

УДК 616.831-006.484-084:612.039.556

## ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЕТОДОМ БОР-НЕЙТРОНЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: ТРУДНОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ

А.И. Яруллина<sup>1,6</sup>, В.В. Каныгин<sup>1-3</sup>, А.И. Кичигин<sup>1,3</sup>, М.Г. Жданова<sup>1</sup>, Р.А. Мухамадияров<sup>4</sup>, С.Ю. Таскаев<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера (630090, г. Новосибирск, пр-т академика Лаврентьева, 11), <sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), <sup>3</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный (630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а), <sup>4</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 4), <sup>5</sup> Новосибирский государственный университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), <sup>6</sup> Иркутский государственный медицинский университет (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

**Ключевые слова:** глиобластома, радиотерапия, источники нейтронов, агенты доставки бора.

### TREATMENT OF BRAIN TUMORS BY THE METHOD OF THE BORON NEUTRON CAPTURING THERAPY: CHALLENGES AND MODERN SOLUTIONS

A.I. Yarullina<sup>1,6</sup>, V.V. Kanygin<sup>1-3</sup>, A.I. Kichigin<sup>1,3</sup>, M.G. Zhdanova<sup>1</sup>, R.A. Mukhamadiyarov<sup>4</sup>, S.Ju. Taskaev<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Budker Institute of Nuclear Physics (11 Lavrentiev Ave. Novosibirsk 630090 Russian Federation), <sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University (52 Krasny Ave. Novosibirsk 630005 Russian Federation), <sup>3</sup> Railway Clinical Hospital on the station Novosibirsk (2a Vladimirovskiy spusk, Novosibirsk 630003 Russian Federation), <sup>4</sup> Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (4 Sosnovy Br. Kemerovo 650002, Russian Federation), <sup>5</sup> Novosibirsk State University (2 Pirogov St. Novosibirsk 630090 Russian Federation), <sup>6</sup> Irkutsk State Medical University (1 Krasnoy Vosstania St. Irkutsk 664003 Russian Federation)

**Summary.** The article introduces the method of boron neutron capturing therapy (BNCT) and its potential clinical application for treatment of malignant brain tumors. The analysis and literature review of the use of BNCT in the world, citing statistics on the survival rate of patients with brain tumor after a session of BNCT. Comparative characteristics of various neutron sources used for BNCT in the world. A review of pharmacological agents used in BNCT as a delivery agent <sup>10</sup>B. Based on the review of the literature produced outlining the recognized problems of the method. We consider the two challenges for clinical implementation of BNCT – create an independent source of epithermal neutrons and selective delivery of boron-containing drugs to the central nervous system. Analysis of the solution of these difficulties is complemented by the results of development and experimental data of the laboratory of BNCT of Budker Institute of Nuclear Physics.

**Keywords:** glioblastoma, radiotherapy, neutron source, boron delivery agents.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 6–11.

Глиобластома головного мозга считается трудноизлечимым заболеванием несмотря на все современные возможности нейрохирургии. Радикальность ее лечения является условной в связи с невозможностью визуально оценить границы опухоли и удалить ее в пределах здоровых тканей. Поэтому оперативное лечение глиобластомы комбинируется с адьювантной терапией. Применение современных препаратов и ионизирующих методов воздействия позволило существенно улучшить продолжительность безрецидивного периода и качество жизни пациентов, однако мало сказалось на медиане выживаемости. Для наиболее злокачественных вариантов глиом она по-прежнему

не превышает 18–24 мес. Применение же радиолечения, прежде всего радиохирургии, имеет жесткие ограничения. Для второго и третьего рецидивов глиом по-прежнему не существует доказанных и эффективных схем лечения. Таким образом, здесь сохраняется острая потребность в расширении терапевтического диапазона, поиске способов цитотоксического воздействия на опухоль.

Сегодня бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ) рассматривается, с одной стороны, как ценное дополнение при лечении глиом головного мозга, которые не могут быть удалены хирургическим путем, или при неэффективности стандартного лечения [7, 14, 18]. С другой стороны, БНЗТ – это экспериментальная форма двоичной радиотерапии на основе теплового нейтронного облучения с потенциалом преимущественной доставки смертельной дозы излучения к опухолевым клеткам при сохранении непораженных тканей после инфузии препарата <sup>10</sup>B [16, 19, 21].

