УДК 616-006.484:615.849:612.085.1

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Каныгин В.В.[1, 2], Завьялов Е.Л.[2,3], Симонович А.Е.[1,6], Кичигин А.И.[2], Касатова А.И.[2], Мухамадияров Р.А.[5], Сибирцев Р.В. [1,2], Филин Н.С.[1,2], Сычева Т.В.[2,4]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, e-mail: kanigin@mail.ru;
[2]ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru;
[3]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск;
[4]ФГБУН «Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: sychevatatyanav@gmail.com;
[5]Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, e-mail: kadrnii@kemkardio.ru;
[6]ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: alsimonovich@yandex.ru

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – избирательное уничтожение клеток злокачественных опухолей путем накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения эпитепловыми нейтронами. В обзоре литературы представлены современные данные мирового опыта применения БНЗТ в отношении глиальных опухолей головного мозга. Отобран ряд научных исследований мировых центров БНЗТ, описываются протоколы ведения пациентов, отражается совокупность данных по выживаемости. В большинстве исследований показана клиническая эффективность БНЗТ в отношении глиальных опухолей высокой степени градации как самостоятельного метода терапии, а также в комбинации с дистанционной лучевой терапией и химиотерапией. В ряде исследований показано увеличение средней продолжительности жизни и выживаемости пациентов, получивших БНЗТ, по сравнению с пациентами, в лечении которых использовались традиционные методы терапии. Отражены основные проблемы БНЗТ, связанные с использованием ядерных реакторов в качестве источников нейтронов, и возможности использования более перспективных ускорителей. Рассматривается вопрос о необходимости создания новых борсодержащих соединений со свойствами селективного накопления в опухоли и возможностью преодоления гематоэнцефалического барьера для повышения клинической эффективности метода при лечении опухолей головного мозга.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, БНЗТ, глиобластома, глиома, глиальные опухоли

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY OF GLIAL TUMORS

Kanygin V.V.[1, 2], Zavjalov E.L. [2,3], Simonovich A.E.[1,6], Kichigin A.I.[2], Kasatova A.I.[2], Muhamadiyarov R.A.[5], Sibirtsev R.V.[1,2], Filin N.S.[1,2], Sycheva T.V.[2,4]

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: kanigin@mail.ru;
[2]Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru;
[3]Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;
[4]The Budker Institute of Nuclear Physics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: sychevatatyanav@gmail.com;
[5]Russia Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: kadrnii@kemkardio.ru;
[6]Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Ortopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: alsimonovich@yandex.ru

Boron neutron capture therapy (BNCT) is the selective destruction of malignant tumor cells by accumulating in them a stable boron-10 isotope and subsequent irradiation with epithermal neutrons. The review presents modern data of world experience in the use of BNCT in relation to glial brain tumors. A number of scientific studies of world BNCT centers were selected, patient management protocols are described, and a set of data on survival is reflected. Most studies have shown the clinical efficacy of BNCT in relation to glial tumors of a high degree of gradation, both as an independent method of therapy and in combination with remote radiation therapy and chemotherapy. A number of studies have also shown an increase in life expectancy and survival in patients who received BNCT, compared with patients who received traditional therapies. The main problems of BNCT associated with the use of nuclear reactors as sources of neutrons and the possibility of using more

promising accelerators are reflected. The issues of the need to create new boron-containing compounds with the properties of selective accumulation in the tumor and the possibility of overcoming the blood-brain barrier to improve the clinical effectiveness of the method in the treatment of brain tumors are considered.
Keywords: boron neutron capture therapy, BNCT, glioblastoma, glioma, glial tumors

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – бинарный радиотерапевтический метод, основанный на взаимодействии стабильного изотопа ^{10}B и нейтрона, в результате которого происходит ядерная реакция с получением ^{7}Li и альфа-частицы с высокой линейной передачей энергии и коротким радиусом поражения, соответствующим размеру клетки млекопитающего, что может быть использовано в уничтожении только опухолевых клеток, без повреждения окружающих нормальных тканей. Для проведения БНЗТ необходимы источник эпитепловых нейтронов и препараты адресной доставки бора, обеспечивающие его накопление в клетках опухоли.

