

На правах рукописи

Липенгольц Алексей Андреевич

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ^{10}B И Gd В
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБАХ ДЛЯ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ
ТЕРАПИИ НА ЯДЕРНОМ РЕАКТОРЕ ИРТ МИФИ**

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Автор:



Москва – 2010

Работа выполнена в Национальном исследовательском ядерном университете «МИФИ».

Научный руководитель: к.ф.-м.н., с.н.с. Зайцев Константин Николаевич

Официальные оппоненты: д.ф.-м.н., профессор Климанов Владимир Александрович

к.ф.-м.н., в.н.с. Кузнецов Сергей Павлович,

Ведущая организация: Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научный центр Российской Федерации - Институт теоретической и экспериментальной физики".

Защита состоится 17 ноября 2010 г. в 15:00 в конференц-зале К-608 на заседании диссертационного совета Д 212.130.07 при НИЯУ МИФИ по адресу 115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ».

Автореферат разослан _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Улин С.Е.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Избирательное поражение клеток опухоли без повреждения нормальных тканей способно существенно повысить эффективность лечения онкологических заболеваний. Такой принцип избирательного поражения лежит в основе нейтрон-захватной терапии (НЗТ). НЗТ может быть эффективной в случаях, когда другие методы лечения оказываются бессильными. По этой причине НЗТ интенсивно развивается во всем мире. Более 2 тысяч пациентов успешно прошли процедуру НЗТ в Японии, США, Германия, Финляндии, Аргентине. С 1993 года на исследовательском ядерном реакторе ИРТ МИФИ ведутся исследования в области НЗТ. На пучке тепловых нейтронов реконструированного горизонтального экспериментального канала № 4 (ГЭК-4) реализована технология НЗТ на собаках со спонтанной меланомой. С использованием лекарственного средства [^{10}B]-бор-L-фенилаланин (БФА) была получена полная регрессия опухоли в 80% случаев. Исследована эффективность НЗТ с гадолинийсодержащим лекарственным средством Дипентаст, которое в десятки раз дешевле БФА. При НЗТ с интратуморальным введением препарата Дипентаст получена полная регрессия спонтанной меланомы у собак в 46% случаев. В настоящее время проводится реконструкция тепловой колонны ИРТ МИФИ и создание теплового пучка для НЗТ на горизонтальном экспериментальном канале ГЭК-1, что позволит создать на реакторе ИРТ МИФИ первую в России базу для экспериментальных и клинических исследований НЗТ. Развитие и

применение НЗТ невозможно без получения информации о количественном содержании ^{10}B и Gd в тканях пациента, поэтому создание измерительного комплекса для количественного анализа ^{10}B и Gd in vitro и in vivo является обязательным условием для клинического применения НЗТ.

Целью работы является создание экспериментального измерительного комплекса для количественного определения ^{10}B в диапазоне концентраций от 0,5 мкг/г до 100 мкг/г и Gd – в диапазоне от 100 мкг/г до 13000 мкг/г в пробах биологических тканей. Данная информация необходима для определения поглощенной дозы во время сеанса НЗТ, фармакокинетических исследований новых лекарственных средств и дозиметрического планирования НЗТ.

Научная новизна. На исследовательском реакторе ИРТ МИФИ впервые создана экспериментальная база для количественного определения ^{10}B и Gd в биологических тканях методами нейтронного радиационного анализа (НРА), нейтронной активационной трековой автордиографии (НАТАР) и инструментального нейтронно-активационного анализа (ИНАА), позволяющими производить измерения концентраций ^{10}B от 0,2 мкг/г и Gd от 1,0 мкг/г в биологических образцах.

Впервые показана возможность одновременного количественного анализа двух нейтрон-захватных элементов Gd и ^{10}B , что ускоряет проведение дозиметрических оценок при совместном применении данных элементов в НЗТ.

Предложена оригинальная методика для измерения содержания ^{10}B и Gd в пробах мягких тканей с неоднородным распределением ^{10}B и Gd, что позволяет более точно производить дозиметрические оценки в НЗТ.

Впервые произведено измерение динамики распределения гадолинийсодержащего лекарственного средства Дипентаст в тканях и органах крыс, что позволило исследовать его фармакокинетику и улучшить планирование облучений НЗТ с Дипентастом.

Практическая значимость работы заключается в том, что созданная экспериментальная база для количественного анализа ^{10}B и Gd позволяет производить оценки поглощенной дозы при сеансе НЗТ и исследовать фармакокинетику различных борсодержащих и гадолинийсодержащих лекарственных средств с целью поиска оптимального препарата для НЗТ. Информация о содержании ^{10}B и Gd в пробах крови и биопсии позволяет оценивать эффективность накопления препарата и планировать сеансы НЗТ. Установка для НРА может быть использована в дальнейших исследованиях дозиметрического сопровождения НЗТ. Сформулированы перспективные направления дальнейшего совершенствования планирования и дозиметрического сопровождения НЗТ на основе НРА и томографических методов исследования (МРТ, КТ и др.). Созданная экспериментальная база является единственной в России.

