

С.Н. Наврузов, Ж.Н. Каххоров, Н.Х. Ходжаева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ НА ГОРИЗОНТАЛЬНОМ КАНАЛЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО АТОМНОГО РЕАКТОРА ВВР-СМ ИНСТИТУТА ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Реферат. Одним из перспективных направлений в лечении онкологических заболеваний является нейтрон-захватная терапия, принцип действия которой основан на избирательном взаимодействии эпитепловых потоков нейтронов с атомами (бор, гадолиний), обладающими большим сечением их захвата. Проведение данного метода лечения возможно только на базе ядерного реактора. В связи с отсутствием унифицированного оборудования, перед исследователями стоит широкий спектр задач, требующих решения: от формирования нейтронного пучка до разработки методологии облучения. В статье на основе эксперимента *in vivo* показана высокая противоопухолевая эффективность данного метода.

Ключевые слова: нейтрон-захватная терапия.

Онкологическую заболеваемость, в связи с ее бурным ростом в мире, можно без преувеличения назвать болезнью XXI века. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ, в 2008 году количество смертей от рака на планете составило 7,6 миллионов. Процент смертности от онкологической патологии составил 13 % от всех видов смертности.

Поэтому поиск новых технологий лечения больных со злокачественными опухолями остается ведущим направлением онкологии. При этом роль лучевой терапии и ядерной медицины в мире растет день ото дня.

В Республике Узбекистан с населением около 29 миллионов людей приблизительно 0,2 % населения страдают онкологической патологией. Своевременная помощь этим людям – одна из основных государственных и научно-практических проблем. Среди применяемых методов лечения опухолей, на сегодняшний день лучевая терапия является наиболее востребованным методом. В свою очередь, одним из перспективных, но одновременно и наиболее трудных методов является лучевая нейтрон-захватная терапия (НЗТ).

Отрицательным свойством традиционно используемой конвенциональной лучевой терапии является то, что при облучении опухоли также поражаются здоровые ткани, особенно когда опухоль имеет сложную конфигурацию и локализацию. Нейтрон-захватная терапия – метод бинарной лучевой терапии, основанный на облучении тепловым или эпитепловым потоком нейтронов опухолевых клеток, обогащенных атомами, обладающими большим сечением захвата нейтронов бора, гадолиния [3, 4]. Благодаря селективному накоплению бора или гадолиния в опухолевых клетках, при облучении их нейтронными

потоками, опухоль получает терапевтическую дозу облучения, при существенном щажении нормальных окружающих тканей, т.е. Достигается полная «комфортность» облучения [2, 3, 4]. Избирательное взаимодействие атомов, обладающих большим сечением захвата, селективно накапливающихся в опухолевых клетках, и нейтронных пучков, позволяет использовать данную методику в лечении диссеминированных онкологических процессов. Данный эффект является перспективным направлением в лечении рака. С самого своего появления он был изучен и применен в лечении опухолей, которые плохо поддаются лечению традиционными методами лечения.

Нейтрон-захватная терапия является перспективным методом лечения онкологической патологии. Принцип действия её заключается в следующем: при столкновении эпитепловых потоков нейтронов с атомами препаратов, обладающими большим сечением их захвата (бор, гадолиний), избирательно накапливающимися в опухолевых клетках, происходит ядерная реакция и высвобождение большого количества энергии [3, 4]. Все это подобно взрыву ядерной бомбы в пре-делах опухолевой клетки.

Нейтрон-захватная терапия – это дисциплина, требующая мультимодального подхода, для продуктивного использования которой необходима работа специалистов разных направлений (лучевых терапевтов, онкологов, ядерных физиков, физиков-дозиметристов) [2]. Следует также отметить, что все разработки в области нейтрон-захватной терапии пока находятся на стадии исследований, целью которых является подтверждение эффективности клинических испытаний.

Для внедрения данной технологии в клиническую практику необходимо пройти путь от формирования нейтронного пучка до разработки методологии облучения. В нашей Республике создаются условия для проведения нейтрон-захватной терапии: проведена модернизация одного из горизонтальных каналов исследовательского атомного реактора Института ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан (ИЯФ АН МЗ РУз); выделен нейтронный пучок, по своим параметрам, подходящий для осуществления методики нейтрон-захватной терапии [1].

Цель исследования: оценить противоопухолевую эффективность применения гадолиний нейтрон-захватной терапии на основании серий опытов *in vivo* на беспородных мышках с привитой саркомой С-180.