Клинические исследования по БНЗТ глиальных опухолей проводятся с 1950-х гг. на ядерных реакторах. Одни из первых клинических испытаний лечения глиом были проведены у 28 пациентов в США на Брукхейвенском реакторе в 1951–1953 гг., где в качестве агента ^{10}B использовали буру и пентаборат натрия. Средняя выживаемость пациентов после облучения с бурой составила 97 дней, при использовании пентабората натрия – 147 дней при внутривенном введении и 96 дней при интракаротидном введении препарата [1]. Между 1959 и 1961 гг. на медицинском исследовательском реакторе BMRR в Брукхейвене процедуру лечения прошли 18 пациентов с глиомами. Средняя выживаемость составила 3 месяца. На реакторе Массачусетского технологического института облучение прошли 17 пациентов с опухолями мозга, где медиана выживаемости составила 5,7 месяца. [2]. Полученные результаты мало отличались от выживаемости аналогичных групп пациентов при использовании стандартных способов лечения. Неудовлетворительные результаты могли быть связаны с неселективным и недостаточным накоплением ^{10}B в опухоли, а также с неадекватными характеристиками пучка.

Первые обнадеживающие результаты применения БНЗТ при глиобластоме были получены H. Hatanaka с коллегами в Японии, первоначально эмпирически проводившими интраоперационное облучение тепловыми нейтронами на учебном реакторе Hitachi. В результате лечения 5-летняя выживаемость пациентов с глиомами III и IV ст. градаций составила 58% [3]. Дальнейшее применение БНЗТ в лечении 149 больных с глиобластомой позволило достичь средней продолжительности жизни 1,8 года [4].

Появление в начале 1990-х гг. реакторных источников эпитепловых нейтронов создало условия для начала контролируемых клинических исследований. Первые клинические исследования БНЗТ в Европе проводились с 1997 г. на реакторе HFR в

Нидерландах [5], далее в Германии (MIT-FCB) [6], Швеции (R2-0) [7], Чехии (LVR-15) [8], Аргентине (RA-6 CNEA) [9]. Результаты проведенных исследований показали высокую эффективность метода БНЗТ в отношении различных типов опухолей. Однако большинство используемых для БНЗТ ядерных реакторов пришлось закрыть, что было связано с политическими и экономическими причинами, а не с клиническими результатами метода.

Цель исследования: оценка состояния клинических исследований по БНЗТ злокачественных глиальных опухолей человека в мировой практике и перспектив дальнейшего развития метода.

Материал и методы исследования

Проведен анализ исследований, опубликованных в базе данных PubMed за последние 10 лет, по БНЗТ злокачественных глиальных опухолей человека.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические исследования

В течение последних 10 лет клинические исследования по БНЗТ глиальных опухолей проводились в Финляндии на реакторе FIR1, Японии на реакторах JRR-4 и KUR и Тайване на реакторе THOR.

В Финляндии в первой фазе клинических исследований были пролечены 22 пациента с рецидивирующими глиомами после дистанционной лучевой терапии. У 20 пациентов диагностирована мультиформная глиобластома головного мозга, у двух – анапластическая астроцитома. Средняя кумулятивная доза первичной лучевой терапии составила 59,4 Гр. Максимально толерантная доза L-борфенилаланина (BPA) в растворе фруктозы была достигнута на уровне 450 мг/кг, где у четырех из шести пролеченных пациентов отмечались неблагоприятные исходы. Пациенты, которым вводили BPA > 290 мг/кг, получали более высокий расчетный средний плановый целевой объем дозы, чем те, кто получил 290 мг/кг (медиана 36 Гр против 31 Гр). Медиана выживаемости после БНЗТ составила 7 месяца [10].