Впервые БНЗТ для лечения злокачественных новообразований была предложена Лочером в 1936 г. [14]. В ее основе лежит идея использования в терапевтических целях взаимодействия двух относительно безвредных составляющих: ядра <sup>10</sup>B и теплового нейтрона. Захват теплового нейтрона ядром <sup>10</sup>B приводит к появлению ядра <sup>11</sup>B в возбужденном состоянии, которое практически мгновенно распадается на ядро лития (<sup>7</sup>Li) и ядро гелия (<sup>4</sup>He – α-частица) с большими энергиями. Каждая из этих частиц выделяет энергию в ткани на расстоянии менее 10 мкм, ограничивая повреждения примерно размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление <sup>10</sup>B внутри клеток опухоли и последующее облучение тепловыми нейтронами должно приводить к их разрушению с относительно малыми повреждениями окружающих клеток мозга (рис. 1).

Практическая реализация метода обеспечивается большой величиной сечения захвата тепловых нейтронов бором (3840 б), малой длиной пробега продуктов ядерной реакции (5,2 и 7,5 мкм) и избирательным накоплением содержащих бор фармакологических препаратов внутри опухолевых клеток.

Первые обнадеживающие результаты применения БНЗТ при глиобластоме были получены профессором Хатанака с коллегами в Японии [16], первоначально

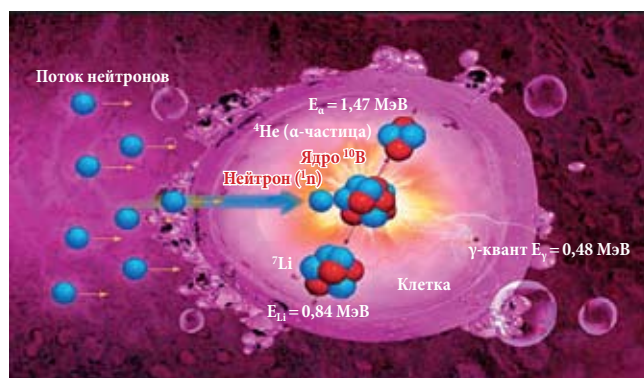


Рис. 1. Ядерная реакция, используемая в БНЗТ:

ядро  $^{10}\text{B}$  поглощает тепловой нейтрон и мгновенно испускает в противоположных направлениях ядро  $^7\text{Li}$  и альфа-частицу. Объединенный пробег 12–13 мкм примерно равен размеру клеток млекопитающих.

эмпирически проводившими интраоперационное облучение тепловыми нейтронами на учебном реакторе Хитачи. На сегодняшний день эти авторы приобрели значительный опыт лечения: более 200 пациентов, начиная с 1968 г. Так, 5- и 10-летняя выживаемость, по данным профессора Накагава, составила 10,4 и 5,7% соответственно, что заметно лучше, чем после стандартного фотонного облучения [16].

Для реализации технологии БНЗТ необходимо решить две проблемы:

1. Создание автономного источника нейтронного пучка, обладающего терапевтическими параметрами. Пучок эпитепловых нейтронов (с энергиями от 0,5 до 10 кэВ) высокой интенсивности (плотность потока –  $10^9$  нейтрон/см<sup>2</sup>·с). Спектр пучка должен быть таким, чтобы в месте расположения опухоли получить пик плотности потока тепловых нейтронов. Максимально очищенный от сопутствующего фотонного излучения и быстрых нейтронов пучок должен иметь самую большую суммарную дозу, создаваемую в опухоли за все время облучения. Он также не должен превышать дозу 9–12 Гр [5].

2. Селективная доставка бора. Борсодержащий препарат с обогащенным нуклидом  $^{10}\text{B}$  должен накапливаться в опухоли в концентрациях более 20 мкг/г при отношении концентрации в опухоли и нормальной ткани 3:1 и выше во время процедуры облучения.

Считается, что решение этих проблем сделает БНЗТ идеальной для лечения глиобластомы головного мозга, поскольку она может избирательно уничтожить все атипичные клетки без повреждения нормальных тканей, поддерживая низкую системную токсичность.