На защиту выносятся:

1. Установка для измерения концентрации ^{10}B (от 0,3 мкг и выше) и Gd (от 2,0 мкг и выше) при помощи нейтронного радиационного анализа мгновенного излучения.
2. Метод измерения количественного содержания ^{10}B в биотканях при помощи нейтронной активационной трековой автордиографии в диапазоне концентраций от 0,2 мкг/мл до 7,0 мкг/мл.
3. Метод измерения количественного содержания Gd в пробах биологических тканей по наведенной радиоактивности методом инструментального нейтронно-активационного анализа от 1,0 мкг и выше.
4. Результаты изучения распределения гадолиний-содержащего лекарственного средства в тканях и органах крыс, полученные с помощью разработанных методов количественного определения гадолиния.

Личный вклад автора. Автором была разработана и реализована установка для НРА на ГЭК-9 ИРТ МИФИ. Все нейтронно-активационные методы количественного определения ^{10}B , изложенные в работе (НРА и НАТАР), были разработаны и реализованы на ИРТ МИФИ лично автором. Автор принимал участие в исследовании препаратов для НЗТ и дозиметрическом сопровождении сеансов НЗТ у животных на этапах проведения измерений и анализа полученных результатов. Все измерения, представленные в работе, были проведены либо лично автором, либо совместно с сотрудниками ИРТ МИФИ. Материалы,

изложенные в главе 4, основаны на анализе автором литературных данных и результатах проведенных автором экспериментов.

Апробация результатов. Результаты работы были доложены на:

- Научных сессиях МИФИ, Москва, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009
- IV Всероссийской научно-практической конференции "Отечественные противоопухолевые препараты", Москва, 16-18 марта 2005 г.

- 12-м Международном конгрессе по нейтрон-захватной терапии, Такамацу, Япония, 9-13 октября 2006 г.

- III научно-практической конференции врачей-онкологов Федерального медико-биологического агентства «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии в системе ФМБА России», Москва, 30-31 октября 2008 г.

- 13-м Международном конгрессе по нейтрон-захватной терапии, Флоренция, Италия, 2-7 ноября 2008 г.

- IV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2010», Москва, 25-27 мая 2010 г.

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 16 работах, из них 6 – в российских и зарубежных периодических изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы, состоящего из 88 наименований. Общий объем работы составляет 131 страницу, включая 39 рисунков и 8 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационной работы и приводится ее краткая характеристика. Формулируются цели работы, обозначены элементы научной новизны и представляются основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор существующих методов количественного определения ^{10}B и Gd.

Задачи количественного анализа элементов для НЗТ можно разделить на две группы: определение элементов *in vitro* при разработке и исследовании новых лекарственных средств и контроль содержания препаратов в мишени и тканях пациента во время сеансов НЗТ. Используемые для анализа методы можно разделить на прямые методы, позволяющие измерять непосредственно содержание нейтрон-захватного элемента, и косвенные методы, измеряющие содержание лекарственного средства в целом. Для измерений *in vitro*, как правило, применяются прямые методы измерения, как наиболее универсальные, позволяющие проводить количественный анализ любых лекарственных средств, содержащих нейтрон-захватный элемент (^{10}B , Gd и т.д.).

Широкое распространение при определении ^{10}B и других элементов получили масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) и атомно-эмиссионная спектрометрия индукционно связанной плазмы (ИСП-АЭС), которую также часто называют оптической эмиссионной спектрометрией (ИСП-ОЭС).

Сложная процедура подготовки проб является главным недостатком методов на основе ИСП при количественном определении элементов в биологических пробах.

Не менее широкое применение в НЗТ получили методы количественного анализа, основанные на активации тепловыми нейтронами. Нейтронно-активационные методы являются универсальными методами количественного анализа в НЗТ, не зависящими от конкретного препарата или элемента, так как используют тот же принцип захвата нейтронов, что лежит в основе НЗТ. Нейтронно-активационные методы определения элементов основаны на регистрации продуктов захвата нейтронов исследуемыми элементами.

Среди всех возможных методов количественного анализа ^{10}B и Gd нейтронно-активационные методы являются наиболее предпочтительными для НЗТ. Разнообразие методов нейтронно-активационного анализа позволяет решать практически весь спектр задач, возникающих на различных этапах реализации технологии НЗТ. Так, нейтронно-активационная трековая автордиография позволяет определять как среднюю концентрацию ^{10}B , так и исследовать распределение ^{10}B в органе, ткани или даже целом организме животного при помощи анализа микротомных срезов. Предел обнаружения ^{10}B при помощи НАТАР (0,2-1,0 мкг/г) более чем удовлетворяет требованиям НЗТ. Преимуществом инструментального нейтронно-активационного анализа Gd , по сравнению с другими аналитическими методиками, является отсутствие подготовки проб и быстрота (общее время анализа

составляет около 20 минут). Точность определения и предел обнаружения ИНАА находятся в ряду наиболее прецизионных техник количественного определения элементов. Так же как и НАТАР, инструментальный нейтронно-активационный анализ позволяет проводить измерения только *in vitro*. Нейтронный радиационный анализ также позволяет проводить количественные измерения ^{10}B и Gd *in vitro*. Предел обнаружения НРА в несколько раз хуже, чем НАТАР и ИНАА, а количественная обработка первичных данных более сложная и трудоемкая. Однако НРА позволяет определять количественное содержание и ^{10}B , и Gd, при этом возможно одновременное определение обоих элементов в одной пробе. Это делает НРА более универсальным методом количественного анализа для НЗТ. Следует также отметить, что только методом НРА можно проводить количественный анализ *in vivo* во время процедуры НЗТ. В основе нейтронно-активационных методов лежит тот же принцип захвата нейтронов, что и в технологии НЗТ, и это делает их универсальными методами для данного вида терапии.