Учеными из Великобритании показаны преимущества метода БНЗТ над лучевой терапией для глиобластом с сопутствующим или адъювантным назначением темозоламида [11]. В исследовании проведено сравнение малых подгрупп этих пациентов – тех, у кого был известен статус метилирования гена O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) и, соответственно, определена чувствительность к темозоламиду. Результаты показали, что метод БНЗТ более эффективен в сравнении с лучевой терапией в комплексе с темозоламидом у пациентов с неметилированным геном MGMT. Преимуществом БНЗТ является проведение процедуры за один день, что удобно для пациентов и имеет незначительные побочные эффекты, значительно не влияет качество жизни в течение 6 недель после обучения, в то время как пациенты, находящиеся на лечении с применением лучевой терапии в комплексе с

темозоламидом, должны строго соблюдать режим, предписанный врачом, в течение продолжительного времени. Авторы изучили преимущества 6-часовой инфузии BPA на фруктозе в стратифицированном рандомизированном исследовании фазы-2 у пациентов с неметилированным геном MGMT в сравнении с группой, где проводилась лучевая терапия в комплексе с темозоламидом. Подбор пациентов осуществлялся с учетом рекурсивного парциального анализа, который используется для оценки состояния при планировании клинических исследований для выбора соответствующей терапии. Проводилась оценка статуса метилирования гена, который отвечает за синтез MGMT. Темозоламид неэффективен при наличии фермента MGMT, который отвечает за репарацию метилированных участков ДНК в опухолевых клетках. Полученные результаты свидетельствуют о том, что БНЗТ с новым протоколом инфузии является столь же эффективной, как и лучевая терапия в сочетании с темозоламидом у пациентов с метилированным геном MGMT. Короткое время облучения и низкий риск развития побочных эффектов позволяют рассматривать БНЗТ в качестве метода выбора для пациентов с неметилированным геном репарации ДНК MGMT [12].

Последние исследования в Японии направлены на сравнение клинической значимости применения БНЗТ и традиционного лечения пациентов с впервые диагностированной глиобластомой. В 1998–2005 гг. пролечены 23 пациента с впервые диагностированной глиобластомой методом БНЗТ без назначения сопутствующей химиотерапии: 17 пациентов с применением боркаптата (BSH) в сочетании с интраоперационной формой БНЗТ и 6 пациентов с назначением BSH и BPA при проведении безоперационной формы БНЗТ. В группу исследования включали пациентов по следующим критериям: гистологическое подтверждение глиобластомы, отсутствие серьезных системных заболеваний, общее состояние по шкале Карновского не менее 70%. Сопутствующую радио- и химиотерапию после БНЗТ ни одному пациенту не проводили. Контрольную группу составили 34 пациента с впервые диагностированными глиобластомами, которым на протяжении 2006–2009 гг. проводили внешнюю конвенционную радиотерапию в комплексе с адъювантным назначением темозоламида. Метод БНЗТ показал наиболее обнадеживающие результаты в сравнении с традиционным лечением радиотерапией и сопутствующим назначением темозоламида как в их собственном исследовании, так и в сравнении с результатами исследования EORTC-NCIC. Так, средняя продолжительность жизни у пациентов, получавших БНЗТ, составила 19 месяцев. Уровень выживаемости до 2 лет – 31,8 %, до 3 – 22,7 % и до 5 – 9,1 % [13].

В свою очередь Kawabata с соавт. предложили сравнить эффективность комбинации лучевой терапии с методом БНЗТ. Их протокол предполагает выполнение предварительной

позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением ^{18}F-BPA. Пациентам за 13 ч до облучения в течение 1 ч вводили внутривенно BSH в дозе 100 мг/кг, затем непрерывно вводили BPA в дозе 500 мг/кг со скоростью 200 мг/кг/ч в течение 2 ч перед облучением и снижали скорость введения до 100 мг/кг/час во время облучения. Предельная доза для нормальной ткани мозга составляет 13 Гр-экв. В данное исследование были включены 45 человек. Для оценки общей выживаемости пациенты наблюдались в течение 2 лет после последнего стационарного лечения. Важнейшее место в протоколе данного исследования занимают диагностика и лечение радиационных осложнений (отека, транзиторного увеличения опухоли, радиационного некроза), а также дифференцировка псевдопрогрессии/ответа. Для диагностики этих состояний выполняли ПЭТ с ^{18}F-BPA [14, 15]. Итоговые данные этого исследования к настоящему времени не опубликованы.