#### Источники эпитепловых нейтронов для БНЗТ

Клиническое применение БНЗТ предполагает использование пучка эпитепловых нейтронов с плотностью потока  $10^9$  нейтрон/см<sup>2</sup>·с. Такой пучок может быть получен на ядерном реакторе с применением системы формирования пучка, включающего в себя замедлитель, отражатель, поглотитель и фильтр. Хотя ядерные реакторы обеспечивают требуемую плотность потока нейтронов, они в настоящий момент не рассматрива-

ются в качестве оборудования для онкологических клиник, поскольку опасны с экологической точки зрения.

В качестве компактных, безопасных и относительно недорогих источников могут применяться ускорители заряженных частиц с соответствующими нейтронопроизводящими мишенями и системами формирования пучка. Эти устройства позволяют получить лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов, а также относительно просто и оперативно менять спектр и поток нейтронов изменением энергии и тока пучка заряженных частиц, а также замены мишени.

За последние 25 лет было предложено множество проектов ускорительных источников нейтронов для БНЗТ. Так, в Институте реакторных исследований университета Киото (Япония) компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. разработан, изготовлен, запущен циклотрон НМ-30, и в 2010 г. получен протонный пучок 30 МэВ с проектным током 1,1 мА [24]. В результате сброса пучка на бериллиевую мишень излучаются нейтроны с энергией до 28 МэВ, которые затем с помощью системы формирования пучка замедляются, создавая поток эпитепловых нейтронов интенсивностью  $1,2 \times 10^9$  см<sup>-2</sup>/с<sup>-1</sup>, что в два раза больше, чем на ранее работавшем реакторе в университете Киото, на котором было проведено 275 клинических испытаний БНЗТ. Несмотря на достижение проектных параметров, терапия на установке не ведется, возможно из-за присутствия заметной компоненты быстрых нейтронов, которая формирует поток, неудовлетворяющий клиническим требованиям БНЗТ.

В настоящее время университетом Цукубы, совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industry Co. и КЕК, на площадке в г. Токай (Япония) заканчивается изготовление линака 8 МэВ 10 мА с бериллиевой мишенью [27]. Также завершается сооружение установки в Национальном онкологическом центре Токио с линаком 2,5 МэВ 20 мА (Hitachi, Япония и AccSys Technology, Inc., Калифорния, США) и литиевой нейтроногенерирующей мишенью. Еще один японский проект развивается в Университете Нагои. Мировой производитель циклотронов компания Ion Beam Application (IBA, Бельгия) поставляет динамитрон 1,9–2,8 МэВ 15 мА, ранее изготовленный в рамках незавершенного контракта с компанией Ichigaya TRS (Япония). Здесь также будет использована литиевая мишень.

Принципиально новое решение в разработке ускорителей было предложено лабораторией института ядерной физики СО РАН (Новосибирск). В качестве источника эпитепловых нейтронов стали рассматривать новый тип ускорителя – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией электродов и литиевой мишенью [5, 6] (рис. 2).

Предложение подразумевает не только реализацию реакции  $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ , которая наилучшим образом подходит для получения эпитепловых нейтронов, но и создание компактного ускорителя, пригодного для безопасного размещения в онкологических клиниках городского типа.

