

КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМЫ

История, современное состояние и перспективы развития бор-нейтронозахватной терапии*

И.Н. Завестовская, С.М. Деев, С.Ю. Таскаев, Д.С. Петруня

Обзор посвящён истории возникновения, развития и перспективам нейтрон-захватной терапии — одного из наиболее эффективных ядерно-физических методов в медицине, представляющего собой разновидность бинарной адронной терапии. Метод основан на ядерной реакции захвата тепловых нейтронов ядрами элементов, характеризующихся высоким сечением этого процесса (> 500 барн). К ним относятся ядра изотопов бор-10, литий-6, гадолиний-157, уран-235 и ряд других, при этом локальность энерговыделения в пределах одной – двух клеток могут обеспечить лишь несколько (n, α)- и (n, f)-реакций. Ввиду отсутствия радиоактивности и токсичности бора в клинической практике применение нашла бор-нейтронозахватная терапия, в последние годы активно ведутся исследования в области литий-нейтронозахватной терапии. Акцент в обзоре сделан на разработке ускорительных источников нейтронов, удовлетворяющих требованиям МАГАТЭ, новых препаратов адресной доставки бора, средств и методов дозиметрии.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, источники эпитепловых нейтронов, борсодержащие препараты, методы дозиметрии, наночастицы

PACS numbers: 87.19.xj, **87.55.** – x, **87.56.** – v

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFN.2025.05.040137>

Содержание

1. Введение (726).
2. История развития и основные физические принципы нейтрон-захватной терапии (730).
3. Современные источники нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии (736).
 - 3.1. Основные нейтроногенерирующие ядерные реакции.
 - 3.2. Система формирования пучка эпитепловых нейтронов.

- 3.3. Действующие ускорительные источники нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии.
4. Разработка препаратов адресной доставки бора в опухолевые клетки (743).
 - 4.1. Низкомолекулярные борсодержащие соединения.
 - 4.2. Таргетные борсодержащие биоконъюгаты.
 - 4.3. Наноразмерные борсодержащие системы.
5. Методы контроля поглощённой дозы (753).
 - 5.1. Измерение энергетического спектра нейтронов.
 - 5.2. Измерение отдельных компонент поглощённой дозы.
 - 5.3. Методы *in vivo* дозиметрии в режиме реального времени.
 - 5.4. Системы дозиметрического планирования.
6. Заключение. Перспективы развития бор-нейтронозахватной терапии (758).

Список литературы (759).

И.Н. Завестовская^(1, 2, a), С.М. Деев^(1, 2, 3, b),
С.Ю. Таскаев^(2, 4, 5, c), Д.С. Петруня^(1, 2, d)

⁽¹⁾ Национальный исследовательский центр

"Курчатовский институт",
пл. Академика Курчатова 1, 123098 Москва,
Российская Федерация

⁽²⁾ Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН,
Ленинский просп. 53, 119991 Москва, Российская Федерация

⁽³⁾ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая 16/10, 117997 Москва,
Российская Федерация

⁽⁴⁾ Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН,
просп. Академика Лаврентьева 11, 630090 Новосибирск,
Российская Федерация

⁽⁵⁾ Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет,
Академгородок, ул. Пирогова 2, 630090 Новосибирск,
Российская Федерация

E-mail: ^(a) zavest@sci.lebedev.ru, ^(b) dejev@ibch.ru,

^(c) S.Yu.Taskaev@inp.nsk.su, ^(d) d.petrunya@lebedev.ru

Статья поступила 25 мая 2026 г.

1. Введение

Ядерно-физические методы, основанные на действии ионизирующего и неионизирующего излучения, стали неотъемлемой частью высокотехнологичной медицины [1–3]. При этом половина современных медицинских установок используют технологии воздействия ионизирующего излучения на биологические ткани для диагностики и лечения широкого спектра социально-значимых заболеваний, включая кардиологию, онкологию, неврологию и др. [4]. К ним относится ядерная медицина, в которой применяется излучение радиоизотопов при

* Статья написана на основе доклада, представленного на Научной сессии Отделения физических наук Российской академии наук, 21 мая 2025 г. (см. УФН 196 (7) 707 (2026)).

введении их в кровь пациента, а также лучевая диагностика и терапия, использующая ионизирующее излучение от внешних источников.

Старт направления был дан фундаментальными научными открытиями конца XIX в. Открытие В. Рентгеном в 1895 г. X-лучей, проникающих через непрозрачные среды [5], сразу же стимулировало новые исследования в физике, биологии и медицине. Были разработаны первые рентгеновские трубки и уже в начале 1896 г. российские учёные Н.Г. Егоров и др. стали основоположниками клинического применения рентгеновского излучения для диагностики переломов различных конечностей [1]. Тогда же зарождались основы радиобиологической науки. Петербургский физиолог И.Р. Тарханов, проводя исследования облучённых лягушек и насекомых, впервые высказал идею о том, что с помощью рентгеновских лучей можно не только получать снимки, но и влиять на физиологические процессы живых организмов [6].

В том же году А. Беккерель открыл явление спонтанной радиоактивности солей урана [7]. Продолжив эти исследования, в 1898 г. супруги М. Склодовская и П. Кюри выделили из урановой смолы новые радиоактивные химические элементы — полоний [8] и радий [9]. В 1901 г. А. Беккерель обнаружил повреждения кожи в области кармана жилета, в котором он носил контейнер с радием. Узнав об этом, П. Кюри поставил эксперимент на себе, намеренно вызвав радиационный ожог на предплечье. Это наблюдение было немедленно интерпретировано как возможность избирательного воздействия радиации на патологические ткани [10].

В 1903 г. А. Белл предложил использовать радий для лечения злокачественных опухолей [11]. В том же году в Санкт-Петербурге под руководством Е.С. Лондона было проведено первое успешное лечение двух пациентов с базальноклеточной карциномой кожи с помощью поверхностных радиевых аппликаторов [12, 13]. В 1904 г. в Раковом институте имени Морозовых при Императорском Московском университете успешно применили переданные супругами Кюри радиевые иглы для лечения пациентов [4]. В 1908 г. радий впервые стали применять для лечения рака матки, а в 1909 г. — для внутривидового лечения рака простаты [14].

По мере получения новых знаний было показано, что проникающая радиация способна вызывать повреждение и гибель любого биологического объекта [15, 16]. Были обнаружены радиационно-индуцированные изменения различных биохимических процессов, включая нарушения активности ферментов в тканях и органах, появление в крови лейкотоксина [17]. Появились данные, свидетельствующие о различной устойчивости отдельных биологических объектов к воздействию ионизирующего излучения. В 1906 г. был сформулирован фундаментальный закон радиочувствительности клеток: повреждающее действие ионизирующего излучения на клетки тем больше, чем интенсивнее они делятся и чем менее определённо выражены их морфология и функция, т.е. чем менее они дифференцированы [18]. С 1910 г. группой под руководством российского рентгенолога М.И. Неменова опубликован ряд работ, демонстрирующих угнетающее действие облучения на иммунную систему, обмен веществ, эмбриогенез и половые функции [19].

В 1911 г. была напечатана первая в мире монография Е.С. Лондона "Радий в биологии и медицине" [13], посвящённая практическому применению радиации в меди-

цине. В ней подробно описаны фундаментальные биохимические и физиологические процессы лучевого поражения, различия в радиочувствительности отдельных биологических объектов и систем, а также биомедицинские аспекты лучевой болезни.

В 1918 г. в Петрограде совместными усилиями М.И. Неменова и А.Ф. Иоффе был организован первый в мире специализированный Государственный институт рентгенологии и радиологии (ныне — Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава РФ), а в 1922 г. — Радиевый институт, в котором радиохимиком В.Г. Хлопниным были впервые получены отечественные препараты радия [20].

К началу 1930-х гг. потенциал естественных радиоактивных источников был практически исчерпан. Дальнейшее развитие фундаментальных и прикладных задач ядерной физики требовало повышения энергий и интенсивности потоков ионизирующих излучений. Ответом на этот вызов стало создание ускорителей заряженных частиц различных типов: высоковольтных ускорителей прямого действия (1931 г.) [21, 22], циклотрона (1931 г.) [23], бетатрона (1940 г.) [24], микротрона (1945 г.) [25], синхроциклотрона (1947 г.) [26], сильнофокусирующего синхротрона (1952 г.) [27] и некоторых других. Применение ускорителей легло в основу дистанционной лучевой терапии и производства диагностических и терапевтических радионуклидов для ядерной медицины.

В современной онкологии технологии лучевой терапии (ЛТ) и ядерной медицины занимают ключевое место среди методов неинвазивного противоопухолевого лечения, выступая эффективной альтернативой хирургическому вмешательству [1–4, 28–31]. Лучевая терапия отдельно и в сочетании с другими методами используется ~ в 70 % случаев лечения онкологических больных [3]. Основной целью лучевой терапии является уничтожение опухолевых клеток с помощью воздействия ионизирующего излучения при минимальном поражении здоровых тканей. На практике это означает, что должен быть градиент пространственного распределения поглощённой дозы, обеспечивающий подведение к опухоли поражающей дозы излучения и минимизацию дозы облучения, получаемой здоровыми тканями и органами. Задача обеспечения конформности поглощённой дозы, т.е. максимального соответствия форме и расположению мишени (опухоли), решается для каждого типа ионизирующего излучения. Это связано с различием в распределении по глубине поглощённой дозы, представленном на рис. 1 для всех используемых в лучевой терапии типов ионизирующего излучения.

Первые шаги в применении ускорителей для лучевой терапии были сделаны в 1934 г. в Беркли (США). Физик Э. Лоуренс и его брат врач Дж. Лоуренс впервые применили для лечения пациента высокочастотный рентгеновский генератор Слоуна [32]. Установка была смонтирована в больнице Калифорнийского университета и представляла собой высоковольтный резонансный трансформатор, работающий на радиочастотах в условиях глубокого вакуума, что позволяло достигать необходимых для терапии напряжений порядка 800–1000 кВ.

Уже в 1936 г., спустя всего четыре года после открытия нейтрона Дж. Чедвиком [33], американский физик Г. Лочер предложил принципиально иной метод радиотерапии — нейтрон-захватную терапию (НЗТ) [34].

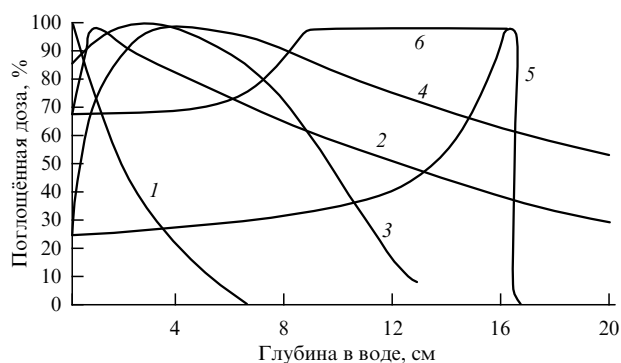


Рис. 1. Глубинно-дозовые распределения для: 1 — рентгеновского излучения (140 кэВ), 2 — γ -излучения ^{60}Co (1,17 МэВ и 1,33 МэВ), 3 — пучка электронов (25 МэВ), 4 — высокоэнергетичных тормозных фотонов (25 МэВ), 5 — монохроматического пучка протонов (160 МэВ), 6 — модифицированный пик Брэгга для облучения протонной мишени на глубине от 9 до 16 см.

Идея заключалась в предварительном накоплении в опухоли стабильного изотопа с высоким сечением захвата низкоэнергетичных нейтронов и её последующем облучении потоком тепловых нейтронов для осуществления ядерной реакции, продуктами которой являются частицы с высоким поражающим эффектом. Однако НЗТ не получила немедленного развития поскольку в середине 1930-х гг. учёные были сосредоточены на исследованиях биологического действия быстрых нейтронов, которые не требовали разработки борсодержащих препаратов и методов получения интенсивных потоков медленных нейтронов [35]. В то время нейтронная терапия представляла необычайный интерес как сама по себе, так и в качестве альтернативы технологиям рентгенотерапии.

В 1936 г. братья Лоуренс начали исследования воздействия быстрых нейтронов на лабораторных животных [36]: на 27-двоймовом циклотроне Э. Лоуренса пучок дейтронов разогнали до энергии в несколько МэВ и направляли на бериллиевую нейтроногенерирующую мишень. Изучив динамику роста более сотни перевивных мышечных опухолей, было показано, что быстрые нейтроны в несколько раз эффективнее рентгеновских лучей [37].

Первые клинические испытания терапии быстрыми нейтронами для лечения злокачественных опухолей человека прошли в 1938 г. под руководством заведующего кафедрой радиологии Калифорнийского университета Р. Стоуна [38].

В период с 1938 по 1943 гг. Р. Стоун и его коллеги пролечили 250 пациентов. К концу 1943 г. в живых осталось лишь 18. Столь неутешительный результат Р. Стоун связывал с тяжёлыми отдалёнными последствиями переоблучения пациентов [39]. Это произошло из-за недостаточного понимания эффективности радиобиологического воздействия быстрых нейтронов [35]. Возрождение интереса к клиническому применению терапии быстрыми нейтронами произошло лишь в начале 1970-х гг., когда накопленные радиобиологические данные позволили рассчитывать эквивалентную дозу. К 1978 г. более 3000 пациентов прошли лечение в одиннадцати центрах в Европе, Японии и США. Облучение быстрыми нейтронами с энергией 7,5 МэВ показало вдвое большую терапевтическую эффективность по сравнению с рентгенов-

скими лучами при лечении запущенных гипоксических форм поверхностных опухолей [35].

Параллельно с развитием нейтронной терапии совершенствовались и методы фотонного облучения. Эпоха традиционной фотонной лучевой терапии началась с появлением мегавольтных ускорителей электронов. В 1940-х гг. в лучевой терапии стали использовать высоковольтные ускорители и бетатроны [24]. В Канаде и США применялись бетатроны с энергией от 13 до 25 МэВ, а также ускорители прямого действия на энергию до 4 МэВ. В 1953 г. в Лондоне был построен первый специализированный медицинский линейный ускоритель электронов на бегущей волне с энергией 8 МэВ [40].

Стоит отметить, что создание первых циклотронов позволило открыть множество искусственных радиоизотопов (^{32}P , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{14}C , ^{60}Co и др.), которые нашли широкое применение в ядерной медицине [41]. В 1950–1960-х гг. линейные ускорители электронов стали уступать по распространённости кобальтовым пушкам — установкам, использующим естественные радиоактивные источники на основе изотопа кобальт-60, испускающего γ -излучение с энергиями 1,17 и 1,33 МэВ [42]. Кобальтовые пушки на тот момент были технологически проще и доступнее для большинства клиник.

Кроме того, ещё в 1940-х гг. развивались идеи стереотаксической радиохирургии мозга. Шведский нейрохирург Л. Лекселл предложил концепцию радиохирургии, получившую название гамма-нож [43]. Она подразумевает сведение множества гамма-лучей практически в одну точку, соответствующую положению опухоли мозга. Первая установка гамма-нож включала в себя 192 кобальтовых источника, на ней в 1968 г. была проведена первая стереотаксическая операция [44].

В России в 1930–1940-х гг. также активно развивались ускорительные и ядерные технологии [1]. В начале 1937 г. в Радиовом институте под руководством Л.В. Мысовского, Г.А. Гамова и И.В. Курчатова был запущен первый в Европе циклотрон с диаметром полюсов 1 м и получен пучок протонов с энергией 3,2 МэВ. В 1944 г. под руководством И.В. Курчатова на базе Лаборатории №2 АН СССР (ныне — Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт") был создан циклотрон М-1 с диаметром полюсов 73 см. Это был первый в СССР и Европе циклотрон, в котором пучок дейтронов был выведен из ускорительной камеры наружу. С его помощью были заложены основы радиохимии и получены первые в Европе образцы "циклотронного" плутония. В 1946 г. осуществлён физический пуск крупнейшего циклотрона в Ленинградском физико-техническом институте (ныне — Физико-технический институт им. А.Ф. Иофе РАН). Разработка и запуск первых циклотронов дали мощный импульс для дальнейшего развития отечественных ускорительных технологий.

Однако для наработки радионуклидов в необходимых для медицины масштабах возможностей первых циклотронов оказалось недостаточно. Массовое производство множества искусственных радиоизотопов стало возможным благодаря созданию ядерных реакторов. В 1942 г. под руководством Э. Ферми был запущен первый управляемый ядерный реактор в Чикаго [45]. 25 декабря 1946 г. в рамках реализации атомного проекта под руководством И.В. Курчатова был осуществлён пуск первого в СССР и Европе реактора Ф-1, а два года спустя — реактора "Аннушка" [1]. Эти разра-

ботки легли в основу уникальной научно-технологической реакторной базы, которая получила название "Курчатовское древо". От единого корня — атомного проекта — выросли десятки ветвей, охватывающих не только энергетику, оборону, авиацию, морскую технику и материаловедение, но и ядерную медицину, лучевую диагностику и терапию.

Созданная в послевоенные годы научно-технологическая база позволила развивать принципиально новые методы адронной лучевой терапии — протонную и ионную ЛТ. В 1946 г. американский учёный Р. Вильсон предложил использовать пучки протонов в ЛТ [46]. В отличие от фотонов, они обладают конечным пробегом в ткани и характеризуются пиком Брэгга — резким максимумом поглощённой дозы в конце трека [47], что позволяет существенно снизить интегральную дозу на здоровые ткани (см. рис. 1). Первые эксперименты по терапии онкологических больных пучками протонов были проведены в США и Швеции в конце 1950-х — начале 1960-х гг. В СССР работы в области протонной лучевой терапии (ПЛТ) начались в 1967 г. в Объединённом институте ядерных исследований (ОИЯИ, г. Дубна), в 1969 г. в Институте теоретической и экспериментальной физики (ныне ИТЭФ — НИЦ "Курчатовский институт", г. Москва) и в Ленинградском институте ядерной физики (ныне ПИЯФ — НИЦ "Курчатовский институт", г. Гатчина). К 1990 г. в российских центрах было пролечено 2544 больных, что составило треть мирового клинического опыта ПЛТ [29].

В настоящее время в мире функционируют 127 клинических центров ПЛТ. По данным РТСОГ (Particle Therapy Co-Operative Group) к концу 2022 г. ПЛТ получили более 300 тысяч пациентов [48]. В Российской Федерации функционируют три специализированных центра ПЛТ, а также на базе НИЦ "Курчатовский институт" реализуются два масштабных проекта — протонная онкоофтальмологическая установка "ОКО" в Гатчине и протонный синхротрон стантри "Луч-Протон" в Москве, ввод которых в эксплуатацию в 2027 и 2029 гг., соответственно, существенно расширит доступность данного метода в РФ.

Первые попытки облучения пучками тяжёлых ионов были осуществлены на циклотроне Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли в 1950–1960-х гг. К 1992 г. на пучке ионов гелия в Беркли было пролечено 2045 пациентов. В 1994 г. клинические исследования на пучках ионов стартовали в Японии после сооружения в Национальном центре исследования ионов ускорителя HIMAC

для генерации широкого спектра пучков различных ионов [31]. В России в 1967 г. был запущен ускоритель ионов углерода У-70 в Институте физики высоких энергий (ныне ИФВЭ — НИЦ "Курчатовский институт", г. Протвино МО), на базе которого в настоящий момент реализуется проект создания медицинской установки для ионной терапии опухолей различных нозологий. Старт медицинского использования запланирован на 2028 г. Всего в мире функционируют 17 центров ионной (^{12}C) лучевой терапии [48].

Сегодня фотонная лучевая терапия по-прежнему остаётся наиболее распространённым применяемым на практике методом дистанционной лучевой терапии [49]. Фотонные пучки обладают высокой проникающей способностью и позволяют облучать глубоко расположенные опухоли. Основным недостатком является экспоненциальное ослабление интенсивности γ -квантов при прохождении через ткани организма. Глубинно-дозовое распределение высокоэнергетических фотонов имеет максимум на первых сантиметрах пробега в тканях и постепенно убывает по мере приближения к мишени, что приводит к неизбежному облучению здоровых органов на пути пучка и за опухолью (см. рис. 1). Для минимизации этого эффекта разработаны технологии многопольного конформного и стереотаксического облучения с помощью таких технологий как IMRT, IGRT, VMAT, RapidArc, Tomotherapy, Cyber Knife, SRS, SBRT/SABR [50–52].

Однако эффективность лучевого воздействия определяется не только конформностью распределения поглощённой дозы в объёме опухоли, но и относительной биологической эффективностью (ОБЭ) конкретного вида излучения [53]. Качество лучевой терапии определяется механизмами потери энергии ионизирующих излучений разного типа (фотоны, протоны, ионы углерода, нейтроны и др.) и одновременно повышением биологической эффективности. На рисунке 2 представлено сравнение эффективности применяемых в лучевой терапии видов ионизирующего излучения. Они различаются линейной передачей энергии (ЛПЭ), определяющей способность излучения передавать веществу меньшее или большее количество энергии на фиксированной длине участка своего пути и, соответственно, на тех же участках осуществлять меньшее или большее число актов ионизации. Видно, что лидерами по эффективности являются технологии адронной терапии — нейтронной, протонной и ионной.

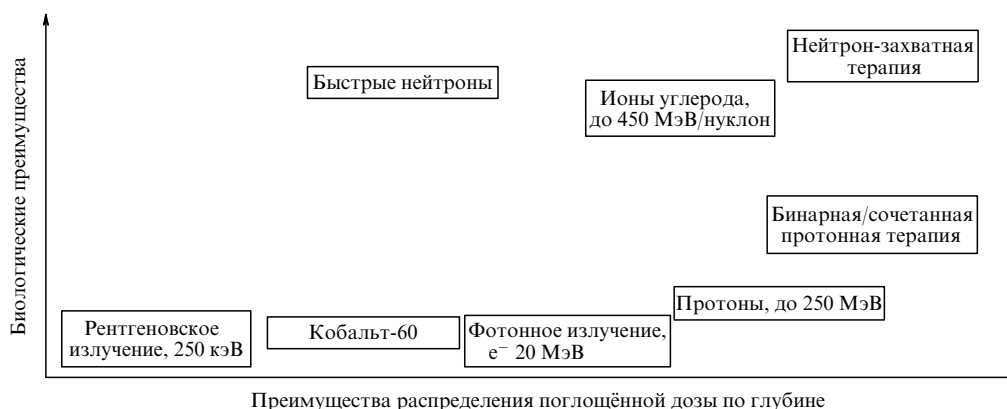


Рис. 2. Сравнение эффективности воздействия различных типов облучения.

В диапазоне энергий, применимом для лучевой терапии, ЛПЭ так называемых редкоионизирующих излучений не превышает 3–5 кэВ мкм⁻¹. ЛПЭ плотноионизирующих излучений в зависимости от их энергии достигает 50–200 кэВ мкм⁻¹. Величина ЛПЭ, характеризующая плотность актов ионизации на треке фотона или частицы, напрямую связана с ОБЭ излучения. ОБЭ начинает возрастать при значении ЛПЭ 10 кэВ мкм⁻¹ и достигает максимума при ЛПЭ от 100 до 200 кэВ мкм⁻¹. Следует отметить, что ОБЭ зависит не только от ЛПЭ, но и от радиочувствительности облучаемой ткани, величины поглощённой дозы, её мощности, а также выбранного критерия оценки биологического действия. Высокие значения ЛПЭ позволяют снизить влияние относительного кислородного эффекта (ОКЭ), характеризующего устойчивость гипоксических клеток к облучению. Именно поэтому пучки нейтронов, π -мезонов и ионов тяжелее протона, относящиеся к плотноионизирующим излучениям, позволяют эффективно преодолевать обусловленную гипоксией радиорезистентность опухолей.

Особое место по эффективности и адресности воздействия занимает нейтрон-захватная терапия, обеспечивающая избирательное уничтожение опухолевых клеток, независимо от их гипоксии, фазы клеточного цикла, радиочувствительности и других индивидуальных факторов. Аналогом в ядерной медицине является активно развивающаяся сегодня таргетная радионуклидная терапия [54–56], в которой радиоактивные изотопы (α - или β -излучатели) конъюгируются с адресными молекулами, селективно связывающимися с опухолевыми антигенами — рецепторами на поверхности патогенных клеток [1]. Однако даже при высокой селективности носителя определённая доля радионуклида неизбежно накапливается в критических органах (печень, почки, костный мозг и др.), создавая нежелательную лучевую нагрузку [57].

НЗТ представляет собой бинарный метод адронной терапии, позволяющий преодолеть ограничения, присущие как традиционной лучевой так и таргетной радионуклидной терапии [58]. Принцип НЗТ основан на действии продуктов ядерной реакции захвата тепловых нейтронов изотопами с высоким сечением данного процесса (> 500 барн). Среди нерадиоактивных изотопов локальность энерговыделения могут обеспечить только бор-10 (¹⁰B) и литий-6 (⁶Li) за счёт высокого темпа торможения продуктов реакции ¹⁰B(n, α)⁷Li или ⁶Li(n, α)³H. По сути метод НЗТ представляет собой производство радиофармпрепарата *in situ*. Только в поле медленных нейтронов нетоксичный нерадиоактивный терапевтический изотоп становится мощным средством поражения опухолевых клеток за счёт короткопробежных продуктов ядерной реакции захвата.

Для проведения НЗТ требуются источник нейтронов, обеспечивающий необходимые параметры пучка, а также бор- или литийсодержащий препарат, позволяющий адресно и селективно доставлять и удерживать необходимые концентрации терапевтического изотопа в опухолевых клетках. В обзоре рассматривается развитие технологий нейтрон-захватной терапии с акцентом на используемые источники тепловых нейтронов и новые туморотропные агенты ¹⁰B, обладающие высокой селективностью накопления и длительным временем удержания в опухоли, а также средства и методы дозиметрии на всех этапах лечения.

2. Основные физические принципы и история развития нейтрон-захватной терапии

Для радикального повышения эффективности методов дистанционной лучевой терапии наиболее перспективным является развитие бинарных технологий, в основе которых лежит радиосенсибилизация путём доставки в опухоль веществ, усиливающих физическую и/или эффективную биологическую дозы, что обеспечивает увеличение гибели опухолевых клеток при облучении. Доставку таких веществ удобно осуществлять с помощью наночастиц (НЧ) размером 5–100 нм, состоящих из основного сенсибилизирующего вещества, биологически инертного покрытия, обеспечивающего их биосовместимость, и лигандов (векторов) для адресной доставки в опухоль, лучшего проникновения в клетки и удержания в них до достижения терапевтического эффекта [3, 56, 59–61]. Важным качеством радиосенсибилизаторов является их специфичность — дифференцированное отношение к нормальным и опухолевым тканям.

К бинарным лучевым технологиям относятся фотон-захватная терапия (ФЗТ), бинарные технологии ПЛТ и НЗТ.

В технологии ФЗТ первичным излучением являются фотоны рентгеновских установок и медицинских ускорителей. Поражение опухолевых клеток формируется за счёт образования электронов фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада на атомах элементов с высоким атомным номером ($Z > 52$): ⁵³I, ⁶⁴Gd, ⁷⁸Pt, ⁷⁹Au и др. На сегодняшний день несколько препаратов с использованием НЧ различных тяжёлых металлов продемонстрировали обнадеживающие результаты в рамках клинических испытаний. Препарат NBTXR3[®] (Nanobiotix, Франция) на основе НЧ оксида гафния получил регистрацию для лечения сарком мягких тканей [62, 63]. Препарат AGuIX[®] (NH TherAguix SAS, Франция) на основе полисилоксановых НЧ гадолиния находится во II фазе клинических испытаний [64]. В мае 2024 г. AGuIX получил статус ускоренного одобрения FDA для лечения глиобластомы, а количественный анализ с применением магнито-резонансной томографии (МРТ) подтвердил его селективное накопление в опухолевой ткани и быстрое выведение из нормальных тканей.

В ряде экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследований бинарных технологий ПЛТ с применением различных НЧ было продемонстрировано значимое увеличение эффективности протонной терапии, позволяющее существенно снизить количество фракций облучения для достижения терапевтического эффекта [65–69]. В бинарной протонной терапии с использованием НЧ выделяют два основных механизма повышения терапевтической эффективности — ионизация и образование активных форм кислорода (АФК) путём радиолиза воды вторичными электронами. АФК как химически разрушают клетку, так и влияют на биологические механизмы, приводящие к её апоптозу. При этом для обеспечения высокой эффективности сенсибилизации НЧ должны находиться внутри клетки. Кроме того, существует идея бор-протонной терапии, в основе которой лежит ядерная реакция $p + {}^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$ [3]. Наибольший интерес представляют α -частицы, так как они обладают высокими ионизационными потерями и короткими пробегами (десятки

мкм), приводя к значительным локальным разрушениям. Теоретически и экспериментально было показано, что выход ядерных реакций от взаимодействия протонного пучка с НЧ ^{11}B пренебрежимо мал, чтобы объяснить наблюдаемое значительное повышение эффективности протонной терапии *in vitro* и *in vivo*, включая бор-протонную терапию [70–73]. Установлено, что генерируемые вторичные электроны имеют малый пробег, и подавляющая часть их энергии выделяется в непосредственной близости от НЧ, не создавая значимого макроскопического усиления дозы в объеме клетки [71].

Таким образом, чисто физической стадии взаимодействия недостаточно для объяснения экспериментально наблюдаемой значимой сенсибилизации ПЛТ. Развитие бинарных технологий ПЛТ связано с изучением физико-химических и биологических механизмов повышения биологической эффективности, связанной со свойствами самих НЧ, которые могут быть индуцированы или усилены протонным излучением. Например, есть предположения, и теоретические, и экспериментальные, что ионизирующее излучение приводит к изменению заряда НЧ в положительную сторону, что приводит к их лучшему проникновению в клетку и усилению их цитотоксичности [74].

