

Возможности бор-нейтронозахватной терапии в лечении злокачественных опухолей головного мозга

В.В. Каныгин^{1,2,3}, к. м. н., доцент кафедры нейрохирургии, вед. науч. сотр., нейрохирург, онколог;

А.И. Кичигин^{2,3}, стажер-исследователь, нейрохирург;

Н.В. Губанова^{2,4,5}, к. б. н., ст. науч. сотр.;

С.Ю. Таскаев^{2,5}, д. ф.-м. н., вед. науч. сотр.

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,

Красный пр-т, 52, Новосибирск, 630091, Российская Федерация;

² ФГБУН «Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера» Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Лаврентьева, 11, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

³ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»», ул. Владимирский спуск, 2а, Новосибирск, 630003, Российская Федерация;

⁴ ФГБУН «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

⁵ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Российская Федерация

Possibilities of boron neutron capture therapy in the treatment of malignant brain tumors

V.V. Kanygin^{1,2,3}, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, Leading Research Associate, Neurosurgeon, Oncologist;

A.I. Kichigin^{2,3}, Trainee Researcher, Neurosurgeon;

N.V. Gubanova^{2,4,5}, PhD in Biol. Sci., Senior Research Associate;

S.Yu. Taskaev^{2,5}, Dr. of Phys. and Math., Leading Research Associate

¹ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnyy prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russian Federation;

² G.I. Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prospekt Lavrent'eva, 11, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

³ Road Clinical Hospital Station Novosibirsk-Main Open Joint Stock Company «Russian Railways», ul. Vladimirovskiy spusk, 2a, Novosibirsk, 630003, Russian Federation;

⁴ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prospekt Lavrent'eva, 10, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

⁵ Novosibirsk State University National Research,

ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Перспективным подходом в лечении онкологических заболеваний представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), это объясняется ее избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей. Клинический интерес к БНЗТ в нейроонкологии сфокусирован на терапии глиом, в частности глиобластомы, также она может быть применена при метастатическом поражении головного мозга. Для этого необходим источник эпитепловых нейтронов, соответствующий требованиям БНЗТ, и ¹⁰B-содержащий препарат, который будет селективно накапливаться в опухолевой ткани. Внедрение метода БНЗТ в клиническую практику у больных с глиальными опухолями позволит увеличить эффективность терапии.

Введение

Несмотря на все современные технические возможности нейрохирургов, использование навигационных программ, микроско-

пии, флуоресцентного окрашивания опухолей, радикальность большинства операций является условной в связи с невозможностью визуально оценить границы

Boron neutron capture therapy (BNCT) that is of the highest attractiveness due to its selective action directly on malignant tumor cells is a promising approach to treating cancers. Clinical interest in BNCT focuses in neuro-oncology on therapy for gliomas, glioblastoma in particular, and BNCT may be used in brain metastatic involvement. This needs an epithermal neutron source that complies with the requirements for BNCT, as well as a ¹⁰B-containing agent that will selectively accumulate in tumor tissue. The introduction of BNCT into clinical practice to treat patients with glial tumors will be able to enhance therapeutic efficiency.

Ключевые слова:

бор-нейтронозахватная терапия, глиобластома, источники нейтронов

Index terms:

boron neutron capture therapy, glioblastoma, neutron sources

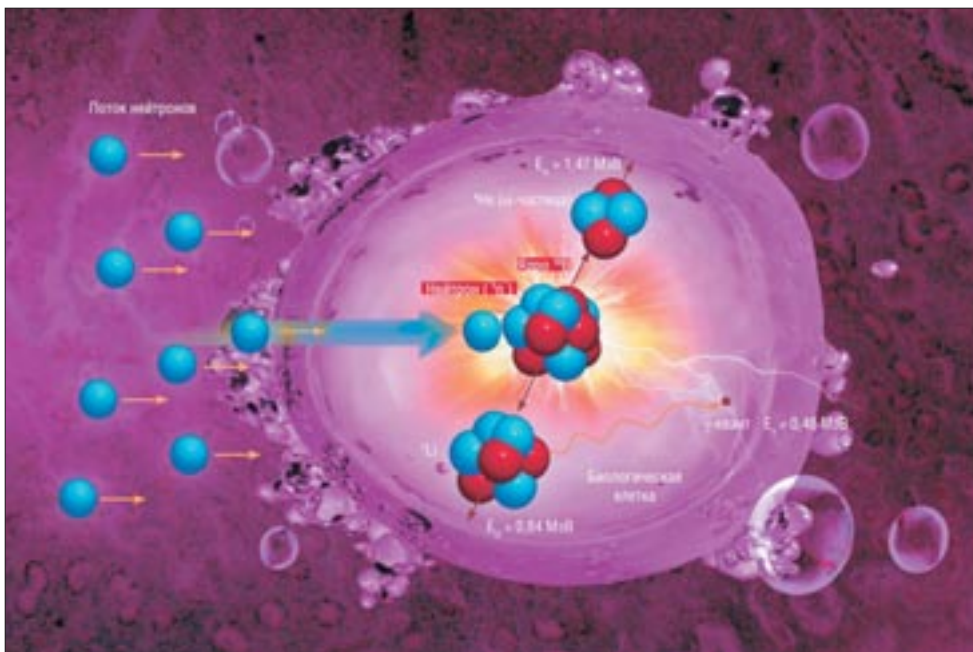


Рис. 1. Ядерная реакция, используемая в БНЗТ. Ядро ^{10}B поглощает тепловой нейтрон и мгновенно испускает в противоположных направлениях ядро ^7Li и альфа-частицу. Объединенный пробег 12–13 мкм примерно равен размеру клеток млекопитающих.

субклинического распространения опухоли и удалить ее в пределах здоровых тканей без нарастания неврологического дефицита. Поэтому оперативное лечение опухолей головного мозга комбинируется с лучевой терапией, которая улучшает отдаленные результаты.

Перспективным подходом в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, представляется бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ), что обусловлено ее избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей.

БНЗТ, или бинарная терапия рака, впервые предложенная G.L. Locher в 1936 г. [1], базируется на взаимодействии двух относительно безвредных составляющих: ядра ^{10}B и теплового нейтрона. Захват теплового нейтрона ядром ^{10}B приводит к появлению ядра ^{11}B в возбужденном состоянии, которое практически мгновенно распадается на ядро лития (^7Li) и ядро гелия (^4He , альфа-частица) с большими энергиями: каждая из этих частиц выделяет всю энергию в ткани на длине менее 10 мкм, ограничивая повреждения размером примерно одной клетки. Таким образом, селективное накоп-

ление ^{10}B внутри клеток опухоли и последующее облучение тепловыми нейтронами должно приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих нормальных клеток (рис. 1).

Практическая реализация метода обеспечивается большой величиной сечения захвата тепловых нейтронов бором (3840 барн), малой длиной пробега продуктов ядерной реакции (5,2 и 7,5 мкм) и избирательным накоплением раковыми клетками содержащих бор фармпрепаратов.

Методика применима при прогрессирующих или метастатических опухолях, когда исчерпаны возможности адъювантной терапии; при опухолях, инфильтрирующих нервную ткань, кость и иные ткани, не позволяющих выполнить достаточную радикальную хирургию; при преодолении радиорезистентности опухолей [2, 3].

Первые обнадеживающие результаты применения БНЗТ при глиобластоме были получены профессором Н. Hatanaka и его коллегами в Японии [4], первоначально эмпирически проводившими интраоперационное облучение тепловыми нейтронами на НТР (учебном реакторе Хитачи). К настоящему времени

эти авторы имеют наиболее значительный опыт лечения: более 200 пациентов начиная с 1968 г. Пяти- и десятилетняя выживаемость, по данным профессора Y. Nakagawa, составила 10,4 и 5,7% соответственно, что значительно лучше, чем после стандартного фотонного облучения [4].