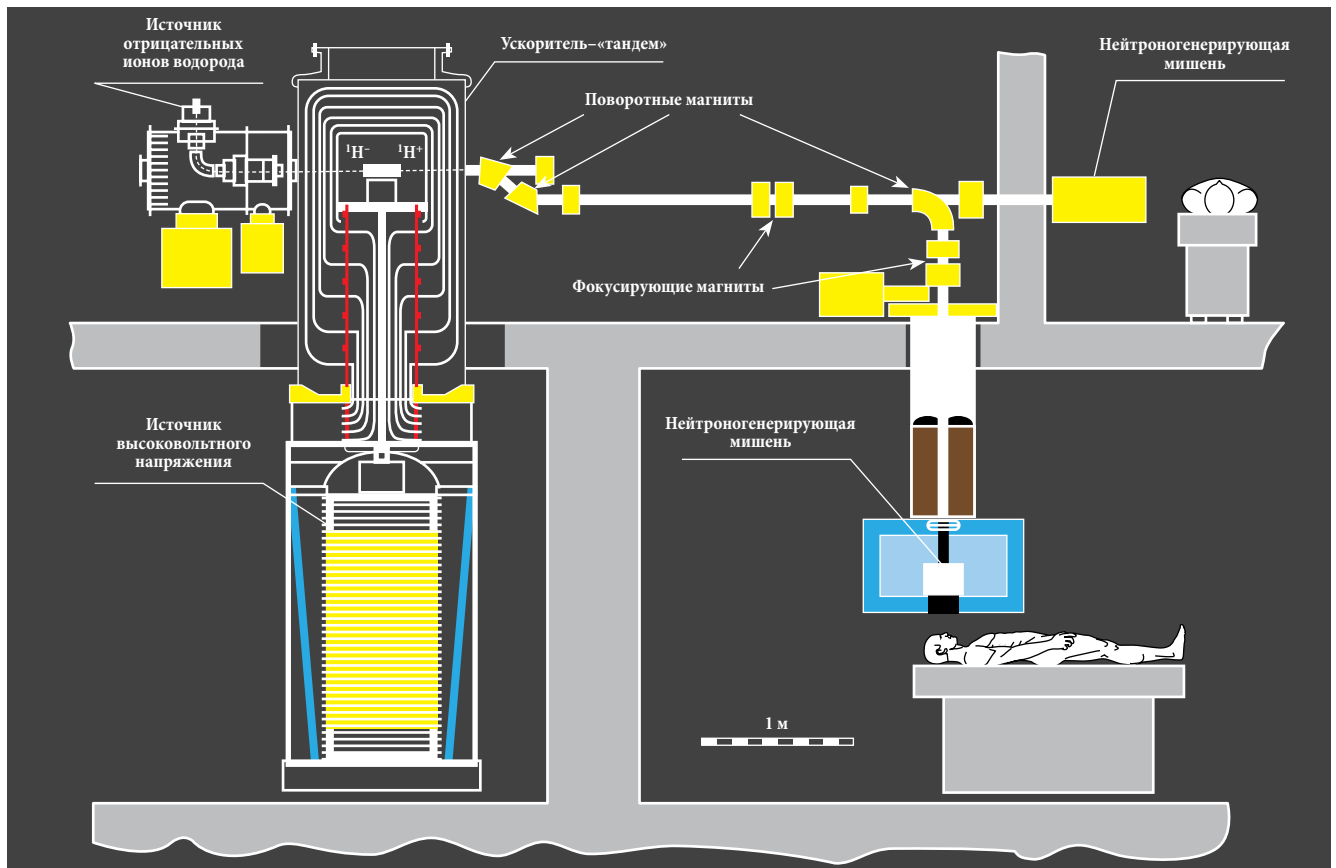


Рис. 2. Схема установки для БНЗТ, предложенная для реализации в Новосибирске.

Новый тип ускорителя требует решения двух групп проблем. Первая связана с большой запасенной энергией в ускоряющих зазорах и с сильной входной электростатической линзой. Вторая группа проблем относится к нейтроногенерирующей мишени, которая обеспечивала связь эффективного теплосъема с блистерингом с наведенной активностью и с контролируемым напылением тонкого литиевого слоя.

С осени 2014 г. в лаборатории БНЗТ (Институт ядерной физики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск) проходила модернизация созданного ускорителя. Задачи модернизации – получение протонного пучка 2,5 МэВ 3 мА, изготовление системы формирования пучка нейтронов [3], а также образование терапевтического пучка нейтронов, удовлетворяющего всем клиническим требованиям БНЗТ. Результаты исследований после модернизации ускорителя весной 2015 г. позволили заключить, что вышеозначенные проблемы решены. Так, в длительном стабильном режиме получен стационарный протонный пучок с энергией 2 МэВ и током 1,6 мА, с высокой монохроматичностью энергии и стабильностью тока. Кроме того, осуществлена генерация нейтронов при сбросе протонного пучка на литиевую мишень, измерены параметры потока нейтронов и *in vitro* изучено их влияние на клеточные культуры, в том числе инкубированные обогащенным изотопом  $^{10}\text{B}$  – борфенилаланином [2, 11].

Установлено, что жизнеспособность клеток в первые пять дней после облучения снижалась незначительно. Тест на клоногенность показал абсолютную токсичность быстрого пучка и значительное увеличение цитопатического воздействия медленного пучка при наличии борфенилаланина (рис. 3).

Флуоресцентная микроскопия цитологических последствий облучения быстрым пучком нейтронов продемонстрировала индукцию митотической катастрофы. Этого не происходило в поле медленного нейтронного пучка, что свидетельствует о его относительной биологической безвредности.