Материалы и методы

Опыты проводились на девятом горизонтальном канале исследовательского атомного реактора ВВР-СМ ИЯФ АН РУз, приспособленного для проведения нейтрон-захватной терапии. Для проведения НЗТ при атомном реакторе пристроен бокс для проведения манипуляций.

Наше исследование было основано на проведении 3 серий опытов на 4-месячных беспородных мышцах, массой от 17 до 40 г. Эксперименты осуществлялись согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (совет Европы, Стратбург 2004). Все мыши содержались в виварии, получали гранулированный корм и имели свободный доступ к воде. Животные были под ежедневным наблюдением, особое внимание при оценке общего состояния мышцей обращали на активность питания и питья, двигательную активность, массу тела, чистку.

Привитие опухолевого штамма саркомы С-180 производилось в область правого бедра, с соблюдением принципов антисептики. Облучение животных проводили на 20 день после инокуляции опухоли.

Плотность нейтронного пучка, используемого для облучения, составляла $6,5 \cdot 10^8$ н/см²·с. Тотальное облучение проводилось непосредственно после введения гадолиний-содержащего препарата магневист (в течение 5 минут), в 1 мл которого содержится 469,01 мг гадопентетата димегюмина (78,77 мг Gd).

Мыши (n=6), получившие облучение эпителиомами нейтронными потоками в суммарной поглощенной дозе 6 Гр, составили основную группу. Контрольная группа (n=6) включала мышей, получивших облучение нейтронами в суммарной поглощенной дозе 3 Гр.

Режим дозирования гадолиний-содержащего препарата магневист составил 0,1 ммоль/кг. Для фиксации мышей во время проведения эксперимента использовался разработанный нами «Фиксатор-контейнер для проведения лучевой и нейтрон-захватной терапии экспериментальным крысам и мышам» (рациональное предложение № 635 от 10.05.2012), дающий возможность фиксировать и проводить облучение 6-12 мышам одновременно.

Для изучения эффективности нейтрон-захватной терапии мы оценивали процент торможения роста опухоли, степень индукции апоптоза, а также ответ опухолевой ткани на терапию. Использовалась классификация гистологического ответа опухоли по Лавниковой Г.А., согласно которой выделяют IV степени патоморфоза. Апоптоз изучали по общепринятой методике с приготовлением препаратов, окрашиванием и микроскопированием для определения

количества апоптических телец с последующим вычислением апоптического индекса. Апоптический индекс подсчитывали по формуле:

$$AI \% = a/n \times 100,$$

где a – количество апоптических клеток, n – общее количество клеток.

При изучении апоптической и митотической активности, значение отношения апоптического и митотического индексов больше единицы ($AI/MII > 1$), свидетельствовало о регрессии опухоли, и чем оно было выше, тем более выраженным считался данный процесс.

Эвтаназия животных проводилась под эфирным наркозом путем декапитации на 25 день после окончания эксперимента, далее производилось вскрытие животных, забор для гистологического исследования опухоли и всех органов и тканей.

Математико-статистический анализ полученных результатов был выполнен с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA (data analysis software system) version 6. www.statsoft.com)

Для анализа достоверностей в зависимых выборках применяли критерий Уилкоксона, в независимых выборках критерий Манна-Уитни. При этом достоверность различий между сравниваемыми выборками считали статистически существенным при $t > 2,0$ $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Активность мышцей как основной так и контрольной групп была без изменений. Летальных исходов не наблюдали ни в одной группе. Все рефлексывы были сохранены, пищевое поведение без особенностей. Шерсть мышцей была блестящая, гладкая, без изменений. У мышцей обеих групп наблюдалось достоверно значимое торможение роста опухоли. Сравнение объема опухоли до и после облучения выявило значительное уменьшение размеров: в основной группе на 94-97 %, а в контрольной – на 82-86 % (табл.). Объем опухоли измеряли до и после облучения, с помощью штангенциркуля, учитывая ошибки, допускаемые за счет волосяного покрова, кожи и подкожной клетчатки. Учитывалось три параметра опухоли: ширина, длина и высота.