Учеными из Южнокорейского медицинского центра (Сеул) был проведен анализ исходов лечения 11 пациентов с глиобластомами. Часть пациентов (n = 4) наряду с БНЗТ подвергались воздействию лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT), остальные 7 пациентов – 3D-конформной лучевой терапии (3DCRT). Запланированный целевой объем (PTV) от 40 до 375 см^3 (средн. 190 см^3). Наименьшая глубина воздействия от поверхности кожи 1,15–5,27 см (средн. 2 см), наибольшая глубина 5,85–13,57 (средн. 8,29 см). Доза для воздействия на PTV составила 45–60 Гр (медиана 56 Гр). Поскольку поглощенная доза при БНЗТ зависит от нейтронного пучка и количества ^{10}B в клетках опухоли по сравнению со здоровыми клетками мозга, а также в связи с ограниченной глубиной проникновения пучка в зависимости от локализации опухоли, для пациента определяли от одной до трех точек воздействия, чтобы подвергнуть облучению наибольший объем опухоли и при этом минимизировать воздействие на здоровые ткани. Комбинированное воздействие 3DCRT+БНЗТ и IMRT+БНЗТ позволяет получить адекватное облучение опухолевой зоны с минимальным воздействием на здоровые ткани [16].

В Тайване с 2017 г. по август 2018 г. проведено лечение 21 пациента с рецидивирующими астроцитомами головного мозга высокой степени злокачественности (глиобластомами и анапластическими астроцитомами), а также описаны случаи лечения пациентов со стволовыми глиомами. Большинство из этих новообразований показывают высокоспецифичное поглощение ^{18}F-BPA в соотношении опухоль/нормальная ткань = 3,01 ± 0,93 (медиана 2,80; диапазон 1,9–5,6). Первые результаты оказались многообещающими, однако было замечено, что некоторые высоко- и низкодифференцированные злокачественные новообразования не поглощают ^{18}F-BPA по результатам ПЭТ. Таким образом, тераностический подход с применением ^{18}F-BPA для ПЭТ до БНЗТ представляется наиболее целесообразным для эффективного лечения онкологических пациентов [17].

Среди прочих работ описан клинический случай применения БНЗТ у 52-летней женщины с диагностированной глиобластомой в левой теменной доле размером 3,5x2,7x3,2 см. Ей была проведена краниотомия с почти полным удалением опухоли в октябре 2017 г. После операции пациентке проводили одновременно химио- и лучевую терапия: 6000 кГр в 30 фракциях в сочетании с ежедневным пероральным приемом темозоламида 120 мг в течение 6 недель, далее адъювантно ежемесячно темозоламид (300 мг 5 дней подряд ежемесячно в течение 12 месяцев). Тем не менее в феврале 2018 г. по данным МРТ был отмечен рецидив опухоли, которая быстро прогрессировала. У пациентки развилась правосторонняя гемиплегия, поэтому в качестве варианта лечения была выбрана БНЗТ. Предварительно провели ПЭТ с ^{18}F-BPA, где было показано накопление препарата в ложе опухоли в 2,6 раз большее, чем в окружающих нормальных тканях, что свидетельствовало о достаточном накоплении бора для проведения БНЗТ. В мае 2018 г. на реакторе THOR проведено облучение. В течение всей процедуры внутривенно выполняли инфузию L-BPA (450 мг/кг массы тела). Концентрация бора в крови составила 27,72 ppm до облучения, 28,46 ppm после. Наибольшая, наименьшая и средняя доза облучения на общий объем опухоли составляла 33,11 Гр-экв, 6,71 Гр-экв и 20,44 Гр-экв соответственно. Спустя две недели после БНЗТ на МРТ выявлен ответ опухоли с почти полной ее регрессией. Таким образом, метод БНЗТ зарекомендовал себя как эффективное средство при лечении рецидивирующей глиобластомы с присущей ей низкой токсичностью для окружающих тканей [18].