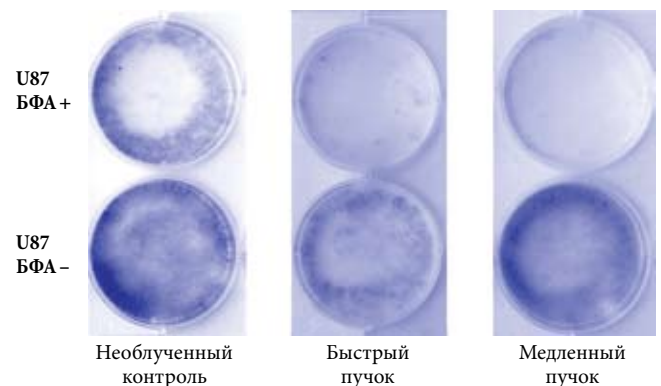


Рис. 3. Тест на клоногенность:

абсолютная токсичность быстрого пучка и значительное увеличение цитопатического воздействия медленного пучка при наличии борфенилаланина (БФА).

### Агенты доставки бора

Исследования в области разработки борсодержащих агентов доставки для БНЗТ ведутся около 50 лет. Соединения бора были выбраны по ряду показателей:

- а) низкая токсичность и оптимальное усвоение тканями, с коэффициентами борсодержания 3:1 – опухоль : нормальная ткань и опухоль : кровь;
- б) концентрация бора около 20 микрограмм  $^{10}\text{B}$  на грамм опухоли;
- в) относительно быстрое выведение из крови и нормальных тканей при сохранении в опухоли в течение нейтронного облучения [4].

В настоящее время только два соединения бора используются в клиниках для БНЗТ полноценно. К ним относятся дигидроксисборильный производный фенилаланина, называемый борфенилаланин, и анионный многогранный кластер бора (борный сульфгидрил –  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) [4].

Точное и эффективное уничтожение клеток глиобластомы головного мозга представляет собой более сложную задачу, чем лечение злокачественных опухолей других анатомических областей. Это происходит не только из-за наличия дополнительной биологической преграды – гематоэнцефалического барьера, – но и высокого инфильтративного характера клеток глиомы и их молекулярной неоднородности [1].

Использование в клинических испытаниях в качестве агентов доставки борфенилаланина и боркаптата [23] создает ряд трудностей. Дело в том, что ни один из этих препаратов не отвечает всему списку требований, предъявляемых современной медициной. Так, они не обладают высокой селективностью накопления в опухоли, и механизм их накопления, несмотря на многочисленные исследования, окончательно неясен. Таргетность борфенилаланина обусловлена интенсивностью биосинтетических процессов, происходящих в опухолевых клетках, таких как пролиферация и белковый синтез [13]. Повышенная концентрация препарата в опухолевой ткани наблюдается также при повреждении гематоэнцефалического барьера [26]. Эта же причина является ключевой для селективного накопления боркаптата в ткани опухолей головного мозга. Кроме того, эксперименты, проведенные на спонтанных опухолях головного мозга собак, показали, что интактность гематоэнцефалического барьера или незначительные его изменения ведут к снижению концентрации боркаптата и эффективности БНЗТ [12].

Терапевтическая концентрация изотопа  $^{10}\text{B}$  в клетках опухоли составляет 20–35 мкг/г, что приблизительно соответствует  $10^9$  атомов  $^{10}\text{B}$  на клетку. Молекула борфенилаланина содержит лишь один атом бора, что служит существенным недостатком и усложняет его использование в качестве БНЗТ-агента. Борный же сульфгидрил относится к классу полиэдрических гидридов 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  $^{10}\text{B}$  в клетках опухоли. Очевидно, что применение стабильных полиэдрических гидридов бора для синтеза лекарственных препаратов третьего поколения представляются наиболее целесообразным [22]. Но это возможно, если удастся преодолеть основную сложность в разработке борсодержащих соединений: дело в том, что здесь трудно обеспечить опухолеспецифическую таргетность. В связи с этим существенное повышение градиента концентрации бора на границе «опухоль – здоровая ткань» видится в использовании новых туморотропных носителей, обладающих большей, чем нынешние, избирательностью.