В настоящее время общепризнано, что для реализации технологии БНЗТ необходимо иметь:

1) пучок эпитепловых нейтронов (с энергиями от 0,5 эВ до 10 кэВ) высокой интенсивности (плотность потока 10^9 нейтрон/см²с); спектр нейтронов пучка должен быть таким, чтобы в месте расположения опухоли получить максимум плотности потока тепловых нейтронов;

2) борсодержащий препарат с обогащенным нуклидом ^{10}B , который должен накапливаться в опухоли в концентрации более 20 мкг/г, при отношении концентрации в опухоли к нормальной ткани $\geq 3:1$ во время процедуры облучения;

3) пучок нейтронов должен быть максимально очищен от сопутствующего фотонного излучения и быстрых нейтронов, так чтобы максимальная суммарная доза, создаваемая этим излучением в опухоли, за все время облучения не превышала 9–12 Гр [5].

Патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика опухолей головного мозга

Глиальные опухоли (ГО) составляют большинство первичных опухолей центральной нервной системы у взрослых и включают целый спектр опухолей, различных по уровню клеточной дифференциации и злокачественности. Глиобластома является наиболее распространенной (60% от всех первичных опухолей) и злокачественной (выживаемость около 1 года после постановки диагноза) опухолью центральной нервной системы у взрослых. Глиобластома может развиваться *de novo* (первичная) или в результате трансформации фибриллярных астроцитов (II градация злокачественности согласно классификации ВОЗ) или анапластических астроцитов (III градация злокачественности согласно классификации ВОЗ) (вторичная глиобластома) [6]. Первичная глиобластома в большинстве случаев (60%) встречается у лиц в возрасте старше 50 лет, и для нее характерен, как правило, короткий анамнез заболевания. Вторичная глиобластома чаще развивается в молодом возрасте (до 45 лет), трансформация в глиобластому может длиться от 1 года до 10 лет (в среднем 4–5 лет).

Все злокачественные глиальные опухоли характеризуются ярким инвазивным фенотипом, отсутствием четких границ распространения и способностью к продолженному росту после хирургического удаления, что затрудняет их лечение. При лечении злокачественных ГО наибольшее прогностическое значение имеет объем остаточной опухоли после хирургического вмешательства.

К другим факторам, влияющим на прогноз, относят: возраст пациентов, их функциональное состояние до операции, наличие сопутствующей патологии, гистологические характеристики опухоли, ее локализацию и др.

В последние годы определены важные генетические мутации в глиомах. Ведущими мутациями в патогенезе злокачественных глиальных опухолей являются: потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity – LOH) в длинном плече хромосомы 10 (LOH 10q), мутация гена PTEN (10q23.3), мутации в различных экзонах гена опухолевого супрессора p53, амплификация гена EGFR, делеция или инактивирующие мутации гена p16, а также гиперметилирование промотора гена MGMT. Эти мутации могут служить новым прогностическим фактором наряду с клиническими факторами прогноза и открывают новые перспективы и подходы в лечении ГО [7].

Последовательное изменение генов EGFR/PTEN/Akt/mTOR является основным патогенетическим путем развития первичной глиобластомы [8]. Амплификация гена EGFR встречается в 40% всех случаев первичных глиобластом [9] и тесно связана с возрастом пациентов, так как практически не встречается у пациентов моложе 35 лет [9].

Мутация гена p53 – основное событие, играющее роль в развитии вторичной глиобластомы. Эта мутация определяется в 2/3 опухолей, предшествующих вторичной глиобластоме, но редко – при первичной опухоли (менее 30% случаев) [10].

Мутация гена PTEN (10q23-24) является разновидностью объемной группы мутаций – потери гетерозиготности. Здесь располагается ген-супрессор, играющий важную роль в развитии глиобластом [10].

Гиперметилирование гена MGMT подавляет его экспрессию и, как следствие, снижает эффективность репарации двухцепочечных разрывов ДНК, которые образуются в результате воздействия алкилирующих химиопрепаратов. Показано, что данное эпигенетическое нарушение способствует повышению эффективности химио- [11] и радиотерапии [12].