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) также представляет собой технологию бинарной адронной терапии, основанную на селективном поражении опухолевых клеток тяжёлыми заряженными частицами с высокой ЛПЭ, рождающимися в результате ядерной реакции при взаимодействии тепловых нейтронов и введённого в опухоль терапевтического препарата, содержащего изотоп ^{10}B . Поглощение теплового нейтрона¹ ядром ^{10}B приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, сечение которой составляет 3835 барн. Реакция протекает с выделением энергии 2,79 МэВ, которая в 6,1 % случаев распределяется только между ядром лития (1,01 МэВ) и α -частицей (1,78 МэВ), а в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ. Суммарный пробег иона лития и α -частицы в биологической ткани не превышает 12 мкм, что сравнимо с размером одной клетки. Следовательно, выделение 84 % энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление изотопа ^{10}B в клетках опухоли и её последующее облучение тепловыми нейтронами должны приводить к избирательному разрушению опухолевых клеток с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых тканей.

Идея БНЗТ была сформулирована американским рентгенологом Г. Лочером в его статье "Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons", вышедшей в свет в 1936 г. [34], спустя год после описания Х. Тэйлором и М. Голдхабером ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ [75]. В конце 1940-х гг. в СССР концепцию НЗТ независимо от зарубежных коллег сформулировал выдающийся советский врач-биохимик А.Т. Качугин [76].

Следует отметить, что существуют ещё более десятка различных нуклидов, имеющих высокое сечение захвата теплового нейтрона (табл. 1). Однако поглощение нейтрона большинством из них не обеспечивает локальности

Таблица 1. Изотопы с высоким сечением поглощения теплового нейтрона

Изотоп	Распространённость, %	Период полураспада	Вид реакции	Сечение, барн
^3He	0,000013	Стабильный	(n, p)	5333
^6Li	7,5	Стабильный	(n, α)	940
^{10}B	20	Стабильный	(n, α)	3835
^{113}Cd	12	Стабильный	(n, γ)	20600
^{135}Xe	—	9,14 часов	(n, γ)	2720000
^{149}Sm	14	Стабильный	(n, γ)	42080
^{151}Eu	48	Стабильный	(n, γ)	9200
^{155}Gd	15	Стабильный	(n, γ)	61100
^{157}Gd	15	Стабильный	(n, γ)	259000
^{174}Hf	0,16	2×10^{15} лет	(n, γ)	561
^{199}Hg	17	Стабильный	(n, γ)	2150
^{235}U	0,7	7×10^8 лет	(n, f)	681
^{241}Pu	—	13,2 года	(n, f)	1380
^{242}Am	—	16 часов	(n, f)	8000

энерговыведения. Так, поглощение теплового нейтрона ядрами ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{174}Hf , ^{199}Hg приводит к (n, γ)-реакциям. Низкий темп торможения в биологических тканях рождающихся в данных реакциях γ -квантов лишает НЗТ её главного преимущества — избирательного поражения только тех клеток, которые накопили терапевтический изотоп.

Тем не менее, множество экспериментальных работ в области НЗТ посвящено применению гадолиния-157 [77–80]. Это связано в первую очередь с большим значением сечения захвата теплового нейтрона данным нуклидом (248000 барн), а также существованием клинически апробированных МРТ-контрастных препаратов на основе гадолиния, фармакокинетика и фармакодинамика которых достаточно хорошо изучены [81]. Однако основным продуктом дозообразующей реакции $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ является жёсткое фотонное излучение в неразрешаемой части спектра, сосредоточенной в основном в энергетическом диапазоне от 2 до 3 МэВ. Средний пробег таких γ -квантов в биологической ткани составляет около 40 см. Из всей суммарной энергии распада в 7,937 МэВ лишь 63 кэВ от конверсионных и оже-электронов выделяется в пределах 50 мкм. Таким образом, гадолиний-нейтронозахватная терапия (ГНЗТ) не создаёт условий для локализованного действия продуктов ядерной реакции $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$, а может обеспечить лишь равномерное распределение поглощённой дозы в достаточно большом объеме.

Локальность энерговыведения могут обеспечить лишь несколько (n, α)- и (n, f)-реакций за счёт высокого темпа торможения образующихся α -частиц или осколков деления ядер. Однако, помимо короткого пробега продуктов реакции, важными требованиями к изотопам для применения в НЗТ являются отсутствие радиоактивности, низкая токсичность и достаточная распространённость в природе для возможности получения высоко-

¹ Здесь и далее в тексте под тепловыми будем понимать нейтроны с энергией 0,025 эВ.

обогащённого по терапевтическому изотопу препарата. Среди рассмотренных нуклидов только бор-10 удовлетворяет всем перечисленным требованиям. Именно на его использовании базируются основные экспериментальные и клинические разработки в области НЗТ [82].

Единственным конкурентом бора-10 среди стабильных изотопов является литий-6, возможность применения которого также обсуждалась в первых публикациях, посвящённых НЗТ [34, 83]. В основе литий-нейтронзахватной терапии (ЛиНЗТ) лежит реакция поглощения ядром литий-6 теплового нейтрона ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ с выделением энергии 4,785 МэВ, сечение которой составляет 940 барн. Продукты ядерной реакции — α -частица с энергией 2,051 МэВ и ядро трития с энергией 2,734 МэВ — характеризуются значениями ЛПЭ 150 и 25 кэВ мкм⁻¹, соответственно. Пробег в биологической ткани α -частицы составляет 11 мкм, ядра трития — 63 мкм. Ядерные характеристики рассматриваемой реакции открывают принципиальную возможность высвобождения 100 % энергии реакции в опухолевых клетках.

Однако ЛиНЗТ не получила существенного или хотя бы сравнимого с БНЗТ развития. Развитие данного метода сдерживали предположения о высокой токсичности лития и отсутствие его эффективных носителей, аналогичных разработанным для БНЗТ препаратам. Хотя соли лития на протяжении более 60 лет активно применяются в клинической практике для лечения пациентов с психиатрическими заболеваниями и не являются токсичными в необходимых для НЗТ концентрациях [84], до сих пор отсутствуют систематические доклинические *in vivo* исследования, демонстрирующие терапевтическую эффективность ЛиНЗТ, сопоставимую с результатами БНЗТ [82]. Это связано с высокой химической активностью лития, затрудняющей создание его селективных носителей, способных эффективно доставлять изотоп в опухолевые клетки и удерживать его там в течение необходимого времени.

Таким образом, именно бор-10, благодаря оптимальному сочетанию высокого сечения захвата тепловых нейтронов, малого пробега продуктов реакции ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ и наличию адресных препаратов и активному развитию технологий их производства, остаётся единственным изотопом, используемым в настоящее время для НЗТ.

При облучении тепловыми нейтронами, помимо селективного поражения опухолевых клеток, накопивших бор-10, всегда присутствует фоновый вклад в общую поглощённую дозу, обусловленный ядерными реакциями на элементах здоровых тканей. Согласно данным Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU), элементный состав мягкой биологической ткани по массе включает 76,2 % кислорода, 11,1 % углерода, 10,1 % водорода и 2,6 % азота [85]. При этом реакции на ядрах водорода и азота, как наиболее значимые для дозиметрии НЗТ, требуют отдельного рассмотрения.

Огромную роль в нейтронной физике и во всех её приложениях, включая НЗТ, играет реакция упругого рассеяния нейтрона на нуклиде водорода — ${}^1\text{H}(n, n'){}^1\text{H}$. Она вносит определяющий вклад в пространственно-энергетическое распределение нейтронных полей, поглощённую дозу, альбедо и длину замедления нейтронов в облучаемых объектах. Сечение этой реакции для теплового нейтрона составляет 30 барн.

Другой важный процесс — радиационный захват нейтрона ядром водорода ${}^1\text{H}(n, \gamma){}^2\text{H}$, сечение которого для теплового нейтрона составляет 0,322 барн, выход реакции — 100 %. Макроскопическое сечение поглощения тепловых нейтронов водородом значительно превосходит суммарное макроскопическое сечение всех остальных элементов нормальной биологической ткани. Испускаемые в этой реакции γ -кванты имеют энергию 2,22 МэВ и средний пробег в мягкой биологической ткани около 40 см. ЛПЭ электронов, возникающих при взаимодействии этих γ -квантов с биологической тканью, составляет 0,3 кэВ мкм⁻¹.

Реакция захвата нейтрона нуклидом азот-14, обозначаемая как ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C}$, приводит к испусканию протона отдачи с энергией 585 кэВ и даёт существенный вклад в поглощённую дозу нейтронов в нормальной биологической ткани. Сечение реакции для теплового нейтрона составляет 1,7 барн. ЛПЭ испускаемого протона в тканеэквивалентной среде составляет около 50 кэВ мкм⁻¹ [86]. Ядра отдачи ${}^{14}\text{C}$ имеют энергию 40 кэВ, их вклад в биологическое воздействие нейтронов невелик. Пространственное распределение "азотной" компоненты поглощённой дозы практически совпадает с полем тепловых нейтронов.

Пренебрежимо малый вклад в поглощённую дозу вносит реакция радиационного захвата нейтронов углеродом и кислородом: ${}^{12}\text{C}(n, \gamma){}^{13}\text{C}$ и ${}^{16}\text{O}(n, \gamma){}^{17}\text{O}$. Сечения данных реакций для тепловых нейтронов составляют всего 0,0032 и 0,0002 барн, соответственно. Сечение упругого рассеяния нейтронов на этих ядрах составляет около 2 барн во всем энергетическом диапазоне, представляемом интересом для НЗТ.

Помимо радиационного захвата, при взаимодействии быстрых нейтронов с ядрами тканей возможны реакции неупругого рассеяния. Они протекают, когда энергия нейтрона превышает первый уровень возбуждения ядра-мишени. В этих реакциях нейтрон не поглощается, а лишь замедляется, испуская γ -квант. Хотя сечения таких процессов достигают единиц барн, их непосредственный вклад в поглощённую дозу пренебрежимо мал. Основное значение неупругого рассеяния в НЗТ — изменение энергетического спектра нейтронного пучка по мере прохождения через ткань.

Таким образом, важнейшим требованием для успешного проведения НЗТ является высокий градиент накопления терапевтического изотопа между опухолевыми клетками и нормальными тканями. В случае невыполнения данного условия фоновые реакции на водороде и азоте будут давать сопоставимый или даже больший вклад в поглощённую дозу, что неизбежно приведёт к тяжёлому лучевому поражению здоровых органов в ущерб терапевтическому эффекту. Именно это обстоятельство и предопределило траекторию и исход первых этапов развития НЗТ.

В начале 1940-х гг. были получены первые обнадеживающие экспериментальные доказательства эффективности БНЗТ. В 1940 г. П. Крюгер опубликовал результаты эксперимента по изучению приживаемости фрагментов мышинных опухолей, предварительно облучённых потоком медленных нейтронов в растворе борной кислоты. Образцы облучали потоком нейтронов, генерируемых при бомбардировке бериллиевой мишени дейтронами с энергией 16 МэВ на 60-дюймовом циклотроне в Беркли [87]. Было установлено, что предварительное об-

лучение опухолевых фрагментов в растворе борной кислоты при концентрации ~ 700 мкг мл⁻¹ по бору-10 приводит к дозозависимому снижению их приживаемости при имплантации их после облучения здоровым мышам. Результаты этого эксперимента стали первым подтверждением эффективности БНЗТ.

В том же году П. Заль, Ф. Купер и Дж. Даннинг провели исследование *in vivo* на мышах с саркомой-180 — агрессивно растущей опухолью, которая приводила к гибели животных из контрольной группы через 3–4 недели после инокуляции. Авторы впервые установили, что внутриопухолевое введение борсодержащего препарата на основе борной кислоты с последующим облучением медленными нейтронами снижает рост опухоли на 45 % [88]. В то же время авторы отметили неравномерное распределение бора в опухоли. Они пришли к выводу, что для клинического применения БНЗТ необходима разработка методов селективной доставки бора, которые позволят осуществлять внутривенное введение препарата.

Попытку решить проблему селективной доставки нейтрон-захватных элементов в 1941 г. предприняли П. Заль и Ф. Купер при внутривенном введении [89] мышам с перививной саркомой-180. Для доставки лития-6 в опухоль авторы использовали литиевые соли анионных красителей (Pontamine Sky Blue, Трупан Blue), селективность накопления которых в опухолевой ткани после внутривенного введения была продемонстрирована в работах [90, 91]. Однако по результатам спектроскопического анализа через 24 ч после инъекции литий в тканях не обнаруживался, тогда как краситель сохранялся в опухоли. Это свидетельствовало о нестабильности комплекса "краситель – литий" в организме и невозможности его применения для селективной доставки.

В 1950 г. американский нейрохирург У. Свит предложил использовать ¹⁰B-содержащие препараты для лечения опухолей головного мозга, связав селективное накопление ¹⁰B в опухолевых клетках с нарушением функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) быстрорастущих глиом по сравнению со здоровыми тканями [92]. Совместно с М. Джавидом он впервые продемонстрировал избирательное накопление бора в опухолях мозга. Исследование проводилось на десятках пациентов-добровольцев, которым внутривенно вводили обогащённую на 96 % по ¹⁰B буру (декагидрат тетраборат натрия Na₂B₄O₇·10H₂O) [93]. Эти результаты послужили толчком для начала первых клинических испытаний БНЗТ.

Первая в истории процедура БНЗТ была осуществлена 15 февраля 1951 г. в Брукхейвенской национальной лаборатории на пациенте после хирургического удаления опухоли головного мозга [94]. Облучение проводилось на графитовом исследовательском реакторе (BGRR). В период с февраля 1951 г. по январь 1953 г. на базе BGRR прошли лечение первые десять пациентов со злокачественной глиомой, восемь из них ранее получали фотонную лучевую терапию.

Облучение проводили в одну, две или четыре фракции с интервалами 5–6 недель. Больному перед облучением внутривенно вводили 100 мл водного раствора, содержащего 20 г буры. По результатам БНЗТ кратковременное улучшение клинической ситуации наблюдалось у девяти из десяти пациентов, однако медиана выживаемости составила 97 дней, что было сопоставимо с результатами лечения фотонами, достигнутыми в то время [58].

Для второй серии клинических испытаний на девяти пациентах была осуществлена модификация реактора BGRR, а также принято решение об использовании пентабората натрия (NaB₅O₈) в качестве ¹⁰B-содержащего препарата, который показал меньшую токсичность по сравнению с бурой. Несмотря на предпринятые усилия, у пациентов возникали серьёзные побочные эффекты, включая тяжёлые радиодерматиты кожи головы [95]. При этом медиана выживаемости составляла 147 дней [96]. В третьей серии клинических испытаний, включавшей девять пациентов, перед облучением пентаборат натрия вводили во внутреннюю сонную артерию на стороне поражённого полушария мозга во избежание накопления высоких концентраций ¹⁰B в коже головы. Такой подход сработал и позволил избавиться от тяжёлых кожных реакций, однако медиана выживаемости составила лишь 96 дней [58].

В 1959 г. для проведения БНЗТ были построены специализированные высокопоточные ядерные реакторы в Брукхейвенской национальной лаборатории (BMRR, 5 МВт) [97] и Массачусетском технологическом институте (MITR, 6 МВт) [58]. В период с 1959 по 1961 гг. на созданных реакторах провели облучение 35 пациентов. Проведённые клинические испытания на реакторах BGRR, BMRR и MITR в США не продемонстрировали эффективность БНЗТ [58, 95, 98, 99]. Причина неудач заключалась в низкой селективности накопления бора, приводившей к неблагоприятному глубинно-дозовому распределению тепловых нейтронов — основную дозу получала кожа головы, а не опухоль. Кроме того, дозиметрия БНЗТ осуществлялась только с учётом концентрации бора в опухоли и окружающих здоровых тканях, но не в крови, что парадоксально, поскольку уже в то время было известно, что критическим ограничением радиотерапии головного мозга является повреждение сосудистой системы [100]. Другим важным аспектом была недооценка вклада "фоновое" облучения здоровых тканей протонами отдачи и γ -квантами от реакций ¹⁴N(n, p)¹⁴C и ¹H(n, γ)²H. Эти результаты привели к прекращению клинических испытаний БНЗТ в США на три десятилетия. Так завершился первый этап развития БНЗТ.

Важнейшее событие, повлиявшее на развитие БНЗТ, произошло в Японии, где в 1968 г. Х. Хатанака дал старт первым клиническим испытаниям интраоперационной БНЗТ на тепловых нейтронах, пролечив первого пациента на 100 кВт исследовательском ядерном реакторе Хитаки (HTR), расположенном в г. Токай. Протокол лечения был составлен с учётом опыта ранних испытаний БНЗТ в США [101]. За 10–12 ч до облучения производилось внутриартериальное введение препарата BSH (меркаптоклозо-додекаборат натрия, Na₂B₁₂H₁₁SH), синтезированным американским химиком А. Соловеем [102]. К 1989 г. Х. Хатанака добился впечатляющих результатов: 5-летняя выживаемость в группе пациентов со злокачественными глиомами 3-й и 4-й степени составила 58 % [103]. Эти данные стимулировали новые клинические испытания БНЗТ как в Японии, так и за её пределами.

Следует отметить ещё одного пионера БНЗТ — японского профессора Ю. Мисима. В 1987 г. он начал использовать борфенилаланин (BPA) для лечения поверхностной злокачественной меланомы [104–106], тем самым впервые применив БНЗТ для опухолей вне центральной нервной системы. Поскольку меланома является поверхностной опухолью, для её облучения идеально подхо-

дили тепловые нейтроны. Избирательное накопление ВРА в опухоли связано с тем, что ВРА активно транспортируется в опухолевые клетки аминокислотной транспортной системой LAT1 [107], которая сверхэкспрессируется при различных видах рака.

В СССР исследования в области НЗТ начались в 1964 г. в Научно-исследовательском институте медицинской радиологии в Обнинске под руководством Ю.С. Рябухина [108]. Советские учёные продолжали поиск путей совершенствования метода БНЗТ и разработку новых подходов [109]. Уже в 1966 г. Ю.С. Рябухин провёл теоретическое обоснование оптимальной энергии нейтронов для НЗТ, что стало основой для дальнейшего физического планирования облучения [110]. В конце 1960-х гг. спектр работ существенно расширился: разрабатывались расчётные [111] и экспериментальные методы дозиметрии нейтронных пучков [112], изучалось биораспределение различных нейтрон-захватных нуклидов, включая ^{109}Cd [113] и ^6Li [114, 115], обсуждались возможности использования антител для их адресной доставки в опухоль [116]. Итоги первого этапа исследований в СССР были подведены в двух обзорных статьях Ю.С. Рябухина [117, 118].

В 1970–1980-е гг. советские исследования НЗТ приобрели системный характер. Продолжались работы по дозиметрическому обеспечению метода [119–123]. Были разработаны методы нейтрон-активационной авторадииграфии для количественного анализа распределения ^6Li в биопрепаратах [124], велись доклинические исследования ЛиНЗТ [125] и обсуждалась возможность экстраполяции результатов исследований на клиническую практику [126]. Рассматривались также перспективы использования ускорительных источников нейтронов промежуточных энергий [127].

В середине 1970-х гг. на базе горизонтального экспериментального канала (ГЭК) № 7 исследовательского ядерного реактора ИР-8 (8 МВт) в НИЦ "Курчатовский институт" Г.И. Борисовым и его коллегами был создан первый в СССР экспериментальный комплекс для исследований в области НЗТ (рис. 3). Был разработан комплекс теоретических и полумпирических методов оперативных расчётов для НЗТ, а также эффективные экспериментальные методы исследований и оперативного контроля НЗТ на основе полупроводниковой спектрометрии мгновенного фотонного излучения, возникающего при взаимодействии нейтронов с облучаемыми объектами, а также уникальные методы и средства формирования терапевтических, диагностических и исследовательских пучков нейтронов, включая использование капиллярных нейтронно-оптических систем [128]. С 1980 по 2004 гг. с использованием экспериментального оборудования на базе ГЭК № 7 реактора ИР-8 (см. рис. 3) общее количество *in vitro* измерений концентрации ^{10}B в органах и тканях экспериментальных животных превысило 10 тысяч, а число облученных экспериментальных животных *in vivo* — более 300. Измерения велись практически круглосуточно, благодаря их полной автоматизации.

В 1980-е годы советские учёные были сфокусированы на исследованиях фундаментальных радиобиологических закономерностей НЗТ и развитии концептуальных подходов к терапии. Разрабатывались принципы индивидуального мониторинга ответа опухоли и нормальных тканей в процессе лучевой терапии [129]. Была сформулирована концепция изозффективной дозы, позволяющая сравнивать биологическое действие различных ти-

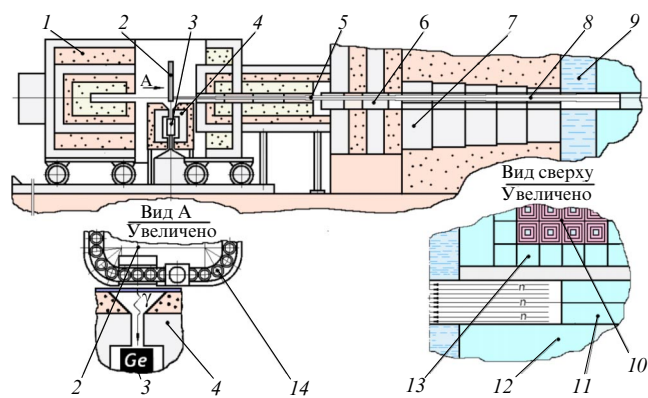


Рис. 3. Первый в СССР экспериментальный стенд для тестирования новых ^{10}B -содержащих препаратов на базе ГЭК № 7 реактора ИР-8 [130]: 1 — ловушка нейтронов, 2 — исследуемые объекты, 3 — полупроводниковый детектор, 4 — радиационная защита детектора, 5 — выходной коллиматор, 6 — внешний шибер экспериментального оборудования, 7 — шибер реактора, 8 — внутренний коллиматор, 9 — бассейн реактора, 10 — активная зона реактора, 11 — бериллиевый рассеиватель, 12 — стационарный бериллиевый отражатель, 13 — сменные бериллиевые отражатели, 14 — автоматизированное устройство смены исследуемых образцов.

пов излучения [130]. Исследовалась кинетика клеточных популяций меланомы В-16 после введения BSH, что было важно для понимания пролиферативной активности опухоли в условиях БНЗТ [131]. Были предложены биофизические модели радиационно-индуцированных эффектов, описывающие нелинейный ответ клеток на облучение нейтронами и γ -лучами [132].

Проводимые в то время исследования были ориентированы на проведение клинических испытаний, которые обеспечивали бы достаточную безопасность и достоверность результатов. Ю.С. Рябухиным были сформулированы следующие задачи [133]: проведение доклинических исследований НЗТ на крупных животных, мониторинг ответа опухоли на каждую фракцию облучения, создание нейтронных пучков с подходящими энергетическим спектром и интенсивностью, выбор наиболее эффективных нейтрон-захватных нуклидов и поиск подходящих для них носителей, физическое и радиобиологическое планирование, включая предварительное определение значений ОБЭ и режимов фракционирования, выбор нозологий для НЗТ, а также разработка методов мониторинга нейтрон-захватных нуклидов *in vivo*.

Так завершился второй этап развития БНЗТ. Препараты второго поколения (BSH и ВРА) продемонстрировали значительное повышение селективности накопления бора в опухолевых клетках, по сравнению с первым поколением препаратов (боратами натрия, борной кислотой и её производными).

Стало ясно, что дальнейшее развитие и успех БНЗТ связаны с обеспечением возможности лечения более глубоко расположенных опухолей, для которой необходимо создание пучков нейтронов с более высокой энергией. Стартовал третий этап развития БНЗТ, связанный с модернизацией нейтронных каналов исследовательских и экспериментальных ядерных реакторов для получения эпитепловых² нейтронных пучков.

² Здесь и далее в тексте под эпитепловыми будем понимать нейтроны с энергией в диапазоне от 0,5 эВ до 10(30) кэВ.



Рис. 4. Фотографии К.Н. Зайцева (а) и В.Н. Митина (б) в облучательном боксе на базе ГЭК № 4 реактора ИРТ-2500.

В Национальном исследовательском ядерном университете "МИФИ" в начале 1990-х гг. была создана установка на базе касательного ГЭК № 4 реактора ИРТ-2500 (2,5 МВт) для проведения доклинических исследований НЗТ (рис. 4) [134]. Была создана экспериментальная база для количественного определения содержания ^{10}B и Gd в биологических тканях методами нейтронного радиационного анализа, трековой автордиографии и инструментального нейтронно-активационного анализа, позволяющими проводить измерения концентраций ^{10}B от $0,2 \text{ мкг г}^{-1}$ и Gd от 1 мкг г^{-1} в пробах биологических тканей [135].

Под руководством выдающегося российского ветеринарного хирурга и онколога В.Н. Митина в 2000-х гг. на 60 собаках со спонтанными опухолями была показана высокая эффективность БНЗТ при экстракорпоральном лечении остеосаркомы и других форм злокачественных новообразований [58, 136]. С использованием ВРА была получена полная регрессия опухоли в 78 % случаев. В 2006 г. после успешных испытаний было принято решение о модернизации экспериментального объема ГЭК № 1 реактора ИРТ-2500 для проведения клинических исследований на трансформируемом пучке тепловых и эпитепловых нейтронов. К сожалению, с 2009 г. реактор ИРТ МИФИ находится в режиме длительного останова, и процесс реконструкции экспериментального объема ГЭК № 1 не был завершён.

В 1994 г. стартовали новые клинические испытания в США с применением пучков эпитепловых нейтронов на реакторах в Брукхейвенской национальной лаборатории [137] и в Массачусетском технологическом институте [138]. В Европе клинические испытания БНЗТ на эпитепловых нейтронах начались на базе высокопоточного реактора HFR (45 МВт) в Голландии в 1996 г. [139]. Вскоре клинические исследования развернулись в Финляндии [140], Швеции [141], Чехии [142, 143], Японии [144], Аргентине [145] и на Тайване [146]. Показания для БНЗТ расширились: помимо опухолей головного мозга, метод стали применять для лечения рака головы и шеи [147, 148], менингиомы [149], мезотелиомы плевры [150] и гепатоцеллюлярной карциномы [151]. Было клинически подтверждено, что БНЗТ эффективна в тех случаях, когда область локализации опухоли ранее уже получила высокую дозу при проведении конвенциональной лучевой терапии и повторное облучение традиционными методами невозможно.

Несмотря на предпринятые усилия, научный прогресс и позитивные клинические результаты, в начале 2000-х гг. финансирование исследований БНЗТ в США и в Европе

значительно уменьшилось. Одной из важных причин был низкий уровень интереса западного медицинского сообщества в продолжении клинических испытаний БНЗТ [58]. Применяемые в то время исследовательские реакторы в большинстве своем располагались далеко от университетских клиник и были малодоступны для медицинских применений. В связи с этим не представлялось возможным проведение клинических исследований, включающих достаточное число пациентов для получения статистически значимых результатов, которые послужили бы аргументом для продолжения использования дорогостоящих ядерных реакторов. Наиболее долго в Европе активные клинические исследования продолжались в Финляндии на реакторе FİR-1 (250 кВт), однако и они прекратились в 2012 г. [58].

В Японии удалось осуществить непрерывный переход от пучков тепловых нейтронов к эпитепловым. В 1995–1996 гг. нейтронный канал исследовательского реактора Киотского университета (KURR, 5 МВт) был модернизирован, что позволило получать спектры нейтронов от почти чисто тепловых до эпитепловых. Аналогичная установка была создана в 1996 г. на японском исследовательском реакторе JRR-4 (3,5 МВт). К сожалению, в 2011 г. после аварии на Фукусиме, реактор JRR-4 был повреждён без возможности восстановления [58]. На сегодняшний день единственным пригодным для лечения пациентов реактором в Японии является KURR. За пределами Японии проведение БНЗТ по-прежнему возможно на реакторах RA-6 (1 МВт) Атомного центра Барилоче (Аргентина), THOR (2 МВт) Национального университета Цинхуа (Тайвань) и специализированном компактном медицинском реакторе в Пекине (30 кВт, Китай) в рамках оказания неотложной помощи. Наибольшее число пациентов получили лечение на реакторах в Японии (~ 800), Финляндии (~ 250) и Тайване (~ 200).

Несмотря на то, что ядерные реакторы использовались и продолжают применяться для проведения достаточно большого числа исследований в области БНЗТ, научное сообщество пришло к консенсусу, что широкое внедрение БНЗТ в клиническую практику возможно только с применением ускорителей заряженных частиц [58, 82]. Разработка специализированных источников нейтронов для медицинских применений на базе ядерных реакторов затруднена из-за высокой стоимости, сложности эксплуатации, лицензирования и невозможности размещения в больничных условиях. Например, в Японии оказалось невозможным зарегистрировать исследовательский реактор KURR как медицинское устройство [152].

Проблемы в реализации БНЗТ на базе ядерных реакторов привели к четвёртому этапу развития метода — переходу к ускорительным источникам эпитепловых нейтронов. Ускорительные источники более безопасны и компактны, с их помощью можно получить пучок эпитепловых нейтронов лучшего качества, затраты на их создание сравнимы со стоимостью других медицинских устройств для традиционной лучевой терапии [153, 154]. Более того, ускорители уже много лет являются неотъемлемой частью радиотерапевтических отделений больницы, поэтому клиницисты имеют большой опыт работы с подобными устройствами для облучения пациентов. Речь идёт об ускорительных системах, которые способны ускорять пучки протонов или дейтронов с током в единицы миллиампер до энергий от единиц до десятков МэВ, для

их использования в нейтроногенерирующих реакциях. В 1994 г. в США состоялся первый международный семинар, посвящённый ускорительным источникам нейтронов для БНЗТ, на котором подробно обсуждались существующие проекты и достигнутые результаты [153]. В 2003 г. Т. Блю и Ж. Янч опубликовали наиболее полную на тот момент обзорную статью об ускорителях для БНЗТ [154].