В качестве новых носителей лекарств для БНЗТ изучается целесообразность и перспективность целевой доставки препарата с помощью нано-трубок из нитрида бора, борсодержащих аминокислот, иммунолипосомного конъюгирования с антителами к рецептору эпидермального фактора роста и самому эпидермальному фактору роста, а также фактору роста эндотелия сосудов. Здесь же рассматриваются моноклональные антитела и липосомальная доставка [20].

Липосомы необходимы для доставки бора, т.к. они пассивно накапливаются в большинстве опухолей за счет эффекта повышенной проницаемости и сохранения [8, 9]. Существующие нанотехнологии позволяют создавать липосомальные композиции различных биологически активных веществ, а также получать препараты бора с увеличенной биодоступностью, обладающие свойствами адресной доставки, устойчивостью к биодеградации и пониженной токсичностью [6, 15, 25].

Для разработки липосомных композиций пользуются двумя основными подходами: 1) инкапсуляция в липосому водорастворимых соединений, таких как боркаптат; 2) инкорпорация липофильного борсодержащего соединения в липидный бислой. Второй подход получил широкое распространение, так как позволяет решить трудности с осмосом, возникающие при производстве липосом, инкапсулированных водными растворами борсодержащих соединений.

Липосомы, как средства доставки лекарственных веществ, рассматриваются по ряду причин. Во-первых, они небольшого размера (около 25 нм), благодаря чему достигается эффект пассивного нацеливания (вплоть до 200 нм). Во-вторых, обладают биосовместимостью, т.к. состоят из фосфолипидов и холестерина – природных нетоксичных веществ. В-третьих, они способны воспринимать как гидрофильные, так и амфифильные и гидрофобные вещества. В-четвертых, эти образования защищают инкапсулированное вещество от преждевременной деградации. И, наконец, в-пятых, они способны обеспечить внутриклеточную доставку.

Однако, наряду с положительными качествами, у липосом есть существенные недостатки. Например, готовые липосомальные препараты сложно длительно хранить без лиофилизации. Они быстро поглощаются

макрофагами, а значит – имеют мало времени для циркуляции в кровотоке.

Для увеличения времени циркуляции разработаны стабилизированные липосомы (пегелированные). Дополнительная гидрофильная оболочка подобных липосом (наиболее часто используется полиэтиленгликоль) ограничивает их распознавание и захват клетками ретикулоэндотелиальной системы, что обеспечивает их аккумуляцию в опухолевой ткани за счет эффекта пассивного нацеливания.

В серии исследований, начиная с 1997 г., была определена избирательная доставка борсодержащих липосом с вхождением либо гидрофильных многогранных боран-анионов, заключенных в водную капсулу, либо липофильных карборанов, помещенных в двуслойную мембрану, либо того и другого [10]. Данные исследования позволили не только разработать боронированные липиды на основе фосфотидилхолина [17], но и формировать стабильные липосомы. На сегодняшний день существует достаточно способов определения наличия и концентрации бора в опухоли, однако его интрацеллюлярное проникновение возможно фиксировать только с помощью различных меток. Нами предложено (заявка на патент РФ, рег. номер 2014148670 от 02.12.2014 г.) использовать флюоресцентное окрашивание содержащего липосом. Инкапсуляция люминесцентных меток возможна как в липидную часть липосомы (РКН-26), так и во внутреннюю водную фазу (FITC-декстран).

#### Заключение

БНЗТ – сложная мультидисциплинарная методика, в реализацию которой вовлечены физики, химики, биологи и медики. Современные решения проблем здесь лежат на пути создания автономного источника эпитепловых нейтронов и избирательной доставки лекарств к центральной нервной системе.

Российскими исследователями создан компактный и безопасный ускоритель, позволяющий получать поток эпитепловых нейтронов согласно клиническим целям БНЗТ. Ускоритель позволяет проводить цитологические исследования. Результаты данных разработок дают основание говорить о наличии у генерируемого пучка всех необходимых цитопатических свойств и селективности к борированным клеткам.

Развитию технологий БНЗТ способствуют новые технологии создания липосомальных композиций с различными препаратами  $^{10}\text{B}$ , а также препаратов с увеличенной биодоступностью, обладающих свойствами адресной доставки, устойчивостью к биодegradации и пониженной токсичностью. Это представляет возможность повышать концентрации  $^{10}\text{B}$  в опухолевой ткани за счет эффекта пассивного нацеливания.

