТР и МНТЦ.

М. Г. Найденов¹, Г. И. Борисов², Е. Ю. Колдаева¹, Е. Ю. Григорьева¹

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОРА В ПРОЦЕССЕ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ (НЗТ)

¹ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Правильный выбор препаратов-носителей, оптимальных для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) на ^{10}B , облучение экспериментальных животных нейтронами и подготовка к предклиническому применению НЗТ потребовали разработки простых и оперативных методов определения содержания нейтронно-захватных нуклидов в биологической ткани *in vitro* и *in vivo*, а также оценки поглощенной дозы в опухоли при проведении НЗТ.

Материалы и методы. Предлагаемый комплекс был разработан с использованием метода нейтронно-радиационного анализа, основанного на регистрации мгновенного гамма-излучения от ядерных реакций тепловых нейтронов на нуклидах нативных элементов биологической ткани и нейтронно-захватного нуклида ^{10}B — препарата с использованием в качестве внутреннего стандарта облучаемого объекта гамма-пика ядерной реакции на водороде ткани $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$.

Результаты. Разработанный метод определения концентрации нейтронно-захватного нуклида ^{10}B по соотношению площадей пиков мгновенного гамма-из-

лучения ^{10}B и $\text{H}(S_{\gamma\text{B}}/S_{\gamma\text{H}})$ позволяет свести к минимуму процесс подготовки проб при фармакокинетических исследованиях новых нейтронно-захватных препаратов *in vitro*. Метод также позволяет контролировать содержание нейтронно-захватного элемента препарата (в нашем случае — ^{10}B) в процессе облучения экспериментальных и пролечиваемых животных нейтронами без взятия травматичных биопсийных (*in vivo*). Последнее особенно важно, поскольку позволяет вовремя прервать облучение при отсутствии ^{10}B в опухоли и избавить пациента от неоправданной дозовой нагрузки.

Выводы. Таким образом, разработанный способ непосредственного контроля тканевой и эквивалентной дозы тепловых нейтронов в процессе проведения НЗТ на тепловых нейтронах дает возможность оптимизировать дозу и сам процесс облучения.

Методы, которые разработаны для НЗТ на ^{10}B , могут быть использованы и для других потенциально пригодных для НЗТ элементов (Cd, Sm, Gd и др.), дающих мгновенное гамма-излучение при взаимодействии с тепловыми нейтронами.

А. А. Портнов¹, В. Ф. Хохлов², К. Н. Зайцев¹, В. К. Сахаров¹, И. Т. Третьяков³,
Р. П. Каутбеков³, Г. А. Хачересов³

ПРОЕКТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЫ ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА РЕАКТОРЕ ИРТ МИФИ

¹ Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

² ГНЦ Институт биофизики, Москва

³ Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н. А. Долежалея, Москва

Для проведения экспериментальных и клинических исследований в области НЗТ необходимо иметь на одном реакторе 2 специализированных канала, что позволяет на одном реакторе проводить клинические и поисковые исследования. Подобным образом организован центр НЗТ в Массачусетском технологическом институте (Бостон, США). Канал ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ не может быть использован в клинике, где необходим поток эпитепловых нейтронов, что позволяет обрабатывать глубоколежащие опухоли и, прежде всего, опухоли головного мозга. Для решения этих проблем предложено создать облучающий блок для

клинических исследований НЗТ на канале ГЭК-1, проходящего через тепловую колонну. Расчетные характеристики полей излучений на выходе канала (мощность реактора — 2,5 МВт): поток тепловых нейтронов $1,5 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2 \cdot \text{с}$; поток эпитепловых нейтронов (0,5 эВ — 10 кэВ) $1,3 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2 \cdot \text{с}$; доза быстрых нейтронов/тепловой нейтрон $5,0 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$; доза быстрых нейтронов/эпитепловой нейтрон $5,9 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$; доза фотонов/тепловой нейтрон $4,3 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$; доза фотонов/эпитепловой нейтрон $5,1 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$.