Во второй главе приводится описание созданного экспериментального измерительного комплекса для количественного анализа ^{10}B и Gd на ИРТ МИФИ и приводятся его характеристики. На исследовательском реакторе были реализованы три нейтронно-активационных техники количественного определения ^{10}B и Gd: инструментальный нейтронно-активационный анализ Gd, нейтронно-активационная трековая автордиография ^{10}B и нейтронный радиационный анализ ^{10}B и Gd.

На созданной установке для НРА (рисунок 1) нейтронный пучок из активной зоны реактора отклоняется в результате брегговской дифракции нейтронов от монокристалла пиролитического графита на угол 23° от первоначального направления. На основании расчетных и экспериментальных данных с целью уменьшения фона на глубине 200 мм от выхода нейтронновода установлен коллиматор нейтронов прямоугольного сечения 15x44 мм и длиной 600 мм, изготовленный из борированного полиэтилена. Размеры и положение коллиматора подобраны таким образом, чтобы нейтроны пучка либо попадали в позицию облучения, не взаимодействуя с конструктивными элементами и элементами защиты, либо поглощались в изготовленном коллиматоре. Коллимированный пучок нейтронов падает на исследуемую пробу, находящуюся на расстоянии 100 мм от выхода нейтронновода и установленную в держателе из фторопласта. Плотность потока тепловых нейтронов в позиции облучения, измеренная с помощью активационного детектора из золота (стандартный комплект АKN-T), составляет $2,1 \times 10^6$ н/см²с. Длина волны полученного моноэнергетического пучка была измерена методом дифракции нейтронов на эталонном поликристаллическом порошке никеля и составила 1,3 Å. Полученный таким образом пучок имеет прямоугольное сечение размером 14x44 мм. Измерение геометрических размеров пучка и измерение распределения плотности потока тепловых нейтронов в поперечном сечении пучка производилось с помощью дозиметрической пленки XR-RV2 (INTERNATIONAL SPECIALTY PRODUCTS).

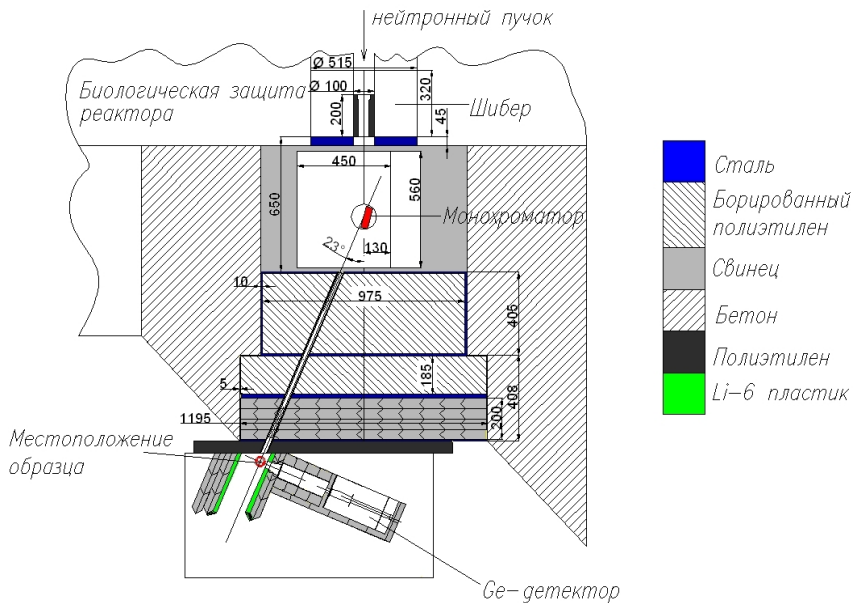


Рисунок 1. Схема установки для нейтронного радиационного анализа на ГЭК-9 ИРТ МИФИ

Позиция облучения с обеих сторон от оси пучка окружена свинцовой защитой толщиной 50 мм. Свинцовая защита облицована литийсодержащим пластиком С18.5 толщиной 17 мм, с обогащением ${}^6\text{Li} \sim 19\%$, для уменьшения взаимодействия нейтронов со свинцом защиты. Гамма-кванты от реакции ${}^{10}\text{B}(n,\alpha){}^7\text{Li}$ регистрируются спектрометром фирмы CANBERRA на основе коаксиального полупроводникового детектора из особо чистого германия с относительной эффективностью регистрации 25% по линии 1332,5 кэВ ${}^{60}\text{Co}$ и системы обработки спектрометрической информации, состоящей из амплитудного анализатора INSPECTOR фирмы CANBERRA и персонального компьютера.