Включение в состав липосом флюоресцентных меток позволяет фиксировать проникновение содержащихся в них веществ внутрь клеток. Одновременное включение флюоресцентных меток совместно с препаратом  $^{10}\text{B}$  в липосому дает подтверждение адресной доставки препарата для БНЗТ.

Мы рассчитываем объединить усилия физиков, химиков, биологов и медиков, а также группы наших японских коллег на базе лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН для продолжения модернизации установки с целью получения пучка нейтронов с улучшенными терапевтическими параметрами, а также проведения исследований пучка в доклинических испытаниях в области БНЗТ.

#### Литература

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г. [и др.] Молекулярная биология глиом высокой степени злокачественности // Сибирский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 5–9.
2. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов: дис. ... д-ра физ.-мат. наук. Новосибирск, 2014. 295 с.
3. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Система формирования пучка нейтронов: пат. РФ на изобретение № 2540124 от 16.12.2014 г.
4. Barth F., Graca M., Vicente H. [et al.] Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // *Radiation Oncology*. 2012. Vol. 7. P. 146.
5. Bayanov B., Belov V.P., Bender E.D. [et al.] Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital // *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res.* 1998. A 413/2–3. P. 397–426.
6. Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E. [et al.] Prospects in boron neutron capture therapy of brain tumors // *World Neurosurgery*. 2012. Vol. 77, No. 6. P. 4–7.
7. Current status of neutron capture therapy. Vienna: IAEA, 2001. 292 p.
8. Doijad R.C., Bhambere D.S., Manvi F.V. [et al.] Formulation and characterization of vesicular drug delivery system for anti-HIV drug // *J. Global Pharma Technology*. 2009. Vol. 1, No. 1. P. 94–100.
9. 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. Vol. 63, No. 3. P. 136–151.
10. Hawthorne M.F., Shelly K. Liposomes as drug delivery vehicles for boron agents // *J. Neurooncol.* 1997. Vol. 33, No. 1–2. P. 53–58.
11. Kasatov D., Kuznetsov A., Makarov A. [et al.] Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation // *Journal of Instrumentation*. 2014. Vol. 9. P. 12016.
12. Kraft S.L., Gavin P.R., Dehaan C.E. [et al.] Borocaptate sodium: a potential boron delivery compound for boron neutron capture therapy evaluated in dogs with spontaneous intracranial tumors // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89, No. 24. P. 11973–11977.
13. Kubota R., Yamada S., Ishiwata K. [et al.] Cellular accumulation of  $^{18}\text{F}$ -labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas in vivo // *Br. J. Cancer*. 1993. Vol. 67, No. 4. P. 701–705.
14. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936. Vol. 36. P. 1–13.
15. Maurer N., Fenske D.B., Cullis P.R. Developments in liposomal drug delivery systems // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2001. Vol. 1, No. 5. P. 1–25.
16. Nakagawa Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies // *J. Neurooncol.* 1997. Vol. 33. P. 105–115.
17. Nakamura H., Miyajima Y., Takei T. [et al.] Synthesis and vesicle formation of a nido-carborane cluster lipid for boron neutron capture therapy // *Chem. Commun.* 2004. Vol. 17. P. 1910–1911.
18. Nakagawa 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. Vol. 62. P. 87–99.
19. Ohgaki H., Dessen P., Jourde B. [et al.] Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, No. 19. P. 6892–6899.

20. Olsson P., Gedda L., Goike H. [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. Vol. 13. P. 279–289.
21. Requirements for BNCT at a nuclear research reactor – Results from a BNCT Workshop organized by the European Commission in Prague // *BNCT Workshop organized by the European Commission / W. Sauerwein and R. Moss (eds.). Prague, 2005. P. 582–584.*
22. Semioshkin A., Laskova J., Zhidkova O. [et al.] Synthesis and structure of novel closo-dodecaborate-based glycerols // *J. Organomet. Chem.* 2010. Vol. 695. P. 370–374.
23. Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A. [et al.] The chemistry of neutron capture therapy // *Chem. Rev.* 1998. Vol. 98. P. 1515–1562.
24. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. [et al.] Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // *Applied Radiation and Isotopes.* 2011. Vol. 69. P. 1642–1645.
25. Ueno M., Ban H.S., Nakai K. [et al.] Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18, No. 9. P. 3059–3065.
26. Yang F.Y., Chen Y.W., Chou F.I. [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. Vol. 8, No. 10. P. 1361–1369.
27. Yoshioka M., Kurihara T., Kurokawa S. [et al.] Construction of accelerator-based BNCR facility at Ibaraki Neutron Medical Research Center // *16th International Congress on Neutron Capture Therapy.* Helsinki, Finland, 2014. P. 66.