Важным аспектом облучения является дозиметрический контроль, направленный на уменьшение лучевой нагрузки в отношении интактных тканей. Установлено, что проведение облучения с двух и более точек позволяет достигнуть необходимого уровня облучения опухолевых клеток с минимизацией воздействия на окружающие ткани [19]. Проведенные в Тайване исследования показывают эффективность БНЗТ при глиобластомах: уменьшение объема опухоли, улучшение качества жизни пациентов, а также увеличение медианы выживаемости [20].

Источники нейтронов

В мире (Японии, Аргентине, Бельгии, России) идет разработка установок, генерирующих нейтроны на основе ускорителей [21]. Несмотря на достижение проектных параметров, проведение терапии на установках до сих пор не осуществляется, поскольку еще не сформирован поток нейтронов, удовлетворяющий клиническим требованиям БНЗТ. Созданные установки являются экспериментальными прототипами, на которых проводят научные исследования.

В Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера (Новосибирск, Россия) построен оригинальный источник нейтронов ускорительного типа, отвечающий требованиям БНЗТ

[22–24]. Объединенная группа физиков, биологов и врачей проводит серию экспериментов для оценки эффективности ускорителя, который в дальнейшем будет использоваться в доклинических и клинических испытаниях. На базе Новосибирского национального исследовательского государственного университета функционирует лаборатория медико-биологических проблем БНЗТ, в которой проводятся фундаментальные исследования по БНЗТ *in vitro* и *in vivo*. Изучаются способы доставки и разрабатываются протоколы рационального применения метода на моделях опухолей у лабораторных животных [25]. В ближайшие годы планируется приступить к проведению первой фазы клинических испытаний метода БНЗТ у пациентов с глиальными опухолями [26].

Борсодержащие производные

Эффективность проведения БНЗТ напрямую связана с препаратами ^{10}B. Они должны быть не токсичными, накапливаться преимущественно в опухоли с разницей опухоль/нормальная ткань > 3:1 в дозах ~ 20–50 мкг ^{10}B, относительно быстро выводиться из крови и нормальных тканей, при этом оставаясь в опухоли в течение как минимум нескольких часов в процессе нейтронного облучения. В настоящее время в клинике используются два низкомолекулярных борсодержащих препарата: BPA и BSH. Несмотря на то что они далеки от совершенства, их терапевтическая эффективность была продемонстрирована у пациентов с глиомами высокой степени градации, рецидивирующими опухолями области головы и шеи, а также меланомой [27].

Было установлено, что пролонгированная инфузия BPA повышает эффективность БНЗТ. При проведении длительной инфузии медиана выживаемости увеличилась с 12,8 месяца при 2-часовой инфузии до 17,7 месяца при 6-часовой, в связи с чем рекомендовано использовать 6-часовую инфузию BPA в будущих клинических исследованиях БНЗТ [28].

Для планирования БНЗТ у пациентов с глиальными опухолями важна оценка соотношения концентрации бора в опухоли и окружающей нормальной ткани мозга. ПЭТ – метод визуализации, позволяющий производить фармакокинетический анализ концентрации аминокислот в опухоли путем детекции ^{18}F в его составе. Отношение концентрации бора можно оценить путем сканирования с ^{18}F-BPA [29]. Альтернативный вариант предложили Iguchi с соавт., которые добавили 1,4,7,10-тетраазациклододекано-1,4,7,10-тетраацетиловую кислоту (DOTA), связанную с медью-64, к короткоцепочечному пептиду из остатков аргинина (3R) к BSH. В исследованиях BSH-DOTA-64Cu и BSH-3R-DOTA-64Cu вводили в/в мышам с опухолью и определяли фармакокинетику лекарств с помощью ПЭТ-визуализации. BSH-3R показал высокое поглощение в области опухоли при ПЭТ-визуализации. Был сделан вывод о том, что BSH-3R является идеальным соединением бора для клинического применения БНЗТ [30].