Агенты доставки бора

Исследования в области разработки борсодержащих агентов доставки для БНЗТ начались приблизительно 50 лет назад с изучения большого числа соединений бора, имеющих низкий молекулярный вес, из которых и образовалось первое поколение агентов.

Самыми необходимыми условиями для агентов доставки БНЗТ являются:

1) низкая токсичность и оптимальное усвоение тканями, с коэффициентами борсодержания 3:1 в отношении опухоль:нормальная ткань и опухоль:кровь (T:Vl);

2) концентрация бора в опухоли ~20 мкг ¹⁰B на грамм опухоли;

3) сохранение бора в опухоли в течение нейтронного излучения [13].

Точное и эффективное уничтожение клеток глиобластомы (GBM) в присутствии неизменного мозга представляет собой более сложную задачу, чем лечение злокачественных опухолей других анатомических областей. Это происходит из-за наличия дополнительного биологического барьера – гематоэнцефалического (ГЭБ), а также высокого инфильтративного характера клеток глиомы и их молекулярной неоднородности.

В клинических испытаниях используются два агента доставки ¹⁰B для БНЗТ – это (L)-4-дигидрокси-борилфениланин, известный как обогащенный изотопом ¹⁰B борфенилаланин (BPA), и борный сульфгидрил (Na₂B₁₂H₁₁SH), известный как обогащенный изотопом ¹⁰B боркаптат (BSH) [14]. Однако они не отвечают всему списку требований, предъявляемых современной медициной. Эти препараты не обладают высокой селективностью накопления в опухоли, и механизм их накопления, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не ясен. Таргетность борфенилаланина обусловлена интенсивностью биосинтетических процес-

сов, происходящих в опухолевых клетках, таких как пролиферация и белковый синтез [15]. Повышенная концентрация препарата наблюдается также при повреждении гематоэнцефалического барьера в опухолевой ткани [16]. Эта же причина является ключевой для селективного накопления боркаптата в ткани опухолей головного мозга. Эксперименты, проведенные на спонтанных опухолях головного мозга собак, показали, что интактность гематоэнцефалического барьера или незначительные его нарушения в значительной степени снижают концентрацию боркаптата и эффективность БНЗТ [17].

Еще одним требованием, предъявляемым современной медициной к ряду лекарственных средств, является их водорастворимость. Натриевая соль меркаптоклозодекаборатного дианиона прекрасно растворима в воде, в то время как ВРА для повышения его водорастворимости используют в комплексе с фруктозой.

Терапевтическая концентрация изотопа ^{10}B в клетках опухоли составляет 20–35 мкг/г опухоли, что приблизительно соответствует 10^9 атомам ^{10}B на клетку. ВРА содержит лишь один атом бора в составе, – это существенный недостаток, усложняющий его использование в качестве агента для БНЗТ. BSH относится к классу полиэдрических гидридов бора и имеет в своем составе 12 атомов бора, то есть его использование в качестве агента для БНЗТ позволяет с большей вероятностью достигать необходимой терапевтической концентрации изотопа ^{10}B в клетках опухоли. Очевидно, что применение стабильных полиэдрических гидридов бора для синтеза лекарственных препаратов третьего поколения является наиболее целесообразным [18].

Основная сложность в разработке борсодержащих соединений заключается в достижении их опухолеспецифической таргетности.

Существенное повышение градиента концентрации бора на границе опухоль–здоровая ткань достижимо, по-видимому, лишь с помощью новых туморотропных носителей, обладающих большей, чем нынешние, избирательностью.

Изучается целесообразность и перспективность целевой доставки препарата с помощью нанотрубок из нитрида бора, борсодержащих аминокислот, иммунолипосомного конъюгирования с антителами к рецептору эпидермального фактора роста EGFR и фактору роста EGF, VEGF, моноклональных антител, липосомальной доставки [19].

Особенно часто в качестве механизмов доставки бора используются липосомы, так как они пассивно накапливаются в большинстве опухолей за счет повышенной проницаемости и сохранения эффекта [20].

