

Медико-биологические исследования по нейтрон-захватной терапии на атомном реакторе ИЯФ АН РУз

OPPORTUNITIES OF NEUTRON CAPTURE THERAPY IN UZBEKISTAN

Цитирование: Navruzov S.N., Khodjaeva N.Kh., Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Kim A.A., Juraeva G.T. OPPORTUNITIES OF NEUTRON CAPTURE THERAPY IN UZBEKISTAN. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:10-23

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-10-23

НАВРУЗОВ С.Н., ХОДЖАЕВА Н.Х., КУЛАБДУЛЛАЕВ Г.А., АБДУЛЛАЕВА Г.А., КИМ А.А., ДЖУРАЕВА Г.Т.

В работе представлены устройство и характеристики эпителиального нейтронного канала, созданного на атомном реакторе ВВР-СМ ИЯФ АН РУз для медико-биологических исследований. Обсуждаются проводимые медико-биологические исследования по нейтрон-захватной терапии. В этой статье представлены результаты научных исследований по разработке GdNCT в Узбекистане. Был получен пучок эпителиальных нейтронов с характеристиками, удовлетворяющими всем требованиям МАГАТЭ. А также, была вычислена керма нейтрона для биологических тканей $K_{bntn} = 1,35 \cdot 10^{-4}$ Гр/с и 1 мкг природного гадолиния в 1 г биологической ткани $KGdn = 3,1 \cdot 10^{-7}$ Гр/с для этого пучка. Известный фармакологический препарат Магневист (Magnevist) выбран в качестве средства доставки гадолиния. Для расчета поглощенной дозы, фармакокинетика Магневист была изучена после внутриопухолевой инъекции у мышей и внутримышечного введения у крыс. Были представлены результаты исследований влияния эпителиальных нейтронов пучка на связывающей способности транспортных белков крови человека, на опухолевых клетках C-180 у мышей и на хирургических материалах человеческого аденокарциномы желудка. Подведен итог планируемых научных исследований с применением этого пучка в Узбекистане.

Ключевые слова: нейтрон-захватная терапия, лучевая терапия, эпителиальные потоки нейтронов, атомный реактор, гадолиний, Магневист

Контактная информация:

Наврузов Саримбек Наврузович – профессор, Директор Республиканского Онкологического Научного Центра МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Ходжаева Нозима Хайруллаевна – старший научный сотрудник Республиканского Онкологического Научного Центра МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Кулабдуллаев Гайратулла Асатович – заведующий лабораторией ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

S. N. NAVRUZOV, N. KH. KHODJAEVA, G. A. KULABDULLAEV, G. A. ABDULLAEVA, A. A. KIM, G. T. JURAEVA

In article are presented the devices and characteristics of channel of epithermal neutrons created on nuclear reactor WWR-SM INP AS of RUz for medical and biologic researches. Realized medical and biologic researches on neutron capture therapy are discussed. Developed for treatment of radio resistant malignant tumors the Gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) is based on the nuclear capture and reactions that occur when ^{155}Gd and ^{157}Gd , which are non-radioactive constituents of natural elemental gadolinium, are irradiated by thermal neutrons with low energy 0.025 eV. In this article, results of scientific researches on development GdNCT in Uzbekistan are presented. The beam of epithermal neutrons with characteristics satisfying the all requirements of IAEA was received. Neutron kerma for biological tissues $K_{bntn} = 1,35 \cdot 10^{-4}$ Gr/s and for 1 mg natural gadolinium in 1 g of biological tissues $KGdn = 3,1 \cdot 10^{-7}$ Gr/s for this beam was calculated. As gadolinium delivery agent the well-known pharmacological preparation Magnevist was chosen. For absorbed dose calculation, the Magnevist pharmacokinetics was studied after intratumoral injection in mice and intramuscular injection in rats. Results of researches of influence epithermal neutrons beam on binding ability of transport proteins of human blood, on tumor cells C-180 at mice and on surgical material of human stomach adenocarcinoma are

Абдуллаева Гаянэ Артоевна –старший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Ким Андрей Алексеевич –старший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Джураева Гулнора Талиповна –младший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.bahodirova@bk.ru

presented. Planned scientific researches with application of this beam in Uzbekistan are summarized.

Contacts: N. Kh. Khodjaeva, S. N. Navruzov – National Cancer Center of Uzbekistan, Ministry of Health of Uzbekistan, Farobiy street 383, 100174 Tashkent – Uzbekistan, e-mail: dr.bahodirova@bk.ru

G.A. Kulabdullaev, A.A.KIM, G.A.Abdullaeva, G.T. JURAEVA – Institute of Nuclear Physics, Uzbekistan Academy of Science, Ulugbek, 100214 Tashkent – Uzbekistan

Key words: neutron capture therapy, radiation therapy, epithermal neutron fluxes, nuclear reactor, gadolinium, magnevis

1. Введение

Разработка эффективных технологий лечения раковых заболеваний, с использованием плотно ионизирующих излучений является актуальной задачей и имеет огромное значение для практической медицины. Основная задача лучевой терапии — это поражение ионизирующим излучением опухолевых тканей без повреждения здоровых тканей, попадающих в зону терапевтического воздействия облучения [1, 2]. Одним из направлений в решении проблемы избирательного поражения злокачественных опухолей является развитие метода нейтрон-захватной терапии (НЗТ). НЗТ является бинарной технологией, использующей препараты, содержащие нуклиды (^{10}B или ^{157}Gd) с большим сечением захвата, которые, поглощая нейтроны, образуют вторичное излучение, используемое для уничтожения опухолевых клеток. В отличие от традиционной лучевой терапии, наведение на цель выполняется, прежде всего, избирательной концентрацией препаратов в опухоли, а не нацеливанием пучка. Сегодня методика НЗТ интенсивно развивается во многих странах мира (США, Евросоюз, Япония, Россия, Аргентина, Индонезия и др.). В Узбекистане исследования по программе развития НЗТ были начаты в 2006 году в лаборатории ядерных проблем Института Ядерной Физики АН РУз.

Развитие методики НЗТ требует подходящего по энергетическому составу и интенсивности пучка нейтронов, а именно необходимо обеспечить поток нейтронов в энергетическом диапазоне от 1,0 эВ до 10 кэВ с интенсивностью ($10^8 \div 10^9$) нейтрон/см²·с [2]. Исследовательские атомные реакторы вполне могут быть использованы для этих целей. Нейтроны, генерируемые в атомном реакторе, обладают рядом преимуществ по сравнению с другими источниками нейтронов: широкий энергетический спектр, высокая относительная биологическая эффективность (ОБЭ), высокая мощность дозы. Проникающая способность наиболее эффективных в плане ОБЭ реакторных нейтронов достаточна для лечения многих расположенных на глубине 5–6 см опухолей. Использование специально разработанного оборудования (фильтры, коллиматоры и др.) позволяет создать в зоне опухоли дополнительный флюенс эпитепловых нейтронов. Проведённая модернизация одного из горизонтальных каналов исследовательского атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз позволила из энергетического спектра реакторных нейтронов выделить поток эпитепловых нейтронов с характеристиками приемлемыми для развития метода НЗТ [3]. На выходе нейтронного канала создано специальное помещение-бокс для облучений, оборудованное биологической защитой. Всё это позво-

ляет говорить о возможности создания первой в Узбекистане исследовательской базы для развития в стране НЗТ.

2. Помещение-бокс для облучений

Для исследовательских целей и внедрения метода НЗТ злокачественных опухолей в клиническую практику требуется создание канала, оборудованного дополнительно специализированным помещением-боксом, позволяющим проведение облучений нейтронами за пределами активной зоны атомного реактора [4–6]. Для этого была выделена достаточная площадь главного зала атомного реактора, примыкающая к 9-горизонтальному каналу (ГК). Помещение-бокс, имеющее внешние размеры 562x271x244 см³, оборудовано системой биологической защиты, выполненной из свинцовых кирпичей и парафина, толщина которого подобрана оптимально для подавления фона. Фон здесь обусловлен преимущественно фотонами (>2 МэВ) из реакции ${}^1\text{H} (n, \gamma) {}^2\text{D}$, возникающими при прохождении нейтронов через слой защиты из парафина. Расчеты показали, что оптимальная толщина слоя парафина, достаточная для подавления фона высокоэнергичных фотонов, равна 45 см. При этом радиационная защита вне помещения-бокса соответствует нормам радиационной безопасности для персонала. Другими словами, в любой точке на внешнем периметре помещения-бокса (при открытом шибере в канале) суммарная доза излучений не превышает допустимую дозу для физического зала атомного реактора и, соответственно, внутри бокса при закрытом шибере канала. Это подтверждается измерениями мощности дозы γ -квантов по периметру помещения-бокса, которые изменяются в диапазоне 4,2–22 мкЗв/ч, а мощность дозы нейтронов 11 мкЗв/ч. Внутренний размер бокса (343x206x218 см) соответствует условиям беспрепятственной работы в нем персонала по установке облучаемого объекта и расположения систем жизнеобеспечения и телеметрии. Вид облучательного бокса представлен на рисунке 1.