Полупроводниковый детектор (ППД) расположен горизонтально, перпендикулярно оси нейтронного пучка. ППД направлен на исследуемую пробу через коллимационное отверстие диаметром 19 мм в свинцовой защите. Расстояние между позицией облучения и детектором составляет 90 мм. С целью защиты детектора от тепловых нейтронов, рассеянных на измеряемой пробе, в коллиматор вставлена заглушка на основе карбоната лития, обогащенного ${}^6\text{Li}$. ППД помещен в коаксиальный свинцовый кожух толщиной 50 мм, окруженный литийсодержащим пластиком С18.5 толщиной 6 мм. Чувствительность измерения ${}^{10}\text{B}$ (по линии 478 кэВ) составляет 254 имп./мг·с и Gd. – 57 имп./мг·с по линии 182 кэВ. Градуировочные кривые представлены на рисунке 2. Предел обнаружения установки за время измерения 15 часов составляет 0,3 мкг ${}^{10}\text{B}$ и 2,0 мкг Gd.

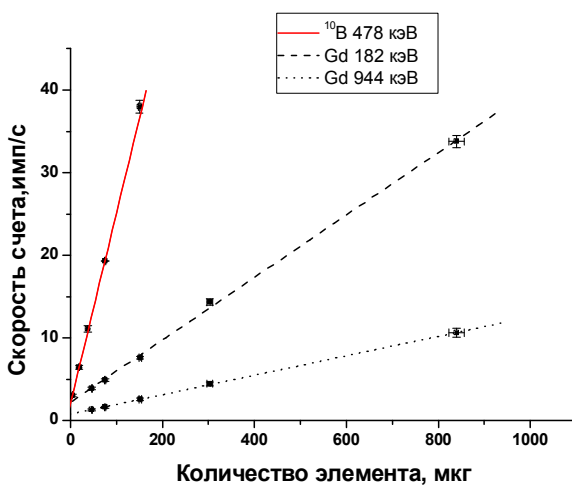


Рисунок 2. Градуировочные кривые для ${}^{10}\text{B}$ и Gd.

При проведении радиобиологических исследований по совместному применению нейтрон-захватных лекарственных средств бор-фенилаланина (БФА) и Дипентаста была проверена возможность совместного количественного определения ^{10}B и Gd. Пробы перевитых опухолей (меланомы В16) мышей, которым было введено 0,2 мл БФА внутривенно и 0,175 мл препарата Дипентаст интратуморально, были проанализированы на установке НРА ИРТ МИФИ. В результате была показана возможность одновременного количественного нейтронного радиационного анализа ^{10}B и Gd.

Для количественного анализа ^{10}B на ИРТ МИФИ методом трековой нейтронно-активационной автордиографии был выбран твердотельный трековый детектор (ТТД) на основе пластика CR-39 TASTRAK (TRACK ANALYSIS SYSTEMS LTD). В процессе измерения ^{10}B в биологических пробах можно выделить несколько этапов. Исследуемая проба приводится в плотный контакт с пластиной детектора CR-39, проба с детектором облучается в тепловой колонне, затем осуществляется травление детектора, фотографирование его поверхности, анализ плотности треков на поверхности детектора с последующим расчетом количественного содержания ^{10}B . Для облучения анализируемых проб в тепловой колонне был выбран вертикальный экспериментальный канал ВЭК-28 с плотностью потока тепловых нейтронов $1,6 \times 10^{12}$ н/см²с при мощности реактора 2,5 МВт и кадмиевым отношением по ^{198}Au – 13,5. После облучения детекторы обрабатываются 6,25н раствором КОН в течение двух часов в термостатическом шкафу при температуре 70°C. После процедуры травления треки от

заряженных частиц в толще детектора становятся видимыми в оптический микроскоп (рисунок 3). Для количественного анализа треков на поверхности протравленного ТТД используется оптический микроскоп Olympus BX-51 (увеличение $\times 1000$) с цифровой фотокамерой Altra.

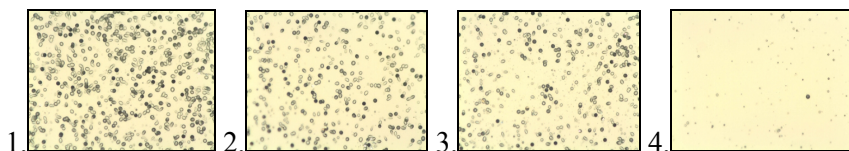


Рисунок 3. Авторадиограммы ($\times 1000$) водных растворов борной кислоты с концентрацией ^{10}B : 1- 12,5 мкг/мл, 2 – 8,33 мкг/мл, 3 – 6,25 мкг/мл, 4 – дистиллированная вода

Диапазон концентраций ^{10}B , который может быть измерен в вертикальном канале ВЭК-28 тепловой колонны, составляет от порога обнаружения до 7,0 мкг/мл при облучении пробы в течение одной минуты. Для определения порога обнаружения данного метода было произведено измерение плотности треков на авторадиограмме дистиллированной воды для времени облучения 1 минута. Плотность треков составила $(0,47 \pm 0,10) \times 10^3$ треков/мм², что соответствует пределу обнаружения ^{10}B 0,2 мкг/мл.