Существующие нанотехнологии позволяют создавать липосомальные композиции различных биологически активных веществ и получать препараты с увеличенной биодоступностью, обладающие свойствами адресной доставки, устойчивостью к биодеградации и пониженной токсичностью [21, 22].

При их разработке используются два основных подхода: 1) инкапсуляция в липосому водорастворимых соединений, таких как боркапнат; 2) инкорпорация липофильного борсодержащего соединения в липидный бислой.

Второй подход получил широкое распространение, так как позволяет решить проблемы с осмосом, возникающие при производстве липосом, инкапсулированных водными растворами борсодержащих соединений.

В ходе исследований, проводимых на организмах, удалось определить избирательную доставку борсодержащих липосом с содержанием либо гидрофильных многогранных борат-анионов, заключенных в водную капсулу, либо липофильных карборанов, помещенных в дву-

слойную мембрану, или того и другого [23].

Разработанные боронированные липиды на основе фосфотидилхолина [24] позволили собирать стабильные липосомы, вызывающие повышение концентрации бора в опухолевой ткани и значительное снижение объема опухоли после БНЗТ [25]. Предлагаемые подходы дают возможность достичь эффективного, но не селективного поглощения соединений бора, поэтому липосомы конъюгируют с опухолеспецифичными лигандами. В качестве таких лигандов широко используются трансферрин и фолиевая кислота, рецепторы к которым сверхэкспрессированы в опухолевых клетках. Рецепторопосредованный эндоцитоз таких липосом обеспечивает адресность поглощения и значительное повышение концентраций ^{10}B в опухолевой ткани и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных в 1,5–2 раза [26]. Использование в качестве опухолеспецифичных лигандов антител к EGFR (cetuximab) или их фрагментов привело к созданию иммунолипосом, которые поглощались опухолевыми клетками, сверхэкспрессирующими EGFR, эффективнее более чем в 8 раз [27].

Данные эксперименты доказывают принцип успешного подавления роста опухоли при помощи БНЗТ с доставкой терапевтического количества бора к опухоли посредством липосом, осуществляющих транспортировку многогранных боранов и карборанов [28].

Источники эпитепловых нейтронов для клинического применения БНЗТ

Как уже отмечалось выше, для БНЗТ требуется пучок эпитепловых нейтронов с плотностью потока 10^9 нейтрон/см²·с. Такой пучок может быть получен на ядерном реакторе с применением системы формирования пучка, включающей замедлитель, отражатель, поглотитель

и фильтр. Хотя ядерные реакторы могут обеспечить требуемую плотность потока нейтронов, они в настоящий момент не рассматриваются в качестве источника нейтронов для размещения в онкологических клиниках с целью проведения БНЗТ. В качестве компактных, безопасных и относительно недорогих источников могут использоваться ускорители заряженных частиц с соответствующими нейтронопроизводящими мишенями и системами формирования пучка. Ускорители позволяют получить лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов, а также относительно просто и оперативно изменять спектр и поток нейтронов посредством изменения энергии и тока пучка заряженных частиц, а также замены нейтроногенерирующей мишени.

За последние 25 лет было предложено множество проектов ускорительных источников нейтронов для БНЗТ, но из-за сложности задачи только небольшое их количество близится к успешному завершению.

Так, в Институте реакторных исследований университета Киото (Япония) компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. был разработан, изготовлен и запущен циклотрон НМ-30, а в 2010 г. получен 30 МэВ протонный пучок с проектным током 1,1 мА [29]. В результате сброса пучка на бериллиевую мишень излучаются нейтроны с энергией до 28 МэВ, которые затем с помощью системы формирования пучка замедляются, формируя поток эпитепловых нейтронов интенсивностью $1,2 \times 10^9 \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$, что в 2 раза больше, чем на ранее работавшем реакторе в университете Киото, на котором было проведено 275 клинических испытаний БНЗТ. Несмотря на достижение проектных параметров, проведение терапии на установке не ведется, поскольку (возможно, из-за присутствия заметной компоненты быстрых нейтронов) формируемый поток не удовлетворяет требованиям БНЗТ.