3. Источник нейтронов для Gd-НЗТ

Для нейтрон-захватной терапии онкологических заболеваний необходимы пучки нейтронов специального качества. Требования к таким пучкам сформулированы медицинскими физиками и одобрены соответствующими медицинскими методами передачи, излечивающей методы [7]. Для решения медицинских проблем часто используются модернизированные исследовательские реакторы, которые могут давать пучки нейтронов с необходимыми характеристиками. Нейтроны, произведенные ядерными реакторами, имеют множество преимуществ по сравнению с другими источниками нейтронов: широкий спектр энергии, высокая относительная биологическая эффективность (РБЭ), высокая мощность дозы.

Проникающая способность наиболее эффективна в отношении РБЭ нейтронов реактора достаточна для лечения многих опухолей, расположенных на глубине 5–6 см.

Главные требования для физических характеристик медицинских нейтронных пучков следующие: высокая интенсивность потока эпитепловых нейтронов (1 эВ–10 кэВ) нейтроны ($\sim 10^8$ – 10^{10} нейтронов см⁻² с⁻¹ [7]); небольшой вклад компонента быстрых нейтронов (приемлемое отношение потоков быстрых-к-эпитепловым нейтронам $\Phi_f / \Phi_{ep} \approx 1:50$ [7]);



Рис. 1. Внутренний вид помещения

Таблица 1. Сравнение характеристик пучка эпитепловых нейтронов горизонтального канала ядерного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз с требованиями МАГАТЭ

	$\Phi_{ep}, n/cm^2s$	$D_{\gamma}/\Phi_{ep}, Gy\ sm^2$	$D_{\beta}/\Phi_{ep}, Gy\ sm^2$	Φ_{γ}/Φ_{ep}	J/Φ_{ep}
IAEA	$> 10^8-10^9$	$< 2 \times 10^{-13}$	$< 2 \times 10^{-13}$	$< 0,05$	$> 0,7$
INP UzAS	$6,54 \times 10^8$	$2,6 \times 10^{-13}$	$0,12 \times 10^{-13}$	0,008	0,77

Где Φ_{ep} – плотность потока эпитепловых нейтронов, Φ_{γ} – плотность потока быстрых нейтронов, D_{β} и D_{γ} – мощность дозы быстрых нейтронов и γ -квантов, J/Φ_{ep} – отношение потока направленных нейтронов к общему нейтронному потоку.

низкая доза γ -излучения (должны быть меньше чем 2×10^{-13} Гр $cm^2/neutron$ для пациента [7]); отношение потоков быстрых-к-эпитепловым нейтронам должно быть ~ 0.05 [7]; и отношение направленного нейтронного потока к общему нейтронному потоку должно соответствовать соотношению $J/\Phi > 0.7$ [7].

Есть два главных метода для получения медицинского нейтронного пучка: смещение и фильтрация спектра реакторных нейтронов. Если для нейтрон-захватной терапии имеются только горизонтальные каналы реактора, то предпочтительнее метод фильтрации для получения нужного пучка нейтронов. Метод фильтрации означает пропускание нейтронов с необходимым спектром энергии и удаление нейтронов с другими параметрами. Физические процессы, возникающие во время пропускания нейтронного пучка через канал, моделировались с использованием программы MCNP-4C [8]. На основании измерений активности образца, мы вычислили плотность потока тепловых нейтронов $\Phi_{ep} = 1.56 \times 10^{13}$ нейтронов $cm^{-2} s^{-1}$ и плотность потока быстрых нейтронов $\Phi_{\beta} = 9.46 \times 10^{11}$ нейтронов $cm^{-2} s^{-1}$ на входе (около активной зоны) девятого горизонтального канала реактора. Экспериментально полученные данные были использованы для того, чтобы описать спектр энергии $\Phi(E)$ реакторных нейтронов распределением Максвелла в тепловой области, $1/E$ распределением в супертермальной области, и спектр деления при более высоких энергиях. Мы вычислили физические и технические характеристики фильтров, предназначенных для формирования нейтронного пучка заданной интенсивности и спектра источника эпитепловых нейтронов для нейтрон-захватной терапии. Результаты вычисления близки к ха-

рактеристикам пучков эпитепловых нейтронов, используемых для НЗТ на других исследовательских реакторах [9].

Выполненная нами модернизация девятого горизонтального канала исследовательского ядерного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз позволила получить пучок эпитепловых нейтронов (0,5 эВ-10 кэВ) с характеристиками, пригодными для разработки метода Gd-НЗТ [10], как показано выше в таблице 1.

Плотность пучка эпитепловых нейтронов была определена методом активации фольги. Как показано в таблице, характеристики нашего пучка эпитепловых нейтронов соответствуют требованиям МАГАТЭ. Наш пучок эпитепловых нейтронов может использоваться для медицинских и биологических исследований по Gd-НЗТ.

4. Гадолиний нейтрон-захватная терапия

Гадолиний нейтрон-захватная терапия (GdNCT) основана на ядерном захвате и реакциях, которые происходят, когда ^{155}Gd и ^{157}Gd , который является нерадиоактивным нуклидом природного гадолиния, облучаются тепловыми нейтронами с низкой энергией 0,025 эВ. Это приводит к высвобождению большого количества энергии γ -излучения, внутренних конверсионных электронов, рентгеновского излучения и Оже-электронов, как показано ниже.

Использование GdНЗТ для лечения онкологических заболеваний привлекает все больше внимания из-за эффективного летального эффекта Оже-электронов, которые продемонстрировали более высокую летальность клеток, чем альфа-частицы [11]. Природный Gd

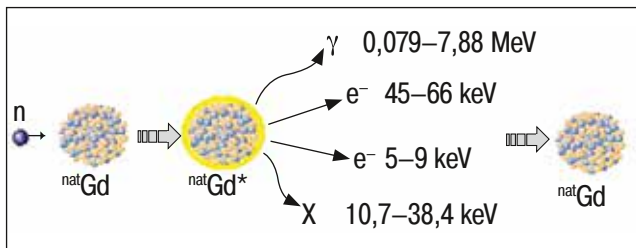


Рис. 2. Реакция захвата нейтронов гадолинием

состоит из 7 стабильных нуклидов, включая ^{152}Gd (0,205%), ^{154}Gd (2,23%), ^{155}Gd (15,10%), ^{156}Gd (20,60%), ^{157}Gd (15,70%), ^{158}Gd (24,50%) и ^{160}Gd (21,60%). Среди них ^{155}Gd и ^{157}Gd обладают отличными нейтрон-захватными свойствами с сечениями захвата тепловых нейтронов 60 800 и 255 000 барн, соответственно, которые примерно в 15,84 и 66,4 раз больше чем сечение захвата ^{10}B . Сечения ядерных реакций для других изотопов небольшие и ими можно пренебречь при вычислениях дозы. Поэтому мы считаем, что ^{155}Gd и ^{157}Gd вносят основной вклад в суммарную дозу (20%- ^{155}Gd и 80%- ^{157}Gd) [12].

Впервые о пригодности гадолиния для НЗТ было заявлено Locher в 1936 [13]. После этого он долгое время не использовался для НЗТ. Все исследования по НЗТ проводились с использованием основного нуклида для НЗТ ^{10}B [14–26]. Но для лечения некоторых радиорезистентных форм рака необходим элемент с большим сечением захвата нейтронов и способный больше аккумулироваться в опухоли. Препарат с подобными свойствами Gd-DTPA был предложен как контрастное вещество для ядерной магнитной диагностики резонанса в 1984 [27]. С этого времени возобновился интерес к гадолинию как к изотопу, пригодному для НЗТ.