В основной группе мышцей патоморфоз III (48,7 %) и IV (25,4 %) степени наблюдался чаще, чем в контрольной: 43,5 % и 21,7 %, соответственно. При III степени патоморфоза среди некротических масс наблюдались единичные островки опухолевых клеток с вакуолизированными ядрами, вокруг которых отмечалась лимфогистиоцитарная инфильтрация. При наличии патоморфоза IV степени наблюдались обширные очаги некроза, с окружающей его фиброзной тканью, а также гиалином сосудов.

Таблица. Торможение роста опухоли после нейтрон-захватная терапии у мышцей

Группа исследования	Средняя величина до НЗТ	Средняя величина после НЗТ
Основная группа	3,4x3,0x3,7 см	0,6x0,6x0,7 см
Контрольная группа	3,7x3,2x2,9 см	1,3x1,0x1,0 см

При исследовании опухолей митотический индекс как в основной, так и в контрольной группе составил меньше 0,75 %, что свидетельствует об угнетении деления клеток. При этом уровень апоптического индекса был выше в основной группе, чем в контрольной. Соотношение апоптического и митотического индекса в основной группе составило 3,2, а в контрольной – 2,6.

Гистологическое исследование внутренних органов (печень, почки, легкие, сердце), а также костного мозга показало отсутствие повреждений в органах как основной группы, так и контрольной группы мышей.

Таким образом, высокий процент торможения роста опухоли, преобладание лечебного патоморфоза III-IV степени говорят о высокой противоопухолевой активности нейтрон-захватной терапии. При этом следует отметить прямую линейную зависимость антитуморозного эффекта от дозы облучения. Дальнейшие исследования нейтрон-захватной терапии позволят внедрить данный высокоэффективный метод лечения в онкологическую практику Узбекистана.

S.N.Navruzov, J.N. Kahhorov, N.H.Hodjaeva

Experimental Justification of Neutron Capture Therapy on the Horizontal Channel of Research Nuclear Reactor WWR-SM Institute of Nuclear Physics of the Republic of Uzbekistan

One of the perspective directions in the treatment of malignant tumours is a neutron-capture therapy. The principle of its action is based on the selective interaction of epithermal neutron beam with the atoms (boron, gadolinium), having a large cross section of neutron capture. Implementation of neutron capture therapy is possible only on the basis of a nuclear reactor. In the absence of standardized equipment for researchers it is a wide range of issues to be solved, from the creation of the

neutron beam to the development of the irradiation methodology. In virtue of experiment *in vivo* the high anti-tumour efficacy of the method is showed. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 20-22)

Keywords: neutron-capture therapy

С.Н. Наврузов, Ж.Н. Каххоров, Н.Х. Ходжаева

Експериментальне обґрунтування нейтрон-захватної терапії на горизонтальному каналі дослідницького атомного реактора ВВР-СМ інституті ядерної фізики Республіки Узбекистан

Одним з перспективних напрямків у лікуванні онкологічних захворювань є нейтрон-захватна терапія, принцип дії якої оснований на вибірковій взаємодії епітеплових потоків нейтронів з атомами (бор, гадоліній), які мають великий поперечний переріз їх захвату. Проведення даного методу лікування можливе лише на базі ядерного реактора. У зв'язку з відсутністю уніфікованого обладнання перед дослідниками стоїть широкий спектр завдань, що потребують рішення: від формування нейтронного пучка до розробки методології опромінювання. У статті на основі експеримента *in vivo* показана висока протипухлинна ефективність даного методу. (Арх. клін. експ. мед. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 20-22)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Абдуллаева Г.А.* Использование реактора ВВР-СМ для развития метода нейтронзахватной терапии в Узбекистане / Г.А. Абдуллаева, Ю.Н. Коблик, Г.А. Кулабдуллаев // Известия РАН, сер. Физика. – 2009. – Т. 73. – № 4. – С. 540-543.
2. *Цыб А.Ф.* Терапевтическая радиология (руководство для врачей) / А.Ф. Цыб, Ю.С. Мардынский // М.: ООО «МК», 2010. – 552 с.
3. *Barth R.F.* Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects / R.F. Barth, J.A. Coderre, M.G. Vicente, T.E. Blue // Clin Cancer Res. – 2005. – No. 11. – P. 3987-4002.
4. *Salt C.* Boron and gadolinium neutron capture therapy / C. Salt, A.J. Lennox, M. Takagaki, J.A. Maguire, N.S. Hosmane // Russian Chemical Bulletin. – 2004. – Vol. 53, Issue 9. – P. 1871-1888.

Надійшла до редакції: 17.12.2013