На сегодняшний день проблема создания компактных ускорительных источников нейтронов для БНЗТ в значительной степени решена [58, 82, 155]. Можно полагать, что БНЗТ переходит в пятый период своего развития, связанный с разработкой новых адресных препаратов, позволяющих более селективно доставлять и удерживать необходимые концентрации ^{10}B в опухолевых клетках в процессе проведения терапии. На протяжении десятилетий клиническая практика БНЗТ ограничивалась лишь двумя низкомолекулярными соединениями второго поколения — ВРА и BSH, имеющими серьёзные недостатки [58].

В последние годы во всем мире активно ведутся исследования по созданию препаратов третьего поколения [156–158]. Основные направления нацелены на разработку адресных наносистем, конъюгатов бора с аминокислотами, а также различных тераностических платформ. Главной задачей разработки новых препаратов является повышение концентрации, селективности накопления и времени удержания бора в опухоли. Решение данной проблемы открывает путь к более широкому клиническому применению БНЗТ при различных формах рака и позволит в полной мере реализовать потенциал этого уникального метода.

Помимо создания адресных ^{10}B -содержащих препаратов, не менее остро стоит вопрос метрологического и дозиметрического сопровождения БНЗТ [58, 82]. Сложное смешанное поле излучения (тепловые, эпитепловые и быстрые нейтроны, первичное и вторичное γ -излучение, продукты ядерных реакций) требует отдельного определения вкладов каждой компоненты в поглощённую дозу как в опухоли, так и в критических органах и здоровых тканях. Отсутствие стандартизованных методов и протоколов дозиметрии до сих пор остаётся серьёзным препятствием для широкого внедрения БНЗТ в клиническую практику.

Для решения данных задач требуется создание новых исследовательских источников низкоэнергетичных нейтронов. В Российской Федерации на сегодняшний день функционируют лишь два источника нейтронов для проведения экспериментов в области НЗТ: исследовательский ускорительный источник нейтронов VITATM в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН (ИЯФ

СО РАН, г. Новосибирск) [159] и биологический стенд на базе ГЭК № 1 исследовательского реактора ИРТ-Т в Национальном исследовательском Томском политехническом университете (г. Томск) [160]. С целью решения данной проблемы с 2025 г. реализуется проект по созданию биологического стенда на базе ГЭК № 7Б реактора ИР-8 НИЦ "Курчатовский институт" (г. Москва).

3. Современные источники нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии

История развития БНЗТ убедительно показала, что успех метода критически зависит от качества нейтронного пучка. В БНЗТ принята следующая классификация нейтронов по диапазонам энергий: тепловыми называют нейтроны с энергией менее 0,5 эВ, эпитепловыми — с энергией от 0,5 эВ до 10(30) кэВ, быстрыми — с энергией более 10 кэВ [82]. Верхняя граница эпитепловой диапозона в 30 кэВ определяется тем, что нейтроны с такой энергией обеспечивают наибольшую глубину терапии при минимальном воздействии на здоровые ткани. Идеальный источник должен обеспечивать интенсивный поток эпитепловых нейтронов, достаточную глубину проникновения в ткани, минимальные вклады в общую поглощённую дозу от фонового γ -излучения и быстрых нейтронов, а также быть пригодным для размещения в условиях больницы.

В качестве ускорителей заряженных частиц для БНЗТ применяют в основном протонные циклотроны (5–30 МэВ), электростатические ускорители (2,0–2,8 МэВ) и линейные резонансные (радиочастотные) ускорители (2,5–10 МэВ). На рисунке 5 представлена схема типичного ускорительного источника для БНЗТ, включающая в себя три основных элемента — ускоритель заряженных частиц, систему транспортировки пучка заряженных частиц и нейтроногенерирующую систему. Ускоренный пучок протонов или дейтронов с помощью системы транспортировки доставляется до нейтроногенерирующей мишени. Генерируемые в мишени быстрые нейтроны проходят через систему формирования пучка (СФП), основная задача которой максимально эффективно замедлить генерируемые нейтроны до эпитепловой диапозона энергий без больших потерь в интенсивности потока, подавив при этом сопутствующее "фоновое" γ -излучение. Затем терапевтический пучок попадает в облучательную комнату, где располагается пациент. Финальное замедление нейтронов до тепловых энергий происходит на пути к области локализации опухоли непосредственно в тканях пациента.

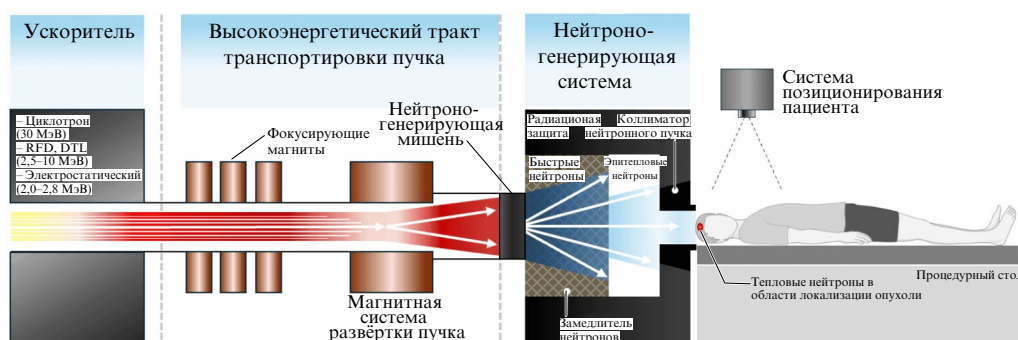


Рис. 5. Схема ускорительного источника нейтронов для БНЗТ с указанием его основных компонент.

Таблица 2. Основные реакции генерации нейтронов

Экзотермические реакции	Эндотермические реакции
$d + d \rightarrow {}^3\text{He} + n + 3,265 \text{ МэВ}$	$T + p \rightarrow {}^3\text{He} + n - 0,764 \text{ МэВ}$
$T + d \rightarrow {}^4\text{He} + n + 17,588 \text{ МэВ}$	${}^7\text{Li} + p \rightarrow {}^7\text{Be} + n - 1,646 \text{ МэВ}$
${}^7\text{Li} + d \rightarrow {}^8\text{Be} + n + 15,028 \text{ МэВ}$	${}^7\text{Li} + p \rightarrow {}^7\text{Be} + \gamma + n - 1,646 \text{ МэВ}$
${}^7\text{Li} + d \rightarrow 2{}^4\text{He} + n + 15,122 \text{ МэВ}$	${}^9\text{Be} + p \rightarrow {}^9\text{B} + n - 1,851 \text{ МэВ}$
${}^9\text{Be} + d \rightarrow {}^{10}\text{B} + n + 4,362 \text{ МэВ}$	${}^{45}\text{Sc} + p \rightarrow {}^{45}\text{Ti} + n - 2,840 \text{ МэВ}$
	${}^{51}\text{V} + p \rightarrow {}^{51}\text{Cr} + n - 1,536 \text{ МэВ}$
	${}^{12}\text{C} + d \rightarrow {}^{13}\text{N} + n - 0,282 \text{ МэВ}$

В данной главе рассматриваются основные ядерные реакции, применяемые для генерации нейтронов в БНЗТ, типичная структура СФП для получения эпитепловых нейтронов и действующие ускорительные источники нейтронов для БНЗТ.

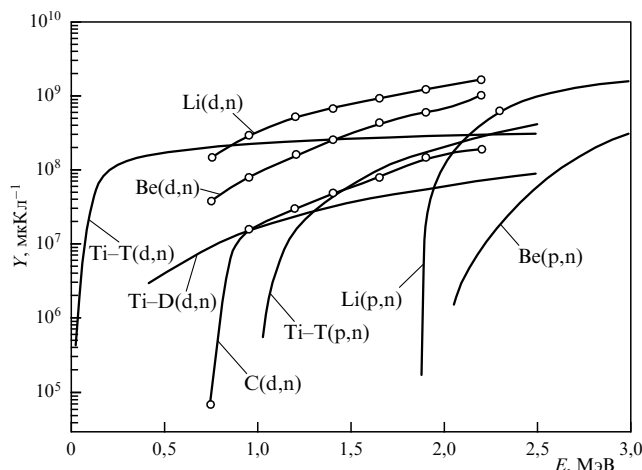
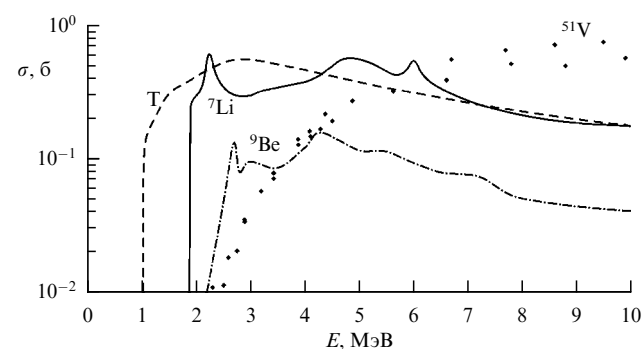
3.1. Основные нейтроногенерирующие ядерные реакции

Для генерации нейтронов с помощью пучков заряженных частиц обычно используют ядерные реакции с участием ядер со слабосвязанными нейтронами. С энергетической точки зрения они делятся на экзотермические и эндотермические реакции (табл. 2).

Экзотермические реакции не требуют минимальной кинетической энергии налетающей заряженной частицы, кроме той, что необходима для преодоления кулоновского барьера. Энергетический выход таких реакций, записываемый как: $Q = (M_i - M_0)c^2$, где M_i — сумма масс покоя начальных частиц, M_0 — сумма масс покоя продуктов реакции, всегда принимает положительное значение. Типичным примером экзотермической реакции является $d-d$ реакция, в одном из каналов которой образуются гелий-3 и нейтрон. Энергетический выход данной реакции составляет 3,265 МэВ. Пренебрегая кинетической энергией налетающего дейтрона, энергия рождающегося нейтрона равна 2,451 МэВ.

Для сравнения, энергетический спектр нейтронов деления в ядерных реакторах, хорошо описываемый распределением Максвелла: $F(E) = 0,77\sqrt{E} \exp(-0,775E)$, охватывает диапазон энергий до 10 МэВ и имеет среднее значение около 2 МэВ. Таким образом, энергия генерируемых в $d-d$ реакции нейтронов превышает среднюю энергию нейтронов деления. Поэтому с точки зрения энергии генерируемых нейтронов $d-d$ генераторы не имеют кардинального преимущества перед реакторами. Оба типа источников требуют фильтрации и замедления быстрых нейтронов для получения пригодного для проведения БНЗТ энергетического спектра. Наиболее эффективным подходом является использование процесса генерации, который изначально минимизирует интенсивность потока быстрых нейтронов.

Эндотермические реакции, напротив, требуют минимальной пороговой энергии налетающих частиц. Вблизи порога энергия нейтронов очень мала, поэтому использование эндотермических реакций для БНЗТ очень эффективно. По этой причине стали рассматривать только три пороговые реакции, которые обеспечивают генерацию нейтронов с энергиями ниже, чем на ядерных реакторах: ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ и ${}^{12}\text{C}(d, n){}^{13}\text{N}$. Последняя из них фактически не используется из-за низкого выхода

Рис. 6. Выход нейтронов ряда реакций из толстых³ мишеней.Рис. 7. Зависимость сечения генерации нейтронов σ при взаимодействии протонного пучка с мишенями из трития (T), лития (${}^7\text{Li}$), бериллия (${}^9\text{Be}$) и ванадия (${}^{51}\text{V}$) от энергии протонов E .

нейтронов (рис. 6). Из оставшихся двух наиболее эффективной является реакция ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$, поскольку сечение данной реакции более чем в 3 раза выше по сравнению с реакцией ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ (рис. 7). Тем не менее, реакция ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ также может использоваться, но для обеспечения сравнимой интенсивности потока нейтронов требуется большая энергия протонов, которая неизбежно влечёт за собой увеличение энергии нейтронов.

Остановимся подробнее на реакции ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$, которая считается наилучшим решением для БНЗТ с точки зрения нейтронно-физических характеристик. Пороговая энергия протонов составляет $E_p = 1,882 \text{ МэВ}$. При такой энергии налетающего протона нейтрон испускается с нулевой энергией в системе центра масс и имеет в лабораторной системе энергию около 30 кэВ, что соответствует верхней границе эпитеплового диапазона. При энергии $E_p < 1,92 \text{ МэВ}$ из-за кинематической коллимации нейтроны вылетают вперед. Например, при $E_p = 1,91 \text{ МэВ}$ максимальная энергия нейтронов составляет 105 кэВ, средняя — 42 кэВ, а максимальный и средний углы вылета — 60° и 28° , соответственно [161]. Кинематическая коллимация обеспечивает высокую эффективность с точки зрения отношения используемых нейтронов к генерируемым. В случае, когда энергия протона значительно превышает порог реакции, в лабораторной системе нейтроны также вылетают преимуще-

³ Мишень считается толстой, если налетающая частица теряет в ней достаточно энергии, чтобы опуститься ниже порога реакции.

ственно вперёд, а энергии нейтронов для углов более 90° незначительны.

Создание литиевой мишени изначально казалось проблематичным из-за низкой температуры плавления (182°C), низкой теплопроводности ($71 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$) и высокой химической активности лития. Для достижения необходимого терапевтического потока эпитепловых нейтронов порядка $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ в области локализации опухоли требуется использование относительно высоких токов протонного пучка, составляющих порядка 10 мА. Высокая плотность выделяемой в мишени мощности порядка 1 кВт см^{-2} требует эффективного охлаждения мишени.

Следует отметить, что генерация нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ сопровождается наработкой радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$, а взаимодействие протонного пучка с литием приводит к генерации γ -квантов с энергией 478 кэВ в результате неупругого рассеяния протонов на атомных ядрах лития. Кроме того, при радиационном распаде ядра ${}^8\text{Be}$, образуемом в реакции ${}^7\text{Li}(p,\gamma){}^8\text{Be}$, испускаются γ -кванты с энергией 16–19 МэВ, а в результате термоядерных реакций ${}^7\text{Li}(p,\alpha)\alpha$ и ${}^6\text{Li}(p,\alpha){}^3\text{He}$ — α -частицы.

Несмотря на то, что изначально создание надёжной литиевой нейтроногенерирующей мишени казалось невозможным, трудности были успешно преодолены с помощью комплекса исследований и разработанных инженерных решений. В ИЯФ СО РАН была разработана технология создания литиевой мишени, обеспечивающей длительную стабильную генерацию нейтронов без деградации выхода. Для создания оптимальной конфигурации мишени были разработаны технологии напыления тонкого слоя чистого лития контролируемой толщины, определены максимально стойкие к радиационным повреждениям малоактивируемые материалы подложки, обеспечены возможности лёгкого удаления подложки мишени с активированным литиевым слоем и утилизации активированной части мишени. Установлено, что образование блистеров на поверхности медной подложки не приводит к уменьшению выхода нейтронов, и практически весь радиоактивный бериллий остаётся в слое лития. Все технологические решения и результаты исследований подробно описаны в монографии [159] и обзоре [162].

3.2. Система формирования пучка эпитепловых нейтронов

Ключевым элементом ускорительных источников нейтронов для БНЗТ является СФП. Основными задачами СФП являются обеспечение характеристик нейтронного пучка, требуемых для проведения БНЗТ, транспортировка нейтронного пучка к выходной апертуре и в облучательную комнату, где находится пациент. К характеристикам нейтронных пучков на выходном отверстии предъявляется ряд следующих требований.

Энергетический спектр нейтронов должен обладать высокой долей нейтронов в терапевтическом диапазоне энергий, определяемом с учётом локализации опухоли. Как правило, для лечения поверхностных опухолей (например, меланомы) используют пучки тепловых нейтронов, а для более глубокозалегающих (опухоль головы и шеи или головного мозга) — эпитепловые нейтроны.

Интенсивность потока терапевтических нейтронов, подводимого к пациенту, должна быть достаточно вы-

сокой, чтобы завершить облучение за время порядка одного часа. Иногда лечение может быть разделено на две фракции по одному часу каждая. Для этого, согласно рекомендациям МАГАТЭ [82] в условиях применения современных борсодержащих препаратов, на выходной апертуре пучка необходимо достижение значений интенсивности потока эпитепловых нейтронов $\phi_{\text{ср}} \geq 5 \times 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ при измерениях на воздухе. С клинической точки зрения предпочтительнее более короткое время облучения (например, 30 минут), что требует достижения вдвое больших значений интенсивности потока эпитепловых нейтронов.

Важна также и направленность пучка, представляющая собой отношение значений тока нейтронов J к интенсивности их потока ϕ . Величина J/ϕ служит мерой параллельности пучка нейтронов. В более простой формулировке она представляет собой среднее значение косинуса угла между осью пучка и направлением движения нейтронов, попадающих в облучаемый объект. Величина направленности пучка показывает во сколько раз уменьшается проникновение терапевтических нейтронов исходного энергетического спектра в ткани. В идеале это значение должно быть близким к единице по двум причинам. Во-первых, это ограничивает расходимость нейтронного пучка и тем самым уменьшает облучение здоровых тканей. Во-вторых, направленный вперёд пучок позволяет размещать пациента дальше от выходной апертуры в случаях, когда это необходимо по анатомическим причинам. Кроме того, направленность пучка желательна для визуализации бора методом мгновенной гамма-спектроскопии [163], но реализация данного метода возможна и без выполнения этого требования. Согласно рекомендациям МАГАТЭ [82] при лечении глубокозалегающих опухолей значение $J/\phi_{\text{ср}}$ должно составлять не менее 0,7; для лечения поверхностных опухолей допустимы значения около 0,3.

Любой терапевтический пучок нейтронов "загрязнён" высокоэнергетическими нейтронами и фотонами. Интенсивность этого фонового излучения должна быть минимизирована путём выбора оптимальной конфигурации и материального состава элементов СФП. Доля быстрых нейтронов, вызывающих повреждения здоровых тканей на поверхности и в глубине облучаемого объёма, должна быть снижена с помощью замедлителя и фильтров, расположенных в СФП. Фотоны, возникающие как при взаимодействии первичных ускоренных заряженных частиц с нейтроногенерирующей мишенью, так и при взаимодействии с другими конструкционными материалами мишенного узла, также вызывают нежелательное радиационное повреждение здоровых органов и тканей и должны быть отфильтрованы с помощью специальных элементов СФП. В том случае, когда терапевтические энергии нейтронов лежат в эпитепловом диапазоне, интенсивность потока тепловых нейтронов должна быть максимально снижена для уменьшения поглощённой дозы в коже.

Как правило, СФП окружена биологической защитой, которая обеспечивает снижение поглощённой дозы в нецелевых органах и тканях пациента до допустимых пределов.

Конфигурация СФП, её компоненты, их размеры и материальный состав определяются энергетическим распределением первичных нейтронов, генерируемых источником, и требуемым терапевтическим спектром. Типич-

ная структура СФП для получения пучка эпитепловых нейтронов включает в себя следующие элементы: фильтр быстрых нейтронов, замедлитель нейтронов, отражатель нейтронов, фильтры тепловых нейтронов и гамма-излучения, коллиматор и биологическую защиту. Для генерации пучка тепловых нейтронов фильтр тепловых нейтронов не входит в состав СФП, а размеры замедлителя могут быть увеличены.

Как правило, в современных ускорительных источниках для БНЗТ для изготовления фильтра быстрых нейтронов используют материалы, обладающие высокими сечениями или резонансными пиками в области высоких энергий нейтронов, например, железо или свинец. С их помощью можно снизить энергию нейтронов примерно до 1 МэВ за счёт неупругого рассеяния, а также вследствие реакций $(n, 2n)$, $(n, 3n)$ и (n, xn) . Однако следует учитывать, что некоторые из этих реакций приводят к образованию долгоживущих радиоактивных нуклидов.

Как было отмечено в разделе 3.1, в современных ускорительных источниках нейтронов применяются в основном две пороговые нейтроногенерирующие реакции: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ и ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$. В ускорительных источниках нейтронов с бериллиевой мишенью энергии протонов E_p лежат в диапазоне от 5 до 30 МэВ. Максимальная энергия нейтронов, испускаемых вперёд относительно мишени, равна $E_p - E_{\text{пор}}$, где $E_{\text{пор}} = 2,057$ МэВ. Поэтому в отличие от источников с литиевой мишенью, где при энергии протонов $E_p \sim 2,5$ МэВ энергия генерируемых нейтронов составляет порядка нескольких сотен кэВ, применение бериллиевой мишени требует обязательного использования в СФП фильтра быстрых нейтронов, толщина которого зависит от E_p . Согласно рекомендациям МАГАТЭ, значение поглощённой дозы от быстрых нейтронов на единицу эпитеплового потока должно составлять $D_{\text{fast}} / \int \phi_{\text{epi}}(t) dt \leq 7 \times 10^{-13}$ Гр см², где $\int \phi_{\text{epi}}(t) dt$ — флюенс эпитепловых нейтронов.

Как правило, энергия нейтронов, прошедших через фильтр быстрых нейтронов (при его наличии), слишком высока для облучения пациентов. Основная задача замедлителя в СФП заключается в снижении энергии нейтронов до требуемого терапевтического диапазона на выходной апертуре пучка. По упомянутым выше причинам, замедлитель в ускорительных источниках с литиевой мишенью значительно компактнее. При разработке замедлителя должен соблюдаться компромисс между интенсивностью потока нейтронов и их энергетическим спектром на выходной апертуре пучка. Принципиально возможно сколь угодно снижать долю быстрых нейтронов за счёт увеличения размеров замедлителя, однако это будет приводить и к снижению интенсивности потока терапевтических нейтронов из-за поглощения нейтронов внутри замедлителя или их утекания через отражатели.

Замедлитель может состоять из одного или нескольких различных материалов. Главными требованиями, предъявляемыми к ним, являются высокая радиационная стойкость, отсутствие десорбции влаги при воздействии интенсивных потоков ионизирующего излучения, высокая плотность и отсутствие долгоживущих продуктов нейтронной активации этих материалов. Считается, что замедлитель для СФП следует делать из материала с наибольшей концентрацией фтора, поскольку только фтор имеет заметное сечение неупругого рассеяния нейтронов в области ниже 1 МэВ, что обеспечивает их быстрое замедление до энергий порядка 200 кэВ.

Таблица 3. Плотность различных фторидов и концентрация фтора в них

Материал	Плотность, г см ⁻³	Концентрация ядер фтора, 10 ²² см ⁻³
Фторид алюминия, AlF ₃	2,88	6,19
Фторид магния, MgF ₂	3,177	6,14
Фторид лития, LiF	2,639	6,13
Фторопласт, C ₂ F ₄	2,2	5,29
Фторид кальция, CaF ₂	3,18	4,90

В таблице 3 представлены данные о плотности фторидов и концентрации фтора в них. По величине концентрации фтора и плотности лидируют фториды магния и алюминия, поэтому их использование в качестве замедлителей наиболее эффективно. Концентрация фтора во фториде кальция и фторопласте заметно меньше, а фторид лития рассматривают только в качестве тонкого фильтра на выходе СФП для поглощения тепловых нейтронов в результате ядерной реакции ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$.

Рассмотрим теперь процесс упругого рассеяния нейтронов на магнии и алюминии. Поскольку массовые числа ядер магния и алюминия близки, то близки и значения средних логарифмических потерь энергии ξ , которые составляют 0,08 для магния и 0,072 для алюминия. Сечения этих реакций неупругого рассеяния такие, что замедление нейтрона на магнии эффективнее, чем на алюминии, практически во всем диапазоне энергий, за исключением областей в районе 25 и 150 кэВ. По этой причине оптимально применять составной замедлитель: вблизи мишени размещать фторид магния, а на выходе — фторид алюминия, поскольку нейтроны с энергией ниже 20 кэВ слабо рассеиваются на алюминии.

Во избежание утечки рассеянных на материалах фильтра и замедлителя нейтронов из СФП, она окружается отражателями, изготавливаемыми, как правило, из материалов, обладающих высокими сечениями или резонансными пиками в области высоких энергий нейтронов. Зачастую для получения эпитепловых нейтронов в качестве отражателя СФП применяют свинец или графит. Выбор свинца в качестве отражателя обеспечивает только изменение направления нейтронов без потери энергии ($\xi = 0,01$) в отличие от графита ($\xi = 0,158$). В том случае, когда генерируемые вперед нейтроны имеют значительно большую энергию по сравнению с теми, которые вылетают под углами более 90°, для получения наиболее близкого к монохроматическому пучку нейтронов следует в передней полусфере применять графитовый отражатель, а в задней — свинцовый.

После замедлителя или в коллиматоре перед выходной апертурой эпитеплового пучка нейтронов устанавливается фильтр тепловых нейтронов из кадмия или ${}^6\text{Li}$. Кадмий обладает более высоким сечением захвата тепловых нейтронов по сравнению с ${}^6\text{Li}$ (см. табл. 1), однако преимуществом ${}^6\text{Li}$ является то, что реакция ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ не сопровождается испусканием γ -квантов. Согласно рекомендациям МАГАТЭ [82] отношение интенсивностей потоков тепловых (ϕ_{th}) и эпитепловых нейтронов (ϕ_{epi}) должно составлять $\phi_{\text{th}} / \phi_{\text{epi}} \leq 0,05$. Однако допустимая доля тепловых нейтронов в пучке зависит от локализации и размеров опухоли. Например, в случае крупных опухолей головы и шеи, распространяющихся

на поверхность кожи, тепловая компонента может оказаться полезной.

Проходя через СФП, нейтроны могут активировать её конструкционные материалы, что приведёт к испусканию значительного числа фотонов, которые вносят вклад в фоновую поглощённую дозу в здоровых тканях. Часть фотонов возникает в результате мгновенных (n, γ)-реакций, но γ -фон также постепенно накапливается и за счёт активации долгоживущих радионуклидов. Поэтому в выходной части СФП устанавливается фильтр γ -излучения, изготавливаемый, как правило, из свинца или висмута — материалов с высоким атомным номером Z , эффективно ослабляющих γ -излучение. Преимуществом висмута является его более высокая прозрачность для нейтронов по сравнению со свинцом. Однако при облучении висмута нейтронами может образовываться радиоактивный изотоп ^{210}Po , являющийся альфа-излучателем с периодом полураспада 138 суток, что требует введения дополнительных мер предосторожности. Согласно рекомендациям МАГАТЭ [82], значение поглощённой дозы от γ -излучения на единицу эпителиального потока должно составлять $D_{\text{fast}} / \int \phi_{\text{epi}}(t) dt \leq 2 \times 10^{-13}$ Гр см^2 , где $\int \phi_{\text{epi}}(t) dt$ — флюенс эпителиальных нейтронов.

Далее обладающие необходимым для БНЗТ энергетическим спектром нейтроны поступают в коллиматор, основная роль которого заключается в эффективной транспортировке пучка нейтронов к выходной апертуре. Центральная часть коллиматора вдоль направления пучка обычно представляет собой воздушную полость, которая окружена материалами, эффективно отражающими нейтроны. Коллиматор, как правило, имеет конусообразную форму, фокусируя нейтроны на выходную апертуру пучка. Пространство вблизи выхода коллиматора окружается поглощающими нейтроны материалами для предотвращения утечки нейтронов за пределы выходной апертуры пучка. Коллиматор обычно изготавливается из полиэтилена или свинца, для снижения утечки нейтронов в полиэтилен добавляют фторид лития (LiF) или карбид бора (B_4C).

Оптимальная длина коллиматора определяется компромиссом между интенсивностью потока нейтронов и направленностью пучка J/ϕ на выходной апертуре пучка, а также конфигурацией биологической защиты. С одной стороны, более длинный коллиматор улучшает направленность пучка, но увеличение его длины достигается ценой снижения интенсивности потока нейтронов на выходной апертуре пучка. В то же время слишком короткий коллиматор требует уменьшения толщины биологической защиты между СФП и облучательной комнатой, где находится пациент, что может привести к утечке нейтронов.

Следует отметить тот факт, что в отличие от традиционных методов лучевой терапии, где для формирования пучка излучения обычно используются многолепестковые коллиматоры, применение подобных устройств в БНЗТ лишено всякого смысла. В отличие от фотона, протона или ядра углерода, точное местоположение нейтрона в теле пациента предсказать невозможно в силу неизбежной диффузии тепловых нейтронов внутри организма. Можно только сказать, что от точки влёта в организм нейтрон может быть где-то в объёме литра с наибольшей вероятностью на глубине 2–3 см [164]. В БНЗТ градиент дозы между опухолью и здоровыми тканями определяется главным образом селективным

Таблица 4. Эталонные коэффициенты качества пучка эпителиальных нейтронов

Компонент качества пучка	Значение
Поток эпителиальных нейтронов	$\geq 5 \times 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$
Отношение потоков тепловых и эпителиальных нейтронов	$\leq 0,05$
Направленность пучка	$\geq 0,7$
Доза быстрых нейтронов на единицу эпителиального потока	$\leq 7 \times 10^{-13} \text{ Гр см}^2$
Доза γ -излучения на единицу эпителиального потока	$\leq 2 \times 10^{-13} \text{ Гр см}^2$

накоплением необходимых концентраций бора в клетках опухоли и их удержанием там в процессе облучения.

Выходная апертура терапевтического пучка нейтронов, как правило, имеет круглую форму, изготавливается из материалов хорошо поглощающих нейтроны и фотоны, а её диаметр настраивается в зависимости от размера и формы области облучения с помощью специальных насадок. Для облучения опухолей головы и шеи, головного мозга и злокачественных меланом обычно используются выходные апертуры с диаметром 10–15 см. Для облучения области грудной клетки при мезотелиоме или раке лёгкого применяют апертуры большего диаметра.

В настоящее время ведутся разработки по созданию систем коллимации и выходной апертуры пучка, позволяющих более гибко осуществлять позиционирование пациента, снижая при этом переоблучение здоровых тканей. Например, в работе [165] была разработана система коллимации, позволившая за счёт удлинения коллиматора на 5–10 см сократить время облучения на 60 %, снизить дозу на слизистую оболочку на 25 % и обеспечить более комфортное позиционирование пациента при сохранении интенсивности терапевтического потока нейтронов.