В первых работах по применению Gd рассчитывалось только распределение дозы от гамма-излучения реакции Gd (n, γ) [28–31]. Однако Мартин и др. [32, 33] и Laster и др. [34] показали, что в экспериментах с клетками эффект от реакции Gd (n, γ) выше, чем полученный только от гамма-излучения. В работах [32, 33] это объяснялось воздействием Оже-электронов. В работе [34] этот эффект объяснялся взаимодействием электронов внутренней конверсии и Оже-электронов гадо-

линия. В настоящее время это явление еще не имеет точного объяснения. Для этой цели требуется оценка и определение доз от всех видов излучений, появляющихся во время ядерных реакций в гадолинии. В имеющейся литературе наблюдаются значительные различия в расчетах [35–39].

Несмотря на это этот эффект применяется для лечения некоторых радиорезистентных форм опухолей. В данной работе мы кратко суммируем современные разработки по источнику нейтронов, по гадолиний содержащим фармакологическим препаратам, и исследованиям на биологических объектах и с химическими дозиметрами в Узбекистане.

5. Определение спектрального состава эпитеплового нейтронного пучка

Известно, что НЗТ включает в себя взаимодействие двух составляющих, каждая из которых в отдельности не оказывает влияния на клетки. Это тепловые и/или эпитепловые нейтроны и бор или гадолиний содержащие соединения. При прохождении тепловых нейтронов через биологическую ткань (кожа, кровь, опухоль, мышца и др.), в состав которой был введен, например, ^{10}B , проходят три реакции захвата тепловых нейтронов: ^1H (n, γ) ^2H ; ^{14}N (n, p) ^{14}C ; ^{10}B (n, α) ^7Li . Первые две реакции с водородом и азотом протекают и в нормальных, и в злокачественных клетках и вносят дополнительную дозу облучения при терапии. При этом все ткани получают примерно одинаковую дозовую нагрузку. Для того чтобы на этом фоне вклад нейтронного захвата ^{10}B был определяющим, т.е. концентрация бора в опухоли была достаточной для формирования эффективной поглощенной дозы, необходимо иметь концентрацию бора в опухоли в диапазоне 20–40 мкг ^{10}B /г ткани или 10^9 атомов бора на каждую клетку при плотности потока нейтронов $\sim 10^9$ н/см 2 ·с. При этом 75–80% дозы будут обусловлены реакцией деления ^{10}B [6]. Так как поглощенная доза прямо зависит от концентрации ^{10}B в ткани и плотности потока эпитепловых нейтронов, то резкое уменьшение одного из этих параметров приведет к неэффективности данной терапии.

Важным фактором также является достижение требуемой плотности потока эпитепловых нейтронов при минимизации быстрой нейтронной компоненты. Поскольку быстрые нейтроны наряду с процессами упругого рассеяния на элементах ткани, так же вызывают побочные биологические эффекты, за счёт реакции глубокого отщепления с выбиванием из ядер С, N, О протонов с большим значением линейной передачи энергии. Таким образом, для прогнозирования поглощенной дозы от нейтронов в облучаемых опухолях требуется детальное знание спектральных характеристик пучка нейтронов.

Проблемы измерения нейтронного излучения экспериментальными методами связаны с тем, что чувствительность практически всех нейтронных дозиметров сложным образом зависит от энергии нейтронов. Поэтому этапу собственно дозиметрии должен предшествовать этап измерения спектра нейтронов.

Поток и энергетический спектр эпитеплового нейтронного пучка на выходе 9 ГК реактора ВВР-СМ вначале рассчитывался теоретически методом Монте-Карло с помощью программы MCNP-4C [8] и затем определялся экспериментально. Здесь применялась методика активации тонких фольг. Образование радиоактивных изотопов в результате взаимодействия нейтронов с материалом фольги (образца) является физическим принципом этого метода. Использование этого метода позволило охватить весь диапазон реакторного спектра. Многие ядра имеют резонансный характер захвата нейтронов и, исходя из зависимости сечения такого ядра от энергии нейтронов, нетрудно прийти к выводу о том, что активность фольги (образца) связана, в основном, с поглощением нейтронов в области основного резонанса [40]. Плотность нейтронного потока рассчитывалась по измеренному значению активности используемых образцов, при этом измерения активности образцов осуществлялись с помощью германиевого детектора со спектрометрической системой GENIE 2000 фирмы CANBERRA. Экспериментальные данные по измерениям плотности нейтронного потока приведены в таблице 2.

В работе [9] приводятся экспериментальные данные спектров эпитепловых нейтрон-

Таблица 2. Экспериментальные данные измерений плотности нейтронного потока

Образец	E_n — энергия индикации	Φ , н/см ² ·с
¹¹⁰ Cd	<0,1 эВ	5,29×10 ⁶
¹¹⁵ In	1,456 эВ	6,4×10 ⁶
¹²¹ Sb	8,0 эВ	1,2×10 ⁷
¹⁸⁶ W	18,4 эВ	9,15×10 ⁶
⁵⁹ Co	132 эВ	6,08×10 ⁶
⁵⁵ Mn	337 эВ	5,43×10 ⁶
⁶³ Cu	577 эВ	5,5×10 ⁶
²³ Na	2950 эВ	7,54×10 ⁶
⁵⁸ Ni	0,4 МэВ	3,9×10 ⁵
²⁴ Mg	4,9 МэВ	3,96×10 ⁵

ных пучков, разработанных для технологии НЗТ на реакторах: FiR 1 (Финский исследовательский реактор, Espoo), VMRR (Брукхевенский медицинский исследовательский реактор), HFR (Высокопоточный реактор, Петтен, Нидерланды), KURRI (Исследовательский реактор университета г. Киото, Япония), MITR (Технологический реактор Массачусетского института, США), RA-6 (Исследовательский реактор, Bariloche, Аргентина), WSU (Исследовательский реактор университета шт. Вашингтон, США), JRR-4 (Исследовательский реактор Японского Научного Института Атомной Энергии). Данные этих измерений получены также методом активации тонких фольг, как и нами для мониторинга нейтронного пучка. Поэтому данные наших измерений спектрального состава эпитеплового нейтронного пучка и данные этих исследовательских реакторов в сравнении приведены на рисунке 3. Как видно из рисунка, преимуществом эпитеплового нейтронного пучка атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз можно считать сравнительно более низкую компоненту быстрых нейтронов, которые создают побочные биологические эффекты при облучении.

6. Гадолиний содержащие препараты

В идеале гадолиний содержащие препараты, используемые для Gd-НЗТ, должны иметь

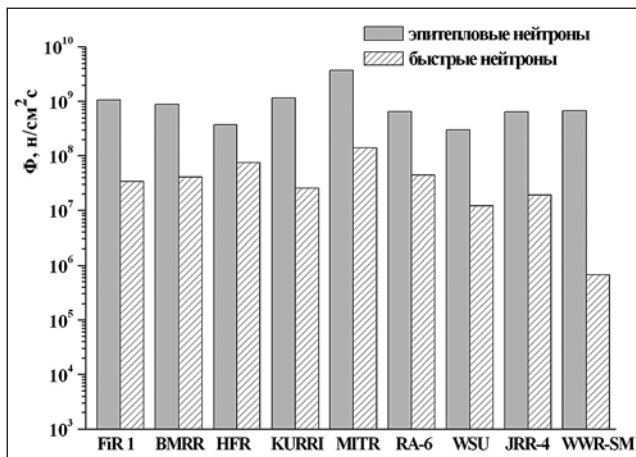


Рис. 3. Сравнение измерений спектра эпителиальных нейтронных пучков для НЗТ на исследовательских реакторах

высокую специфичность к раковым клеткам при низкой концентрации в окружающих нормальных тканях и крови.

Поскольку желательна ограничить облучение только опухолевыми клетками, была бы предпочтительна внутриклеточная и оптимально внутриядерная локализация гадолиния. Изначально гадолиний содержащие препараты не были специально разработаны для использования в НЗТ, а скорее были отобраны из имеющихся готовых препаратов с известными фармакологическими характеристиками и наименьшей токсичностью [27]. Одним из первых используемых в Gd-НЗТ препаратов был Gd-DTPA (Магневист), предложенный как контрастный препарат для ЯМР диагностики.