Для количественного ИНАА гадолиния в качестве аналитического был выбран радионуклид ^{161}Gd , а в качестве аналитических гамма-линий – 102,3 и 360,9 кэВ. Определение Gd производится относительным методом. Активация проб производится в позиции облучения канала ВЭК-28 в течение

3-7 минут. Плотность потока тепловых нейтронов составляет $1,6 \times 10^{11}$ н/см²с (мощность реактора 2500 кВт), а кадмиевое отношение по ¹⁹⁸Au – 13,5. Каждая проба облучается вместе с монитором потока нейтронов из сплава марганца с алюминием из аттестованного набора активационных детекторов АКН-Т. Системы доставки проб позволяют производить измерения уже через 30 секунд после окончания облучения. Время выдержки пробы перед началом измерения спектра составляет 1,5 минуты. Продолжительность измерений – от 420 до 600 секунд. Мониторы потока нейтронов измеряются через 2-3 часа в течение 600 секунд. Измерения проводятся с помощью двух гамма-спектрометров. Первый включает в себя полупроводниковый детектор фирмы CANBERRA из особо чистого германия с относительной эффективностью регистрации 25% по линии 1332,5 кэВ ⁶⁰Со и систему обработки спектрометрической информации, состоящую из амплитудного анализатора INSPECTOR фирмы CANBERRA и персонального компьютера. Разрешение спектрометра составляет 1,9 кэВ по линии 1332,5 кэВ ⁶⁰Со. Второй спектрометр построен по стандартной схеме с использованием ППД ДГДК-63В, спектрометрической линейки и анализатора импульсов SBS-40 фирмы “Green Star”. Разрешение спектрометра составляет 3,5 кэВ по линии 1332,5 кэВ. Геометрия измерений (расстояние источник-детектор – 52 мм) выбиралась таким образом, чтобы можно было обеспечить воспроизводимость условий измерения активности облученных проб в ампулах. Предел обнаружения Gd по данной методике составляет 1,0 мкг. Разработанная методика была

использована для исследования динамики распределения гадолинийсодержащего препарата Дипентаст в организме лабораторных крыс.

Реализованные методики позволяют проводить количественное определение ^{10}B и Gd in vitro в пробах биологических тканей в диапазоне от 0,2 мкг/г для ^{10}B и от 1 мкг/г для Gd. Время измерения составляет от 20-25 минут в случае с ИНАА Gd и до 12 часов для НАТАР ^{10}B . Погрешность измерений составляет 5-15% в зависимости от концентрации элемента, однородности распределения и времени измерения. Предложен метод количественной оценки ^{10}B in vitro в пробах с неоднородным распределением ^{10}B при помощи НРА. Также предложен метод визуализации полей тепловых нейтронов и оценки распределения плотности потока нейтронов в них. Разработанные и реализованные методы количественного определения ^{10}B и Gd были использованы для изучения биораспределений гадолинийсодержащего препарата Дипентаст и ^{10}B -содержащего препарата бисдикарболлида кобальта аминотмасляной кислоты, а также для оценки поглощенных доз, полученных собаками со спонтанными опухолями во время сеансов НЗТ на реакторе ИРТ МИФИ.

В третьей главе приводятся результаты измерений динамики Gd-содержащего лекарственного средства Дипентаст у крыс. Дипентаст является контрастным препаратом для диагностики заболеваний при помощи магнитно-резонансной томографии, а также для применения в нейтрон-захватной терапии

злокачественных новообразований в качестве агента, поглощающего тепловые нейтроны. В фармакокинетических экспериментах использовали самок крыс с перевитой в бедро опухолью диаметром 1 см³. Животным вводили 0,175 мл раствора препарата Дипентаст на 1 см³ опухоли (содержание Gd в вводимой дозе - 13,65 мг). Пути введения: внутривенно, внутримышечно и интратуморально. От каждой крысы были взяты кровь, почки, печень, мышца, головной мозг, моча и опухоль, мелко раздроблены и заспиртованы. Забой крыс и отбор проб производились через 15, 30, 60, 120, 180, 240 минут после введения лекарственного средства. Для исследования пробы тканей были помещены в полиэтиленовые микропробирки «Эппендорф» объемом 1,5 мл. Количественный анализ Gd производился на измерительном комплексе ИРТ МИФИ методом ИНАА. По полученным данным были построены графики временной зависимости концентрации Gd в различных тканях и органах. Для таких органов, как печень, кровь, почки и легкие, заметных отличий в изменении концентрации Gd в зависимости от способа введения замечено не было. Однако для опухолевой ткани при внутривенном введении в первые 60 минут концентрация Gd выше в 2-3 раза, чем в мышечной ткани при том же способе введения (рисунок 4). В тканях головного мозга концентрация Gd не превышает 5 мкг/г и не зависит от времени. Динамика изменения концентрации Gd в опухолевой ткани для внутривенного и интратуморального введения приведена на рисунке 5.