Рекомендации МАГАТЭ [82] к характеристикам терапевтического пучка эпителиальных нейтронов представлены в табл. 4. Следует отметить, что представленные в таблице коэффициенты качества пучка относятся к использованию эпителиальных пучков нейтронов, получаемых на ускорительных источниках, при проведении БНЗТ глубоко локализованных опухолей, когда в качестве борсодержащего препарата используется ВРА. Для других клинических случаев и борсодержащих соединений оптимальным может считаться иной набор значений.

3.3. Действующие ускорительные источники нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии

Согласно данным Международного общества нейтронозахватной терапии (ISNCT), в мире насчитывается 29 проектов ускорительных источников нейтронов для целей БНЗТ [155]. Из них в 11 центрах уже проводят лечение пациентов или клинические испытания, остальные используются для проведения научных исследований или находятся в стадии ввода в эксплуатацию. Наибольшее число проектов сосредоточено в Японии и Китае, остальные ускорительные источники нейтронов расположены в Италии, России, Южной Корее, Финляндии, Израиле, Испании и Великобритании.

Неоценимый вклад в развитие методики БНЗТ внесла компания Sumitomo Heavy Industries, Ltd. (SHI), разработавшая ускорительный источник нейтронов на базе протонного циклотрона NM-30 (30 МэВ, 1 мА) с бериллиевой мишенью [166]. Характерной особенностью ускорительного источника нейтронов компании SHI является использование нейтронов с максимально высокой энергией (до 28 МэВ), что требует протяжённого замедлителя для достижения эпитеплового спектра и обеспечения допустимого вклада быстрых нейтронов в поглощённую дозу. Терапевтический пучок получают с помощью замедлителя — отражателя из свинца и железа, формирувателя из алюминия и фторида кальция. Полученная интенсивность потока эпитепловых нейтронов на выходной апертуре пучка составляет $1,2 \times 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$.

Первая установка на базе циклотрона NM-30, названная C-BENS (Cyclotron based Epithermal Neutron Source), была размещена на площадке Института комплексной радиационной и ядерной науки (ранее — Институт реакторных исследований Университета Киото, KURRI) в префектуре Куматори рядом с реактором KURR. В ходе клинических испытаний, проведённых с февраля 2016 г. по июнь 2018 г., 27 пациентов с глиобластомой получили лечение с положительными результатами [167].

Вторая система на базе циклотрона NM-30 (рис. 8) была установлена в госпитале Южного Тохоку в г. Корияма, где с июня 2016 г. по февраль 2018 г. пролечен 21 пациент с местно-распространёнными опухолями шеи и головы и также получены обнадеживающие результаты [168]. В отличие от комплекса в KURRI, комплекс состоит из двух терапевтических помещений, пациента располагают в положении лёжа на специализированном процедурном столе, причём укладка больного осуществляется в отдельном подготовительном помещении, находящемся вне облучательной комнаты. После укладки пациента производится транспортировка процедурного стола в облучательную комнату с помощью системы рельсов, удалённо управляемых оператором. После проведения облучения аналогичным образом больного транспортируют обратно. Такой подход позволяет решить острую проблему радиационной безопасности персонала, поскольку высокий выход (до 10^{15} с^{-1}) быстрых нейтронов (до 28 МэВ) вызывает заметную активацию установки и конструкционных материалов.



Рис. 8. Схема центра БНЗТ на базе циклотрона NM-30 в больнице Южного Тохоку.

В 2020 г. компания SHI получила разрешение на производство, продажу и клиническое применение своей установки, а компания Stella Pharma получила разрешение на использование препарата Steboronine[®] (Vorofalan, аналог ВРА) для БНЗТ. В настоящее время лечение проводится в Кансай БНЗТ центре Медицинского университета Осака, оснащенного третьей установкой производства компании SHI, и в госпитале Южного Тохоку. В каждом центре ежегодно проходят терапию около 100 пациентов с местно-распространёнными опухолями шеи и головы. Четвёртая установка Sumitomo расположена в БНЗТ центре госпиталя Пенгбо (г. Боао, остров Хайнань, Китай), где в 2026 г. был пролечен первый пациент [169].

Согласно протоколу, разработанному руководителем центра в г. Осака, профессором К. Оно, за два часа до облучения пациенту начинают внутривенную инфузию Steboronine[®] из расчёта 200 мг на 1 кг веса пациента в час. Во время облучения продолжают вводить препарат, но снижают скорость инфузии вдвое. При планировании терапии содержание бора в опухоли принимают в 3 раза превышающим его концентрацию в крови. Пробу крови берут непосредственно перед облучением, измеряют концентрацию бора и вносят коррекцию на время облучения. Вторая проба крови берётся сразу после облучения, данные о концентрации бора используют для коррекции поглощённой дозы.

Второй крупный японский проект — iBNCT — запущен в 2011 г. В проекте используется радиочастотный линейный ускоритель протонов с дрейфовой трубкой (8 МэВ, 4 мА) производства компании Mitsubishi и бериллиевая мишень. Примечательно, что ранее данный ускоритель входил в состав более крупного комплекса JAERI, а затем был перенесён в построенный рядом БНЗТ центр в г. Токай. СФП включает в себя фильтр быстрых нейтронов из железа, замедлитель из фторида магния, кадмиевый фильтр тепловых нейтронов, фильтр γ -излучения из висмута и коллиматор из полиэтилена с фторидом лития. Интенсивность потока эпитепловых нейтронов на выходной апертуре пучка составляет около $7 \times 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$.

Клинические испытания на базе ускорительного источника нейтронов iBNCT проводятся Университетом Цукубы совместно с компанией Stella Pharma [170]. Протокол терапии предусматривает замену первой недели стандартного курса фотонной лучевой терапии (40 Гр, 20 фракций в течение 5 недель) в комбинации с темозоломидом на однократную процедуру БНЗТ. По состоянию на начало 2026 г. таким образом пролечены 4 пациента за 3 года, при этом целевой объём клинических испытаний — 8–12 пациентов.

Третий проект на базе радиочастотного линейного ускорителя протонов (2,5 МэВ, 12 мА) с литиевой мишенью с 2011 г. реализуется компанией Cancer Intelligence Care Systems (CICS) [171]. Ускоритель был изготовлен американской фирмой AccSys Technology, Inc. Для генерации нейтронов используется литиевая мишень, разработанная компанией Linac System LLC [172]. На медный корпус с восемью спиралевидными каналами охлаждения нанесен слой палладия толщиной 10 мкм, а сверху — слой лития толщиной 50 мкм, обогащённый изотопом ^7Li до 99,88 %. СФП включает в себя замедлитель из фторида магния толщиной 24 см, отражатель и радиационную защиту из свинца, а также свинцовый

фильтр γ -излучения и фильтр тепловых нейтронов из фторида лития.

Первая установка размещена в Национальном онкологическом центре (г. Токио), где с ноября 2019 г. проводятся клинические испытания БНЗТ для лечения меланомы кожи и ангиосаркомы, а с 2024 г. — опухолей грудной клетки. На сегодняшний день пролечен 21 пациент с меланомой кожи/ангиосаркомой и 4 пациента с опухолями грудной клетки. В этом проекте также используется протокол профессора К. Оно, но соотношение концентрации бора в опухоли и крови принимается равным 3,5. Вторая аналогичная установка расположена в госпитале Эдогава (г. Токио), где 9 июля 2025 г. впервые проведена БНЗТ для лечения рака молочной железы.

Установка в Университете Нагоя (Япония), созданная бельгийской компанией IVA, предназначена для научных исследований. На ускорителе реализован пучок протонов с энергией 2,8 МэВ и током 12 мА.

Второй страной после Японии, внедрившей БНЗТ в клиническую практику, стал Китай, благодаря ускорителю нейтронов VITA™, предложенному и разработанному в ИЯФ СОРАН [159]. Договорённость о создании установки достигнута 1 марта 2016 г. 15 сентября 2020 г. изготовленный и протестированный комплекс VITA-II α [162], включающий в себя ускоритель — тандем с вакуумной изоляцией (2,35 МэВ, 10 мА) и литиевую мишень, был отправлен в Китай. Установка была введена в эксплуатацию в центре БНЗТ госпиталя г. Сямынь компанией Neuboron Medtech Ltd. (Нанкин, Китай). Общий вид установки с разводкой на два процедурных помещения показан на рис. 9.

С 9 октября 2022 г. в центре приступили к проведению клинических испытаний БНЗТ для лечения местнораспространённых опухолей головы и шеи. Первый успешный случай лечения подробно описан в статье [173], содержащей фотографии пациента до и после БНЗТ, наглядно демонстрирующие эффект терапии. К настоящему времени в центре пролечено более 70 пациентов. Врачи планируют завершить клинические испытания и получить лицензию на массовое лечение больных уже в 2026 г.

Установка VITA-II α демонстрирует высокую эксплуатационную надёжность. Выход на рабочий режим (пучок протонов 2,35 МэВ, 10 мА) занимает десятки секунд. Система управления стабильно удерживает параметры в течение времени облучения (обычно около 40 мин) и автоматически выключает установку по достижении заранее установленного уровня дозы на одном из трёх дозиметров, размещённых внутри СФП.

Китайские врачи, как и японские, используют протокол К. Оно с коррекцией времени облучения и поглощённой дозы по содержанию бора в крови. Однако, в отличие от японской практики, они не пользуются фиксированным коэффициентом пересчёта "опухоль — кровь", а определяют накопление ВРА с помощью предварительного проведения позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -меченым ВРА (^{18}F -FBPA) [174]. В БНЗТ центре госпиталя г. Сямынь было налажено собственное производство аналога ВРА — NBV-001, и создана собственная система дозиметрического планирования терапии NeuMANTA, использующая данные ПЭТ для задания концентрации бора в опухоли и здоровых тканях.

С 2024 г. на Тайване проводятся клинические испытания на ускорительном источнике нейтронов Benu в больнице Китайского медицинского университета (г. Синьчжу). Протонный циклотрон разработан и изготовлен компанией Heron Neutron Medical Corp. и одобрен регулирующими органами Тайваня в июне 2024 г. Лечение предоставляется как в рамках клинических испытаний, так и по неотложным показаниям (компассионное использование). На сегодняшний день всего пролечено 43 пациента.

Следует отметить, что в Китае в настоящее время наблюдается бурный рост числа проектов ускорительных источников для БНЗТ. Помимо перечисленных клиник в Сямыне, Боао и Синьчжу, в стадии реализации находятся ещё более 10 проектов [155, 175], большинство из которых не представлены в книге МАГАТЭ [82]. Институт физики высоких энергий Китайской академии наук (Пекин) в г. Дунгуань (провинция Гуандун) ввёл в эксплуатацию исследовательскую установку BNCT-01, представляющую собой радиочастотный линейный протонный ускоритель (3,5 МэВ, 4,5 мА) с литиевой мишенью. Завершается изготовление аналогичной медицинской установки BNCT-02 с чуть меньшей энергией и значительно большим током протонного пучка (2,78 МэВ, 20 мА) и литиевой мишенью для Народной больницы Дунгуань. Старт клинических испытаний запланирован на 2027 г.

Ланьчжоуский университет разработал радиочастотный линейный протонный ускоритель (2,5 МэВ, 30 мА), расположенный в Объединённой больнице Фуцзяньского медицинского университета. Оборудование уже введено в эксплуатацию, и в настоящее время проводятся эксперименты на животных. Китайский институт атомной энергии (СИАЕ) изготовил протонный циклотрон (14 МэВ, 1 мА) с бериллиевой мишенью для Тайваньской централь-

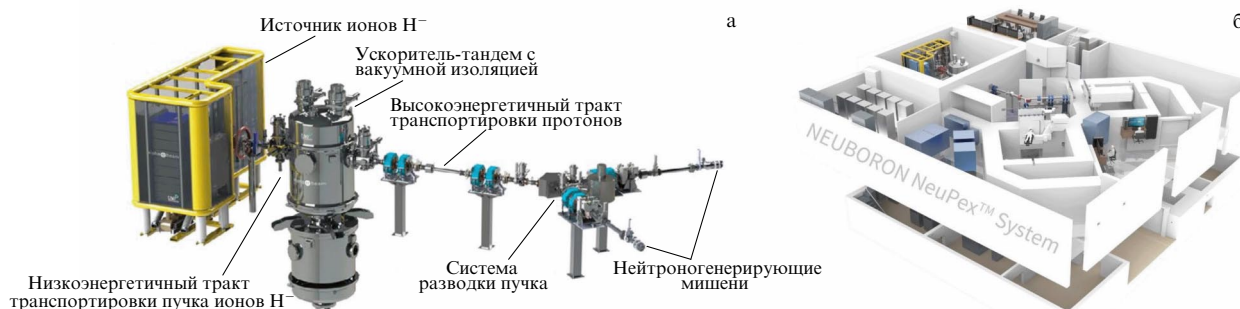


Рис. 9. Схемы установки VITA-II α (а) и центра БНЗТ в г. Сямынь (б).

ной больницы (провинция Шаньдун), где было построено специализированное здание для центра БНЗТ.

Сианьский университет Цзяотун (XJTU) сообщил о разработке устройства X-TANS для БНЗТ на основе радиочастотного линейного ускорителя протонов (2,5 МэВ, 10 мА). К изготовлению радиочастотных линаков с литиевыми мишенями приступили также Китайская национальная ядерная компания (China National Nuclear Company) и компания New Journey Medical Group Co., Ltd. (Ланфан, Китай). Известно, что ещё ряд компаний и институтов разрабатывают источники нейтронов, но достоверной подробной информации о них пока нет.

Третьей страной, начавшей клинические испытания БНЗТ, стала Южная Корея [176]. Исследования возглавляет центр БНЗТ в Сонгдо (г. Инчхон). Компанией DAWONMEDAX был создан радиочастотный протонный линак (10 МэВ, 8 мА) с бериллиевой мишенью, разработана система планирования и технология производства аналога ВРА. Получена интенсивность потока эпитепловых нейтронов $1,03 \times 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$. Старт клинических испытаний был дан в 2022 г., к настоящему времени пролечено 35 пациентов с рецидивирующей глиобластомой и рецидивирующим раком головы и шеи. Протокол введения препарата отличается от японского: инфузия ВРА продолжается 3 часа со скоростью $500 \text{ мг кг}^{-1} \text{ ч}^{-1}$, облучение начинается через час после её окончания. В Корейском институте радиологических и медицинских наук (KIRAMS, г. Сеул) ведутся собственные разработки. В 2019 г. институт приобрел аргентинский электростатический ускоритель дейтронов прямого действия (1,45 МэВ, 30 мА) с бериллиевой мишенью, но не стал вводить его в эксплуатацию, сосредоточившись на создании тандемного электростатического ускорителя протонов (2,5 МэВ, 10 мА) с литиевой мишенью [177].

Четвертой страной, приступившей к клиническим испытаниям, стала Финляндия. Проект создания центра БНЗТ при клинике Университета Хельсинки реализован в рамках программы Европейского Союза. Центр оснащён высоковольтным электростатическим ускорителем протонов прямого действия NuRegion™ (2,6 МэВ, 30 мА) компании Neutron Therapeutics (США) со вращающейся литиевой мишенью. Интенсивность потока эпитепловых нейтронов составляет около $1 \times 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$. Установка получила название nuBeam™. Система дозиметрического планирования разработана компанией RayStation, а роботизированная система позиционирования пациента и визуального контроля создана немецкой компанией ВЕС GmbH. Установка достигла проектных параметров в 2019 г. [178], а 16 мая 2025 г. там провели лечение первого пациента.

Следует отметить, что ускорители компании Neutron Therapeutics пользуются спросом. К настоящему времени компания поставила четыре установки: в Университет Бирмингема (Великобритания) и Университет Гранады (Испания) для исследовательских целей, а также в госпиталь Shonan Kamakura (Япония) и госпиталь Университета Брюсселя (Бельгия) для проведения клинических испытаний и последующего лечения больных.

Пятой страной, которая планирует приступить к клиническим испытаниям БНЗТ, является Российская Федерация [179, 180]. 5 марта 2021 г. Правительство Российской Федерации приняло решение о внедрении методики БНЗТ в клиническую практику в России [181]. В 2021 – 2024 гг. ИЯФ СО РАН изготовил ускорительный источ-

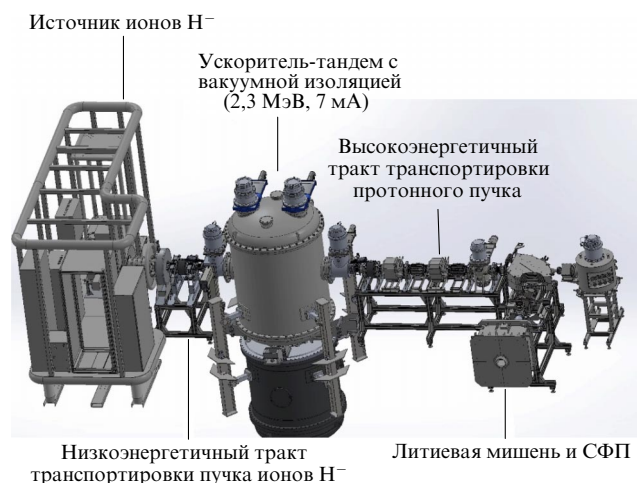


Рис. 10. Схема ускорительного источника эпитепловых нейтронов VITA-IIβ.

ник нейтронов VITA-IIβ, в 2024 г. провёл её испытания на своей площадке в Новосибирске, а зимой 2025 г. доставил и смонтировал в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России (г. Москва). В настоящее время ведётся ввод установки в эксплуатацию. Начало клинических испытаний на первых 70 пациентах запланировано на апрель 2027 г.

Установка включает в себя ускоритель – тандем с вакуумной изоляцией для получения стационарного моноэнергетического пучка протонов с энергией 2,3 МэВ и током 7 мА, литиевую мишень для генерации нейтронов в пороговой реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ и СФП с замедлителем из кристаллов фторида магния и с составным отражателем (графит в передней полусфере, свинец в задней). Ускорительный источник нейтронов VITA-IIβ позволяет получить терапевтический пучок эпитепловых нейтронов, удовлетворяющий рекомендациям МАГАТЭ [82] (см. табл. 4 в разделе 3.2). Схема установки представлена на рис. 10. Установка комплектуется системой дозиметрического планирования VITA, включённой в Государственный реестр программ для ЭВМ.

4. Разработка препаратов адресной доставки бора в опухолевые клетки

Для успешного проведения БНЗТ требуется подведение достаточного флюенса тепловых нейтронов ($\sim 10^{12} \text{ см}^{-2}$) к клеткам опухоли, в которых необходимо избирательно накопить терапевтические концентрации изотопа ${}^{10}\text{B}$ и обеспечить их удержание в опухолевых клетках в процессе облучения [82].

Идеальный борсодержащий препарат должен обеспечивать высокое соотношение концентраций ${}^{10}\text{B}$ в опухолевой и окружающих тканях (T/N) $> 3:1$, накопление ${}^{10}\text{B}$ в опухолевых клетках $\sim 20 \text{ мкг г}^{-1}$ опухолевой ткани (что соответствует $\sim 10^9$ атомов ${}^{10}\text{B}$ на клетку), удержание ${}^{10}\text{B}$ в опухолевых клетках в течение облучения ($> 1 \text{ ч}$). Препарат не должен обладать системной токсичностью. При этом он должен характеризоваться высокой растворимостью в воде, относительно быстрым выведением из нормальных тканей и кровотока, а также обеспечивать внутриклеточную локализацию изотопа ${}^{10}\text{B}$ с преимущественным накоплением в непосредственной близости от

ДНК, что критически важно для максимизации воздействия продуктов ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ на опухолевые клетки. Кроме того, при разработке новых препаратов необходимо учитывать возможность визуализации ^{10}B с помощью ПЭТ или МРТ для изучения фармакокинетики и накопления ^{10}B с целью разработки персонализированного плана лечения для каждого пациента. Безусловно, необходимо учитывать технологичность, воспроизводимость и масштабируемость синтеза препарата.

Препараты первого поколения (бораты натрия, борная кислота и её производные), использовавшиеся в первых клинических испытаниях БНЗТ в 1950-х – начале 1960-х гг., не отвечали указанным критериям. Они не обладали достаточной селективностью накопления в опухоли, не позволяли достичь терапевтических концентраций ^{10}B в опухолевых клетках без системной токсичности, и поэтому не дали положительного результата.

В 1960-х гг. были разработаны технологии синтеза стабильных полиэдрических гидридов бора, что дало новый импульс исследованиям в области БНЗТ. Возможность модификации полиэдрических гидридов бора с помощью замены атомов водорода различными функциональными заместителями позволило синтезировать соединения, способные избирательно накапливаться в опухолевых клетках, а наличие десяти и более атомов в одной молекуле облегчило достижение необходимой концентрации бора в опухоли.

В клинической практике применялись два агента доставки ^{10}B — боркапнат натрия (BSH) и борфенилаланин (4-L- ^{10}BPA), которые относятся ко второму поколению борсодержащих препаратов для БНЗТ (рис. 11). Оба соединения были синтезированы более полувека назад. Несмотря на свои недостатки, они являются единственными препаратами, прошедшими испытания на пациентах [182]. В частности, для проведения клинических испытаний технологий БНЗТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина препарат ВРА был закуплен у компании Neubogen Medtex Ltd. Государственной корпорации "Росатом" поручено возобновить производство ^{10}B на территории Российской Федерации с целью организации собственного производства ВРА для обеспечения последующего лечения методом БНЗТ.

Боркапнат натрия относится к классу полиэдрических гидридов бора и имеет в своем составе 12 атомов ^{10}B , что открывает принципиальную возможность достижения необходимой терапевтической концентрации ^{10}B в опухолевых клетках. В 1968 г. Х. Хатанака и его коллеги впервые продемонстрировали эффективность БНЗТ с применением BSH на мышцах с перевивной метилхолантрен-индуцированной саркомой [183]. С того момента началось использование BSH в клинической практике.

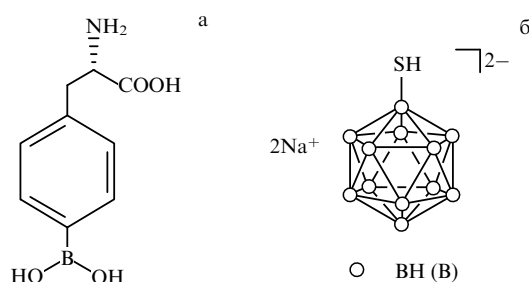


Рис. 11. Структурные химические формулы 4-L- ^{10}BPA (а) и BSH (б).

Транспорт BSH из крови в опухолевые клетки происходит за счёт пассивной диффузии через нарушенный ГЭБ в опухолях головного мозга или через фенестрированные сосуды, характерные для многих злокачественных новообразований (EPR-эффект) [184]. Однако BSH не имеет активного механизма доставки, зачастую не проникает через клеточную мембрану и локализуется преимущественно в межклеточном пространстве, что существенно снижает его терапевтическую эффективность [185]. За последние 16 лет о применении BSH в клинической практике БНЗТ не сообщалось.

Борфенилаланин используется в клинической практике БНЗТ с 1987 г. [104 – 106]. Считалось, что он действует в клетках меланомы как субстрат тирозиназы, способствуя образованию макромолекулярных включений через метаболический путь меланина, однако впоследствии эта гипотеза не подтвердилась. Доставка 4-L- ^{10}BPA в опухолевые клетки осуществляется по механизму активного транспорта через переносчиков L-аминокислот, главным образом через LAT-1 [186, 187], и не зависит от pH и концентрации ионов Na^+ . Гетеродимерный трансмембранный белок LAT-1 осуществляет транспорт в клетку нейтральных аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валин, лейцин, изолейцин), а также ароматических аминокислот (триптофан, тирозин) [188 – 190]. Сверхэкспрессия данного транспортера характерна для многих видов опухолей [191] и может рассматриваться как мишень для адресной доставки борфенилаланина.

На сегодняшний день 4-L- ^{10}BPA является единственным ^{10}B -содержащим соединением, применяемым в клинической практике БНЗТ для лечения глиобластомы, опухолей головы и шеи и меланомы. Проблема его удержания в опухолевых клетках связана с тем, что L-аминотранспортеры работают по принципу антипорта: при уменьшении внеклеточной концентрации 4-L- ^{10}BPA происходит эффлюкс внутриклеточного 4-L- ^{10}BPA с заменой на другой внеклеточный субстрат, например, на тирозин [192]. Кроме того, содержание лишь одного атома ^{10}B в молекуле 4-L- ^{10}BPA является существенным препятствием для достижения необходимой терапевтической концентрации ^{10}B в опухоли и определяет необходимость системного введения больших доз препарата (500 мг кг^{-1}).

Клиническое применение 4-L- ^{10}BPA также сильно осложняется низкой растворимостью (0,6 г л^{-1}) данного вещества в растворах с нейтральным значением pH. Для увеличения растворимости 4-L- ^{10}BPA используют его комплексы с моносахаридами [193]. На сегодняшний день стандартным методом клинического применения 4-L- ^{10}BPA для БНЗТ является внутривенная инфузия комплекса 4-L- ^{10}BPA с фруктозой или D-сорбитолом [82]. Однако данный способ далеко не идеален: пациенту с массой тела 60 кг системно вводят 1 л раствора, содержащего 30 г 4-L- ^{10}BPA и 31,5 г D-сорбитола. Столь высокая нагрузка приводит к побочным эффектам в виде гипогликемии, развития печеночной и почечной недостаточности у лиц с наследственной непереносимостью фруктозы (как следствие метаболизма сорбитола), а также к возникновению гематурии, развивающейся на фоне кристаллизации 4-L- ^{10}BPA в моче [194 – 196].

Таким образом, ВРА и BSH сыграли важную роль в историческом развитии БНЗТ, дав старт клиническому применению метода. Однако данные препараты не соответствуют тем высоким требованиям, которые сегодня предъявляются к целевой терапии. Тот факт, что они

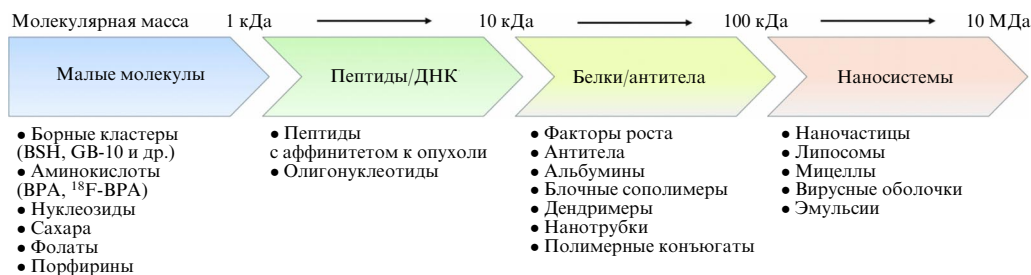


Рис. 12. Классификация ¹⁰B-содержащих препаратов по молекулярной массе.

до сих пор применяются в клинической практике объясняется не их фармакологическими свойствами, а накопленным опытом их применения, хорошо изученным профилем безопасности и регуляторными аспектами. Разработка новых адресных ¹⁰B-содержащих препаратов, позволяющих повысить эффективность накопления и удержания ¹⁰B в опухоли и уменьшить побочные эффекты, является приоритетным направлением развития БНЗТ.

В последние десятилетия активно развиваются новые стратегии доставки ¹⁰B в опухолевые клетки. Их можно классифицировать по нескольким основным типам носителей: (1) низкомолекулярные соединения: производные аминокислот, углеводов, нуклеиновых кислот, порфиринов и природных метаболитов; (2) молекулярно-таргетные конъюгаты: пептиды, антитела, ингибиторы ферментов, нацеленные на опухолевые антигены; (3) наноразмерные системы: липосомы, полимерные мицеллы, дендримеры, неорганические НЧ и экзосомы; (4) терапевтические платформы, объединяющие доставку бора с возможностью визуализации (МРТ, ПЭТ, флуоресценция). На рисунке 12 представлена классификация носителей бора по молекулярной массе.

4.1. Низкомолекулярные борсодержащие соединения

Малые борсодержащие молекулы состоят из борсодержащего фрагмента и транспортного (векторного) модуля. В идеале борный фрагмент должен содержать максимальное количество атомов ¹⁰B, а векторная субъединица — обеспечивать селективность накопления в опухоли. В качестве транспортной составляющей для синтеза препаратов могут быть использованы разнообразные биологически активные молекулы, однако их модификация путём введения бора способна оказывать существенное влияние на исходные биологические свойства. В этой связи необходимо рассмотреть различные типы борных заместителей, применяемых при создании низкомолекулярных соединений.

Одиночный атом бора представляет собой наиболее простой структурный фрагмент. Он может присутствовать в соединении в виде биоизостеров карбоксильной ($-B(OH)_2$), карбонильной ($-BOH$) или амидной ($-B(OH)NR_2$) групп, а также в виде триалкил- и триарилборановых фрагментов $-BR_3$. Такие группы могут находиться на периферии биомолекулы в качестве бокового заместителя или входить в состав азотсодержащих гетероциклических систем, определяющих её активность. Как правило, одним из основных недостатков соединений с одиночным атомом бора является их низкая растворимость в воде (например, у описанного выше 4-L-¹⁰BPA). Этому ограничению лишены производные

четырёхкоординационного бора, например, аминокбораны RBH_2-NR_3 . Тем не менее общим недостатком всех соединений с одиночным атомом бора остаётся низкое содержание ¹⁰B в молекуле.