Теоретически Gd-НЗТ является идеальным методом для терапии рака из-за его безопасности. ¹⁵⁷Gd главный нуклид, используемый как агент НЗТ, имеет не очень большую токсичность, а нейтронный пучок, идеально примененный в самой НЗТ, имеет очень низкую энергию (между 1 эВ и 10 КэВ), которая не вредна для тканей. Что еще более важно цитостатическое излучение появляется только, когда препараты с Gd взаимодействуют с нейтронным пучком в нужных участках. На практике, для успешной Gd-НЗТ помимо качества нейтронного пучка и других параметров, необходимых для соответствующего излучения пучка в нужных участках, требуется достаточная концентрация Gd в участках опухоли до начала и во

время облучения нейтронным излучением. Это и является одним из критических факторов, который довольно трудно достичь.

Было предложено, что оптимальная концентрация ¹⁵⁷Gd в опухолях, достаточная для захвата нейтронного пучка, чтобы испустить достаточное количество цитостатических фотонов, находится в диапазоне между 50 и 200 мкг на г влажной опухоли [41]. Использование Gd-связывающих хелатных соединений, таких как Gd-DTPA, вместо свободного Gd показало более высокий профиль безопасности [42]. Однако применение Gd-DTPA в Gd-НЗТ ограничено, потому что он быстро диффундирует из опухолей из-за его сильно гидрофильных свойств [43]. Было сделано много попыток соответствовать требованиям доставки и удерживания достаточного количества Gd в участках опухоли, таких как прямые внутриопухолевые инъекции комплекса гадопентеновая кислота/хитозан и Gd-содержащих эмульсий и микросфер [44–46]; артериальное введение Gd-микрокапсул [43]; или системная инъекция Gd, нацеленная на опухоль [47].

Гадолиний содержащий препарат Магневист широко применяется в НЗТ, несмотря на новые разработанные фармакологические препараты [48]. Преимущество использования Magnevist состоит в том, что он является известным фармакологическим препаратом, зарегистрированным и утвержденным для лечения в клинической медицине во многих странах. Это позволяет использовать Магневист без дополнительного разрешения регулирующих организаций. Этот препарат использовался в экспериментах НЗТ на животных в недавние годы [49–50]. Такие исследования продолжались с другим гадолиний содержащим препаратом — Дипентастом [51–52].

Несмотря на появление новых специализированных препаратов для Gd-НЗТ, серьезным аргументом для использования является то, что Магневист не является так называемым «орфанным» препаратом, поскольку он широко применяется в клинической томографии. А это, в свою очередь, сильно снижает расходы на препараты для НЗТ.

Исходя из вышеперечисленных причин, Магневист был выбран как гадолиний содержащий препарат для дальнейших исследований Gd-НЗТ в Узбекистане.

7. Исследования на биологических объектах

В последние несколько лет в Институте ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан были начаты медико-биологические исследования по НЗТ на канале медицинского назначения реактора ВВР-СМ. Был проведен ряд следующих исследований на различных биологических объектах.

7.1 Исследование воздействия бор нейтрон-захватной реакции на транспортные белки крови человека.

Для проверки характеристик эпитеплового нейтронного пучка были проведены эксперименты с бором. Было исследовано влияние облучения эпитепловыми нейтронами на связывающую способность белков сыворотки крови человека в присутствии боратного буфера. В качестве источника бора использовали боратный буфер с рН 7,4. Для оценки воздействия нейтронного облучения на белки сыворотки крови нами была выбрана 50 мМ концентрация боратного буфера (с содержанием ^{10}B 106,49 мкг/мл ^{10}B — что в 3,55 раз выше терапевтической дозы (по литературным данным эффективная концентрация ^{10}B в облучаемой опухоли составляет примерно 30 мкг/г). Применение боратного буфера в качестве источника бора в облучаемом образце не влияет на связывание фармакологических препаратов с белками сыворотки крови. Это в свою очередь позволяет изменять концентрацию бора в исследуемом образце в большом диапазоне.

Также как и в случае с фоновым облучением (без бора) нами было обнаружено, что облучение эпитепловым нейтронным пучком сыворотки крови человека в 50 мМ боратном буфере (с концентрацией ^{10}B 106,49 мкг/мл) меняет характеристики связывания меченых тритием фармакологических препаратов с транспортными белками сыворотки в различной степени. При этом наблюдается как уменьшение связывания, так и увеличение связывания, что свидетельствует о функциональной активности связывающих сайтов молекулы альбумина. Процент изменений связывания вполне сопоставим с изменениями при облучении в отсутствие бора. При

этом также не наблюдается полной денатурации лиганд-связывающих сайтов альбумина. Полученные данные вполне согласуются с литературными данными, показывающими, что для полной денатурации белков необходимы более мощные дозы нейтронного облучения [53].

Исходя из этого можно достаточно уверенно предположить, что терапевтическое облучение пучком эпитепловых нейтронов в целом не оказывает разрушающего воздействия на связывающую способность транспортных белков сыворотки крови человека как в присутствии ^{10}B , так и в его отсутствии [54].

Из-за сложности производства препаратов с ^{10}B в Узбекистане пока это направление НЗТ не развивается. Поэтому все последующие исследования проводили с использованием гадолиний содержащего препарата Магневист.

7.2 Исследование фармакокинетики гадолиний содержащего хелатного препарата «Магневист» при внутриопухолевом и внутримышечном введении на мышах и крысах.

Дозиметрия Gd-НЗТ требует точного количественного определения содержания гадолиния в облучаемом объекте. Для этого нами был разработан быстрый и удобный метод радиографической визуализации содержания гадолиний содержащего препарата (магневиста). С помощью этого метода была исследована фармакокинетика магневиста после внутриопухолевой инъекции на мышах и внутримышечной инъекции в крысах. Для эксперимента использовали белых мышей с привитой опухолью саркомы С180. Штамм саркомы С180 инокулировали в бедро правой задней лапы. Для исследования фармакокинетики магневиста после внутримышечной инъекции использовались здоровые белые крысы.

Рентгеноскопию крыс и мышей проводили на рентгеновской установке «Siemens» Sirescop. Рентгенограммы мышей записывали перед инъекцией (контроль) и на 1, 2, 5 и 5 минут после инъекции и далее каждые 5 минут до 65 минут включительно. Рентгенограммы обрабатывали на программном обеспечении Image J2x2.1.4.7ud2 (Wayne Rasband, Национальный Институт Здоровья, США). Для определения фармакокинетики

магневиста были использованы рентгеноконтрастные свойства гадолиний содержащих препаратов.

На основании полученных данных была установлена зависимость уменьшения концентрации Магневиста в опухоли от введенной дозы препарата, при которой оптимальная концентрация препарата (80%) сохраняется в течение 15–25 минут в зависимости от введенной дозы. Затем Магневист достаточно быстро элиминируется из опухоли. На рентгенограммах было обнаружено, что на 25 минуте появляется затемнение почек. Это указывает на то, что значительное количество гадолиния накапливается в почках. При планировании курсов облучения необходимо учитывать начало интенсивного накопления Магневиста в почках у мышей на 25-ой минуте.

Была исследована фармакокинетика Магневиста после внутримышечной инъекции Магневиста, которая может быть использована для доставки препарата к костным опухолям. После инъекции на рентгенограмме появлялось затемнение, вызванное Магневистом. Затем наблюдалось достаточно быстро уменьшение затемнения, что указывает на активное выведение Магневиста из места инъекции. Через 40 минут затемнение Магневиста не наблюдалось. Таким образом, после внутримышечной инъекции Магневиста оптимальная концентрация препарата (до 80%) сохраняется в течение 10 мин. Полученные данные позволили сделать полуколичественную оценку количества гадолиния в местах инъекции. Значения количества гадолиния в облучаемой зоне в зависимости от времени были использованы для точного определения поглощенной дозы.

7.3 Исследование воздействия гадолиний нейтрон-захватной реакции на саркому C-180 в экспериментах *in vivo* на мышцах с привитыми опухолями.