Проект реконструкции включает в себя решение следующих задач:

— обеспечение потока эпитепловых нейтронов $\Phi_1 > 2 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2\text{с}$ при сопутствующей суммарной дозе быстрых нейтронов и фотонов не более $8 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}$ на тепловой или эпитепловой нейтрон;

— проведение полномасштабных расчетных исследований с целью определения состава и геометрии зоны формирования пучка эпитепловых и тепловых нейтронов в тепловой колонне канала ГЭК-1;

— разработка подробной технической документации на реконструкцию;

— изготовление шибера устройства и колли-

матора;

— демонтаж тепловой колонны и монтаж нового блока — формирователя спектра тепловых и эпитепловых нейтронов;

— измерение характеристик пучка нейтронов и проведение фантомных исследований;

— изучение новых нейтрон-захватных препаратов на новом пучке нейтронов;

— аттестация облучающей базы;

— изменение соотношения тепловых и эпитепловых нейтронов в пучке с помощью фильтров, содержащих ${}^6\text{Li}$.

*В. Ф. Хохлов¹, А. А. Портнов², К. Н. Зайцев², В. К. Сахаров², В. С. Трошин²,
И. Н. Шейно¹, В. Н. Кулаков¹*

СОЗДАНИЕ ПЕРВОЙ В РОССИИ БАЗЫ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА КАНАЛЕ ГЭК-4 ЯДЕРНОГО РЕАКТОРА ИРТ МИФИ

¹ ГНЦ Институт биофизики, Москва

² Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) — один из вариантов лучевой терапии злокачественных новообразований. НЗТ включает введение в опухоль нуклида с высоким сечением захвата тепловых нейтронов и последующее облучение опухоли потоком тепловых нейтронов. В результате захвата тепловых нейтронов ядрами нуклидов возникает вторичное излучение, поражающее клетки опухоли. Возможность лечения больших, множественных и радиорезистентных злокачественных опухолей является преимуществом НЗТ перед другими методами лучевой терапии.

В России специализированная база для экспериментальных исследований в области НЗТ отсутствовала. В результате реконструкции реактора ИРТ МИФИ (каналы ГЭК-3–5) на основе проведенных расчетных исследований было найдено и реализовано техническое решение, обеспечивающее создание экспериментального бокса для проведения исследований как на культурах клеток, так и с крупными лабораторными животными. Бокс с биологической защитой был спроектирован на основе результатов полномасштабных расчетов по программе MCNP-4b.

В результате проведенных измерений характеристик реконструированного канала реактора ИРТ МИФИ получены следующие параметры пучка нейтронов: поток тепловых нейтронов ($E < 0,5 \text{ эВ}$) $\sim 1,0 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2\text{с}$; доза быстрых ($E > 10 \text{ кэВ}$) нейтронов/тепловой нейтрон $5,3 \cdot 10^{-13} \text{ Гр-см}^2$; доза фотонов/тепловой нейтрон $1,5 \cdot 10^{-13} \text{ Гр-см}^2$.

Канал может быть использован для обработки поверхностных опухолей с глубиной залегания не более 2 см. Бокс оснащен системой подачи воздуха, телеметрической системой, обеспечивающей непрерывный контроль за положением животного и его физиологическими параметрами с выводом информации на мониторы, лазерным устройством для наведения пучка, подвижным столом для размещения животного, коммуникациями для подачи лекарственных средств и защитой с ${}^6\text{Li}$ для экранирования тела животного. На этой установке проводятся предклинические исследования НЗТ.

Исследования проводились при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.

И. Н. Шейно, В. Н. Кулаков, В. Ф. Хохлов

РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ПЛАНИРОВАНИЯ В ДОЗ-САПЛИМЕНТАРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА

ГНЦ Институт биофизики, Москва

Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) является одним из вариантов доз-саплиментарной терапии (ДСТ). При ее реализации дополнительное энерговыделение имеет место непосредственно в опухолевых тканях при использовании препаратов, содержащих нейтрон-захватные агенты (^{10}B , ^{157}Gd) и накапливающихся в клетках опухоли. Другим вариантом ДСТ является фотон-захватная терапия, основанная на реакции фотопоглощения при рентгеновском облучении опухоли, насыщенной Gd- или Pt-содержащими препаратами. Схожие алгоритмы расчета доз в этих вариантах ДСТ позволяют использовать общую модель для системы планирования подобной лучевой терапии.