Полиэдрические гидриды бора содержат 10 и более атомов бора на молекулу. С химической точки зрения наиболее востребованными для синтеза борсодержащих биомолекул стали икосаэдрические карбораны $C_2B_{10}H_{12}$, в особенности *орто*-карборан (*o*- $C_2B_{10}H_{12}$) [197]. Однако дизайн препаратов на их основе значительно усложняется крайне высокой гидрофобностью карборанов, зачастую приводящей к нерастворимости в воде целевых соединений, что требует введения в карборановый остов гидрофильных заместителей. В этой связи особый интерес представляет синтез препаратов на основе анионных полиэдрических гидридов бора, таких как $[B_{12}H_{12}]^{2-}$, $[B_{10}H_{10}]^{2-}$, $[CB_{11}H_{12}]^{-}$, $[1-CB_9H_{10}]^{-}$ и $[7,8-C_2B_9H_{12}]^{-}$.

Отрицательный заряд, обеспечивающий растворимость соединений в воде в виде натриевых солей, ухудшает их способность преодолевать внутриклеточные и мембранные барьеры. Эффективным решением данной проблемы является ковалентная конъюгация кластерных анионов бора с синтетическими полимерами, короткими пептидными последовательностями или липидами [198].

Для преодоления биологических барьеров при опухолях головного мозга активно разрабатываются методы временного открытия ГЭБ для улучшения доставки бора. Среди фармакологических подходов изучаются осмотический метод открытия ГЭБ с использованием маннитола [199], а также применение препарата Serenort (аналог брадикинина) [200]. К физическим методам относятся воздействие фокусированного ультразвука в сочетании с микропузырьками [201] и электропермеабилитация [202]. Рассматривается и альтернативный подход — прямое внутриопухолевое введение препаратов с помощью конвекционно-усиленного транспорта [203].

Рассмотрим различные типы молекулярных векторов, обеспечивающих избирательное накопление ¹⁰B в опухолевых клетках. Фундаментальным отличием высококачественных клеток является их высокая пролиферативная активность, требующая повышенного потребления питательных веществ и метаболитических предшественников. Следовательно, эндогенные биомолекулы и их структурные аналоги поглощаются преимущественно опухолевой тканью, что открывает возможность селективной доставки ¹⁰B.

К таким соединениям относятся аналоги аминокислот: L-3-¹⁰BPA [204], 3-бороно-L-тирозин [205, 206], ¹⁸F-фторборонотирозин [207], конъюгаты карборана с цистеином [208] и леводопой [209], а также конъюгат аниона *клозо*-додекабората с диаминокислотами [210].

Изучаются производные нуклеиновых кислот (конъюгаты уридина и дезоксиуридина [211], аптамеров и анти-смысловых олигонуклеотидов [212, 213] с *клозо*-додекаборатом или *орто*-карборановыми кластерами), порфирины и их аналоги [214–217], углеводные борсодержащие конъюгаты (производные глюкозы и маннозы [218–220], гиалуроновая кислота [221]), а также другие биометрики. Среди последних следует отметить борсодержащие аналоги куркумина [222], конъюгаты койевой кислоты [223], ингибиторы карбоангидразы IX [224], фенилбороновую кислоту [225] и производные синоменина [226].

Таким образом, низкомолекулярные борсодержащие соединения, имитирующие природные субстраты метаболизма, представляют собой гибкую платформу для БНЗТ. Однако их терапевтический потенциал часто ограничен недостаточной селективностью по отношению к здоровым пролиферирующим тканям и быстрым клиренсом. Для преодоления этих недостатков и обеспечения направленного воздействия на специфические опухолевые антигены активно развивается концепция ковалентного связывания борных кластеров с таргетными биомолекулами, которая подробно рассмотрена в следующих подразделах.

4.2. Таргетные борсодержащие биоконъюгаты

Наряду с низкомолекулярными соединениями, активно разрабатываются биоконъюгаты, в которых борсодержащие кластеры ковалентно связаны с пептидами, антителами, белками или вирусными векторами. Этот подход имеет ключевое значение для адресной доставки бора к различным субпопуляциям опухолевых клеток и внутриклеточным структурам, различающимся по своим биохимическим, физиологическим и фармакологическим характеристикам.

Разработаны технологии синтеза таргетных соединений, включая производные ингибиторов тирозинкиназ [227, 228], агенты для нацеливания на GLUT1 [229], TSPO [230] и интегрин $\alpha_v\beta_3$ [231], а также *клозо*- и *нидо*-карборансодержащие конъюгаты биотина [232] и ингибиторы матричных металлопротеиназ [233]. Высокую эффективность продемонстрировал многофункциональный конъюгат PBC-IP, сочетающий в себе фолатный вектор, додекаборатный кластер и альбумин-связывающий домен [234]. Для доставки через транспортер олигопептидов PEPT1 разработаны дипептиды BPA-тирозин, селективно накапливающиеся в клетках, экспрессирующих данный переносчик [235]. Для нацеливания на GPCR созданы аналоги нейропептида Y и агонисты GRPR с высоким содержанием карборана, сохраняющие высокую рецепторную активность [236, 237].

В работе [238] получены конъюгаты лигандов PSMA с бороновой кислотой или карбораном, сохраняющие наномолярную аффинность и обеспечивающие накопление бора в опухолях предстательной железы на уровне 4–7 мкг г⁻¹. Для нацеливания на опухолевые сосуды разработан пептид IF7 (связывающий аннексин A1). Его конъюгаты с BPA или BSH обеспечивают быструю доставку бора и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [239]. Авторами [240] был получен конъюгат пептида ангиопеп-2 с додекаборатом (ANG-B), эффективно проникающий через ГЭБ и значительно превосходящий BPA по накоплению в опухоли и выраженности противоопухолевого эффекта на модели интракраниальной глиомы у мышей.

Пептид cRGD, нацеленный на интегрин $\alpha_v\beta_3$, был использован для функционализации НЧ золота, выступающих в роли носителя BSH [241]. Внутриопухолевое введение полученных наноформуляций мышам с подкожной глиомой привело к значительному повышению накопления ¹⁰B в опухоли и увеличению соотношений *T/B* и *T/N* по сравнению со свободным BSH. В работе [242] был синтезирован KRGD-тетрапептид с двумя карборановыми группами, также нацеленный на интегрин $\alpha_v\beta_3$, продемонстрировавший высокую водорастворимость и низкую цитотоксичность.

Ведётся также создание борсодержащих соединений для адресной доставки ¹⁰B непосредственно во внутриклеточные компартменты. Синтезированы конъюгаты додекаборатов с пептидами, которые селективно накапливаются в митохондриях, вызывают деплецию АТФ и индуцируют апоптоз [243]. Для доставки ¹⁰B в ядро предложено борированное производное темозоломида (TMZB), сохраняющее ДНК-алкилирующую активность исходного препарата [244]. На модели глиобластомы БНЗТ с применением TMZB приводила к значительно более выраженному подавлению роста опухоли у мышей, чем при использовании BPA. В работе [245] было получено производное акридонна с карборанильным заместителем (СМВА), которое селективно накапливается в цитоскелетной фракции клеток глиобластомы.

Помимо пептидных конъюгатов, в качестве нацеливающих агентов для доставки бора исследуются антитела и их фрагменты. Такие конструкции сохраняют высокую аффинность к опухолевым антигенам. В работе [246] пептид Z33, связывающий Fc-фрагмент антител, был модифицирован додекаборатным кластером. Показано, что полученный конъюгат связывается с терапевтическими антителами (например, против EGFR) и индуцирует макропиноцитоз, обеспечивающий эффективное внутриклеточное накопление бора. Параллельно с экспериментальными исследованиями развиваются и вычислительные подходы. Например, в работе [247] методом молекулярного моделирования продемонстрирована возможность прямой замены аминокислотных остатков цетуксимаба на их борсодержащие аналоги без потери аффинности к EGFR.

Среди белковых носителей наиболее изучены конъюгаты с сывороточным альбумином. MID-альбуминовые конъюгаты обеспечивают возможность введения бора в высокой дозе (до 15 мг кг⁻¹ в пересчёте на ¹⁰B), а также его длительную циркуляцию и устойчивое удержание в опухолевой ткани [248]. Это позволяет увеличивать интервал между инфузией и облучением без потери терапевтической эффективности. Альбумин также служит перспективной платформой для сочетания БНЗТ с химиотерапией [249].

Таким образом, использование таргетных биоконъюгатов позволяет достичь высокой селективности накопления бора в опухолевых клетках и внутриклеточных компартментах. Тем не менее ограниченное содержание бора в отдельных молекулах обуславливает необходимость перехода к более масштабным платформам — наноразмерным системам доставки.

4.3. Наноразмерные борсодержащие системы

Ключевым преимуществом наноразмерных борсодержащих систем является радикальное увеличение числа доставляемых в клетку атомов ¹⁰B [56]. За один акт

эндоцитоза такие системы доставляют на несколько порядков больше атомов ^{10}B , чем любое низкомолекулярное соединение. Кроме того, НЧ, как правило, локализуются в перинуклеарной области клетки. За счёт эндоцитоза они устойчивы к механизмам множественной лекарственной устойчивости, действующим на молекулярном уровне (например, к эффлюксным насосам), и способны дольше удерживать терапевтическую концентрацию ^{10}B внутри клетки.

Однако необходимо отметить некоторые ограничения применения наносистем в качестве векторов доставки. Одно из них связано с высокой скоростью элиминации циркулирующих в кровяном русле НЧ клетками мононуклеарной фагоцитарной системы (в основном клетками Купфера в печени и макрофагами селезёнки). Причиной усиления фагоцитоза является процесс опсонизации — формирование белковой короны на поверхности наноструктур, в результате чего они распознаются иммунной системой как чужеродные объекты и поглощаются тканевыми макрофагами.

Существует несколько путей преодоления данных ограничений. Наиболее прямым из них является локальное внутриопухолевое введение наноформуляций, однако и в этом случае зачастую происходит их преждевременный клиренс в системный кровоток. Другой подход — так называемая блокада системы мононуклеарных фагоцитов [250]. Метод заключается в предварительном введении насыщающей дозы инертных НЧ, не содержащих терапевтического агента. Эти частицы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, временно снижая их фагоцитарную активность. В результате вводимый следом целевой нанопрепарат дольше циркулирует в сосудистом русле и эффективнее накапливается в опухолевой ткани.

Существенно повысить длительность циркуляции наносистем в кровотоке на сегодняшний день можно путём их модификации длинноцепочечными гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливиниловый спирт, хитозан или декстран [251–254]. Среди них наиболее эффективным признан ПЭГ, обладающий высокой биосовместимостью, отсутствием токсичности и низкой иммуногенностью. Физико-химические свойства молекул ПЭГ обеспечивают их эффективную гидратацию, в результате чего вокруг наноструктуры формируется пространственный (стерический) барьер. Эта оболочка препятствует опсонизации и последующему поглощению макрофагами, пролонгируя время циркуляции препарата в сосудистом русле [255]. Покрытые ПЭГ наносистемы называют пегилированными, стерически стабилизированными или "стелс"-системами.

Однако увеличение времени циркуляции в кровотоке само по себе не обеспечивает направленный транспорт наносистем в опухолевые клетки. Наиболее эффективным способом селективной локализации является активная адресная доставка, осуществляемая путём конъюгации с поверхностью наносистем векторных молекул, способных избирательно связываться с рецепторами клеток-мишеней. Для этого используются направляющие агенты различной природы: антитела и их фрагменты, трансферрин, эпидермальный фактор роста, лектины, олигонуклеотиды (аптамеры, белково-нуклеиновые кислоты), а также малые молекулы (фолиевая кислота, углеводы). Следует отметить, что упомянутая методо-

логия блокады системы мононуклеарных фагоцитов особенно эффективно работает в сочетании с использованием таргетных НЧ, способных активно взаимодействовать с целевыми опухолевыми клетками — мишенями [250].

Критическими параметрами наносистем являются их размер и поверхностный заряд. Оптимальный размер недеформируемых сферических НЧ составляет около 30–50 нм [3]. Ультрамалые размеры (менее 10 нм) приводят к быстрой почечной фильтрации нанопрепарата, тогда как крупные объекты (более 200 нм) активно поглощаются макрофагами. Для липосом оптимальные размеры лежат в диапазоне 60–150 нм, при этом нижний предел ограничен физико-химической стабильностью их липидного бислоя. Заряд поверхности наносистем влияет как на их агрегатную устойчивость, так и на электростатическое взаимодействие с плазматической мембраной и органеллами клетки. В частности, отрицательный заряд молекул ДНК, обусловленный фосфатными группами, определяет высокую эффективность накопления катионных наносистем в области клеточного ядра, что является критическим фактором для достижения терапевтической эффективности БНЗТ [256]. Однако высокий положительный заряд играет двоякую роль: способствуя внутриклеточной доставке, он одновременно повышает неспецифическую цитотоксичность наносистем за счёт повреждения мембран здоровых клеток, что требует тщательного подбора параметров при их проектировании [257, 258].

В последние годы разработано множество типов наночастиц для БНЗТ [158, 259, 260], включая полимерные НЧ, мицеллы, липосомы и другие везикулярные системы, дендримеры, нанотрубки, квантовые точки, а также ряд неорганических НЧ.

Среди полимерных борсодержащих наносистем следует выделить пегилированные полимерные мицеллы [261] и ковалентные органические полимеры, загруженные карбораном [262], а также мицеллы из ПЭГ-блок-поли(4-винилфенилборатного эфира) [263]. Сочетанное применение последних с ингибиторами иммунных контрольных точек PD-L1 усиливает противоопухолевый иммунный ответ [264]. В работе [265] были получены модифицированные карбораном экзосомы, обеспечивающие эффективное проникновение в опухолевые сфериды и высокую селективность накопления.

Перспективной платформой для адресной доставки ^{10}B являются липосомы. В настоящее время разработано широкое разнообразие модификаций борсодержащих нанолипосом, варьирующих по размерам, поверхностному заряду и типу инкапсулированных агентов. Гидрофильные соединения бора локализуются во внутреннем водном ядре липосом, тогда как гидрофобные — в их мембране. Наиболее эффективным подходом считается конструирование липосомальных систем, включающих борсодержащие фрагменты одновременно в водной полости и в липидном бислое [153].

Высокую эффективность продемонстрировали полиборановые липосомы [266], термочувствительные липосомальные формы для доставки ВРА [267], а также нацеленные на трансферрин липосомы, загруженные BSH [268]. Разработаны наноструктуры с ковалентно встроенным в липидный бислой карборанил-фосфатидилхолином, применимые для ПЭТ-визуализации и сочетания БНЗТ с химиотерапией [269], а также иммунолипосомы,

содержащие карборан и моноклональные антитела к рецептору HER2 [270].

Следует отметить, что использование полноразмерных антител в качестве направляющих агентов для наносистем имеет ряд недостатков. Значительный размер иммуноглобулинов класса IgG зачастую препятствует эффективной модификации поверхности наноструктур и ограничивает их диффузию в глубь опухолевой ткани [271]. Кроме того, Fc-фрагменты (константные домены тяжёлых цепей) обладают эффекторными функциями. Это может индуцировать неспецифический фагоцитоз, приводя к воспалительным процессам и нежелательной иммуномодуляции *in vivo*, не внося при этом вклада в селективное распознавание мишени.

Более перспективным подходом становится нацеливание наноструктур с помощью альтернативных каркасных белков неиммуноглобулиновой природы, отбираемых методами фагового, клеточного или рибосомного дисплея. Наиболее яркими представителями данной группы нацеливающих соединений являются аффибодии и дарпины [271].

В работе [272] нами были получены адресные нанолипосомы, загруженные комплексом 4-L-¹⁰BPA-D-фруктоза (рис. 13). Внешняя поверхность нанолипосом была функционализирована альтернативным каркасным белком на основе анкириновых повторов DARPIn_9-29, высокоспецифичным к рецептору HER2. Полученный нанопрепарат получил рабочее наименование DARP-Lip(BPA). Гидродинамический диаметр нанолипосом, измеренный методом динамического рассеяния света (ДРС), составил $151,8 \pm 52,8$ нм, а их дзета-потенциал равен $-50,0 \pm \pm 6,7$ мВ. По данным спектрофотометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS), эффективность включения 4-L-¹⁰BPA составила приблизительно 120000 молекул на одну липосому.

Специфичность связывания DARP-Lip(BPA) с рецептором HER2 на поверхности клеток карциномы яичников линии SKOV-3 была подтверждена методами проточной цитометрии и конфокальной микроскопии. Установлено, что инкубация клеток SKOV-3 с нанолипосомами, в течение 20 минут приводит к их накоплению на плазматической мембране, а пролонгация инкубации до 120 минут ведёт к их эффективной интернализации в цитоплазму (см. рис. 13).

Таким образом, разработанные нанолипосомы DARP-Lip(BPA) демонстрируют высокую стабильность, оптимальные физико-химические характеристики и способность нести терапевтически значимое количество атомов ¹⁰B. Подтвержденная быстрая интернализация липо-

сом в клетки линии SKOV-3 обосновывает потенциал использования данной таргетной системы для эффективной селективной доставки бора в HER2-положительные опухоли.

Среди других наноразмерных систем следует выделить борсодержащие нанотрубки и наностержни. В работе [273] получены самособирающиеся пептидные нанотрубки А6К, загруженные BSH, продемонстрировавшие высокую биосовместимость, десятикратное повышение концентрации бора в клетках глиомы *in vitro* по сравнению со свободным BSH и избирательное накопление в опухоли на моделях ксенографтов глиомы человека. Разработаны белковые нанотрубки RHCC-NT, содержащие орто-карборан [274]. В эксперименте *in vitro* показано их преимущественное перинуклеарное накопление в клетках рака молочной железы. В исследовании [275] были получены многофункциональные золотые наностержни, стабилизированные ПЭГ и модифицированные анионом бис(дикарболлида) кобальта (COSAN), для сочетания БНЗТ с фототермической терапией (ФТТ). Интересный результат представлен в работе [276], где в ходе изучения динамических борсодержащих наносистем на основе полимеров было показано, что наностержни демонстрируют наиболее эффективную интернализацию в клетки глиобластомы и карциномы шейки матки по сравнению с аналогичными сферическими и червеподобными наноструктурами.

Активно развивается направление синтеза борсодержащих квантовых точек размером 2–10 нм, характеризующихся регулируемой флуоресценцией и функционализированной поверхностью. В работе [277] были получены биосовместимые квантовые точки карбида бора (В₄С) размером около 7 нм, обладающие яркой флуоресценцией за счёт дефектов в кристаллической структуре. В исследовании [278] синтезированы гибридные экзосомальные наносистемы, загруженные борированными углеродными точками, которые эффективно преодолевают ГЭБ и селективно накапливаются в тканях ортотопической глиомы (соотношение $T/N > 5$), обеспечивая концентрацию ¹⁰B в опухоли более 100 мкг г⁻¹ через 4 часа после внутривенного введения.

Отдельно следует отметить активное развитие борсодержащих наносистем на основе НЧ диоксида кремния, отличающихся высокой структурной стабильностью, регулируемой пористостью и вариативностью химии поверхности. Разработаны загруженные карбораном и доксорубицином дендритные НЧ мезопористого диоксида кремния, функционализированные полиэтиленмином и циклическим пептидом Arg-Gly-Asp (PEI-cRGD),

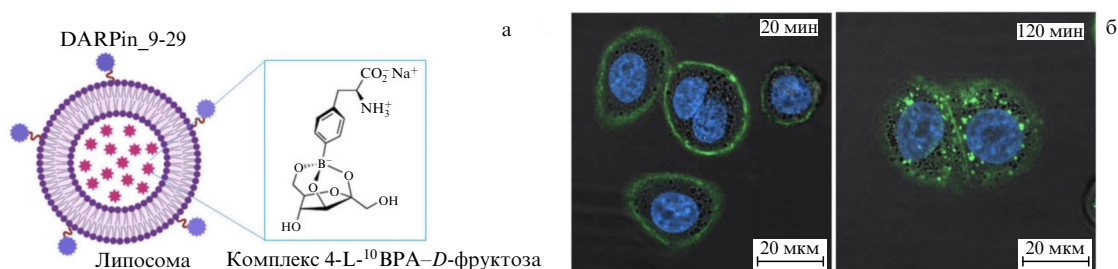


Рис. 13. Схематическое изображение адресных нанолипосом DARP-Lip(BPA) (а); конфокальные микрофотографии, демонстрирующие связывание и интернализацию нанолипосом в клетках линии SKOV-3 (б). Зелёный сигнал соответствует нанолипосомам, меченным красителем AF-488; синий сигнал — окрашенным ядрам клеток [262].

предназначенные для адресной доставки в опухоль поджелудочной железы [279]. Данные НЧ продемонстрировали высокую ёмкость по бору (до $141,5 \text{ мг г}^{-1}$) и накопление ^{10}B в опухолевой ткани в концентрации $24,4 \text{ мкг г}^{-1}$ при соотношении опухоль–кровь $T/B = 27,1$. В другой работе [280] были получены многофункциональные флуоресцентные НЧ мезопористого диоксида кремния, модифицированные активизируемым клеточно-проникающим пептидом и комплексом гадолиния в качестве контрастного агента для МРТ-визуализации. Продемонстрирована также возможность получения стабильных композитных НЧ мезопористого диоксида кремния, загруженных карбораном и функционализированных хитозаном, лактобионовой и тиоктовой кислотами, для адресной доставки в клетки гепатоцеллюлярной карциномы [281]. В микроокружении опухоли данный нанокompозит обеспечивал pH- и редокс-чувствительное высвобождение карборана, оказывая при этом антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Другим перспективным подходом считается использование магнитных борсодержащих наносистем, сочетающих адресную доставку бора с функциями визуализации или магнитной гипертермии. Так, на основе НЧ магнетита (Fe_3O_4), функционализированных органосилановыми линкерами, были разработаны биосовместимые нанокompозиты, служащие стабильной транспортной платформой для иммобилизации карборанов и их адресной доставки [282]. В работе [283] методом наносекундной лазерной абляции твердотельной мишени в жидкости были получены биметаллические НЧ железо–бор ($\text{Fe}–\text{B}$), обладающие низкой токсичностью, контрастирующими свойствами для МРТ и физико-химическими характеристиками, оптимальными для проведения БНЗТ в сочетании с магнитной гипертермией.

Помимо перечисленных наносистем, в последние годы активно разрабатываются гибридные наноплатформы, объединяющие БНЗТ с другими терапевтическими методами. К ним относятся наногели на основе пуллулана и оксида бора (B_2O_3) [284], металл-органические каркасные структуры Zr-TCPP, загруженные борной кислотой [285], редокс-чувствительные нанопептиды бор–железо ($\text{B}–\text{Fe}$), генерирующие борные квантовые точки *in situ* [286], а также биомиметические структуры: апоферритиновые наноконтейнеры с комплексом COSAN [287] и вирусоподобные частицы HVJ-E [288].

Принципиально иной подход представляет собой использование НЧ элементного бора, синтезированных

из высокообогащённого по изотопу ^{10}B исходного материала. В этом случае одна НЧ диаметром 50 нм содержит не менее 200000 атомов ^{10}B , что значительно превышает содержание целевого изотопа в любых других наносистемах. Кроме того, такие НЧ могут быть получены с помощью физических методов без проведения сложного многостадийного химического синтеза.

Нами была продемонстрирована возможность синтеза борсодержащих наноматериалов методами нано- и фемтосекундной импульсной лазерной абляции твердотельной мишени (ЛА) и фрагментации микропорошка (ЛФ) в жидкости [289–291] с получением соответствующих НЧ (ЛА-НЧ и ЛФ-НЧ). В работе [292] были получены коллоидные растворы поликристаллических и аморфных НЧ элементного бора методами ЛА и ЛФ, соответственно. Синтез проводился в два этапа: крупная фракция частиц, образующаяся на первом этапе после лазерного воздействия на мишень или микропорошок, удалялась на втором этапе с помощью центрифугирования.

Размеры и морфология полученных наноструктур были охарактеризованы методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Средний диаметр ЛФ-НЧ составил 25 нм, ЛА-НЧ — 50 нм (рис. 14). Поверхность обоих типов НЧ была модифицирована ПЭГ для повышения их коллоидной стабильности и биосовместимости. Средний гидродинамический диаметр пегилированных ЛФ-НЧ и ЛА-НЧ в фосфатно-солевом буфере, имитирующем физиологические условия, составлял 96 и 121 нм, соответственно. Средний дзета-потенциал пегилированных ЛФ-НЧ и ЛА-НЧ составлял -25 и -34 мВ, соответственно.

Оба типа НЧ продемонстрировали низкую цитотоксичность в диапазоне концентраций $50–400 \text{ мг л}^{-1}$ на клеточных линиях глиобластомы U87 и колоректального рака SW-620. Перед проведением БНЗТ клетки инкубировали с НЧ в течение 24 часов в концентрации 40 мкг мл^{-1} в пересчёте на ^{10}B . Облучение потоком тепловых нейтронов проводили на исследовательском ускорительном источнике нейтронов VITA™. Криоампулы с клеточной суспензией размещали в фантоме из полиметилметакрилата (PMMA), время экспозиции составляло 30 минут. Энергия и ток протонного пучка на литиевой нейтроногенерирующей мишени составляли 2,0 МэВ и 1 мА, соответственно. Рассчитанное методом Монте-Карло значение эквивалентной дозы в образцах с НЧ составило 8 Гр-экв. Результаты экспериментов *in vitro*

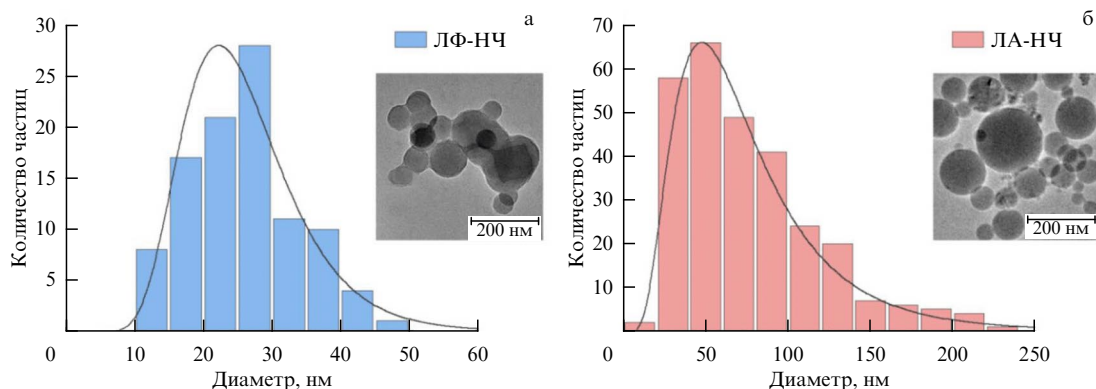


Рис. 14. ПЭМ-изображения и соответствующие им гистограммы распределения частиц по размерам для (а) ЛФ-НЧ и (б) ЛА-НЧ [282].

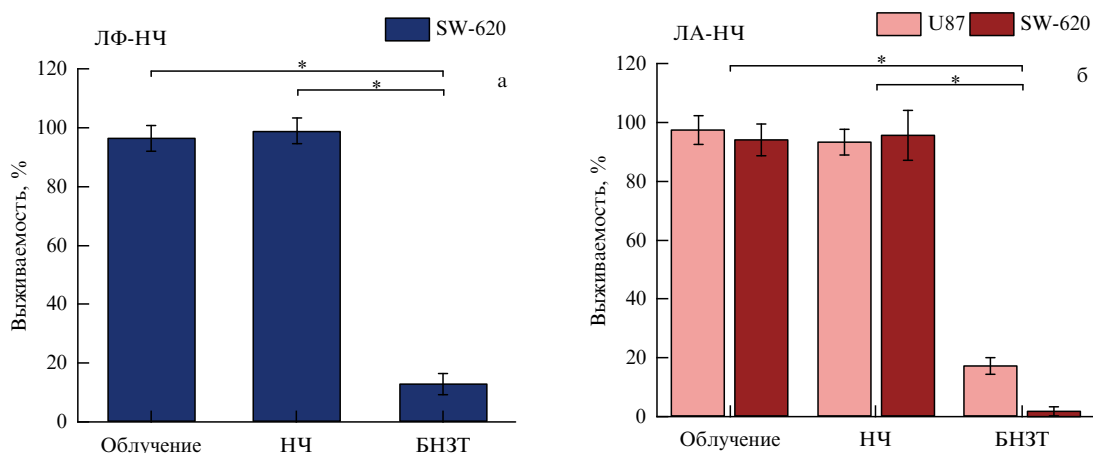


Рис. 15. Результаты клоногенного анализа после проведения БНЗТ с применением пегилированных ЛФ-НЧ (а) и ЛА-НЧ (б). Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. * – $p < 0,05$, значимость различий по сравнению с контрольной группой, U-критерий Манна – Уитни ($n = 6$) [282].

продемонстрировали практически полное ингибирование клоногенной активности клеток после проведения БНЗТ (рис. 15).

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-AES) изучено биораспределение ЛА-НЧ при их внутриопухолевом введении иммунодефицитным мышам линии SCID с ксенографтами глиобластомы U87 (рис. 16). Накопление бора в опухоли составило 56 и 82 мкг $г^{-1}$ через 30 и 90 минут, соответственно, однако различия в концентрациях между данными временными точками не были статистически значимыми. Концентрация бора в крови была значительно ниже и составляла 0,37 и 0,34 мкг $г^{-1}$ через 30 и 90 минут, соответственно. Накопление бора в окружающих нормальных тканях (коже и мышцах) через 30 мин находилось на фоновом уровне, а через 90 минут возросло до 1 мкг $г^{-1}$ в коже и 0,2 мкг $г^{-1}$ в мышцах. Аналогичная тенденция наблюдалась для печени: концентрация бора увеличилась с 2,7 до 4,4 мкг $г^{-1}$ за время наблюдения. В селезёнке и головном мозге на обеих временных точках были зафиксированы фоновые уровни.