Эксперименты на мышцах с привитой саркомой C-180.

Для эксперимента были использованы самцы белых мышей в возрасте 4 месяца, весом 17–25 гр. Мышам была привита саркома штамма C180 на правой задней ноге. Облучение проводили на созревших опухолях размером от 0,3x0,3 см до 2,0x1,5 см. Препарат Магневист

вводили инъекцией прямо в центр опухоли непосредственно перед облучением. Облучение проводили пучком эпитепловых нейтронов с различными поглощенными дозами — 3, 4 и 5 Гр. Процедура инъекции Магневиста и облучения не влияла на активность животных. Через сутки животные были умерщвлены и были взяты образцы тканей для дальнейшего гистологического анализа.

В целом в ложе опухоли была обнаружена лимфоидно-гистоцитарная инфильтрация. У некоторых мышей наблюдался умеренный отек мышц и фиброз (рисунок 4).

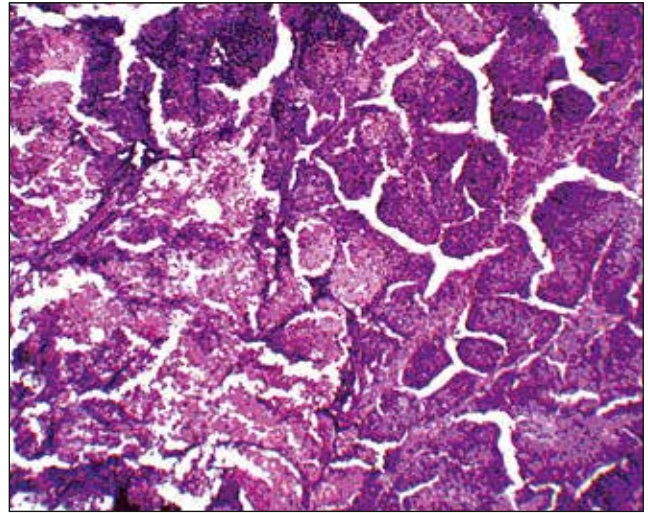
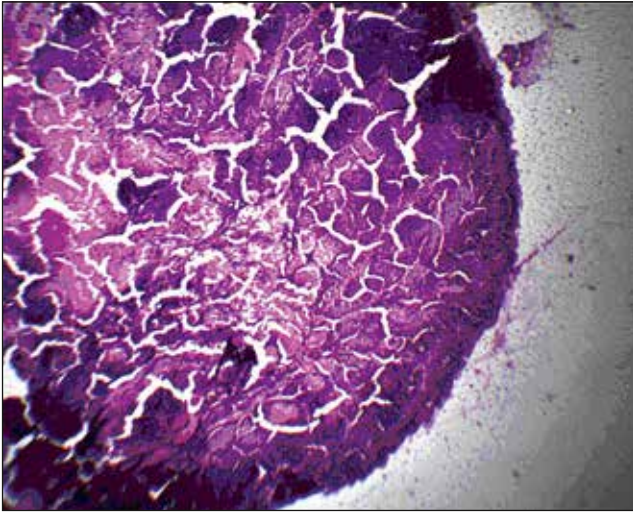
В группе мышей, получивших дозу 3 Грея, в опухолях обнаруживаются участки некроза – патоморфоз в виде островков. Вокруг опухоли встречается лимфоцитарная инфильтрация. В опухолях, которые были облучены в дозе 4 и 5 Грей, обнаруживается II, III степень патоморфоза (рисунок 4).

В настоящее время продолжают исследования на животных *in vivo* для определения оптимальных режимов облучения опухолей.

7.4 Исследование воздействия гадолиний нейтрон-захватной реакции на опухолевую ткань человека в экспериментах *in situ* с операционным материалом.

Были начаты эксперименты по облучению опухолевого материала человека, удаленного во время плановых хирургических операций. Операционный материал аденокарциномы желудка получали из РОНЦ РУз, сразу после операционного удаления ткань помещали в стерильный физиологический раствор и транспортировали в охлажденном виде в ИЯФ АН РУз. Для облучения использовали кусочки ткани объемом 1 см³. Одна часть образцов (контроль) была перенесена в свежий стерильный физиологический раствор. К другой части образцов добавляли по 1 мл Магневиста (конечная концентрация Магневиста 50%) и помещали в установку для облучения пучком эпитепловых нейтронов с поглощенной дозой 7,5 Грей. После облучения облученные и контрольные образцы фиксировали в 10% растворе формалина. Время от момента вырезания ткани во время операции и до фиксации ткани в формалине составляло примерно 4 часа. Гистологический анализ зафиксированных образцов тканей проводили в Республиканском

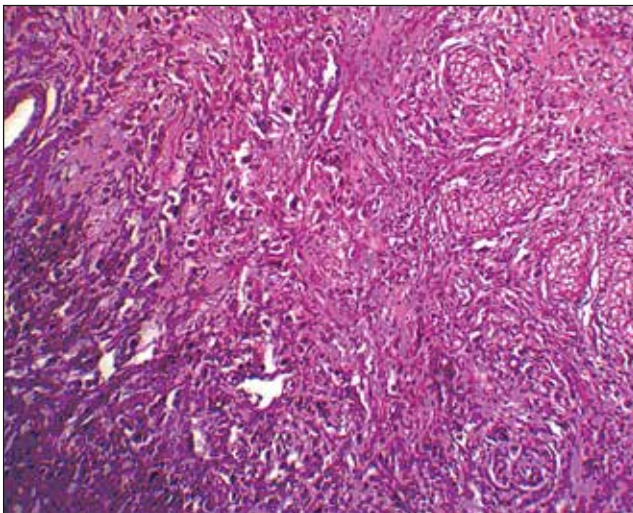
Рис. 4. Вид ложа опухоли – поперечно-полосатая мышечная ткань с умеренным межмышечным отеком, воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилин-эозином



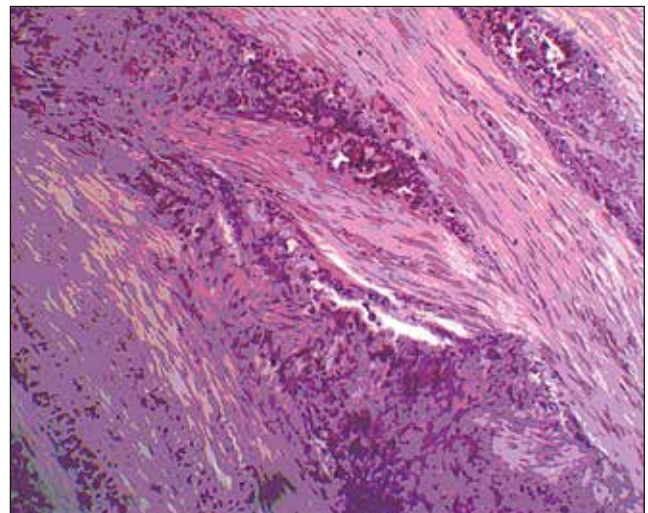
Опухоль с некрозом в центре. Опухолевые клетки образуют ячейки, нет комплексного их расположения, базальная мембрана отсутствует. Видны контуры желез (10x4). Окраска гематоксилин-эозином

Тот же препарат при большем увеличении (10x10). Окраска гематоксилин-эозином

Рис. 5. Гистологический анализ контрольных (необлученных) образцов



Разбросанные и солидные скопления атипичных клеток с гиперхромными ядрами. Очаги плоскоклеточной метаплазии. Увеличение 4x10. Окраска гематоксилин-эозином



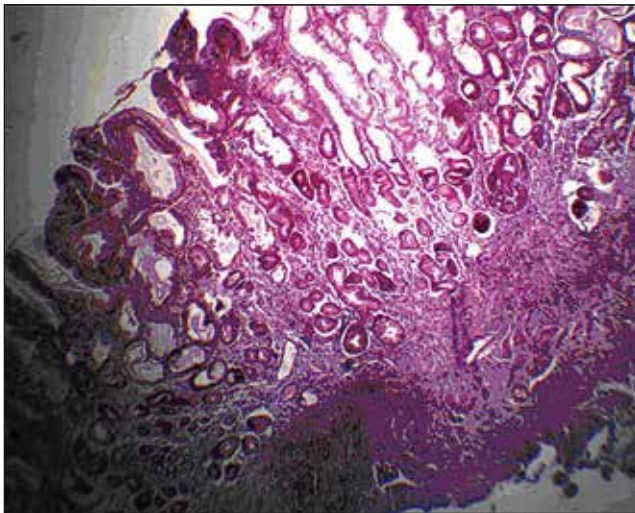
Атипичные опухолевые клетки среди фиброзной ткани. Увеличение 10x10. Окраска гематоксилин-эозином

патолого-анатомическом центре Минздрава РУз (Рис. 5).