В настоящее время Университетом Цукубы совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industry Co. и научной организацией КЕК на площадке в г. Токай (Япония) завершается изготовление радиочастотного ускорителя, обеспечивающего получение протонного пучка с энергией 8 МэВ и током 10 мА. Для генерации нейтронов будет использована бериллиевая мишень [30].

Также завершается сооружение установки в Национальном онкологическом центре Токио, включающей радиочастотный ускоритель для получения протонного пучка с энергией 2,5 МэВ и током 20 мА (Hitachi, Япония и AccSys Technology, Inc., США) и литиевую нейтроногенерирующую мишень.

Еще один японский проект развивается в Университете г. Нагоя (Япония). Мировой производитель циклотронов – компания Ion Beam Application (Бельгия) поставляет электростатический ускоритель (Динамитрон), рассчитанный на получение протонного пучка с энергией от 1,9 до 2,8 МэВ и током 15 мА, ранее изготовленный в рамках незавершенного контракта с компанией Ichigaya TRS (Япония). Здесь также будет использована литиевая мишень.

В Институте ядерной физики СО РАН (Новосибирск) был предложен и сооружен источник эпитепловых нейтронов на основе нового типа ускорителя – ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией электродов – и литиевой мишени [31] (рис. 2, 3). Предложение подразумевает реализацию реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, наилучшим образом подходящей для получения эпитепловых нейтронов, и создание компактного ускорителя, пригодного для размещения в онкологических клиниках. В результате проведенных исследований были решены проблемы нового типа ускорителя, связанные с большой запасенной энергией в ускоряющих зазорах и с сильной входной электростатической линзой, проблемы нейтроногенерирующей мишени, связанные

с обеспечением эффективного теплосъема, радиационными повреждениями (блистерингом), введенной активностью и с контролируемым напылением тонкого литиевого слоя. В длительном стабильном режиме получен стационарный протонный пучок с энергией 2 МэВ и током 1,6 мА, с высокой монохроматичностью энергии и стабильностью тока, осуществлена генерация нейтронов при сбросе протонного пучка на литиевую мишень, измерены параметры потока нейтронов и проведены *in vitro* исследования влияния нейтронов на клеточные культуры, в том числе инкубированные обогащенным изотопом ${}^{10}\text{B}$ борфенилаланином [32, 33]. Целью созданной осенью 2014 г. временной лаборатории БНЗТ являются модернизация установки для получения протонного пучка с энергией 2,5 МэВ и током 3 мА, изготовление системы формирования пучка нейтронов [34], получение терапевтического пучка нейтронов, удовлетворяющего всем требованиям БНЗТ, и проведение исследований с его применением, в том числе тестирование агентов адресной доставки бора. Успешное завершение проекта позволит перейти к обсуждению проведения БНЗТ на установке.

Заключение

Возможности бор-нейтронозахватной терапии активно изучаются уже более полувека. Единственным источником нейтронов во всем мире остаются ядерные реакторы со всем перечнем присущих проблем. К настоящему времени исследователи смогли решить физические проблемы, мешающие создать ускорительный источник для бор-нейтронозахватной терапии рака. Так, в ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН разработан и создан действующий образец компактного источника эпитепловых нейтронов, предназначенный специально для размещения в онкологических центрах. Такой источник значительно расширяет возможности