Важно отметить, что в представленном исследовании НЧ содержали природный бор, в котором концентрация терапевтического изотопа ^{10}B составляла лишь 20 %. Наши последующие работы были нацелены на разра-

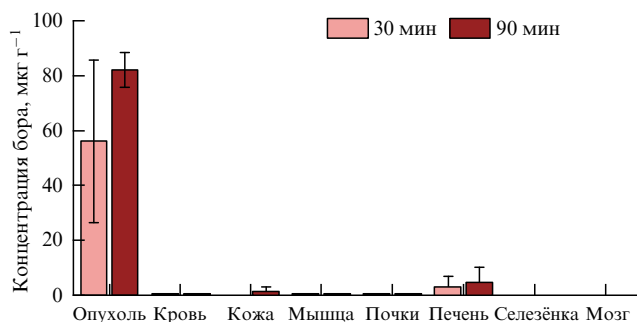


Рис. 16. Биораспределение пегилированных ЛА-НЧ через 30 и 90 минут после внутриопухолевого введения мышам линии SCID с ксенографтами глиобластомы U87. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($n = 3$) [282].

ботку технологий лазерного синтеза и биологические исследования наноформуляций на основе НЧ элементного бора, обогащённого на 85,1 % по изотопу ^{10}B (далее — НЧ ^{10}B) [293–297].

Разработка данных методов оказалась сопряжена с решением ряда технологических задач. Для осуществления ЛА синтеза НЧ ^{10}B были найдены оптимальные режимы изготовления твердотельных мишеней из обогащённого порошка бора методом свободного спекания [293]. Для повышения производительности синтеза НЧ методом ЛФ в изопропанол были разработаны методы предварительного измельчения исходного порошка в планетарных шаровых мельницах до размеров менее 500 нм [294].

Впервые были получены два типа лазерно-синтезированных НЧ ^{10}B . По данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) средний диаметр ЛА-НЧ ^{10}B составил 37 нм, ЛФ-НЧ ^{10}B — 53 нм (рис. 17). Методом ПЭМ установлена поликристаллическая структура ЛА-НЧ ^{10}B и аморфная структура ЛФ-НЧ ^{10}B . Для проведения биологических исследований поверхность обоих типов НЧ была модифицирована ПЭГ. Средний гидродинамический диаметр пегилированных ЛА-НЧ ^{10}B составлял 104 нм, пегилированных ЛФ-НЧ ^{10}B — 141 нм. Коллоидные растворы обоих типов НЧ оставались стабильными в клеточной среде с добавлением 10 % сыворотки в течение как минимум 24 часов. Продемонстрирована низкая цитотоксичность пегилированных НЧ обоих типов в диапазоне концентраций 10–320 мкг $мл^{-1}$ по ^{10}B на клеточных культурах глиобластомы U87, карциномы молочной железы BT-474 и иммортализованных дермальных фибробластах VJ-5TA (рис. 18) [295].

В работе [295] изучена биологическая эффективность БНЗТ с применением пегилированных ЛФ-НЧ ^{10}B . Перед облучением клетки инкубировали с НЧ в течение 24 часов в концентрации 40 мкг $мл^{-1}$ в пересчёте на ^{10}B . Затем криоампулы с клеточной суспензией размещали в фантоме из РММА и облучали потоком тепловых нейтронов на исследовательском ускорительном источнике нейтронов VITATM в ИЯФ СО РАН в г. Новосибирске. Облучение проводили в течение 30 минут при энергии и токе протонного пучка на литиевой мишени 2,0 МэВ и 2 мА, соответственно. По результатам клоногенного

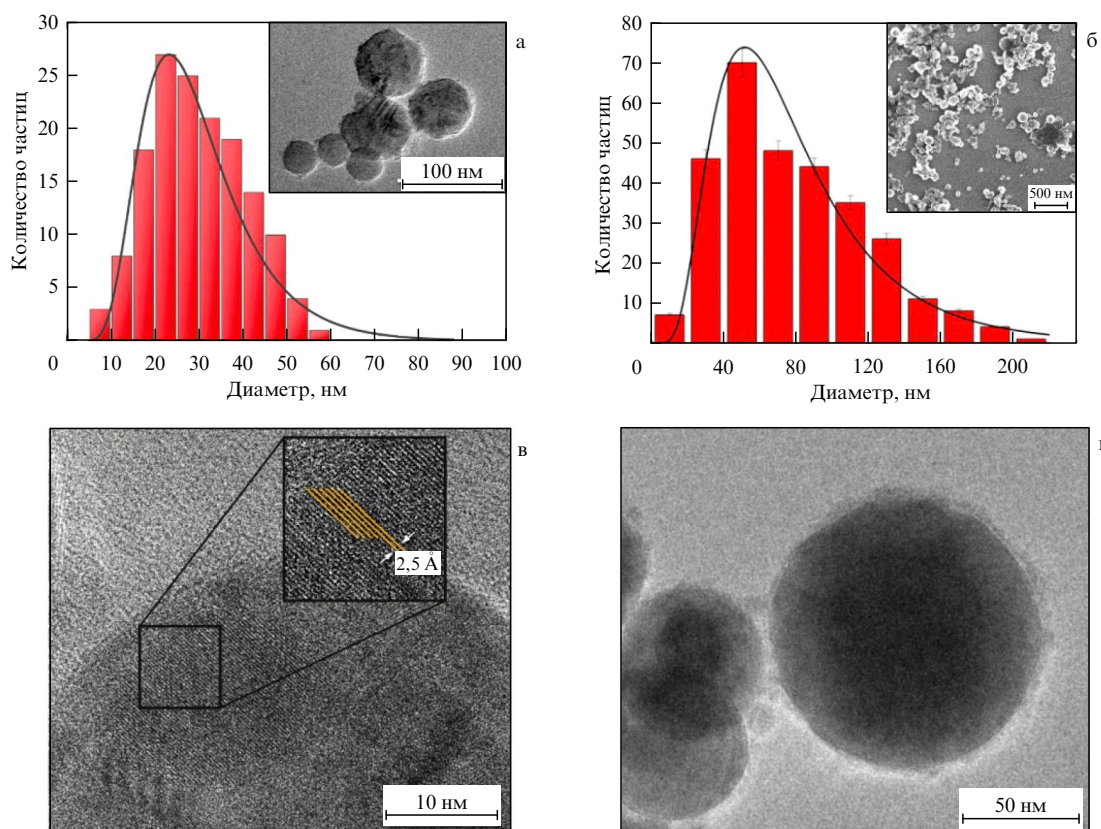


Рис. 17. СЭМ-изображения и соответствующие им гистограммы распределения частиц по размерам для ЛА-НЧ ^{10}B (а) и ЛФ-НЧ ^{10}B (б), а также ПЭМ-изображения, демонстрирующие поликристаллическую структуру ЛА-НЧ ^{10}B (в) и аморфную структуру ЛФ-НЧ ^{10}B (г).

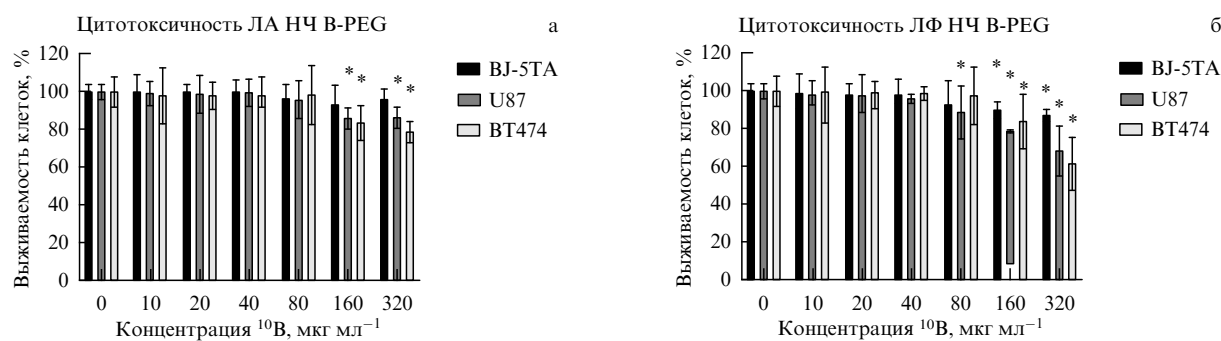


Рис. 18. Цитотоксичность ЛФ-НЧ ^{10}B (а) и ЛА-НЧ ^{10}B (б) в зависимости от концентрации бора-10 [285].

анализа наибольший биологический эффект БНЗТ был обнаружен для клеточной линии карциномы молочной железы BT-474 — доля выживших клеток составила менее 1 % (рис. 19). Такой результат объясняется тем, что пегилированные ЛФ-НЧ ^{10}B демонстрируют наилучшее внутриклеточное накопление и удержание именно в клетках BT-474 (рис. 20) [296].

В работе [297] были изучены эффекты внутривенного и подкожного введения пегилированных ЛА-НЧ ^{10}B и ЛФ-НЧ ^{10}B в дозах 10, 30 и 100 мг kg^{-1} на состояние организма иммунодефицитных мышей SCID. Установлено, что оба типа НЧ в исследованном диапазоне доз оказывают незначительное влияние на динамику массы тела животных и морфофункциональное состояние их внутренних органов, что свидетельствует об их высокой биосовместимости *in vivo*.

В развитие этих исследований нами были получены адресные наноформуляции на основе ЛФ-НЧ ^{10}B и ЛА-НЧ ^{10}B , функционализованные каркасным белком Affibody $Z_{\text{HER2}:342}$, специфичным к рецептору HER2. В ходе биологических испытаний разработанных наноструктур продемонстрировано значительное повышение накопления бора на клеточном уровне, а также устойчивое торможение роста ксенографтов карциномы молочной железы BT-474 у иммунодефицитных мышей линии SCID после проведения БНЗТ. Кроме того, в настоящее время ведутся исследования сочетанного применения данных наноформуляций с рекомбинантным иммунотоксином DARP-10PE, избирательно блокирующим синтез белка в HER2-положительных опухолевых клетках, с целью изучения синергетических эффектов комбинированной терапии.

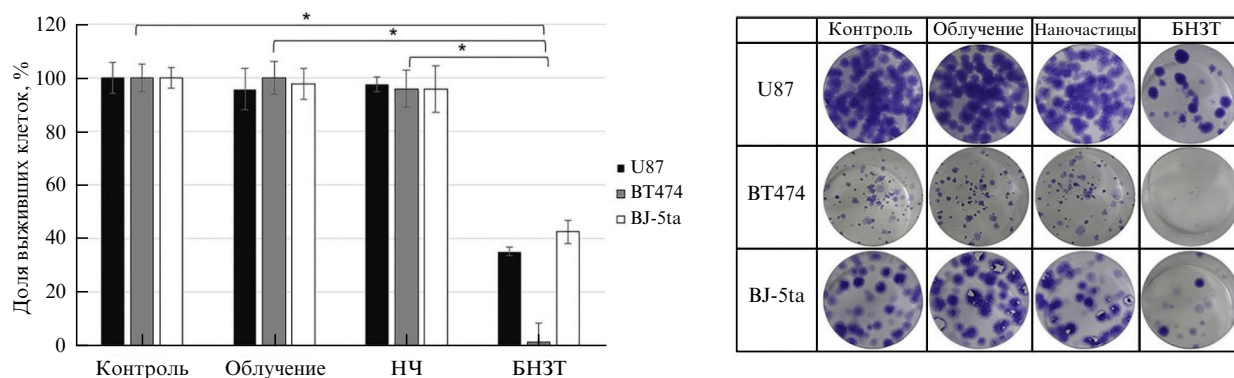


Рис. 19. Результаты клонотипического анализа после проведения БНЗТ с применением пегилированных ЛФ-НЧ ^{10}B . * – $p < 0,001$, значимость различий по сравнению с контрольной группой, U-критерий Манна–Уитни ($n = 4$) [285].

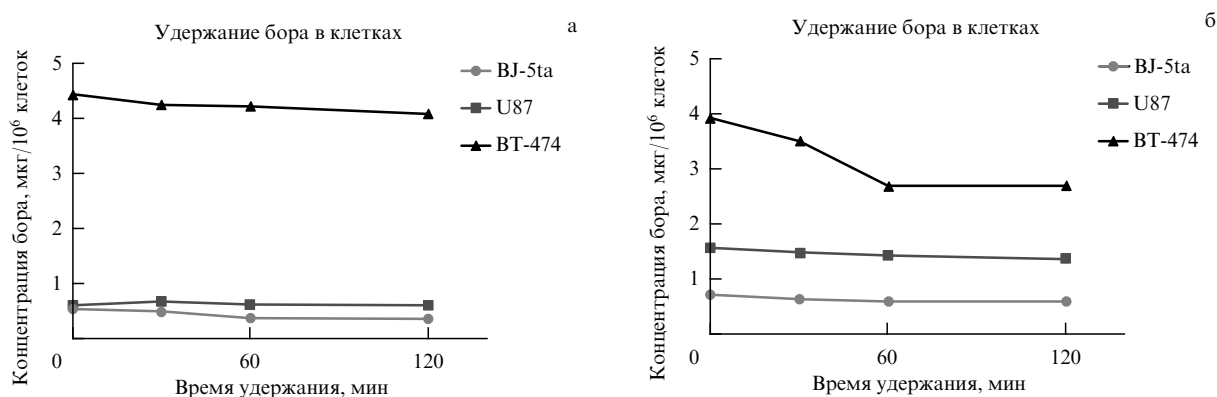


Рис. 20. Накопление и удержание ^{10}B в нормальных и опухолевых клеточных линиях после 24 часов инкубации с пегилированными ЛА-НЧ ^{10}B (а) и ЛФ-НЧ ^{10}B (б) [286].

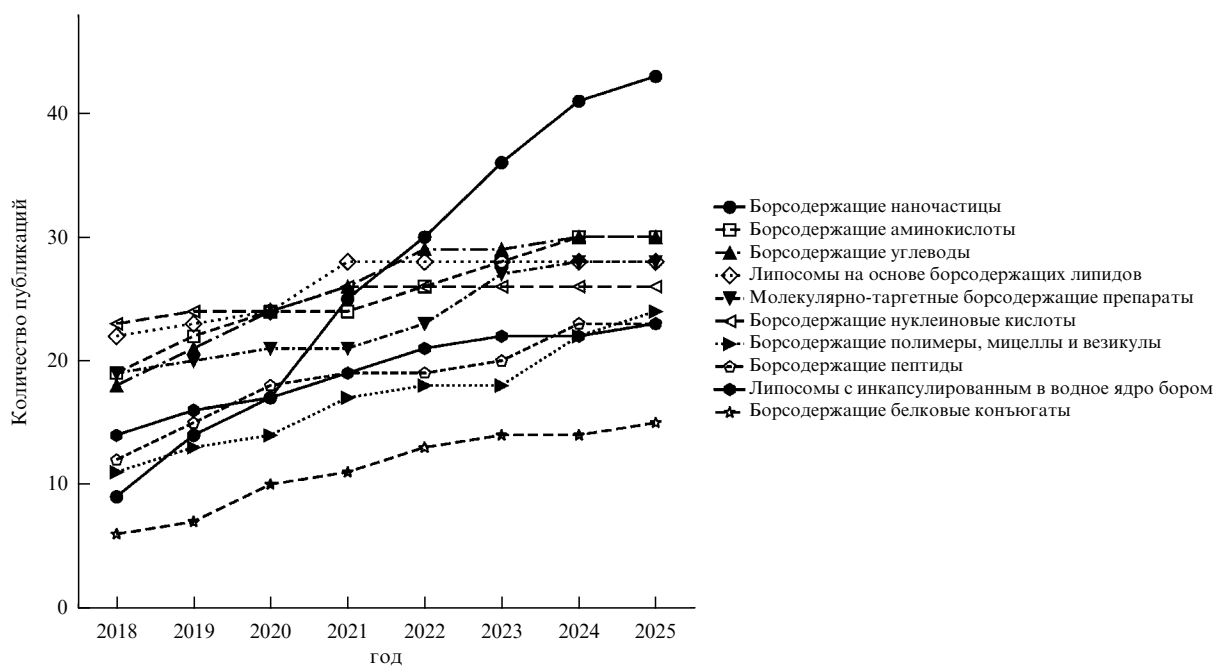


Рис. 21. Диаграмма, демонстрирующая рост общего количества публикаций в области создания различных борсодержащих препаратов третьего поколения в период с 2018 по 2025 гг.

В заключение данной главы целесообразно проанализировать общемировую статистику опубликованных работ в области создания борсодержащих препаратов нового поколения

для БНЗТ (рис. 21). Представленное распределение демонстрирует неуклонный рост числа исследований, посвящённых наноразмерным носителям, на протяжении последних 8 лет.

5. Методы контроля поглощённой дозы

БНЗТ кардинально отличается от традиционных методов лучевой терапии характером смешанного поля излучения. При прохождении через тело пациента нейтронное поле претерпевает сложные изменения из-за упругого и неупругого рассеяния на ядрах Н, С, N, O, а также поглощения нейтронов с испусканием вторичных заряженных частиц и γ -квантов. Более того, терапевтическая доза в БНЗТ определяется не столько параметрами излучения, сколько концентрацией и пространственным распределением изотопа ^{10}B в организме пациента. Всё это требует принципиально иных методов дозиметрического планирования.

Общая поглощённая доза в БНЗТ складывается из четырёх компонент: борной дозы D_B , обусловленной зообразующей ядерной реакцией $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$; азотной дозы D_N за счёт эмиссии протона в реакции $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$; дозы быстрых нейтронов D_H , обусловленной преимущественно упругим рассеянием нейтронов на атомных ядрах водорода, и дозы γ -излучения D_γ . Последняя компонента D_γ включает в себя γ -излучение, испускаемое непосредственно в тканях организма за счёт (n,γ) -реакций, в основном в реакции $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, а также γ -фон от мишенного узла и конструкционных материалов установки.

Таким образом, интегральная поглощённая доза в БНЗТ может быть записана как: $D = D_B + D_N + D_H + D_\gamma$, где D_B — борная доза, D_N — азотная доза, D_H — доза быстрых нейтронов, D_γ — доза гамма-излучения. Для расчёта эквивалентной дозы компоненты D_N , D_H и D_γ умножаются на соответствующие им коэффициенты ОБЭ: $RBE_N = 2,9$, $RBE_H = 2,4$, $RBE_\gamma = 1$ [82]. В случае борной дозы используют коэффициент составной биологической эффективности (СБЭ), который зависит от свойств используемого ^{10}B -содержащего препарата и облучаемой ткани. Для применяемого в клинической практике БНЗТ 4-L- ^{10}BPA используют следующие коэффициенты СБЭ: для опухолевой ткани $CBE_{\text{tumour}} = 3,8$, для кожи $CBE_{\text{skin}} = 2,5$, для тканей головного мозга $CBE_{\text{brain}} = 1,34$, для мягких тканей $CBE_{\text{soft tissue}} = 1,34$ [82].

Комплекс дозиметрических исследований в БНЗТ можно разделить на три основных направления. Первое из них связано с характеристикой нейтронного поля на воздухе (*in-air*) для определения его энергетического и пространственного распределений. Второе направление включает дозиметрические исследования с использованием фантомов (*in-phantom*), в ходе которых измеряют глубинные распределения компонент поглощённой дозы или оценивают дозовую нагрузку на критические органы вне терапевтического пучка [298–300]. Третье направление связано с измерением интенсивности ядерных реакций $^{10}\text{B}(n,\gamma)^7\text{Li}$ для оперативного контроля борной дозы непосредственно в процессе облучения.

Для расчёта и визуализации дозовых распределений используются системы дозиметрического планирования. На основе данных компьютерной томографии (КТ) или МРТ пациента, а также экспериментально верифицированных параметров нейтронного и γ -излучения на выходе СФП, системы дозиметрического планирования позволяют вычислять вклады каждой из четырёх компонент в общую поглощённую дозу.

5.1. Измерение энергетического спектра нейтронов

Энергетический спектр нейтронов на выходе СФП является ключевой характеристикой, определяющей глу-

бину их проникновения, соотношение дозовых компонент и, в конечном счёте, терапевтическую эффективность БНЗТ. Для измерения спектра нейтронов наиболее широко применяются активационный метод и спектрометрия со сферами Боннера.

В основе активационного метода лежит зависимость сечения взаимодействия нейтронов с ядрами различных изотопов от энергии нейтронов [301]. Некоторые нуклиды имеют высокие сечения захвата тепловых нейтронов, другие — выраженные резонансы в эпитепловой области или энергетические пороги для реакций с быстрыми нейтронами. Если образующийся продукт радиоактивен, наведённая активность образца пропорциональна потоку нейтронов в тех энергетических диапазонах, где сечение данной реакции велико. Облучение в одном пучке нескольких материалов с различной энергетической зависимостью сечений позволяет восстановить спектр нейтронов по измеренным значениям наведённой активности [302].

Классическим материалом для активационных фольг является золото (^{197}Au). Оно обладает высоким сечением захвата тепловых нейтронов с образованием изотопа ^{198}Au , испускающего γ -кванты с энергией 0,411 МэВ, а также выраженным резонансом в сечении захвата в эпитепловой области при энергии нейтронов около 4,9 эВ. Использование кадмиевых экранов, полностью поглощающих нейтроны с энергией ниже "кадмиевой границы" (около 0,5 эВ), позволяет раздельно оценить потоки тепловой и эпитепловой компонент пучка. Также представляет интерес марганец (^{55}Mn), который активируется по реакции $^{55}\text{Mn}(n,\gamma)^{56}\text{Mn}$. Образующийся изотоп ^{56}Mn имеет период полураспада около 2,6 часа и испускает характерные γ -линии с энергиями 0,847 и 1,810 МэВ [301].

Уникальные возможности для активационного метода даёт индий-115 (^{115}In). Данный нуклид имеет выраженный резонанс в сечении захвата эпитепловых нейтронов при энергии около 1,46 эВ с образованием радиоактивного изотопа ^{116}In . Наряду с захватными реакциями, для быстрых нейтронов при пороговой энергии около 400 кэВ становится возможной реакция неупругого рассеяния $^{115}\text{In}(n,n')^{115m}\text{In}$. Образующийся метастабильный изотоп ^{115m}In (с периодом полураспада 4,48 часа) впоследствии переходит в основное состояние с испусканием γ -кванта с энергией 0,336 МэВ [301]. Таким образом, измерение наведённой активности изотопа ^{115}In по интенсивности различных γ -линий позволяет одновременно получать информацию о трёх энергетических диапазонах нейтронного спектра: тепловом, эпитепловом и быстром.

Другим методом является спектрометрия со сферами Боннера [302]. Каждая сфера представляет собой замедлитель из полиэтилена, в центре которого размещён детектор тепловых нейтронов. Набор сфер различного диаметра позволяет проводить измерения в широком энергетическом диапазоне — от тепловых энергий до десятков МэВ, поскольку максимум чувствительности сферы зависит от её диаметра. В качестве детекторов тепловых нейтронов применяются сцинтиллятор $^6\text{Li}(\text{Eu})$, пропорциональные счётчики с $^{10}\text{BF}_3$ или ^3He , а также активационные фольги. Достоинства метода — высокая эффективность регистрации нейтронов при слабой чувствительности к γ -квантам, а также простота измерений. Сферическая форма замедлителя обеспечивает изотропный отклик. Основное ограничение — относительно низкое энергетическое разрешение из-за широких и сильно перекрывающихся функций отклика сфер различного диаметра.

Другим методом является спектрометрия по времени пролёта (Time-of-Flight, TOF), обеспечивающая прямое измерение энергии нейтронов с высоким разрешением [302]. Для его применения источник нейтронов должен работать в импульсном режиме с короткой длительностью импульса (обычно менее 1 нс), что зачастую несовместимо с непрерывным режимом работы ускорительных источников для БНЗТ [82]. По этой причине данный метод не используется для рутинного контроля пучка в клинике. Тем не менее, он может использоваться для верификации спектральных характеристик пучка на этапе разработки и ввода в эксплуатацию новых ускорительных источников нейтронов.

Перспективным направлением нейтронной спектроскопии является регистрация трёхмерных треков ядер отдачи, образующихся при взаимодействии нейтронов с активной средой детектора. Этот подход реализован во время-проекционных камерах на основе микроструктурных газовых систем усиления (в частности, геометрии MICROMEGAS) [303]. Такие устройства позволяют восстанавливать не только кинетическую энергию, но и направление вектора импульса отдачи в лабораторной системе координат. Наиболее развитой технологической платформой такого типа является семейство детекторов MIMAC (MICRO-TPC MATrix Chamber) [304–308].

Для корректного дозиметрического планирования необходимо знать не только энергетический спектр нейтронов, но и их пространственное распределение на выходе СФП. Наиболее распространённым методом является облучение матрицы активационных фольг, уложенных с равным шагом в плоскости, перпендикулярной оси пучка. После облучения наведённая активность каждой фольги измеряется на полупроводниковом γ -спектрометре [58, 82]. Для получения двумерного распределения с высоким пространственным разрешением может также использоваться экспонирование облучённой фольги на визуализирующей пластине (imaging plate), что позволяет получить непрерывное изображение распределения наведённой активности [309, 310].

Альтернативным методом является применение радиохромных плёнок Gafchromic (например, EBT2/EBT3), которые непосредственно регистрируют пространственное распределение дозы. Однако в смешанном поле нейтронов и γ -излучения отклик плёнки формируется за счёт воздействия γ -излучения и протонов отдачи, образующихся при упругом рассеянии быстрых нейтронов на ядрах водорода, входящих в органическую основу плёнки [311, 312]. Поэтому измеренный с помощью радиохромной плёнки профиль дозы представляет собой суперпозицию вкладов γ -излучения и нейтронов, что требует проведения коррекции для отдельного определения компонент поглощённой дозы [82].

5.2. Измерение отдельных компонент поглощённой дозы

Одним из методов разделения вкладов нейтронов и γ -излучения в смешанных полях БНЗТ является использование парных ионизационных камер [82, 313, 314]. Данный подход основан на одновременном применении двух камер с идентичной геометрией чувствительного объёма, но существенно различающихся по относительной чувствительности к нейтронам и γ -излучению благодаря подбору материала стенок и газового наполнения.

Первая камера изготавливается из пластика А-150, близкого по элементному составу к мягкой биологической ткани, и заполняется тканезквивалентной газовой смесью. Эта камера обладает высокой чувствительностью и к γ -квантам, и к нейтронам. Вторая камера имеет стенки из магния и заполняется аргоном. Её чувствительность к быстрым нейтронам составляет менее 5% от чувствительности первой камеры. Обе камеры работают в режиме регистрации смешанного радиационного отклика, а разделение дозовых компонент реализуется посредством решения системы двух линейных уравнений, связывающих показания камер с дозами нейтронов и γ -излучения.

Альтернативным методом разделения нейтронной и γ -компонент поглощённой дозы является термоллюминесцентная дозиметрия (ТЛД). Данный подход основан на способности ряда кристаллических материалов аккумулировать энергию ионизирующего излучения в метастабильных состояниях (ловушках). При последующем контрольном нагреве детекторов происходит рекомбинация носителей заряда, сопровождающаяся испусканием квантов света — термоллюминесценцией, интегральный выход которой пропорционален поглощённой дозе.

Раздельное определение вкладов в поглощённую дозу тепловых нейтронов и γ -излучения реализуется с помощью пар детекторов на основе фторида лития (LiF:Mg,Ti или LiF:Mg,Cu,P) с различным обогащением по изотопу ^6Li [315, 316]. Поглощённая доза нейтронов определяется по разности показаний парных детекторов с учётом калибровочных коэффициентов и поправок на самоэкранирование тепловых нейтронов в детекторе [166, 317, 318]. Для γ -дозиметрии применяются также радиофотоллюминесцентные (РФЛ) дозиметры на основе фосфатных стёкол [319, 320].

Малые габариты ТЛД и РФЛ-дозиметров позволяют осуществлять одновременную регистрацию поглощённой дозы γ -излучения сразу в нескольких точках как внутри фантомов, так и непосредственно в процессе проведения *in vitro* и *in vivo* исследований. Недостатками ТЛД являются необходимость строгого соблюдения протоколов термического отжига и индивидуальной калибровки каждого кристалла, а также необратимое уничтожение дозиметрической информации в процессе считывания. РФЛ-дозиметры, напротив, допускают многократное неразрушающее считывание сигнала, обладают пренебрежимо малым федингом и высокой временной стабильностью накопленной дозы, однако и для их обработки требуется специализированное считывающее устройство. Кроме того, РФЛ-дозиметры уступают ТЛД по тканевой эквивалентности и требуют применения энергетически фильтров при работе с низкоэнергетическими фотонами [320].

Перспективным подходом для оценки качества и биологической эффективности терапевтического пучка является микродозиметрический метод с использованием миниатюрных тканезквивалентных пропорциональных счётчиков (ТЭПС) пониженного давления [321–323]. Различные компоненты смешанного радиационного поля, включая γ -излучение, быстрые нейтроны и продукты ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, формируют характерные микродозиметрические спектры, что позволяет разделять их вклады в общую поглощённую дозу.

Для измерения пространственного распределения тепловых нейтронов и γ -излучения применяются ком-

пактные сцинтилляционные детекторы [82, 159, 299, 300]. Принцип их действия основан на регистрации заряженных продуктов ядерных реакций $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ и $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$. Сцинтилляционный сигнал передаётся по оптическому волокну к удалённой оптоэлектронной системе. Это позволяет осуществлять измерения с высоким пространственным разрешением при минимальном воздействии ионизирующего излучения на регистрирующую электронику. В отличие от интегральных методов, работающих в накопительном режиме, данный подход позволяет проводить онлайн-мониторинг пространственного распределения дозовых компонент с миллиметровым разрешением непосредственно в процессе облучения.

В ИЯФ СО РАН разработан измерительный комплекс на основе малогабаритного трёхканального датчика, состоящего из двух полистирольных сцинтилляторов, один из которых допирован изотопом ^{10}B [159, 324]. Сцинтилляторы имеют цилиндрическую форму с диаметром и длиной 1 мм. Третий канал представляет собой световод без сцинтиллятора. Светосбор со всех каналов осуществляется через гибкие оптические волокна на кремниевые фотоумножители (SiPM) [325]. Разность показаний борированного и неборированного сцинтилляторов определяет вклад нейтронной компоненты, а вычитание сигнала "пустого" волокна из показаний неборированного сцинтиллятора позволяет исключить вклад фонового сигнала, формируемого в оптическом волокне, и оценить вклад γ -компоненты.