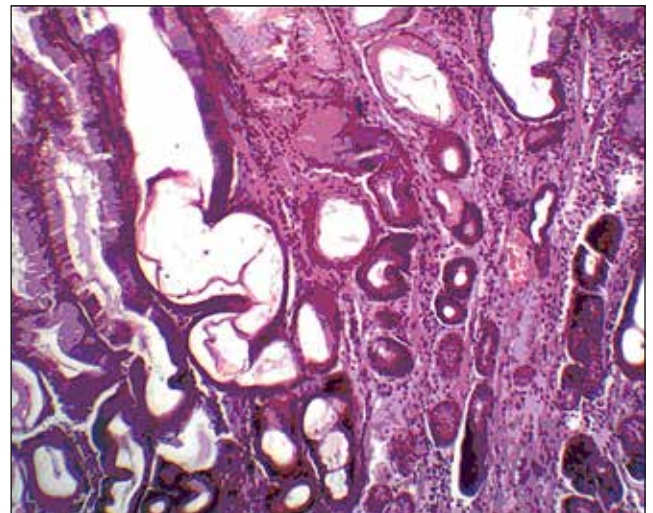
В целом при анализе не было обнаружено гистологических различий в облученных образ-

цах по сравнению с контрольными образцами. Таким образом, полученные данные показывают, что непосредственно во время облучения опухолевого материала *in situ* эпителиевыми

Рис. 6. Гистологический анализ облученных образцов



Фрагмент слизистой оболочки с нормальными железами с гиперсекрецией слизи. Эпителий их призматический со светлыми ядрами и цитоплазмой. В левом углу железы атипичные, т.е. разные по форме и величине, с гиперхромными ядрами клетки. Опухоль прорастает в подслизистый слой, где наблюдается лимфоидная инфильтрация. Увеличение 4x10. Окраска гематоксилин-эозином



Тот же препарат при большем увеличении 20x10. Окраска гематоксилин-эозином

нейтронами с поглощенной дозой 7,4 Грея не произошло видимых гистологических изменений. Для интерпретации наблюдаемого эффекта требуется дальнейшие дополнительные исследования.

В настоящее время продолжают исследования на опухолевых тканях человека *in situ* для определения оптимальных режимов облучения опухолей.

Заключение

За последние годы в Институте Ядерной Физики АН РУз был разработан и создан комплекс с пучком эпитепловых нейтронов для нейтрон-захватной терапии. Проведенные

и проводимые в настоящее время медико-биологические исследования показали соответствие характеристик пучка международным стандартам и пригодность пучка эпитепловых нейтронов для медико-биологических исследований, связанных с нейтрон-захватной терапией. Таким образом, в настоящее время Институт Ядерной Физики обладает всеми возможностями (научными и техническими) для проведения широкого спектра медико-биологических исследований по нейтрон-захватной терапии. Это в свою очередь может позволить проводить расширенные международные исследования с участием команд из разных стран для проведения доклинических исследований по НЗТ.

Литература

1. Nuclear medicine. Azu Hku Ma-Imm, 1995, Van Rijk P. P., Van Dongen A. J.
2. Цыб А. Ф., Ульяненко С. Е., Мардынский Ю. С. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2003.
3. Абдуллаева Г. А., Коблик Ю. Н., Кулабдуллаев Г. А. Использование реактора ВВР-СМ для развития метода нейтрон-захватной терапии в Узбекистане // Известия РАН, сер. Физическая, 2009, 73, № 4. 540–543.
4. Burian J., Marek M., Rataj J. et al. The BNCT facility at NRI reactor in the Czech Republic // Proceedings of 7th Int. Symp. on NCT for Cancer, Zurich, September, Elsevier Science, 1996, I, 391–394.
5. Zaitsev K. N., Portnov A. A., Mishcherina O. V. et al. Neutron capture therapy at MEPH reactor // International Journal of Nuclear Science and Technology, 2004, 83–101.
6. Soloway A.H. et al. The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // J. Neuro-Oncology, 1997, 33, № 1–2.
7. Current Status of NCT. IAEA-TECDOC-1223, IAEA, 2001, Vienna.
8. MCNP — A General Monte Carlo NParticle Code — Version 4C.2000. Briesmeister J.F.
9. Auterinen I., Seren T. et al. Measurement of free beam neutrons spectra at eight BNCT facilities worldwide // Applied Radiation and Isotopes, Elsevier Science, 2004, № 61, 1021–1026.
10. Г. А. Абдуллаева, Ю. Н. Коблик, Г. А. Кулабдуллаев. «Дозовые характеристики пучка эпитепловых нейтронов», 8th International Conference Nuclear and Radiation Physics, September 20–23, 2011, Almaty, Kazakhstan, Reports, p. 225–228.
11. G. Gambarini, V. Colli, M. Cortesi, U. Danesi, S. Gaya, R. Rosa, G. Rosi Combined utilization of ¹⁰B and ¹⁵⁷Gd in NCT. Physical measurements. ICNCT-11, Boston, USA, 11–15 October, 2004, p 42–56
12. Г. А. Кулабдуллаев, Г. А. Абдуллаева, Ю. Н. Коблик, Ш. Н. Сайтджанов, А. А. Ким, Г. Т. Джураева. К использованию гадолиния для исследований по нейтрон-захватной терапии на реакторе ВВР-СМ, Узбекский физический журнал, 2013, V.15, № 5–6, с.292–304
13. G. L. Locher. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // American Journal of Roentgenology.— 1936,36, pp. 1–13 R. Barth, A. Soloway, R. Brugger. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status, and future potential // Cancer Investigation.— 1996, 14 (6), pp. 534–550.
14. J. P. Pignol, P. Chauvel. Neutron capturing irradiation: principle, current results and perspectives // Bulletin du Cancer Radiotherapie.— 1995, 82, pp. 283–297.
15. A. Mill. Tumours in the neutron trap // New Scientist.— 1989, 18 Nov., pp. 56–59.
16. R. Barth, A. Soloway, R. Ferchid Bor neutron capture therapy of cancer, Science world,— 1990, 12, M: publishers “Mir”, p. 56–61.
17. L. E. Farr, W. H. Sweet, J. S. Robertson, S. G. Foster, H. B. Locksley, D. L. Sutherland, M. L. Mendelsohn, E. E. Stickey. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiform // American Journal of Rentgenology.— 1954, 71, pp. 279–293.
18. D. N. Slatkin. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors // Brain 114.— 1991, pp. 1609–1629.
19. A. H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds // Journal of Medicinal Chemistry.—1967, 10, pp. 714–717.
20. H. Hatanaka. Boron neutron capture therapy for tumors. H. Hatanaka (ed), Boron Neutron Capture Therapy for Tumors.— Nishimura, Niigata, Japan.— 1986, pp. 1–28.
21. A. H. Soloway, R. F. Barth, R. A. Gahbauer, T. E. Blue, J. H. Goodman. The rational and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // Journal of Neuro-Oncology, 1997,33, pp. 9–18.
22. A. H. Soloway, R. F. Barth, M. D. Carpenter. Advances in neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1993.
23. D. Gabel, R. Moss. Boron neutron capture therapy.— 1992, New York, Plenum Press.
24. Y. Mishima. Cancer neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1996.
25. R. F. Barth, A. H. Soloway, R. G. Fairchild, R. M. Brugger. Boron neutron capture therapy for cancer: Realities and prospects // Cancer.— 1992,70, pp. 2995–3007.