Поскольку ни BSH, ни BPA полностью не соответствуют критериям общих требований БНЗТ, существует настоятельная необходимость в разработке новых агентов доставки бора. С развитием более совершенных методов синтеза и повышением осведомленности о необходимых биохимических свойствах появился ряд новых агентов доставки бора. К ним относятся борсодержащие порфирины, аминокислоты, полиамины, нуклеозиды, пептиды, моноклональные антитела, липосомы, наночастицы различных типов, кластерные соединения бора, сополимеры и др. Основной задачей при их разработке является требование избирательной направленности на опухолевые клетки и доставки в терапевтических концентрациях бора с минимальным поглощением и удержанием нормальными тканями. Дополнительным фактором, ограничивающим эффективное уничтожение клеток глиальных опухолей при проведении БНЗТ, является отсутствие накопления борсодержащих агентов в области сохраненного гематоэнцефалического барьера [30].

Среди высокомолекулярных соединений, содержащих ^{10}B, особое внимание уделялось факторам роста и антителам к ним. Исследование молекулярно-биологических механизмов онкогенеза глиальных опухолей выявило группу рецепторов тирозиновых киназ, экспрессия которых наиболее часто повышена в опухолях головного мозга. Лидирующее положение занимают эпидермальный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов. Как сами эти белки, так и их рецепторы являются привлекательной мишенью для селективного воздействия на опухолевые клетки. В связи с этим были синтезированы борсодержащие факторы роста и моноклональные антитела к их рецепторам, в том числе на основе коммерчески доступного препарата «Cetuximab». Новые борсодержащие соединения испытаны в лабораторных условиях на культуре опухолевых клеток и лабораторных животных [31]. Предлагаемые препараты вызывали повышение терапевтического эффекта при совместном использовании с BPA, однако, несмотря на заявленные успехи, в клиническую практику предлагаемые препараты до сих пор не внедрены.

Среди низкомолекулярных соединений следует отметить борсодержащие производные и аналоги аминокислот, сахаров, порфиринов, нуклеозидов [32]. Привлекательным подходом представляется получение и использование агентов, содержащих остатки дикарбоклозододекарборанов (карборанов). В частности, карборансодержащие аналоги тимидина являются подходящими субстратами для тимидинкиназы-1 – фермента, активно экспрессируемого пролиферирующими клетками опухолей [33].

Привлекательными кандидатами для создания препаратов адресной доставки бора в опухолевые клетки являются производные природных аминокислот и пептидов. Данные

соединения являются сравнительно простыми по структуре и вместе с тем способны избирательно поглощаться пролиферирующими клетками по механизму активного транспорта. Научными коллективами нашей страны разработаны синтетические подходы к различным, в том числе планарно-хиральным карборанил-производным природных аминокислот [34, 35]. Известно, что пространственная конфигурация имеет существенное значение для фармакокинетических и фармакодинамических показателей хиральных соединений.

Значительное внимание уделяется разработке агентов доставки борсодержащих соединений на основе липосом [36]. Предлагаемые подходы позволяют достичь эффективного, но не селективного поглощения соединений бора, поэтому липосомы конъюгируют с опухолеспецифичными лигандами. В качестве таких лигандов широко используются трансферрин и фолиевая кислота, рецепторы к которым оверэкспрессированы в опухолевых клетках. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз таких липосом обеспечивает адресность поглощения, значительное повышение концентрации ^{10}B в опухолевой ткани и, как следствие, увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных в 1,5–2 раза.

В последние 5 лет были предприняты попытки конструирования в качестве носителей борнитридных и карборановых нанотрубок, содержащих фолиевую кислоту в качестве опухолеспецифичного лиганда. Проведенные эксперименты продемонстрировали адресность воздействия в опытах на культуре клеток. В экспериментах *in vivo* по накоплению соединений 1-амино-3-бороциклопентанокарбоксиловой кислоты были выявлены значения градиента опухоль/кровь, перспективные для проведения сеансов облучения. Рацемат 9а показал наиболее селективное накопление спустя 1 ч после введения в концентрации 21 мг/кг массы тела и составил 16 ppm для опухоли, 5,5 ppm для крови и 4 ppm для ткани мозга, что обеспечивает терапевтическое соотношение 4/1 [37]. При сравнении с BPA установлено, что 70% поступающего в опухолевую клетку соединения находится в свободном либо слабосвязанном состоянии, что приводит к пассивной диффузии вещества в межтканевое пространство. Для BPA ситуация может быть исправлена дополнительным присутствием фенилаланина для обеспечения равновесной концентрации [38].