Данный измерительный комплекс используется в рутинной практике на исследовательском ускорительном источнике нейтронов ВИТАTM для верификации формируемого пучка нейтронов и его контроля при облучении клеточных культур, лабораторных животных, а также при лечении домашних животных со спонтанными опухолями [326]. Он также интегрирован в состав медицинского комплекса на базе ускорительного источника нейтронов ВИТА-ПВ в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Измерительный комплекс с аналогичной конфигурацией детекторов, но на основе изотопа ^6Li , описан в работе [300]. Авторы успешно провели онлайн-мониторинг потока тепловых нейтронов при БНЗТ на 16 пациентах. В данном исследовании три отдельных датчика размещались в трёх положениях: на коже в центре области локализации опухоли, на её периферии и непосредственно перед коллиматором. Первый служил для контроля нейтронного потока в опухоли, второй — для регистрации движений пациента во время облучения, третий — для мониторинга стабильности нейтронного пучка.

Отдельный класс систем дозиметрического контроля в БНЗТ представляют химические методы [327]. Их действие основано на количественном анализе радиационно-индуцированных превращений, инициируемых свободными радикалами — продуктами радиолиза растворителя. Наиболее широко применяемым химическим дозиметром является ферросульфатный дозиметр Фрикке.

В классическом исполнении система представляет собой насыщенный воздухом водный раствор, содержащий сульфат железа(II) (или сульфат железа(II)-аммония) в серной кислоте (H_2SO_4). Под воздействием ионизирующего излучения происходит первичный радиолиз молекул H_2O с образованием высокоактивных радикалов ($\text{OH}\cdot$, $\text{H}\cdot$) и пероксида водорода (H_2O_2). Взаимодействие радикалов $\text{H}\cdot$ с растворённым кислородом приводит к генерации гидропероксидных радикалов ($\text{HO}_2\cdot$).

Данные интермедиаты последовательно окисляют ионы Fe^{2+} до стабильных в кислой среде ионов Fe^{3+} .

Гелевая модификация дозиметра Фрикке позволяет реализовать трёхмерную дозиметрию в БНЗТ. Для фиксации пространственного распределения дозы жидкую фазу иммобилизируют в макромолекулярных матрицах на основе желатина, агарозы или поливинилового спирта, формируя гелевые фантомы. Для оценки вклада борной компоненты поглощённой дозы D_B в состав гидрогеля на этапе синтеза дополнительно вводят борсодержащие соединения (например, борную кислоту или боракс). Локальная концентрация ионов Fe^{3+} может быть визуализирована с помощью МРТ [328].

Для количественного оптического анализа поглощённой дозы применяется модификация дозиметра Фрикке с добавлением металлохромного индикатора ксиленолового оранжевого [329, 330]. Ксиленоловый оранжевый образует с ионами Fe^{3+} устойчивый хелатный комплекс, обладающий интенсивным максимумом поглощения в видимой области спектра около 585 нм. Изменение оптической плотности дозиметрического геля, регистрируемое методом спектрофотометрии, линейно коррелирует с поглощённой дозой вплоть до стадии радиационного насыщения системы. Дозиметр Фрикке обеспечивает стабильность измерений в диапазоне доз 10–400 Гр при мощности дозы до $1,5 \times 10^4$ Гр ч^{-1} [331].

Для оценки суммарного вклада компонент D_N и D_H в ИЯФ СО РАН предложен метод, получивший название "клеточный дозиметр" [332, 333]. Клеточные культуры облучают в течение одинакового времени в двух режимах: только γ -излучением и смешанным нейтронным и γ -излучением. Подбором тока протонного пучка добиваются одинаковой выживаемости клеток в обоих режимах. Поскольку выживаемость клеток и время облучения одинаковы, эквивалентные дозы также одинаковы. С помощью дозиметра γ -излучения измеряют дозу γ -излучения в обоих режимах. Разность измеренных доз соответствует суммарному вкладу азотной компоненты и дозы быстрых нейтронов.

Возможность реализации метода обусловлена тем, что при энергии протонов ниже порога реакции $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ (1,882 МэВ) из литиевой мишени испускаются только фотоны, производимые в реакции $^7\text{Li}(p,p'\gamma)^7\text{Li}$, а при энергии выше порога добавляется нейтронное излучение. Одинаковой выживаемости клеток за одинаковое время облучения достигают уменьшением тока пучка протонов в режиме смешанного излучения по сравнению с чисто фотонным режимом. Экспериментально на клетках глиобластомы U251 показано, что суммарный вклад компонент D_N и D_H составляет 1,23 Гр-экв (31 % от дозы γ -излучения).

5.3. Методы *in vivo* дозиметрии в режиме реального времени

Эффективность БНЗТ в значительной степени определяется пространственным распределением изотопа ^{10}B в опухоли и окружающих здоровых тканях [58]. Традиционные подходы — биопсия с последующим ИСР-анализом или ПЭТ-визуализация с ^{18}F -ФВРА — обеспечивают получение данных лишь *ex vivo* или до начала сеанса облучения, что не позволяет контролировать фармакокинетику бора непосредственно в процессе облучения [82].

Для преодоления данного ограничения разрабатываются методы *in vivo* дозиметрии в режиме реального времени. В основе этих методов лежит детектирование

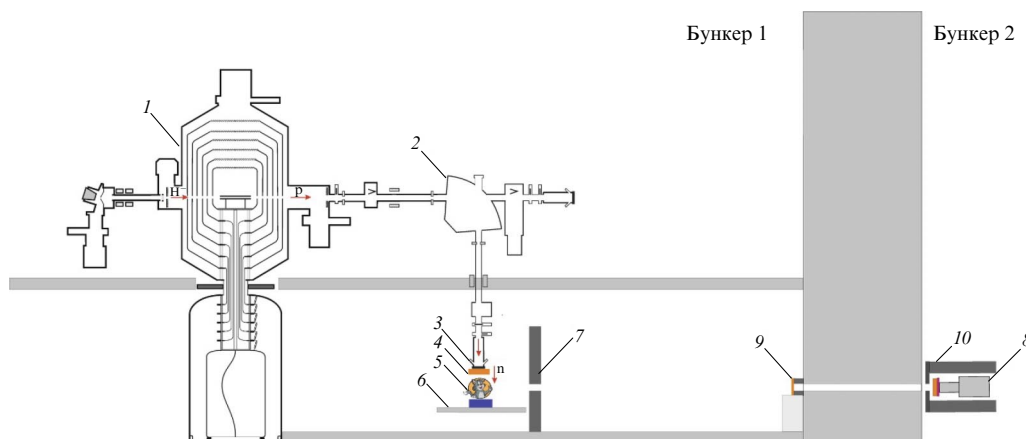


Рис. 22. Схема экспериментальной установки: 1 — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, 2 — поворотный магнит, 3 — литиевая нейтроногенерирующая мишень, 4 — замедлитель, 5 — объект облучения, 6 — столик для размещения объекта облучения, 7 — свинцовый коллиматор, 8 — HPGe γ -спектрометр, 9 — рассеиватель нейтронов, 10 — свинцовый коллиматор HPGe γ -спектрометра.

γ -квантов с энергией 478 кэВ, испускаемых в 93,9 % случаев протекания ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$. Регистрация таких γ -квантов даёт прямую информацию об интенсивности ядерных реакций, т.е. о борной дозе D_B в области наблюдения. Данный подход известен давно, однако до сих пор не реализован в клинической практике БНЗТ.

Сложность реализации заключается в том, что γ -спектрометр должен быть устойчив к воздействию нейтронного поля и обладать хорошим энергетическим разрешением. Кроме того, при использовании литиевой мишени в результате неупругого рассеяния протонов на атомных ядрах лития испускаются фотоны с такой же энергией — 478 кэВ. Если применять γ -спектрометр, относительно устойчивый к нейтронам, его энергетическое разрешение не позволяет отделить линию 478 кэВ от более мощной аннигиляционной линии 511 кэВ. Полупроводниковый γ -спектрометр из особо чистого германия (HPGe) разделяет эти линии, но не стоек к нейтронам. Поэтому его размещают вдали от мишени, используя коллиматоры для выделения полезного сигнала, что снижает эффективность, но сохраняет спектральное разрешение.

Первые попытки *in vivo* определения концентрации ^{10}B предпринимались ещё в 1980–1990-х гг. [334–337]. Одним из первых успешных примеров применения метода мгновенной гамма-спектроскопии стала система, установленная на реакторе NFR в Петтене [337–339]. Апробация на антропоморфных фантомах показала, что при концентрации ^{10}B 5 мкг г^{-1} за 2 минуты экспозиции площадь фотопика 478 кэВ определяется с относительным стандартным отклонением 3 %, а пространственное разрешение составляет около 1,6 см на полувысоте.

В ИЯФ СО РАН этот прямой метод измерения борной дозы реализован для терапии домашних животных со спонтанными опухолями [159, 333]. Схема экспериментальной установки показана на рис. 22. Литиевая нейтроногенерирующая мишень с замедлителем из оргстекла располагается в первом бункере. HPGe γ -спектрометр размещается в соседнем бункере за бетонной стеной толщиной 1,5 м. Для регистрации излучения в стене сделано отверстие диаметром 100 мм. Перед животным устанавливается свинцовый коллиматор толщиной 50 мм с отверстием 25 × 50 мм или 50 × 50 мм.

Для подавления проникновения нейтронов во второй бункер перед отверстием в стене первого бункера устанавливается

пластина из оргстекла толщиной 12 мм, обеспечивающая рассеивание нейтронов. Такая же пластина устанавливается во втором бункере перед спектрометром. Детектор спектрометра оборачивают кадмиевой фольгой толщиной 0,1 мм для поглощения тепловых нейтронов и защиты спектрометра. Детектор спектрометра помещают внутрь свинцового коллиматора для уменьшения фонового сигнала и уменьшения загрузки детектора.

На рисунке 23 приведён характерный спектр регистрируемого излучения. Видно, что линия фотонов с энергией 478 кэВ уширена и уверенно регистрируется. После успешной апробации метод был использован для лечения ещё десяти домашних животных, результаты представлены в работе [340].

Развитие метода мгновенной γ -спектроскопии привело к формированию концепции PG-SPECT (Prompt Gamma Single Photon Emission Computed Tomography), предполагающей использование многодетекторных систем с коллимацией излучения для трёхмерной реконструкции пространственного распределения поглощённой дозы в режиме реального времени. В качестве детекторов первоначально рассматривались HPGe-детекторы, обладающие высоким энергетическим разрешением, но требующие криогенного охлаждения, а также компактные детекторы CdTe, способные функционировать при комнатной температуре, но имеющие более низкую эффективность регистрации [341–344].

В последующих модификациях систем для обеспечения высокой эффективности регистрации были предложены многоэлементные матрицы на основе сцинтилляционных кристаллов $\text{LaCl}_3(\text{Ce})$ [345] и $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ [346, 347]

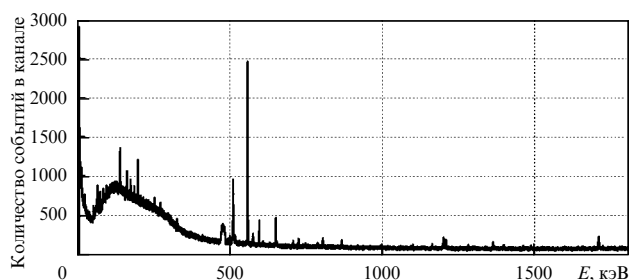


Рис. 23. Характерный спектр, измеряемый HPGe γ -спектрометром.

с коллиматорами из свинца или вольфрама. Основным фактором, ограничивающим эффективность данных сцинтилляторов, является интенсивный сопутствующий γ -фон от линии 2,22 МэВ и аннигиляционного пика 511 кэВ, формирующих плотную подложку в энергетическом спектре в области регистрации аналитического пика 478 кэВ. Для снижения этого вклада применяются защитные экраны и активные системы подавления сопутствующего излучения на основе кристаллов германата висмута BGO ($\text{Bi}_2\text{Ge}_2\text{O}_7$), работающие по схеме анти-совпадений [348].

Исследовались также детекторы на основе CdZnTe (CZT), которые, обладая энергетическим разрешением, близким к CdTe, обеспечивают более стабильные рабочие характеристики [349–353]. Однако использование коллиматоров существенно снижает геометрическую эффективность регистрации любых многоэлементных систем, отсекая значительную часть полезного потока фотонов. Альтернативным решением, свободным от этого недостатка, является переход к комптоновским камерам.

Принципиальное отличие комптоновских камер от систем PG-SPECT заключается в том, что траектория первичного γ -кванта восстанавливается кинематически по углу комптоновского рассеяния. Это позволяет отказаться от массивных коллиматоров, которые не только снижают долю регистрируемых фотонов, но и подвержены нейтронной активации в смешанном радиационном поле. Пространственное разрешение метода в данном случае определяется точностью измерения выделенной энергии и координат актов взаимодействия в поглощающем и рассеивающем детекторах.

Первое экспериментальное подтверждение работоспособности метода для задач БНЗТ получено в работе [354]. Исследователи использовали Si/CdTe комптоновскую камеру ASTROCAM 7000HS. В качестве источника нейтронов применялся изотопный источник $^{241}\text{AmBe}$ с графитовым замедлителем, а мишенью служил порошок карбида бора (B_4C). В ходе экспериментов удалось разделить γ -пики 478 кэВ и 511 кэВ, восстановить двумерное изображение облучаемой мишени, а также успешно визуализировать её при размещении в воде, имитирующей биологическую ткань. Основными ограничениями метода остаются высокая загрузка детекторов в интенсивном клиническом пучке нейтронов и фон, обусловленный радиационным захватом нейтронов ядрами кадмия в составе матрицы детектора (пик 558 кэВ).

Существенный шаг вперёд сделан в работе [355], где была представлена комптоновская камера i-TED. Данная система состоит из четырёх модулей на основе монолитных кристаллов $\text{LaCl}_3(\text{Ce})$, присоединённых к матрицам кремниевых фотоумножителей. По данным авторов, энергетическое разрешение позволяет надёжно выделять пик 478 кэВ на фоне аннигиляционного излучения 511 кэВ. Пространственное разрешение установки составляет 49–54 мм. При этом прибор устойчив к нейтронному фону и сохраняет работоспособность при нагрузках до 500 кГц, а чувствительность достаточна для обнаружения масс ^{10}B менее 1 мкг. В экспериментах на реакторе ILL (Гренобль, Франция) камера i-TED позволила восстановить двумерное распределение концентрации ^{10}B в фантомах с клеточными линиями меланомы, глиобластомы и плоскоклеточного рака языка. Полученные результаты продемонстрировали хорошее согласие с референтными данными HPGe-спектрометрии.

5.4. Системы дозиметрического планирования

Цель дозиметрического планирования заключается в определении оптимальных условий лучевого воздействия на пациента до начала терапевтического курса с помощью компьютерного моделирования. Для этого применяются специализированные программные комплексы — системы дозиметрического планирования (СДП). Поскольку радиационное поле в БНЗТ является смешанным, а соотношение четырёх дозовых компонент критически зависит от элементного состава тканей и пространственного распределения бора в организме пациента, стандартные аналитические алгоритмы расчёта дозы здесь неприменимы. В клинической практике планирования БНЗТ основным инструментом является численное моделирование переноса нейтронов и фотонов методом Монте-Карло, обеспечивающее наилучшую точность расчётов [58, 82].

Основные этапы планирования включают создание трёхмерной анатомической модели пациента на основе данных КТ или МРТ, а также оконтуривание целевых объёмов и критических органов. Для корректного моделирования транспорта нейтронов задаётся элементный состав тканей с учётом концентрации водорода, азота и других ключевых элементов. Дополнительно определяются экспериментально верифицированные характеристики источника излучения: энергетически-угловой спектр пучка и его пространственное распределение. На основе этих входных данных с помощью кодов Монте-Карло (MCNP, PHITS, Geant4 и др.) рассчитываются трёхмерные распределения всех четырёх компонент поглощённой дозы.

Ключевым параметром для расчёта борной дозы является концентрация ^{10}B в опухоли и здоровых тканях. В клинической практике её обычно оценивают косвенно по концентрации бора в крови, принимая фиксированные фармакокинетические соотношения. Например, для 4-L- ^{10}BPA используют соотношение опухоль – кровь 3:1 или 3,5:1 в зависимости от используемого протокола, а для тканей мозга — 1:1 [58]. Для измерения концентрации бора в крови применяют методы ICP-AES, ICP-MS или нейтрон-активационный анализ. Более точным, но пока не ставшим рутинным подходом является метод ПЭТ-визуализации с применением ^{18}F -FBPA [174, 356], позволяющий получить индивидуальное трёхмерное распределение концентрации бора для каждого пациента и использовать его для более прецизионного дозиметрического планирования.

Практическая реализация расчётов методом Монте-Карло в клинических условиях требует оптимизации вычислительных ресурсов. Прямой трекинг частиц от первичного источника через всю СФП до пациента крайне ресурсоёмок. Для ускорения вычислений применяется двухэтапная схема моделирования. На первом этапе выполняется детальный расчёт с учётом всей геометрии установки, в ходе которого моделируется перенос излучения от источника до выходной апертуры пучка. Физические характеристики всех вылетающих частиц регистрируются на этой границе и сохраняются. Полученный таким образом виртуальный источник излучения обязательно проходит процедуру экспериментальной верификации путём сопоставления результатов моделирования с экспериментальными дозиметрическими измерениями. На втором этапе на основе верифицированных характеристик пучка рассчитывается дозовое распределение непосредственно в анатомических струк-

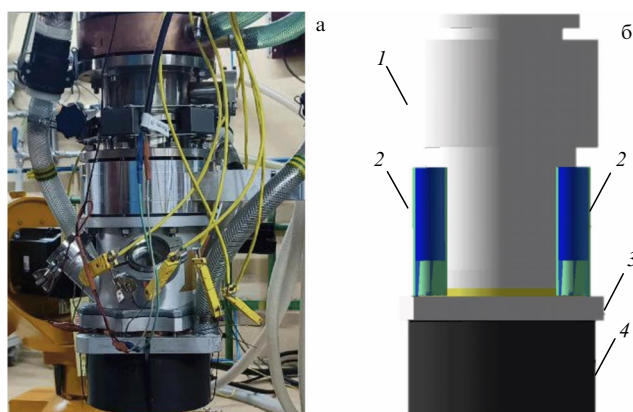


Рис. 24. Фотография (а) и программная модель (б) нейтроногенерирующей системы исследовательского ускорительного источника нейтронов VITATM: 1 — высокоэнергетический тракт транспортировки протонного пучка, 2 — поливинилхлоридные патрубки системы охлаждения мишенного узла, 3 — мишенный узел, 4 — замедлитель нейтронов.

турах пациента. Такой подход исключает необходимость повторного моделирования процессов в СФП, что позволяет многократно сократить время дозиметрического планирования при сохранении высокой точности расчётов.

Для клинического применения БНЗТ разработан ряд СДП. К некоммерческим программным комплексам, использовавшимся на реакторных установках, относятся NCTPlan (MIT, США) [357, 358], SERA (США) [359–361], JCDS (JAEA, Япония) [362, 363] и THORplan (Тайвань) [364]. С развитием ускорительных источников излучения были созданы коммерческие СДП: Tsukuba-Plan (Университет Цукубы, Япония) [365–367] и NeuCure Dose Engine (Sumitomo Heavy Industries, Япония) в связке с платформой RayStation (RaySearch Laboratories, Швеция) [58]. Собственные коммерческие СДП также активно развивают компании Neutron Therapeutics (США/Финляндия) и TAE Life Sciences (США) [58].

Отдельно следует отметить существенное ограничение современной практики доклинических исследований в области БНЗТ, связанное с отсутствием специализированных систем дозиметрического планирования для экспериментальной радиобиологии. Данная проблема становится особенно важной в контексте актуальных задач по разработке и скринингу перспективных адресных борсодержащих препаратов третьего поколения. Не зная величину и пространственное распределение поглощённой дозы в объёме исследуемого биообъекта невозможно адекватно оценить терапевтический индекс новых соединений и интерпретировать результаты экспериментов.

Для решения этой проблемы нами была разработана расчётная дозиметрическая модель, предназначенная для планирования и оптимизации протоколов доклинических *in vitro*, *in vivo* исследований и терапии домашних животных со спонтанными опухолями на ускорительном источнике нейтронов VITATM [368, 369]. Расчётная дозиметрическая модель разработана с использованием инструментария Geant4 и включает в себя валидированную расчётную модель нейтроногенерирующей системы установки VITA (рис. 24) и библиотеку программных фантомов различных биологических объектов (рис. 25). Созданный программный комплекс позволяет рассчиты-



Рис. 25. Программные фантомы биологических объектов в программной среде Geant4: клеточные культуры (а), лабораторные мыши (б), крысы (в) и фантом головы кошки (г).

вать величину каждой из четырёх компонент поглощённой дозы и строить пространственные дозовые карты в облучаемом объёме.

Таким образом, анализ современных методов дозиметрического контроля в БНЗТ показывает, что основной проблемой, определяющей вектор технологического развития на ближайшие годы, является отсутствие клинически внедрённых методов измерения интенсивности ядерных реакций $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ непосредственно в процессе облучения. Кроме того, терапевтический эффект БНЗТ критически зависит от субклеточного распределения бора, которое определяется типом применяемого борсодержащего соединения, гистологической структурой опухоли и индивидуальными особенностями пациента. Поэтому вторым приоритетным направлением исследований являются микродозиметрические подходы, позволяющие на основе экспериментальных данных о гетерогенности клеточного распределения ^{10}B более точно рассчитывать биологическую эффективность лечения.

6. Заключение. Перспективы развития бор-нейтронозахватной терапии

Бор-нейтронозахватная терапия представляет собой один из наиболее эффективных методов бинарной адронной терапии.

В последнее десятилетие была успешно решена проблема создания компактных ускорительных источников нейтронов для их размещения в условиях онкологических клиник с целью проведения БНЗТ, долго сдерживающая развитие методики. Отмечается стремительный

рост числа разрабатываемых проектов, в которых используют разные типы ускорителей заряженных частиц и разные нейтроногенерирующие мишени: к настоящему времени в мире в 11 центрах уже лечат больных или проводят клинические испытания, в 13 центрах вводят установки в эксплуатацию или заканчивают их изготовление.

Расширяющееся клиническое применение БНЗТ приводит к стремительному развитию исследований по разработке адресных препаратов, позволяющих более селективно доставлять и удерживать необходимые концентрации ^{10}B в опухолевых клетках в процессе проведения терапии. Решение данной проблемы откроет путь к более широкому клиническому применению БНЗТ при различных формах рака и позволит в полной мере реализовать потенциал этого уникального метода.

Не менее актуальна проблема метрологического и дозиметрического обеспечения БНЗТ. Сложный характер смешанного поля излучения требует прецизионного разделения вкладов каждой компоненты в общую поглощённую дозу — как в опухоли, так и в прилегающих здоровых тканях и органах риска. Отсутствие унифицированных методик и стандартизованных дозиметрических протоколов по-прежнему сдерживает широкое внедрение БНЗТ в клиническую практику. Из методов дозиметрии, которые активно развиваются в последнее время, наиболее перспективным представляется метод мгновенной γ -спектрометрии, обеспечивающий прямое измерение количества ядерных реакций поглощения нейтронов бором в наблюдаемом объёме и, как следствие, позволяющий контролировать фармакокинетику бора непосредственно в процессе облучения. Недавно экспериментально продемонстрирована возможность реализации этого подхода, и авторы настоятельно рекомендуют внедрять его в клиническую практику, интегрировав в систему дозиметрического планирования для коррекции времени облучения.

Если же обратиться к концептуально-смысловым аспектам БНЗТ, на наш взгляд, к наиболее перспективным направлениям, которые могут обусловить повышение её терапевтической эффективности, следует отнести методологии комбинированной терапии, в которых БНЗТ будет сочетаться с (1) "классической" химиотерапией, (2) биологическими токсинами направленного действия (иммунотоксинами), (3) иммунотерапией, использующей ингибирование иммунных контрольных точек (PD1/PD-L1). При этом собственно для БНЗТ наиболее многообещающим представляется конструирование НЧ ^{10}B с функциями биосовместимости и коллоидной стабильности (покрытие гидрофильными полимерами), а также оснащённых адресными молекулами для высокоспецифичного связывания с клетками-мишенями (миметиками антител — альтернативными каркасными белками). Дополнительный потенциал может быть реализован с помощью пептидов, опосредующих внутриклеточную интернализацию (Cell-Penetrating Peptides) и доставку НЧ ^{10}B в ядро клетки (Nuclear Localization Signal). Синергетические эффекты такой комбинированной терапии призваны обеспечить существенный прогресс БНЗТ в ближайшие годы.

Благодарности. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 24-62-00018 (<https://rscf.ru/project/24-62-0018/>).

Список литературы

1. Ковальчук М В, Деев С М, Сергунова К А *Российские нанотехнологии* **18** 436 (2023); Kovalchuk M V, Deyev S M, Sergunova K A *Nanobiotechnol. Rep.* **18** 524 (2023)
2. Каприн А Д, Смирнов В П "Ядерная медицина", в сб. *Академия наук и атомная отрасль. Научные сессии Общего собрания членов РАН и Общих собраний отделений РАН. Декабрь 2020 г.* (Под ред. В Г Бондура, Г Н Рыкованова, А А Маковского) (М.: Российская академия наук, 2021) с. 307
3. Завестовская И Н, Колобов А В, Рябов В А *УФН* **194** 917 (2024); Zavestovskaya I N, Kolobov A V, Ryabov V A *Phys. Usp.* **67** 866 (2024)
4. Черняев А П *УФН* **195** 982 (2025); Chernyaev A P *Phys. Usp.* **68** 923 (2025)
5. Röntgen W C *Science* **3** 227 (1896)
6. Тарханов И Р *Изв. Санкт-Петербург. биол. лаборатории* **1** (3) 47 (1896)
7. Becquerel H C. R. *Hebdomadaires Seances Acad. Sci.* **122** 420 (1896)
8. Curie P, Sklodowcka-Curie M C. R. *Acad. Sci. Paris* **127** 175 (1898)
9. Curie P, Sklodowcka-Curie M C. R. *Acad. Sci. Paris* **127** 1215 (1898)
10. Becquerel H, Curie P C. R. *Acad. Sci. Paris* **132** 1289 (1901)
11. Bell A G, Sowers Z T *Nature* **68** 320 (1903)
12. Baltas D, Sakelliou L, Zamboglou N *The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology* (Boca Raton, FL: Taylor and Francis, 2007)
13. London E S *Das Radium in der Biologie und Medizin* (Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft, 1911)
14. Pasteau O, Degrais P J. *Urologie Med. Chirurgicale* **4** 341 (1913)
15. Heineke H *Münchener medizinische Wochenschrift* **50** 2090 (1903)
16. Heineke H *Mitteilungen Grenzgebieten Med. Chirurgie* **14** 21 (1904)
17. Кудряшов Ю Б *Радиационная биофизика (ионизирующие излучения)* (М.: Физматлит, 2004)
18. Vergonie J, Tribondeau L C. R. *Acad. Sci. Paris* **143** 983 (1906)
19. Неменов М И *Рентгенотерапия* (Петроград: Гос. изд-во, 1920)
20. Хлопин В *УФН* **3** 99 (1922)
21. Van de Graaff R J *Phys. Rev.* **38** 1919 (1931)
22. Cockroft J D, Walton E T S *Proc. R. Soc. London A* **136** 619 (1932)
23. Lawrence E O, Livingston M S *Phys. Rev.* **40** 19 (1932)
24. Kerst D W *Phys. Rev.* **58** 841 (1940)
25. Векслер В И *ДАН СССР* **43** 346 (1944)
26. Brobeck W M et al. *Phys. Rev.* **71** 449 (1947)
27. Courant E D, Livingston M S, Snyder H S *Phys. Rev.* **88** 1190 (1952)
28. Акулиничев С В *УФН* **184** 1363 (2014); Akulinichev S V *Phys. Usp.* **57** 1239 (2014)
29. Клёнов Г И, Хорошков В С *УФН* **186** 891 (2016); Klenov G I, Khoroshkov V S *Phys. Usp.* **59** 807 (2016)
30. Красавин Е А *УФН* **186** 435 (2016); Krasavin E A *Phys. Usp.* **59** 411 (2016)
31. Жуйков Б Л, Ермолаев С В *УФН* **191** 1387 (2021); Zhuikov B L, Ermolaev S V *Phys. Usp.* **64** 1311 (2021)
32. Stone R S *Radiology* **72** 109 (1959)
33. Chadwick J *Proc. R. Soc. London A* **136** 692 (1932)
34. Locher G L *Am. J. Roentgenol.* **36** 1 (1936)
35. Field S B *Curr. Top. Radiat. Res. Quarterly* **11** (1) 1 (1976)
36. Lawrence J H, Lawrence E O *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **22** 124 (1936)
37. Lawrence J H, Aebersold P C, Lawrence E O *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **22** 543 (1936)
38. Stone R S, Lawrence J H, Aebersold P C *Radiology* **35** 322 (1940)
39. Stone R S *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* **59** 771 (1948)
40. Bewley D K *Br. J. Radiol.* **58** 213 (1985)
41. Lawrence E O *Science* **90** 407 (1939)
42. Johns H E, Bates L M, Watson T A *Br. J. Radiol.* **25** 296 (1952)
43. Leksell L *Acta Chir. Scand.* **102** 316 (1951)
44. Leksell L *Acta Chir. Scand.* **134** 585 (1968)
45. Fermi E *Proc. Am. Philos. Soc.* **90** 20 (1946)
46. Wilson R R *Radiology* **47** 487 (1946)
47. Bragg W H, Kleeman R *Philos. Mag.* **8** 726 (1904)
48. The Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG, <https://ptcog-online>
49. Podgorsak E B *External Photon Beams: Physical Aspects* (Vienna: IAEA, 2005)
50. Zamani H et al. *Phys. Med.* **140** 105682 (2025)
51. Balasubramanian S et al. *Radiat. Environ. Biophys.* **63** 47 (2024)
52. Jung H et al. *Radiat. Oncol.* **19** 19 (2024)
53. Sminia P et al. "Clinical radiobiology for radiation oncology", in *Radiobiology Textbook* (Ed. S Baatout) (Cham: Springer, 2023) p. 237