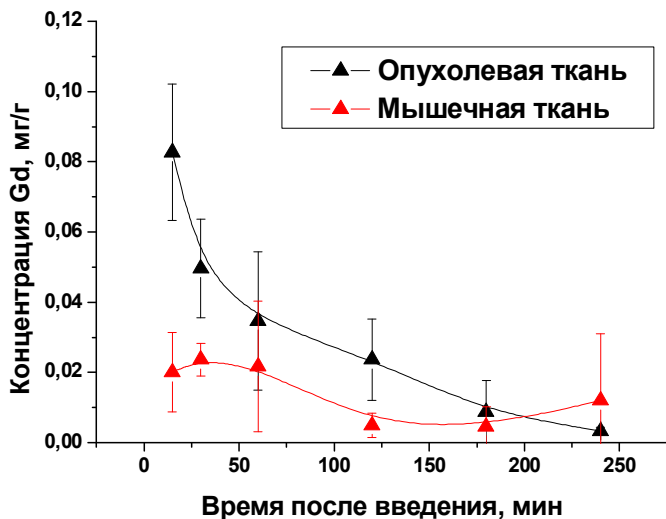


Рисунок 4. График зависимости концентрации Gd в мышечной и опухолевой тканях от времени после введения при внутривенном способе введения препарата

Опухолевая ткань

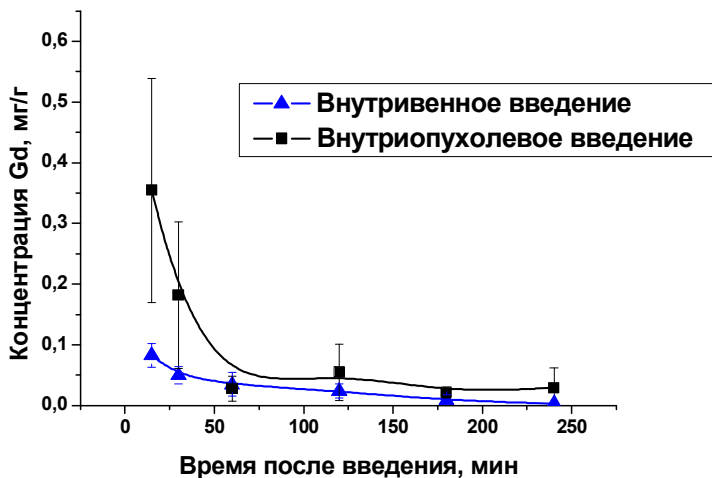


Рисунок 5. График зависимости концентрации Gd в опухолевой ткани от времени после введения для разных способов введения препарата

Полученные результаты распределения лекарственного средства Дипентаст использованы для планирования сеансов НЗТ при лечении спонтанных опухолей у собак. Клинические результаты лечения четырнадцати собак со спонтанными опухолями при помощи НЗТ показали, что полная регрессия опухоли наблюдалась в 46% случаев. Расчетные дозовые распределения, полученные с учетом представленных данных биораспределения препарата Дипентаст, хорошо согласуются с клиническими результатами лечения собак при помощи НЗТ.

В четвертой главе на основании литературных данных и результатов проведенных исследований рассматриваются перспективы и возможные пути контроля содержания Gd и ^{10}B в тканях пациента во время сеансов НЗТ.

Контроль содержания нейтрон-захватного элемента в мишени при НЗТ является одной из важнейших задач, без решения которой невозможно широкое применение НЗТ в клинической практике. Данный вопрос целесообразно разделить на две подзадачи:

– уточнение содержания препарата в тканях пациента до облучения с целью наиболее корректного планировании процедуры облучения;

– контроль суммарного количества актов нейтронного захвата в мишени и в здоровых тканях за все время сеанса НЗТ для оценки полученной пациентом дозы.

Для решения первой задачи наиболее подходят томографические методы (КТ, МРТ) визуализации ядер ^{10}B , ^{11}B и Gd. Методы МРТ и КТ давно и широко применяются в

медицинской диагностике, и внедрение их в медицинскую практику не потребует создания кардинально новых систем. Наиболее впечатляющая демонстрация применения МРТ для визуализации ^{11}B была сделана Bradshaw и др. Ими впервые была произведена визуализация динатриевой соли меркаптододекагидрододекабората в тканях мозга человека после 60-минутного внутривенного введения препарата. В эксперименте был использован специально разработанный трехмерный метод обратного проецирования. Данный подход позволил получить МРТ-изображения динатриевой соли меркаптододекагидрододекабората с пространственным разрешением 7,5 мм за время сканирования 9 минут. Предел обнаружения использованной методики составил порядка 25 мкг/г при магнитном поле 1,5 Тл. Поскольку теоретически минимальная детектируемая концентрация ^{11}B уменьшается с увеличением силы индукции магнитного поля, то увеличение индукции магнитного поля до 4 Тл позволит визуализировать области с содержанием ^{11}B более 9 мкг/мл, что вполне позволяет использовать данный подход в клинической практике НЗТ. Учитывая, что клиническую значимость при НЗТ имеет не ^{11}B , а только ^{10}B , можно предложить следующее:

1. Введение препарата с ^{11}B за несколько дней до сеанса БНЗТ с целью получения информации о накоплении и распределении препарата в организме конкретного пациента, а затем уже введение препарата, обогащенного ^{10}B , и проведение облучения с учетом информации, полученной при МРТ ^{11}B .