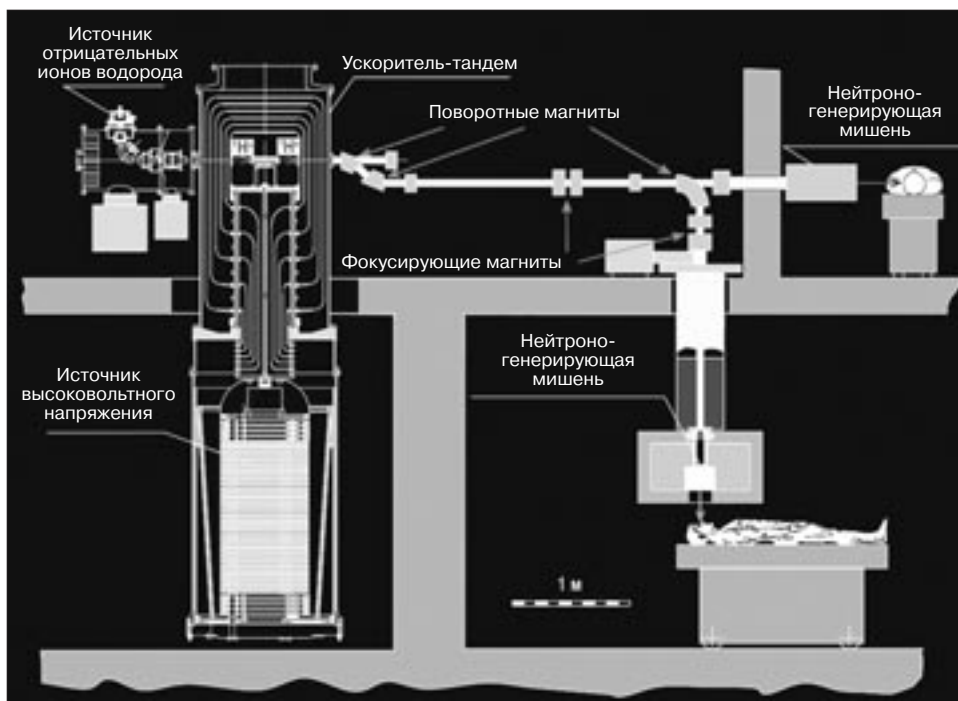


Рис. 2. Схема установки для БНЗТ, предложенная для реализации в Новосибирске.

планируемых клинических исследований и может быть использован как в изолированном медицинском комплексе с привлеченным медперсоналом, так и в многопрофильном стационаре, что, несомненно, увеличивает безопасность метода БНЗТ в целом, повышает привлекательность этого пока еще сложного в реализации варианта терапии. Получают развитие такие направления, как повышение качества нейтронных пучков, селективная доставка ^{10}B к опухоли, создание оптимальной концентрации ^{10}B в клетках опухоли. Таким образом обеспечивается повышение избирательности поражения злокачественных новообразований методом бор-нейтронозахватной терапии, в частности злокачественных опухолей головного мозга.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006), при поддержке Института ядерной физики СО РАН.

Литература/References

1. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936; 36: 1–13.
2. Agosteo S. et al. Current status of neutron capture therapy. Vienna: IAEA; 2001.
3. Nakagava Y., Pooh K., Kobayashi T. et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beam. *J. Neuro-Oncol.* 2003; 62: 87–99.
4. Nakagava Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies. *J. Neurooncol.* 1997; 33: 105–15.
5. Moss R. et al. Requirements for BNCT at a Nuclear Research Reactor – Results from a BNCT Workshop organized by the European Commission in Prague, November 2005//BNCT Workshop



Рис. 3. Общий вид ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией в Новосибирске.