Поступила в редакцию 11.09.2015.

### Лечение опухолей головного мозга методом бор-нейтронзахватной терапии: трудности и современные решения

А.И. Яруллина<sup>1,6</sup>, В.В. Каньгин<sup>1-3</sup>, А.И. Кичигин<sup>1,3</sup>, М.Г. Жданова<sup>1</sup>, Р.А. Мухамадияров<sup>4</sup>, С.Ю. Таскаев<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера (630090, г. Новосибирск, пр-т академика Лаврентьева, 11), <sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), <sup>3</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный (630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а), <sup>4</sup> НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 4), <sup>5</sup> Новосибирский государственный университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), <sup>6</sup> Иркутский государственный медицинский университет (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

**Резюме.** Статья знакомит с методом бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ) и возможностями ее клинического применения для лечения опухолей головного мозга. Приводятся анализ и обзор данных литературы о БНЗТ, а также статистика выживаемости пациентов. Дается сравнительная характеристика различных источников нейтронов, используемых для этого метода лечения. Рассматривается решение двух проблем клинического внедрения БНЗТ: создание автономного источника эпителивых нейтронов и избирательной доставки бор-содержащих препаратов к центральной нервной системе. Анализ решения данных проблем дополняется результатами разработок и экспериментальными данными лаборатории БНЗТ Института ядерной физики СО РАН.

**Ключевые слова:** глиобластома, радиотерапия, источники нейтронов, агенты доставки бора.

УДК 616.832-007.43 -085.849.19

## ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВОВ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

И.А. Дракин<sup>1,2</sup>, В.А. Басков<sup>1,2</sup>, О.Н. Древал<sup>1</sup>, А.В. Басков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российская академия последипломного образования (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1),

<sup>2</sup> Научный клинический центр ОАО «РЖД» (125315, г. Москва, ул. Часовая, 20)

**Ключевые слова:** микродискэктомия, дефект фиброзного кольца, фиброзно-гиалиновый хрящ, неабляционное облучение.

### RISK FACTORS AND PREVENTION METHODS FOR RECURRENT LUMBAR DISC HERNIATIONS

I.A. Drakin<sup>1,2</sup>, V.A. Baskov<sup>1,2</sup>, O.N. Dreval<sup>1</sup>, A.V. Baskov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2/1 Barricadnaya St. Moscow 125993 Russian Federation),

<sup>2</sup> Scientific Clinical Center of JSC «Russian Railways» (20 Chasovaya St. Moscow 125315 Russian Federation)

**Summary.** Review of the literature devoted to the modern view of the risk factors for recurrence of herniation of intervertebral disks after microdiscectomy in the lumbar spine and its prevention methods. There are different views of various authors on the concept of «relapse», methods of examination and treatment of these patients. In this review, the methods of mechanical defects in the fibrous ring closure after removal of the hernia, methods of gene and cell therapy of intervertebral discs are summarized. We describe a method of nonablative laser irradiation of the intervertebral discs, its physical foundations, history and prospects of development as a method of prevention of segmental instability and, thus, hernia recurrence in the postoperative period.

**Keywords:** microdiscectomy, defect in the fibrous ring, fibrohyaline cartilage, nonablative irradiation.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 11–16.

Заболеваниями позвоночника, в том числе межпозвонковых дисков, страдает более 80 % взрослого населения земного шара. По данным ВОЗ, каждый пятый трудоспособный гражданин в течение жизни жалуется на боли в спине различной локализации [21, 44, 60]. С момента публикации Caspar, впервые описавшего ставшую традиционной впоследствии микродискэктомию, прошло более 38 лет. Развитие методов лечения грыж межпозвонковых дисков с тех пор приобрело большое количество вариантов помощи данным пациентам. Современные методики позволяют добиваться успеха при консервативном лечении в более чем 80 % случаев, оставляя лишь порядка 10 % кандидатов на хирургическое вмешательство [17, 39]. Общепринятыми показаниями к оперативному лечению являются синдром «конского