26. R. V. Dorn. Boron neutron capture therapy (BNCT): A radiation oncology perspective //International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.— 1994, 28, pp. 1189–1201.
27. H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, and G. E. Wesbey. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex — A potential for NMR contrast agent //American Journal of Roentgenology.—1984,142 (3), pp. 619–624.
28. T. Matsumoto. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy //Physics in Medicine and Biology.— 1992, 37 (1), pp. 155–162.
29. J. T. Masiakowski, J. L. Horton, L. J. Peters. Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study //Medical Physics.— 1992, Sep-Oct, 19, pp. 1277–1284.
30. K.–P. Cheng, K. Unlu, A. J. Teachout, N. M. Abdurrahman, B. W. Wehring. Gadolinium neutron capture therapy dosimetry measurements. Transactions of the American Nuclear Society.— 1995, Oct-Nov, 73, pp. 30–31.
31. B. J. Allen, B.J. McGregor, R. F. Martin. Neutron capture therapy with Gadolinium-157 // Strahlentherapie und Onkologie.— 1989, February/March, Volume 165, No. 2/3, p. 156–158.
32. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B.J. Allen. Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ^{157}Gd //International Journal of Radiation Biology.— 1988, Aug, Vol. 54, no. 2, pp. 205–208.
33. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B. J. Allen. Induction of DNA double-strand breaks by ^{157}Gd neutron capture //Pigment Cell Research.— 1989, Jul-Aug, 2, pp. 330–332.
34. B. H. Laster, G. Shani, S. B. Kahl, L. Warkentien. The biological effects of Auger electrons compared to alpha-particles and Li ions //Acta Oncologica.— 1996, 35 (7), pp. 917–923.
35. J. Stepanek, Radiation spectrum of ^{158}Gd and radial dose distribution. In Advances in Neutron Capture Therapy 2 (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.). Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132, Elsevier, Amsterdam, 1997.
36. C. K. C Wang, M. Sutton, T. M. Evans and B. H. Laster, A microdosimetric study of ^{10}B (n, α) ^7Li and ^{157}Gd (n, γ) reactions for neutron capture therapy. In Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium (A. T. Stelsel, M. G. Stabin and R. B. Sparks, Eds.), pp. 336–344. Report ORISE 99–0164, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, TN, 1999.
37. Tim Goorley, Hooshang Nikjoo, Electron and Photon Spectra for Three Gadolinium-Based Cancer Therapy Approaches. Radiat. Res. 54, 556–563 (2000).
38. M. Rivard, J. Stepanek Methods to determine the fluorescence and Auger spectra due to decay of radionuclides or due to a single atomic-subshell ionization and comparisons with experiments Med. Phys. 27, 1544 (2000).
39. S. A. Klykov, S. P. Kapchigashev, V. I. Potetnya et al. Experimental determination of energy release in the neutron capture by gadolinium. Atomnaya Energiya, v.91, i.6, December 2001.
40. Абрамов А. И., Казанский Ю. А., Матусевич Е. С. Основы экспериментальных методов ядерной физики. М.: Энергоатомиздат, 1984, с. 388.
41. Shih, J.L. and Brugger, R.M., 1992. Gadolinium as a neutron capture therapy gent.. Med Phys 19, 733–44.
42. Barnhart, J.L., Kuhnert, N., Bakan, D.A. and Berk, R.N., 1987. Biodistribution of GdCl_3 and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues. Magn Reson Imaging 5, 221–31.
43. Akine, Y., Tokita, N., Tokuyue, K., Satoh, M., Fukumori, Y., Tokumitsu, H., Kanamori, R., Kobayashi, T. and Kanda, K., 1992. Neutron-capture therapy of murine ascites tumor with gadolinium-containing microcapsules. J Cancer Res Clin Oncol 119, 71–3.
44. Miyamoto, M., Hirano, K., Ichikawa, H., Fukumori, Y., Akine, Y. and Tokuyue, K., 1999. Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters. Biol Pharm Bull 22, 1331–40.
45. Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 1999. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization. Pharm Res 16, 1830–5.
46. Tokumitsu, H., Hiratsuka, J., Sakurai, Y., Kobayashi, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2000. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor. Cancer Lett 150, 177–82.
47. Watanabe, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2002. Tumor accumulation of gadolinium in

- lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer. *Eur J Pharm Biopharm* 54, 119–24.
48. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, Chemistry and Pharmacology. Buenos Aires, Argentina, 25–29 October, 2010: 319–369.
 49. Miyamoto M., Hirano K., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y., Tokuyue K. “Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters”. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (1999): 1331–40.
 50. Miyamoto M., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y. Tokuyue K. “Design and preparation of gadolinium-reservoir microcapsules for neutroncapture therapy by means of the Wurster process”. *Chem. Pharm. Bull.* 45 (1997.): 2043–50.
 51. Khokhlov V. F., Yashkin P. N., Silin D. I., Lawaczeck R. “Neutron capture therapy with Gd-DTPA in tumor-bearing rats”. Plenum Press, New York, 1996: 865–869.
 52. Khokhlov V. F., Korotkevich A. O., Malutina T. S., et al. “Biological evaluation of boron- and gadolinium-containing agents for NCT”. In Report E-94 of Eighth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer. La Jolla, California, USA, 13–18 September 1998.
 53. Защита и восстановление при лучевых повреждениях. М., «Наука», 1966.
 54. Ю. Н. Коблик, Г. А. Абдуллаева, Г. А. Кулабдуллаев, А. А. Ким, Г. Джуроева, К. А. Беласаров, Ж. Н. Каххаров, И. Р. Мавлянов «Канал эпителиевых нейтронов для медико-биологических исследований на атомном реакторе ИЯФ АН РУз». *Ж. Медицинская физика* 3, 51, 31 (2011).

References

1. Nuclear medicine. Azu Hku Ma-Imm, 1995, Van Rijk P. P., Van Dongen A. J.
2. Tsyb A.F., Ulyanenko S.E., Mardynskiy Yu.S. Neutrons in malignant tumors treatment. Obninsk, 2003.
3. Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Kulabdullaev G.A. Reactor VVR-SM using for development of neutron-capture therapy in Uzbekistan. *Izvestiya RAN [News of Russian Academy Of Sciences]*. 2009. no.4. p.540–543.
4. Burian J., Marek M., Rataj J. et al. The BNCT facility at NRI reactor in the Czech Republic // *Proceedings of 7th Int. Symp. on NCT for Cancer*, Zurich, September, Elsevier Science, 1996, I, 391–394.
5. Zaitsev K. N., Portnov A. A., Mishcherina O. V. et al. Neutron capture therapy at MEFH reactor // *International Journal of Nuclear Science and Technology*, 2004, 83–101.
6. Soloway A.H. et al. The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neuro-Oncology*, 1997, 33, № 1–2.
7. Current Status of NCT. IAEA-TECDOC-1223, IAEA, 2001, Vienna.
8. MCNP — A General Monte Carlo NParticle Code — Version4C.2000.Briestmeister J.F.
9. Auterinen I., Seren T. et al. Measurement of free beam neutrons spectra at eight BNCT facilities worldwide // *Applied Radiation and Isotopes*, Elsevier Science, 2004, № 61, 1021–1026.
10. Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Kulabdullaev G.A. Dozing characteristics of epithermal neutron rays. 8th International Conference Nuclear and Radiation Physics, September 20–23, 2011, Almaty, Kazakhstan, Reports, p. 225–228.
11. G. Gambarini, V. Colli, M. Cortesi, U. Danesi, S. Gaya, R. Rosa, G. Rosi Combined utilization of ^{10}B and ^{157}Gd in NCT. *Physical measurements. ICNCT-11*, Boston, USA, 11–15 October, 2004, p 42–56
12. Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Koblik Yu.N., Saytzhonov Sh.N., Kim A.A., Dzhueraeva G.T. About gadolinium using for investigations of neutron-capture therapy on VVR-SM reactor. *Uzbekskiy Fizicheskiy Zhurnal [Uzbek Physical Journal]*. 2013. vol.15, no. 5–6, p.292–304.
13. G. L. Locher. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // *American Journal of Roentgenology*. — 1936,36, pp. 1–13 R. Barth, A. Soloway, R. Brugger. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status, and future potential // *Cancer Investigation*. — 1996, 14 (6), pp. 534–550.