2. Использование препаратов с меньшей степенью обогащения ^{10}B .

Единственно возможным способом решения задачи контроля суммарного количества актов нейтронного захвата в мишени и в здоровых тканях за все время сеанса НЗТ для оценки полученной пациентом дозы является использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) по мгновенному излучению, с помощью которой можно будет не только непосредственно определить дозу от реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, но и оценить распределение нейтронного поля в мишени по мгновенному излучению от водорода, определяя тем самым более точно другие составляющие поглощенной дозы во время НЗТ. Теоретические расчеты, проведенные японскими исследователями, показывают, что применение ОФЭКТ с оптимальной геометрией коллимирующей системы к мгновенному излучению (МГ-ОФЭКТ) обеспечивает визуализацию за время порядка 1000 секунд (~17 минут) области с содержанием ^{10}B более 10 мкг/г со статистической погрешностью менее 10% при плотности потока тепловых нейтронов $5,0 \times 10^8$ н/см²с. Таким образом, уже на современном этапе развития НЗТ с препаратами БФА и динатриевой солью меркапто-додекагидрододекабората использование МГ-ОФЭКТ способно существенно повысить точность дозиметрии во время сеансов НЗТ. МГ-ОФЭКТ дает уникальную возможность прямого измерения распределения поглощенной дозы в мишени, невозможного в традиционной дистанционной лучевой терапии.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ.

В результате проведенных исследований и выполненной работы были выбраны три нейтронно-активационных метода для решения задач количественного определения ^{10}B и Gd на реакторе ИРТ МИФИ для целей НЗТ. Предпочтение было отдано нейтронному радиационному анализу (НРА), нейтронно-активационной трековой автордиографии (НАТАР) и инструментальному нейтронно-активационному анализу (ИНАА). Выбраны оптимальные геометрические параметры системы формирования нейтронного пучка и расположения детектора для НРА. На горизонтальном экспериментальном канале ГЭК-9 была создана установка для НРА и исследованы ее основные характеристики. Реализованы методы количественного определения *in vitro* Gd при помощи ИНАА и ^{10}B при помощи НАТАР. Наличие измерительного комплекса для количественного определения ^{10}B и Gd в биологических тканях позволит перевести исследования по НЗТ на ИРТ МИФИ на существенно более высокий уровень и вплотную подойти к клиническому применению НЗТ на ИРТ МИФИ. На основании вышеизложенного можно сделать следующие основные выводы по результатам работы.

1. На исследовательском реакторе ИРТ МИФИ создана экспериментальная база для количественного определения ^{10}B и Gd в биологических тканях методами нейтронного радиационного анализа, трековой автордиографии и инструментального нейтронно-активационного анализа,

позволяющими проводить измерения концентраций ^{10}B от 0,2 мкг/г и Gd от 1 мкг/г в пробах биологических тканей.

2. Впервые показана возможность проведения одновременного количественного анализа двух нейтронзахватных элементов Gd и ^{10}B , позволяющего производить дозиметрические оценки при совместном применении данных элементов в НЗТ.
3. Предложена методика для измерения содержания ^{10}B и Gd в пробах мягких тканей с неоднородным распределением ^{10}B и Gd, что позволяет более точно производить дозиметрические оценки в НЗТ.
4. Впервые произведено измерение динамики распределения гадолинийсодержащего лекарственного средства Дипентаст в тканях и органах крыс. Полученные данные позволяют исследовать его фармакокинетику и улучшить планирование облучений в НЗТ.
5. Сформулированы перспективные направления дальнейшего совершенствования планирования и дозиметрического сопровождения НЗТ на основе НРА и томографических методов исследования (МРТ, КТ и др.).

Основные публикации по теме диссертации

1. Разработка нейтронно-активационных методик определения ^{10}B в биоматериалах с использованием реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha\gamma)^7\text{Li}$ / К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, В.Н. Кулаков, А.А. Липенгольц, В.М. Минаев, А.А. Портнов, В.Ф. Хохлов // Научная сессия МИФИ-2005.- Т.5.- С.64.
2. Определение ^{10}B и Gd в биологических тканях нейтронно-активационными методами / К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенгольц, В.Н. Кулаков, В.Ф. Хохлов, А.А. Портнов // Российский биотерапевтический журнал.- 2005.- Т.4.- №1.- С. 23-24.
3. Создание установки для нейтронно-радиационного анализа на ИРТ МИФИ / К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенгольц, Г.В. Панкрашкин, А.А. Портнов // Научная сессия МИФИ-2006.- Т.5.- С.40.
4. Neutron Activation Methods To Determine ^{10}B Concentrations In Biological Tissues At The МЕРPhI Reactor / V.F. Khokhlov, K.N. Zaitsev, V.I. Kvasov, A.A. Lipengolts, V.M. Minaev, A.A. Portnov // Proceeding of 12th International Congress on Neutron Capture Therapy “From the past to the future” (October 9-13, 2006, Takamatsu, Japan).- 2006.- Pp. 462-465.
5. Экспериментальная установка для определения содержания элементов по мгновенному гамма-излучению на реакторе МИФИ / В.Н. Беляев, К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенгольц, А.А. Портнов, О.В. Зайцев // Научная сессия МИФИ-2007.- Т. 5.- С.19-21.