Другими авторами была предложена структура пептида BSH-11R, проникающего в клетку и обеспечивающего высокую проникающую способность для BSH в опухолевые клетки, находящиеся за пределами гематоэнцефалического барьера. Его модификация позволила получить пептид, комбинированный с восемью молекулами BSH и туморотропным доменом, что не только обеспечивает высокую проникающую способность, но также позволяет доставить больше бора и обеспечить таргетную функцию носителя. При

проведении *in vitro* экспериментов выявлено подавление опухолевого роста колоний клеток ГБМ U87 уже в первые 24 ч после облучения нейтронами [39].

Среди перспективных агентов доставки стоит выделить карборанилметилбензо[б]акридоны, поскольку при испытаниях *in vitro* на клетках глиомы u87 установлена концентрация ^{10}B $2{,}8x10^{10}$ атомов на клетку, что превышает рекомендуемую концентрацию в 10^8–10^9 атомов [40].

Несмотря на развитие крупномолекулярных соединений бора, таких как полимеры и наночастицы, для усиления эффекта проницаемости и удерживания, их эффекты остаются недостаточными для клинического использования. Для повышения эффективности доставки бора к месту опухоли была предложена комбинация самосборного борсодержащего полианиона (ПЭГ-b-PMBSH) в сочетании с катионным микропузырьком (B-MB) при воздействии сфокусированного ультразвука 1 МГц. При ультразвуковой обработке B-MB могут одновременно обеспечить безопасное открытие гематоэнцефалотуморального барьера и доставку бора в опухолевую ткань [41]. В другом исследовании в качестве агентов доставки использовались микропузырьки с BPA и ультразвук в диапазоне 558 кГц. Соотношение между количеством бора при воздействии ультразвука и без него составило 6,7 ± 0,5 (123 ±25 ppm) к 4,1 ± 0,4 (85 ± 29 ppm) в контрольной группе. Высокая концентрация внутри опухоли сохранялась дольше по сравнению с контрольной и составила 0,86 ± 0,10 к 0,29 ± 0,08 [42].

В качестве другого способа может быть использовано связывание гадолиния и бора с липопротеином низкой плотности, что обеспечит доставку бора в ткани опухоли и повышение концентрации до 37 ± 4 ppm в течение 6 ч после окончания введения *in vivo*. Наличие гадолиния позволит визуализировать накопление Gd/B/L в опухоли с помощью МРТ-диагностики. Преимуществами данного соединения являются эффективная доставка бора и возможность опосредованного отслеживания концентрации бора в опухоли в динамике [43].

Разработка новых борсодержащих производных носит исследовательский характер, и ни один из препаратов не дошел до клинической стадии исследований, в связи с чем в настоящее время оптимальным путем для дальнейшего улучшения клинической эффективности БНЗТ является оптимизация использования препаратов BPA и BSH.

Заключение

Актуальность внедрения методики БНЗТ в практику очевидна, поскольку распространенность онкологических заболеваний и, как следствие, смертность неуклонно растут. Лечение онкологических заболеваний с помощью БНЗТ обещает быть простым в случае преодоления препятствий на пути реализации ее уникальных свойств. Несмотря на то

что клинические испытания методики БНЗТ на ядерных реакторах продемонстрировали ее эффективность в лечении глиальных опухолей, до сих пор этот метод находится на экспериментальной стадии в связи со сложностью реализации. Для широкого внедрения БНЗТ в клиническую практику требуется дальнейшее проведение исследований с крупными выборками для рандомизации полученных результатов и выявления оптимальных протоколов терапии на ускорительных источниках нейтронов. Проблема адресного накопления в опухолевых клетках борсодержащих препаратов остается пока нерешенной и ограничивает продвижение данного метода лечения в клиническую практику. Адресная доставка позволит снизить дозу препарата, необходимую для получения терапевтического эффекта, и минимизировать побочные эффекты от его применения. Дальнейшие исследования позволят оптимизировать метод лечения злокачественных опухолей с помощью нейтронозахватной терапии, способствуя поиску наиболее эффективных препаратов для БНЗТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-01007.