14. J. P. Pignol, P. Chauvel. Neutron capturing irradiation: principle, current results and perspectives //Bulletin du Cancer Radiotherapie.— 1995, 82, pp. 283–297.
15. A. Mill. Tumours in the neutron trap //New Scientist.— 1989, 18 Nov., pp. 56–59.
16. R. Barth, A. Soloway, R. Ferchild Bor neutron capture therapy of cancer, Science world,— 1990, 12, M: publishers “Mir”, p. 56–61.
17. L. E. Farr, W. H. Sweet, J. S. Robertson, S. G. Foster, H. B. Locksley, D. L. Sutherland, M. L. Mendelsohn, E. E. Stickey. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiform //American Journal of Rentgenology.— 1954, 71, pp. 279–293.
18. D. N. Slatkin. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors //Brain 114.— 1991, pp. 1609–1629.
19. A. H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds // Journal of Medicinal Chemistry.—1967, 10, pp. 714–717.
20. H. Hatanaka. Boron neutron capture therapy for tumors. H. Hatanaka (ed), Boron Neutron Capture Therapy for Tumors.—Nishimura, Niigata, Japan.— 1986, pp. 1–28.
21. A. H. Soloway, R. F. Barth, R. A. Gahbauer, T. E. Blue, J. H. Goodman. The rational and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // Journal of Neuro-Oncology, 1997,33, pp. 9–18.
22. A. H. Soloway, R. F. Barth, M. D. Carpenter. Advances in neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1993.
23. D. Gabel, R. Moss. Boron neutron capture therapy.— 1992, New York, Plenum Press.
24. Y. Mishima. Cancer neutron capture therapy.— New York, Plenum Press.— 1996.
25. R. F. Barth, A. H. Soloway, R. G. Fairchild, R. M. Brugger. Boron neutron capture therapy for cancer: Realities and prospects //Cancer.— 1992,70, pp. 2995–3007.
26. R. V. Dorn. Boron neutron capture therapy (BNCT): A radiation oncology perspective //International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.— 1994, 28, pp. 1189–1201.
27. H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, and G. E. Wesbey. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex — A potential for NMR contrast agent //American Journal of Roentgenology.—1984,142 (3), pp. 619–624.
28. T. Matsumoto. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy //Physics in Medicine and Biology.— 1992, 37 (1), pp. 155–162.
29. J. T. Masiakowski, J. L. Horton, L. J. Peters. Gadolinium neutron capture therapy for brain tumors: a computer study //Medical Physics.— 1992, Sep-Oct, 19, pp. 1277–1284.
30. K.–P. Cheng, K. Unlu, A. J. Teachout, N. M. Abdurrahman, B. W. Wehring. Gadolinium neutron capture therapy dosimetry measurements. Transactions of the American Nuclear Society.— 1995, Oct-Nov, 73, pp. 30–31.
31. B. J. Allen, B.J. McGregor, R. F. Martin. Neutron capture therapy with Gadolinium-157 // Strahlentherapie und Onkologie.— 1989, February/ March, Volume 165, No. 2/3, p. 156–158.
32. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B.J. Allen. Induction of double-strand breaks following neutron capture by DNA-bound ^{157}Gd //International Journal of Radiation Biology.— 1988, Aug, Vol. 54, no. 2, pp. 205–208.
33. R. F. Martin, G. D’Cunha, M. Pardee, B. J. Allen. Induction of DNA double-strand breaks by ^{157}Gd neutron capture //Pigment Cell Research.— 1989, Jul-Aug, 2, pp. 330–332.
34. B. H. Laster, G. Shani, S. B. Kahl, L. Warkentien. The biological effects of Auger electrons compared to alpha-particles and Li ions //Acta Oncologica.— 1996, 35 (7), pp. 917–923.
35. J. Stepanek, Radiation spectrum of ^{158}Gd and radial dose distribution. In Advances in Neutron Capture Therapy 2 (B. Larsson, J. Crawford and R. Weinreich, Eds.). Excerpta Medica, Int. Cong. Series 1132, Elsevier, Amsterdam, 1997.
36. C. K. C Wang, M. Sutton, T. M. Evans and B. H. Laster, A microdosimetric study of ^{10}B (n, α) ^7Li and ^{157}Gd (n, γ) reactions for neutron capture therapy. In Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium (A. T. Stelsen, M. G. Stabin and R. B. Sparks, Eds.), pp. 336–344. Report ORISE 99–0164, Oak Ridge Institute for Science and Education, Oak Ridge, TN, 1999.
37. Tim Goorley, Hooshang Nikjoo, Electron and Photon Spectra for Three Gadolinium-Based Cancer Therapy Approaches. Radiat. Res. 54, 556–563 (2000).
38. M. Rivard, J. Stepanek Methods to determine the fluorescence and Auger spectra due to decay of radionuclides or due to a single atomic-subshell

- ionization and comparisons with experiments *Med. Phys.* 27, 1544 (2000).
39. S. A. Klykov, S. P. Kapchigashev, V. I. Potetnya et al. Experimental determination of energy release in the neutron capture by gadolinium. *Atomnaya Energiya*, v.91, i.6, December 2001.
 40. Abramov A.I., Kazanskyj Yu.A., Matusevich E.S. Basics of experimental methods of nuclear physics. Moscow. Energoatomizdat Publ. 1984, p.388.
 41. Shih, J.L. and Brugger, R.M., 1992. Gadolinium as a neutron capture therapy gent.. *Med Phys* 19, 733–44.
 42. Barnhart, J.L., Kuhnert, N., Bakan, D.A. and Berk, R.N., 1987. Biodistribution of GdCl₃ and Gd-DTPA and their influence on proton magnetic relaxation in rat tissues. *Magn Reson Imaging* 5, 221–31.
 43. Akine, Y., Tokita, N., Tokuyue, K., Satoh, M., Fukumori, Y., Tokumitsu, H., Kanamori, R., Kobayashi, T. and Kanda, K., 1992. Neutron-capture therapy of murine ascites tumor with gadolinium-containing microcapsules. *J Cancer Res Clin Oncol* 119, 71–3.
 44. Miyamoto, M., Hirano, K., Ichikawa, H., Fukumori, Y., Akine, Y. and Tokuyue, K., 1999. Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters. *Biol Pharm Bull* 22, 1331–40.
 45. Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 1999. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization. *Pharm Res* 16, 1830–5.
 46. Tokumitsu, H., Hiratsuka, J., Sakurai, Y., Kobayashi, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2000. Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor. *Cancer Lett* 150, 177–82.
 47. Watanabe, T., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2002. Tumor accumulation of gadolinium in lipid-nanoparticles intravenously injected for neutron-capture therapy of cancer. *Eur J Pharm Biopharm* 54, 119–24.
 48. Proceedings of 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, Chemistry and Pharmacology. Buenos Aires, Argentina, 25–29 October, 2010: 319–369.
 49. Miyamoto M., Hirano K., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y., Tokuyue K. “Biodistribution of gadolinium incorporated in lipid emulsions intraperitoneally administered for neutron-capture therapy with tumor-bearing hamsters”. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (1999): 1331–40.
 50. Miyamoto M., Ichikawa H., Fukumori Y., Akine Y. Tokuyue K. “Design and preparation of gadolinium-reservoir microcapsules for neutroncapture therapy by means of the Wurster process”. *Chem. Pharm. Bull.* 45 (1997.): 2043–50.
 51. Khokhlov V. F., Yashkin P. N., Silin D. I., Lawaczeck R. “Neutron capture therapy with Gd-DTPA in tumor-bearing rats”. Plenum Press, New York, 1996: 865–869.
 52. Khokhlov V. F., Korotkevich A. O., Malutina T. S., et al. “Biological evaluation of boron- and gadolinium-containing agents for NCT”. In Report E-94 of Eighth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer. La Jolla, California, USA, 13–18 September 1998.
 53. Protection and recovery after radiation injury. Moscow. Nauka Publ. 1966.
 54. Koblik Yu.N., Abdullaeva G.A., Kulabdullaev G.A., Kim A.A., Dzhuraeva G.T., Belasarov K.A., Kahharov Zh.N., Mavlyanov I.R. Canal of epithermal neutrons for medico-biological investigations on IYaF AN RUz reactor. *Zhurnal Meditsinskaya fizika [Journal of Medical Physics]*. 3, 51, 31. 2011.