Исходными моделями для разработки системы планирования являются фармакокинетическая модель, позволяющая рассчитывать концентрации нейтрон/фотон-захватных агентов (бор, гадолиний, платина и др.) в органах и тканях, керма-факторы этих элементов, а также математическая модель определения действующего спектра ионизирующего излучения источника на опухоль и здоровые ткани.

Нами определены керма-факторы всех элементов, входящих в состав биологических тканей и препаратов, используемых в ДСТ. Разработаны расчетные модели определения действующего спектра излучений, основанные на эффективных методах решения уравнения переноса излучений.

В ДСТ используются внутривенный или интратуморальный способы введения препаратов. Нами разрабатываются фармакокинетические модели для этих способов введения.

В настоящее время задача создания системы планирования для интратуморального введения препаратов практически завершена. В докладе обсуждаются разработанные фармакокинетические модели и методы расчета доз в ДСТ. Ведутся исследования по созданию фармакокинетической модели для внутривенного пути введения препаратов и разработке соответствующей системы планирования.

Исследования проводились при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.

В. А. Ядровская, С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко

ФАРМАКОКИНЕТИКА СОЕДИНЕНИЙ, МЕЧЕННЫХ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ, ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Задачи исследования — изучить распределение в организме животных с опухолями производных додекабората, меченных радиоактивным йодом. Сравнить кинетику накопления и выведения меченых соединений с распределением их немеченых аналогов. Оценить возможность использования меченого меркаптододекабората натрия для задач нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

Материалы и методы. В работе были использованы мыши-самцы линии C57Bl/6 с имплантированной под кожу бедра меланомой B16. В качестве борсодержащих соединений использовали меркаптододекаборат натрия (BSH) и родандодекаборат натрия (BSCN),

меченные ^{131}I . Радиоактивность биологического материала измеряли с помощью колодезного сцинтилляционного счетчика и гамма-камеры. Данные о распределении BSH из организма мышей были предоставлены Р. А. Спрышковой (ГУ РОНЦ, г. Москва). ^{131}I -BSH и ^{131}I -BSCN синтезированы совместно с В. А. Братцевым (ГНИИ ХТЭОС, г. Москва).

Результаты. Установлено, что количественное соотношение между введенной в организм концентрацией бора и радиоактивностью йода не изменялось во всем диапазоне исследования, т. е. ^{131}I -BSH и ^{131}I -BSCN обладают биостабильной связью бор-йод. Сравнение распределения ^{131}I -BSH с распределением

его немеченого аналога показало, что кинетические кривые распределения этих соединений имеют одинаковые профили. Коэффициент корреляции для крови и опухоли составил 0,98, для кожи — 0,94 ($p < 0,001$). Изучение фармакокинетики ^{131}I -BSH и ^{131}I -BSCN показало, что начиная с 6 ч после введения соединений содержание ^{131}I -BSCN в опухоли значительно превышает содержание ^{131}I -BSH (в 1,9, 4,5 и 6,8 раз через 6, 12 и 24 ч соответственно), что согласуется с данными Р. А. Спрышковой

Выводы. Анализ распределения ^{131}I -BSH, введенного в индикаторных количествах, и BSH, введенного

в терапевтической дозе, показал возможность использования фармакокинетических параметров меченого соединения для экстраполяции данных на кинетику его немеченого аналога. Установлено, что ^{131}I -BSCN превосходит ^{131}I -BSH не только по абсолютному накоплению бора в мышинной меланоме, но также по отношению содержания препарата в опухоли и окружающих тканях. На примере использования меченных ^{131}I производных додекабората показана целесообразность применения радиоизотопной метки в дальнейших исследованиях для решения задач, связанных с повышением эффективности НЗТ.