6. Применение нейтронно-активационных методов при определении содержания ^{10}B в биоматериалах для целей нейтрон-захватной терапии / В.Н. Беляев, К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенголец, А.А. Портнов, В.М. Минаев, О.В. Зайцев // Инженерная физика.- М.: 2007.- №2.- С. 141-144.
7. Разработка технологии нейтрон-захватной терапии злокачественных опухолей и проведение предклинических исследований на ядерном реакторе ИРТ МИФИ / К.Н. Зайцев, В.К. Сахаров, В.С. Трошин, В.И. Квасов, В.А. Савкин, О.В. Мищерина, А.А. Липенголец, А.А. Портнов, В.Ф. Хохлов, В.Н. Кулаков, И.Н. Шейно, В.Н. Митин, Н.Г. Козловская. // Инженерная физика.- М.: 2007.- №2- С. 122-140.
8. Prompt Gamma Neutron Activation Analysis of ^{10}B and Gd in Biological Samples at the MEFPhI Reactor / V.F. Khokhlov, K.N. Zaitsev, V.N. Beliaev, V.N. Kulakov, V.I. Kvasov, A.A. Lipengolts, A.A. Portnov // Proceedings of 13th International Congress on Neutron Capture Therapy “A new option against cancer” (November 2-7, 2008, Florence, Italy).- ENEA.- 2008.- Pp. 415-417.
9. Scheme of Screening Studies of New Compounds / V.N. Kulakov, A.A. Lipengolts, V.F. Khokhlov, I.N. Sheino, T.A. Nasonova, A.A. Portnov, K.N. Zaitsev, V.I. Kvasov, V.I. Bregadze, I.B. Sivayev // Proceedings of 13th International Congress on Neutron Capture Therapy “A new option against

- cancer” (November 2-7, 2008, Florence, Italy).- ENEA.- 2008.- Pp. 202-205.
10. Изучение периода полувыведения препаратов на основе гадолиния и висмута из тканей мышей / П.В. Ижевский, В.Н. Кулаков, А.А. Липенголец, И.И. Слободяник, Ю.А. Федотов // Материалы III научно-практической конференции врачей-онкологов Федерального медико-биологического агентства «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии в системе ФМБА России» (30-31 октября, 2008 г., Москва).- С.112.
 11. Определение ^{10}B , Gd и Bi в мишени для оценки дополнительного энерговыделения в дозсаплиментарных методах лучевой терапии / А.А. Липенголец, В.Ф. Хохлов, В.Н. Кулаков, И.Н. Шейно, К.Н. Зайцев, Ю.А. Федотов // Материалы III научно-практической конференции врачей-онкологов Федерального медико-биологического агентства «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии в системе ФМБА России» (30-31 октября, 2008 г., Москва).- С. 121.
 12. Модернизированная экспериментальная установка для определения содержания элементов по мгновенному гамма-излучению на реакторе МИФИ / В.Н. Беляев, К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенголец, А.А. Портнов, О.В. Зайцев // Научная сессия МИФИ -2008. Сборник научных трудов. М.: МИФИ.- Т.3.- с.24-25.

13. Фармакокинетическая оценка перспективности аминокислоты на основе бис(дикарболида) кобальта — потенциального препарата для нейтрон-захватной терапии / К.Н. Зайцев, В.И. Квасов, А.А. Липенгольц, А.А. Портнов, В.И. Брегадзе, В.Н. Кулаков, В.Ф. Хохлов, И.Н. Шейно, Т.А. Насонова // Научная сессия МИФИ -2008. Сборник научных трудов. М.: МИФИ.- Т.3.- С.34-36.
14. Prompt gamma neutron activation analysis of ^{10}B and Gd in biological samples at the MEPHl reactor / V.F. Khokhlov, K.N. Zaitsev, V.N. Beliayev, V.N. Kulakov, A.A. Lipengolts, A.A. Portnov // Applied Radiation and Isotopes.-2009.- Vol. 67.- Issue 7-8S.- S251–S253.
15. Фармакокинетическая оценка препаратов для бинарной лучевой терапии в рамках скринингового исследования / В.Ф. Хохлов, П.В. Ижевский, В.Н. Кулаков, А.А. Липенгольц, И.И. Слободяник, Ю.А. Федотов // Российский биотерапевтический журнал.-2009.- №1.- том 8.- С. 25.
16. Определение дозсаплиментарных препаратов в биологических тканях / А.А. Липенгольц, Ю.А. Федотов, К.Н. Зайцев, А.С. Серебряков, В.Н. Кулаков, В.Ф. Хохлов // Медицинская визуализация. – 2010.- Специальный выпуск. – С. 262-263.