- organized by the European Commission, Prague, 11–12 Nov. 2005: 582–4.
6. Ohgaki H., Dessen P. et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 6892–9.
 7. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G. et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *Cancer J. Clin.* 2010; 60 (3): 166–93.
 8. Kita D., Yonekawa Y. et al. PIK3CA alterations in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2007; 113 (3): 295–302.
 9. Ekstrand A.J., Sugawa N. et al. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (10): 4309–13.
 10. Hulleman E., Helin K. Molecular mechanisms in gliomagenesis. *Adv. Cancer Res.* 2005; 94: 1–27.
 11. Riesterer O., Milas L. et al. Use of molecular biomarkers for predicting the response to radiotherapy with or without chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (26): 4075–83.
 12. Hopewell J.W., Gorlia T. et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential. *Appl. Radiat. Isot.* 2011; 69 (12): 1737–40.
 13. Barth F., Vicente M.G.H., Harling O.K. et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiation Oncology.* 2012; 7: 146.
 14. Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A., Rong F.G., Barth R.F., Codogni I.M., Wilson J.G. The chemistry of neutron capture therapy. *Chem. Rev.* 1998; 98: 1515–62.
 15. Kubota R., Yamada S. et al. Cellular accumulation of ¹⁸F-labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas in vivo. *Br. J. Cancer.* 1993; 67 (4): 701–5.
 16. Yang F.Y., Chen Y.W. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: enhanced drug delivery and antitumor effect following blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound. *Future Oncol.* 2012; 8 (10): 1361–9.
 17. Kraft S.L., Gavin P.R. et al. Borocaptate sodium: a potential boron delivery compound for boron neutron capture therapy evaluated in dogs with spontaneous intracranial tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (24): 11973–7.
 18. Semioshkin A., Laskova J., Zhidkova O., Godovikov I., Starikova Z., Bregadze V.I., Gabel D. Synthesis and structure of novel closo-dodecaborate-based glycerols. *J. Organomet. Chem.* 2010; 695: 370–4.
 19. Olsson P. et al. Uptake of a boronated epidermal growth factor-dextran conjugate in CHO xenografts with and without human EGF-receptor expression. *Anticancer Drug. Des.* 1998; 13: 279–89.
 20. Fang J., Nakamura H., Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2011; 63 (3): 136–51.
 21. Doijad R.C., Bhambere D.S., Manvi F.V., Deshmukh N.V. Formulation and characterization of vesicular drug delivery system for anti-HIV drug. *J. Global. Pharma Technology.* 2009; 1 (1): 94–100.
 22. Maurer N., Fenske D.B., Cullis P.R. Developments in liposomal drug delivery systems. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2001; 1 (5): 1–25.
 23. Hawthorne M.F., Shelly K. Liposomes as drug delivery vehicles for boron agents. *J. Neurooncol.* 1997; 33 (1–2): 53–8.
 24. Nakamura H., Miyajima Y. et al. Synthesis and vesicle formation of a nido-carborane cluster lipid for boron neutron capture therapy. *Chem. Commun. (Camb).* 2004; 17: 1910–1.
 25. Ueno M., Ban H.S. et al. Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy. *Bioorg Med. Chem.* 2010; 18 (9): 3059–65.
 26. Pan X.Q., Wang H. et al. Boron-containing folate receptor-targeted liposomes as potential delivery agents for neutron capture therapy. *Bioconjug Chem.* 2002; 13 (3): 435–42.
 27. Pan X., Wu G. et al. Synthesis of cetuximab-immunoliposomes via a cholesterol-based membrane anchor for targeting of EGFR. *Bioconjug Chem.* 2007; 18 (1): 101–8.
 28. Kueffer P.J., Maitz C.A., Khan A.A., Schuster S.A., Shlyakhtina N.I., Jalisatgi S.S. et al. Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes. *Proceed. Nation. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (16): 6512–7.
 29. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Applied Radiat. Isotop.* 2011; 69: 1642–5.
 30. Yoshioka M. et al. Construction of accelerator-based BNCR facility at Ibaraki Neutron Medical Research Center. 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland (www.icnct16.org): 66.
 31. Bayanov B. et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.* 1998; 413 (2–3): 397–426.
 32. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпителиальных нейтронов: Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. Новосибирск; 2014. URL: http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev_diss.pdf/ Taskaev S.Yu. Accelerator based epithermal neutron source: Dr. of Phys. and Math. sci. Diss. Novosibirsk; 2014. URL: http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev_diss.pdf (in Russian).
 33. Kasatov D. et al. Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation. *J. Instrument.* 2014; 9: 12016.
 34. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Система формирования пучка нейтронов. Патент РФ на изобретение № 2540124 от 16.12.2014./ Taskaev S.Yu., Kanygin V.V. Neutron beam shaping assembly. Patent RF № 2540124; 16.12.2014 (in Russian).

Поступила 06.03.2015