54. Wenker S T M et al. *Nucl. Med. Biol.* **140** 108971 (2025)
55. Primac I et al. *Nature Rev. Clin. Oncol.* **22** 869 (2025)
56. Roy I et al. *ACS Nano* **16** 5036 (2022)
57. Mititelu M R et al. *Clin. Oncol.* **43** 103857 (2025)
58. Sauerwein W A G et al. (Eds) *Neutron Capture Therapy. Principles and Applications* (Cham: Springer, 2025)
59. Lipengolts A et al. *J. Phys. Conf. Ser.* **2058** 012039 (2021)
60. Шейно И Н и др. *Бюлл. сибирской медицины* **16** (3) 192 (2017)
61. Кулаков В Н и др. *Химико-фармацевтический журн.* **50** (6) 19 (2016); Kulakov V N et al. *Pharm. Chem. J.* **50** 388 (2016)
62. Bonvalot S et al. *Lancet Oncol.* **20** 1148 (2019)
63. Le Tourneau C et al. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* **152** 284 (2026)
64. Boux F et al. *J. Neurooncol.* **177** 91 (2026)
65. Zavestovskaya I N et al. *Nanomaterials* **13** 2167 (2023)
66. Zavestovskaya I N et al. *Mater. Today Nano* **27** 100508 (2024)
67. Филимонова М В и др. *Бюлл. экспериментальной биологии и медицины* **176** (11) 647 (2023); Filimonova M V et al. *Bull. Exp. Biol. Med.* **176** 626 (2024)
68. Filimonova M V et al. *Dokl. Biochem. Biophys.* **516** 111 (2024)
69. Ryabtseva M S et al. *Pharmaceutics* **17** 515 (2025)
70. Azarkin M, Kirakosyan M, Ryabov V *Int. J. Mol. Sci.* **24** 13400 (2023)
71. Azarkin M, Kirakosyan M, Ryabov V *Int. J. Mol. Sci.* **25** 9525 (2024)
72. Завестовская И Н и др. *Краткие сообщения ФИАН* (7) 22 (2023); Zavestovskaya I N et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** 279 (2023)
73. Rusetskii A S et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **563** 165651 (2025)
74. Zygmanski P, Sajo E, Brivio D Z. *Med. Phys.* **33** 119 (2023)
75. Taylor H J, Goldhaber M *Nature* **135** 341 (1935)
76. "Нейтроны вместо скальпеля", Атомная энергия 2.0, <https://www.atomic-energy.ru/articles/2015/05/06/15795>
77. Deagostino A et al. *Future Med. Chem.* **8** 899 (2016)
78. Ho S L et al. *ACS Omega* **7** 2533 (2022)
79. Липенгольц А А и др. *Онкологический журн. лучевая диагностика, лучевая терапия* **3** (2) 63 (2020)
80. Kanygin V et al. *Veterinary Sci.* **10** (4) 274 (2023)
81. Карпович Н И и др. *Сибирский медицинский журн.* **32** (3) 77 (2017)
82. Ahmed M et al. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy* (Vienna: Intern. Atomic Energy Agency, 2023)
83. Zahl P A, Cooper F S *Science* **93** 64 (1941)
84. Taskaeva I et al. *Life* **13** 518 (2023)
85. "Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues", ICRU Report 46 (Bethesda, MD: ICRU, 1992)
86. Berger M J et al., PSTAR: Stopping-Power and Range Tables for Protons (Gaithersburg, MD: NIST, 2005)
87. Kruger P G *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **26** 181 (1940)
88. Zahl P A, Cooper F S, Dunning J R *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **26** 589 (1940)
89. Zahl P A, Cooper F S *Radiology* **37** 673 (1941)
90. Ludford R J *Proc. R. Soc. London B* **104** 493 (1929)
91. Duran-Reynals F *Am. J. Cancer* **35** 98 (1939)
92. Sweet W H *New England J. Med.* **245** 875 (1951)
93. Sweet W H, Javid M *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **76** 60 (1951)
94. Slatkin D N et al. *J. Neurol. Neurobiol.* **3** 1 (2017)
95. Archambeau J O *Radiology* **94** 178 (1970)
96. Slatkin D N *Brain* **114** 1609 (1991)
97. Farr L E *Science* **130** 1067 (1959)
98. Asbury A K et al. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **31** 278 (1972)
99. Farr L E et al. *Arch. Neurol.* **4** 246 (1961)
100. Russell D S, Wilson C W, Tansley K J. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **12** (3) 187 (1949)
101. Hatanaka H, in *Boron-Neutron Capture Therapy for Tumors* (Ed. H Hatanaka) (Niigata: Nishimura, 1986) p. 1
102. Soloway A H, Hatanaka H, Davis M A J. *Med. Chem.* **10** 714 (1967)
103. Hatanaka H *Basic Life Sci.* **54** 15 (1990)
104. Mishima Y et al. *Basic Life Sci.* **50** 251 (1989)
105. Mishima Y et al. *Lancet* **2** 388 (1989)
106. Mishima Y et al. *Strahlenther. Onkol.* **165** 251 (1989)
107. Wittig A, Sauerwein W A, Coderre J A *Radiat. Res.* **153** 173 (2000)
108. Ryabukhin Yu S, in *Summary Reports of the First Conf. of Institute for Medical Radiology, Obninsk, 1965*
109. Ryabukhin Yu S *Basic Life Sci.* **50** 27 (1989)
110. Рябухин Ю С *Мед. радиология* **11** 9 (1966)
111. Иванов В Н и др. *Мед. радиология* **14** 47 (1969)
112. Рябухин Ю С и др. *Мед. радиология* **14** 66 (1969)
113. Рябухин Ю С, Краснощеков Г П, Васильева Н А *Мед. радиология* **15** 46 (1970)
114. Летов В Н и др. *Мед. радиология* **15** 12 (1970)
115. Летов В Н и др. *Мед. радиология* **15** 50 (1970)
116. Скоропад Ю Д, Рябухин Ю С *Мед. радиология* **12** 53 (1967)
117. Рябухин Ю С *Мед. радиология* **15** 74 (1970)
118. Рябухин Ю С *Мед. радиология* **15** 81 (1970)
119. Рябухин Ю С, Иванов В Н *Мед. радиология* **18** 51 (1973)
120. Иванов В Н, Парфенов Е Н, Рябухин Ю С *Мед. радиология* **18** 54 (1973)
121. Иванов В Н и др. *Мед. радиология* **19** 50 (1974)
122. Иванов В Н и др. *Атомная энергия* **39** (5) 360 (1975); Ivanov V N et al. *Atom. Energy* **39** 1006 (1975)
123. Зайчик В Е, Иванов В Н, Рябухин Ю С *Мед. радиология* **16** 63 (1971)
124. Зайчик В Е и др. *Мед. радиология* **16** 47 (1971)
125. Левин Ю М, Никитина П Г, Рябухин Ю С *Мед. радиология* **17** 29 (1972)
126. Рябухин Ю С, Летов В Н, Иванов В Н *Мед. радиология* **18** 41 (1973)
127. Stepanenko V F et al., in *Summary Reports at the All-Union Seminar on Problems in the Development of Radiotherapeutic Facilities, Moscow, 1975*
128. Борисов Г И *ОЧАЯ* **42** 1372 (2011); Borisov G I *Phys. Part. Nucl.* **42** 713 (2011)
129. Ryabukhin Yu S *Strahlentherapie* **160** 678 (1984)
130. Рябухин Ю С, Чехонадский В Н, Сушихина М А *Мед. радиология* **32** 3 (1987)
131. Шабалкин И П, Спрышкова Р А, Серебряков Н Г *Мед. радиология* **30** 32 (1985)
132. Обатуров Г М *Мед. радиология* **32** 20 (1987)
133. Ryabukhin Yu S, in *Proc. of the 8th Intern. Congress of Radiation Research* Vol. 2 (Eds E M Fielden et al.) (London: Taylor and Francis, 1987) p. 27
134. Khokhlov V F et al. *Acad. Radiol.* **2** 392 (1995)
135. Khokhlov V F et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **67** S251 (2009)
136. Zaitsev K N et al. *Atom. Energy* **91** 850 (2001)
137. Chanana A D et al. *Neurosurgery* **44** 1182 (1999)
138. Busse P M et al. *J. Neuro-Oncol.* **62** 111 (2003)
139. Sauerwein W, Zurlo A *Eur. J. Cancer* **38** S31 (2002)
140. Joensuu H et al. *J. Neuro-Oncol.* **62** 123 (2003)
141. Sapala J et al. *J. Neuro-Oncol.* **62** 135 (2003)
142. Marek M et al. *Radiat. Prot. Dosimetry* **70** 567 (1997)
143. Dbaly V et al. *Čes. slov. Neurol. Neurochir.* **66** 60 (2002)
144. Nakagawa Y et al. *J. Neuro-Oncol.* **62** 87 (2001)
145. González S et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **61** 1101 (2004)
146. Liu Y W et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **61** 1039 (2004)
147. Kato I et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **61** 1069 (2004)
148. Kankaanranta L et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69** 475 (2007)
149. Tamura Y et al. *J. Neurosurg.* **105** 898 (2006)
150. Suzuki M et al. *Radiother. Oncol.* **88** 192 (2008)
151. Suzuki M et al. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **37** 376 (2007)
152. Оно К *Ther. Radiol. Oncol.* **2** 40 (2018)
153. Таскаев С Ю, Каньгин В В *Бор-нейтронозахватная терапия* (Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2016)
154. Blue T E, Yanch J C J. *Neuro-Oncol.* **62** 19 (2003)
155. International Society for Neutron Capture Therapy ISNCT, <https://isnct.net/>
156. Hu K et al. *Coord. Chem. Rev.* **405** 213139 (2020)
157. Seneviratne D S et al. *Cells* **12** 1398 (2023)
158. Monti Hughes A, Hu N *Cancers* **15** 4091 (2023)
159. Таскаев С Ю *Ускорительный источник нейтронов VITA* (М.: Физматлит, 2024)
160. Овсенов А Е и др. *Изв. вузов. Физика* **67** 74 (2024)
161. Kreiner A J et al. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* **21** 95 (2016)
162. Иванов А А и др. *УФН* **192** 893 (2022); Ivanov A A et al. *Phys. Usp.* **65** 834 (2022)
163. Kobayashi T, Kanda K *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.* **204** 525 (1983)
164. Green S et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **217** 111656 (2025)
165. Hu N et al. *Sci. Rep.* **12** 13778 (2022)
166. Tanaka H et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **69** 1642 (2011)
167. Kawabata S et al. *Neuro-Oncol. Adv.* **3** 1 (2021)
168. Hirose K et al. *Radiother. Oncol.* **155** 182 (2021)
169. A Major Milestone: Panboron Hainan BNCT Hospital Successfully Delivers Its First BNCT Treatment, Opening a New Chapter in High-Precision Cancer Care, <http://www.cbshhk.com/detail/2054.htm>

170. Nakai K et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **226** 182 (2025)
171. Nakamura S et al. *PLoS ONE* **11** e0225587 (2019)
172. Nakamura S et al. *Sci. Rep.* **11** 8090 (2021)
173. Hong Y H et al. *Adv. Rad. Oncol.* **10** 101897 (2025)
174. Teng C et al. *Sci. Rep.* **13** 15741 (2023)
175. Zhang Z et al. *Cancers* **15** 4060 (2023)
176. Bae Y S et al. *AAPPS Bull.* **32** 34 (2022)
177. Park C et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **221** 111831 (2025)
178. Porra L et al. *Acta Oncol.* **61** 269 (2022)
179. Выжигина Б Б, Долгушин Б И, Кропотов М А *Онкологический журн. лучевая диагностика, лучевая терапия* **8** (3) 18 (2025)
180. Тулин П Е и др. *Онкологический журн. лучевая диагностика, лучевая терапия* **8** 50 (2025)
181. Правительство России, <http://government.ru/orders/selection/401/41771/>
182. Финогенова Ю А и др. *Онкологический журн. лучевая диагностика, лучевая терапия* **7** 28 (2024)
183. Soloway A H et al. *Chem. Rev.* **98** 1515 (1998)
184. Haselsberger K et al. *J. Neurosurg.* **81** 741 (1994)
185. Michiue H et al. *Biomaterials* **35** 3396 (2014)
186. Wongthai P et al. *Cancer Sci.* **106** 279 (2015)
187. Detta A, Cruickshank G S *Cancer Res.* **69** 2126 (2009)
188. Mastroberardino L et al. *Nature* **395** 288 (1998)
189. Prasad P D et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **255** 283 (1999)
190. Kanai Y et al. *J. Biol. Chem.* **273** 23629 (1998)
191. Yanagida O et al. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1514** 291 (2001)
192. Nomoto T et al. *Sci. Adv.* **6** eaaz1722 (2020)
193. Mori Y et al. *Pigment Cell Res.* **2** 273 (1989)
194. Kanno H et al. *Oncologist* **26** e1250 (2021)
195. Laakso J et al. *Radiat. Res.* **160** 606 (2003)
196. Henriksson R et al. *Radiother. Oncol.* **88** 183 (2008)
197. Сиваев И Б, Брегадзе В И *Рос. хим. журн.* **48** 109 (2004)
198. Barba-Bon A et al. *Nature* **603** 637 (2022)
199. Conq J et al. *Biomedicines* **11** 1957 (2023)
200. Barth R F et al. *Neurosurgery* **44** 351 (1999)
201. Yura Y, Fujita Y, Hamada M *Cancers* **16** 2770 (2024)
202. Partridge B R et al. *Front. Vet. Sci.* **9** 1039745 (2022)
203. Tsujino K et al. *Neuro-Oncol. Adv.* **6** vdae062 (2024)
204. Kondo N et al. *Pharmaceutics* **14** 1106 (2022)
205. Raitano A et al. *J. Med. Chem.* **66** 13809 (2023)
206. Raitano A et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **123** 1395 (2025)
207. Li J et al. *Bioconjugate Chem.* **30** 2870 (2019)
208. He T, Musah R A *ACS Omega* **4** 3820 (2019)
209. Zhu Y et al. *Bioorg. Chem.* **90** 103090 (2019)
210. Ryabchikova M N et al. *Int. J. Mol. Sci.* **26** 68 (2024)
211. Bialek-Pietras M et al. *J. Organomet. Chem.* **865** 166 (2018)
212. Vorobyeva M A et al. *Int. J. Mol. Sci.* **22** 7326 (2021)
213. Kaniowski D et al. *Int. J. Mol. Sci.* **22** 4863 (2021)
214. Shi Y et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **10** 43387 (2018)
215. Viola E et al. *Inorg. Chem.* **58** 1120 (2019)
216. Nar I et al. *Chempluschem.* **84** 345 (2019)
217. Conway-Kenny R et al. *Biomater. Sci.* **9** 5691 (2021)
218. Matović J et al. *Mol. Pharm.* **17** 3885 (2020)
219. Matović J et al. *Mol. Pharm.* **18** 285 (2021)
220. Matović J et al. *Molecules* **29** 4263 (2024)
221. Yamana K et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **559** 210 (2021)
222. Azzi E et al. *Bioorg. Chem.* **93** 103324 (2019)
223. Takeuchi K et al. *Cells* **9** 1551 (2020)
224. Alberti D et al. *Sci. Rep.* **10** 19274 (2020)
225. Chen J et al. *Med. Oncol.* **41** 104 (2024)
226. Cai J et al. *Molecules* **25** 4697 (2020)
227. Couto M et al. *Chem. Eur. J.* **26** 14335 (2020)
228. Wang S et al. *Front. Oncol.* **13** 1105472 (2023)
229. Matović J et al. *ACS Omega* **7** 30376 (2022)
230. Hattori Y et al. *ACS Med. Chem. Lett.* **13** 50 (2022)
231. Tsujino K et al. *Biology* **12** 377 (2023)
232. Gruzdev D A et al. *Russ. Chem. Bull.* **72** 1861 (2023)
233. Flieger S et al. *Int. J. Mol. Sci.* **24** 6973 (2023)
234. Nishimura K et al. *J. Control. Release* **360** 249 (2023)
235. Miyabe J et al. *J. Pharmacol. Sci.* **139** 215 (2019)
236. Worm D J et al. *J. Med. Chem.* **63** 2358 (2020)
237. Hoppenz P et al. *J. Org. Chem.* **85** 1446 (2020)
238. Wang S et al. *Mol. Pharm.* **16** 3831 (2019)
239. Yoneyama T et al. *BMC Cancer* **21** 72 (2021)
240. Xiang J et al. *Front. Med.* **10** 1199881 (2023)
241. Zhang Z et al. *Pharm. Dev. Technol.* **29** 862 (2024)
242. Gruzdev D A et al. *J. Organomet. Chem.* **1008** 123052 (2024)
243. Nakase I et al. *Chem. Commun.* **55** 13955 (2019)
244. Xiang J et al. *Cells* **11** 1173 (2022)
245. Belchior A et al. *Int. J. Mol. Sci.* **23** 14929 (2022)
246. Nakase I et al. *ACS Omega* **5** 22731 (2020)
247. Rondina A et al. *Cells* **10** 3225 (2021)
248. Kashiwagi H et al. *Invest. New Drugs* **40** 255 (2022)
249. Raskolupova V I et al. *Molecules* **28** 2672 (2023)
250. Zelepukin I V, Shevchenko K G, Deyev S M *Nature Commun.* **15** 4366 (2024)
251. Immordino M, Dosio F, Cattel L *Int. J. Nanomed.* **1** 297 (2006)
252. Woodle M, Lasic D *Biochim. Biophys. Acta* **1113** 171 (1992)
253. Milla P, Dosio F, Cattel L *Curr. Drug Metab.* **13** 105 (2012)
254. Mu X, Zhong Z *Int. J. Pharm.* **318** 55 (2006)
255. Mehta S, Lai J, Lu D J. *Microencapsul.* **13** 269 (1996)
256. Altieri S et al. *J. Med. Chem.* **52** 7829 (2009)
257. Fröhlich E *Int. J. Nanomed.* **7** 5577 (2012)
258. Zhang W et al. *Cell Res.* **25** 147 (2015)
259. Ailuno G et al. *Cells* **11** 4029 (2022)
260. Selg C, Hey-Hawkins E *Chem. Eur. J.* **32** e03533 (2026)
261. Zhang T et al. *Colloids Surf. B* **182** 110397 (2019)
262. Shi Y et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12** 55564 (2020)
263. Fu W Y et al. *Biomacromolecules* **25** 4215 (2024)
264. Chiu Y L et al. *Biomater. Res.* **28** 40 (2024)
265. Kawasaki R et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **16** 47137 (2024)
266. Takeuchi I et al. *J. Oleo Sci.* **68** 1261 (2019)
267. Luderer M J et al. *Pharm. Res.* **36** 144 (2019)
268. Yanagie H et al. *In Vivo Athens, Greece* **35** 3125 (2021)
269. Li J et al. *Nature Commun.* **13** 2143 (2022)
270. Kawasaki R et al. *Chem. Eur. J.* **29** e202302486 (2023)
271. Шипунова В О, Деев С М *Acta Naturae* **14** 54 (2022)
272. Прошкина Г М и др. *Acta Naturae* **17** 88 (2025)
273. Michiue H et al. *J. Control. Release* **330** 788 (2021)
274. Heide F et al. *Sci. Rep.* **11** 15520 (2021)
275. Pulagam K R et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **42** 49589 (2021)
276. Li J et al. *Chem. Eur. J.* **63** 14283 (2020)
277. Singh P et al. *Physica E* **132** 114766 (2021)
278. Li J et al. *Adv. Funct. Mater.* **31** 2100969 (2021)
279. Wang Y et al. *Mater. Chem. Front.* **5** 2771 (2021)
280. Vares G et al. *Nanomedicine NBM* **27** 102195 (2020)
281. Zhang T et al. *Mater. Des.* **223** 111196 (2022)
282. Korolkov I V et al. *Mater. Today Commun.* **24** 101247 (2020)
283. Torresan V et al. *Adv. Healthc. Mater.* **10** e2001632 (2021)
284. Kawasaki R et al. *Nanomedicine NBM* **49** 102659 (2023)
285. Wang Z et al. *Nano Today* **45** 101558 (2022)
286. Wang M et al. *Adv. Funct. Mater.* **34** 2407468 (2024)
287. Alberti D et al. *Nanoscale* **17** 11624 (2025)
288. Yoneoka S et al. *STAM* **20** 291 (2019)
289. Aiyzyhy K O et al. *Laser Phys. Lett.* **19** 066002 (2022)
290. Pastukhov A I et al. *Sci. Rep.* **12** 9129 (2022)
291. Айызыжы К О и др. *Квантовая электроника* **54** 626 (2024); Айызыжы К О et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **51** 962 (2025)
292. Zavestovskaya I N et al. *Int. J. Mol. Sci.* **24** 17088 (2023)
293. Karпов N V et al. *Inorg. Mater.* **61** 643 (2025)
294. Fronya A A et al. *Nanobiotechnol. Rep.* **20** 733 (2026)
295. Касатова А И и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (2) 81 (2025); Kasatova A I et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **52** 95 (2025)
296. Касатова А И и др. *Докл. РАН. Науки о жизни* **527** 176 (2026)
297. Кичакова О И и др. *БЭБМ* **180** 690 (2025)
298. Koivunoro H et al. *Phys. Med. Biol.* **55** 3515 (2010)
299. Binns P J et al. *Med. Phys.* **32** 3729 (2005)
300. Ishikawa M et al. *Rad. Oncol.* **11** 105 (2016)
301. Knoll G F *Radiation Detection and Measurement* (New York: Wiley, 2000)
302. Юревич В И *ЭЧАЯ* **43** 711 (2012); Yurevich V I *Phys. Part. Nucl.* **43** 367 (2012)
303. Шафранов М Д *ЭЧАЯ* **33** 1204 (2002); Shafranov M D *Phys. Part. Nucl.* **33** 612 (2002)
304. Santos D et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **977** 164458 (2020)
305. Capoulat M E et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **445** 57 (2019)
306. Maire D et al. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **61** 2090 (2014)
307. Maire D et al. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **63** 1934 (2016)
308. Ourahou I et al. "3D-Deuteron Track Recoils Produced by Neutron Capture in Hydrogen Measured by MIMAC-35 cm", ar-Xiv:2602.17880
309. Wang X et al. *Rad. Meas.* **174** 107133 (2024)
310. Tsai P E et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **67** S190 (2009)
311. Hsiao M C et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **69** 1915 (2011)
312. Hsiao M C et al. *Phys. Med. Biol.* **58** 1391 (2013)

313. Järvinen H, Voorbraak W (Eds) *Recommendations for the Dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy* (Petten: NRG, 2003)
314. Jeon S-J et al. *Physical Dosimetry of Dawonmedax BNCT* (Vienna: IAEA, 2022)
315. Bilski P et al. *Rad. Prot. Dosimetry* **110** 623 (2004)
316. Kakino R et al. *Med. Phys.* **51** 1351 (2024)
317. Kumada H et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **165** 109246 (2020)
318. Sakurai Y, Kobayashi T *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **453** 569 (2000)
319. Kim D W et al. *PLoS One* **15** e0234829 (2020)
320. Hiramatsu K et al. *EPJ Web Conf.* **153** 04009 (2017)
321. Selva A et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **182** 110144 (2022)
322. Conte V, Bianchi A, Selva A *Appl. Sci.* **14** 216 (2024)
323. Yamazaki R et al. *Biomed. Phys. Eng. Express* **12** 025014 (2026)
324. Rykalin V et al. *J. Phys. Sci. Appl.* **5** 6 (2015)
325. Выков Т А et al. *JINST* **14** P12002 (2019)
326. Выков Т А et al. *JINST* **16** P10016 (2021)
327. Пикаев А К *Дозиметрия в радиационной химии* (М.: Наука, 1975)
328. Gambarini G et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **48** 1477 (1997)
329. Gambarini G et al. *Rad. Prot. Dosim.* **101** 419 (2002)
330. Gambarini G et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **61** 759 (2004)
331. Соколова И К *Химические методы дозиметрии в радиобиологии* (М.: Атомиздат, 1972)
332. Думова М et al. *Rad. Res.* **196** 192 (2021)
333. Bikchurina M et al. *Front. Nucl. Eng.* **2** 1266562 (2023)
334. Aoki K, Kobayashi T, Kanda K *J. Nucl. Sci. Technol.* **21** 647 (1984)
335. Honda C et al. *J. Dermatol. Sci.* **1** 23 (1990)
336. Matsumoto T et al. *Phys. Med. Biol.* **36** 329 (1991)
337. Verbakel W F A R, Stecher-Rasmussen F *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **394** 163 (1997)
338. Verbakel W F, Stecher-Rasmussen F *Phys. Med. Biol.* **46** 687 (2001)
339. Verbakel W F A R et al. *Phys. Med. Biol.* **47** 1059 (2002)
340. Maltseva V D et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **234** 112648 (2026)
341. Kobayashi T, Sakurai Y, Ishikawa M *Med. Phys.* **27** 2124 (2000)
342. Murata et al. *Prog. Nucl. Sci. Technol.* **1** 267 (2011)
343. Murata I *Appl. Radiat. Isotop.* **88** 129 (2014)
344. Manabe M, Nakamura S, Murata I *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* **21** 102 (2016)
345. Valda A et al. *Braz. J. Phys.* **35** 785 (2005)
346. Minsky D M et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **67** S179 (2009)
347. Minsky D M et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **69** 1858 (2011)
348. Hales B et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **88** 167 (2014)
349. Del Sordo S et al. *Sensors* **9** 3491 (2009)
350. Kuvvetli I et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **624** 486 (2010)
351. Fatemi S et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **903** 134 (2018)
352. Fatemi S et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **936** 50 (2019)
353. Abbene L et al. *J. Synchrotron Rad.* **27** 1564 (2020)
354. Sakai M et al. *Sci. Rep.* **13** 22883 (2023)
355. Torres-Sánchez P et al. *Appl. Rad. Isot.* **217** 111649 (2025)
356. Hu C R et al. *Sci. Rep.* **15** 31285 (2025)
357. Zamenhof R et al. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **35** 383 (1996)
358. Provenzano L et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **88** 171 (2014)
359. Nigg D W *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **28** 1121 (1994)
360. Koivunoro H et al. *Phys. Med. Biol.* **55** 15 (2010)
361. Capala J et al. *Neurooncology* **62** 135 (2003)
362. Kumada H et al. *Phys. Med. Biol.* **49** 3353 (2004)
363. Kumada H et al. *Appl. Rad. Isot.* **61** 1045 (2004)
364. Lin T, Liu Y H *Appl. Radiat. Isotop.* **69** 1878 (2011)
365. Kumada H et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **106** 111 (2015)
366. Kumada H et al. *Rad. Prot. Dosim.* **180** 286 (2018)
367. Kumada H et al. *Appl. Radiat. Isotop.* **166** 1 (2020)
368. Азаркин М Ю и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* **52** 48 (2025); Azarkin M Yu et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **52** 72 (2025)
369. Петруня Д С и др. *Письма в ЖТФ* **52** 16 (2026); Petrunya D S et al. *Tech. Phys. Lett.* **52** 60 (2026)

History, current status, and prospects for the development of boron neutron capture therapy

I.N. Zavestovskaya^(1,2,a), S.M. Deyev^(1,2,3,b), S.Yu. Taskaev^(2,4,5,c), D.S. Petrunya^(1,2,d)

⁽¹⁾ National Research Center 'Kurchatov Institute', pl. Akademika Kurchatova 1, 123182 Moscow, Russian Federation

⁽²⁾ Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 53, 119991 Moscow, Russian Federation

⁽³⁾ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, 117997 Moscow, Russian Federation

⁽⁴⁾ Budker Institute of Nuclear Physics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Akademika Lavrenteva 11, 630090 Novosibirsk, Russian Federation

⁽⁵⁾ Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, 630090 Novosibirsk, Russian Federation

E-mail: ^(a) zavest@sci.lebedev.ru, ^(b) deyev@ibch.ru, ^(c) S.Yu.Taskaev@inp.nsk.su, ^(d) d.petrunya@lebedev.ru

This review outlines the history, developmental trajectory, and prospects of neutron capture therapy, one of the most potent nuclear physics-based modalities in modern medicine, representing a variant of binary hadron therapy. The method is based on the nuclear reaction of thermal neutron capture by nuclei of elements characterized by a high cross section for this process (> 500 barn). Such nuclei include isotopes of boron-10, lithium-6, gadolinium-157, uranium-235, and several others; however, only a few (n, α) and (n, f) reactions can ensure energy deposition localized to within one to two cells. Owing to the absence of radioactivity and the low toxicity of boron, boron neutron capture therapy has found clinical application, while recent years have seen active investigations into lithium neutron capture therapy. The review focuses on the development of accelerator neutron sources that meet IAEA requirements, novel boron delivery drugs, and dosimetry tools and methods.

Keywords: boron neutron capture therapy, epidermal neutron sources, boron delivery agents, dosimetry methods, nanoparticles

PACS numbers: 87.19.xj, **87.55.-x**, **87.56.-v**

Bibliography — 369 references

Received 25 May 2026

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **196** (7) 726–762 (2026)

Physics – Uspekhi **69** (7) (2026)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2025.05.040137>

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2025.05.040137>