Список литературы

1. Godwin J.T., Farr L.E., Sweet W.H., Robertson J.S. Pathological study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron-capture therapy using boron 10. Cancer. 1955. Vol. 8. No. 3. P. 601-615. DOI: 10.1002/1097-0142(1955)8:3<601::AID-CNCR2820080326>3.0.CO;2-R.
2. Slatkin D.N. A history of boron neutron capture therapy of brain tumours. Postulation of a brain radiation dose tolerance limit. Brain. 1991. Vol. 114. Pt. 4. P. 1609-1629. DOI: 10.1093/brain/114.4.1609.
3. Hatanaka H. Clinical results of boron neutron capture therapy. Basic Life Sci. 1990. Vol. 54. No. 15. P. 15-21.
4. Nakagawa Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies. J. Neurooncol. 1997. Vol. 33. No. 1-2. P. 105-115. DOI: 10.1023/A:1005781517624.
5. Moss R., Watkins P., Vroegindeweij C., Stecher-Rasmussen F., Huiskamp R., Ravensberg K., Appelman K., Sauerwein W., Hideghety K., Gabel D. The BNCT facility at the HFR Petten: Quality assurance for reactor facilities in clinical trials. In: IAEA-TECDOC-1223. Current Status of Neutron Capture Therapy. International Atomic Energy Agency. Vienna, 2001. P. 268-274.
6. Busse P.M., Zamenhof R.G., Harling O.K., Kaplan I., Kaplan J., Chuang C.F., Goorley J.T., Kiger III W.S., Riley K.J., Tang L., Solares G.R., Palmer M.R. The Harvard-MIT BNCT Program. Overview of the clinical trials and translational research. In: Hawthorne M.F., Shelly K., Wiersema

R.J. (eds). Frontiers in Neutron Capture Therapy. Kluwer Academic/Plenum Publishers, N.-Y, 2001. P. 37-60. DOI: 10.1007/978-1-4615-1285-1_4.

7. Capala J., Stenstam B.H., Skold K., Munck af Rosenschold P., Giusti V., Persson C., Wallin E., Brun A., Franzen L., Carlsson J., Salford L., Ceberg C., Persson B., Pellettieri L., Henriksson R. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden. J. Neurooncol. 2003. Vol. 62. No. 1-2. P. 135-144. DOI: 10.1007/BF02699940.

8. Honova H., Safanda M., Petruzelka L., Burian J., Marek M., Rejchrt J., Sus F., Tovarys F., Dbaly V., Honzatko J., Tomandl I., Mares V. [Neutron capture therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. Initial experience in the Czech Republic]. Cas. Lek. Cesk, 2004. Vol. 143. No. 1. P. 44-47.

9. Menendez P.R., Roth B.M., Pereira M.D., Casal M.R., Gonzalez S.J, Feld D.B, Santa Cruz G.A, Kessler J., Longhino J., Blaumann H., Jimenez Rebagliati R., Calzetta Larrieu O.A., Fernandez C., Nievas S.I., Liberman S.J. BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results. Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. No. 7-8 Suppl. P. S50-S53. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.020.

10. Kankaanranta L., Seppala T., Koivunoro H., Valimaki P., Beule A., Collan J., Kortesniemi M., Uusi-Simola J., Kotiluoto P., Auterinen I., Seren T., Paetau A., Saarilahti K., Savolainen S., Joensuu H. L-boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a Phase I study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 80. No. 2. P. 369-376. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.031.

11. Hopewell J.W., Gorlia T., Pellettieri L., Giusti V., H-Stenstam B., Skold K. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential. Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69. No. 12. P. 1737-1740. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.022.

12. Sander A., Wosniok W., Gabel D. Case numbers for a randomized clinical trial of boron neutron capture therapy for Glioblastoma multiforme. Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 16-19. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.11.092.

13. Kageji T., Nagahiro S., Mizobuchi Y., Matsuzaki K., Nakagawa Y., Kumada H. Boron neutron capture therapy (BNCT) for newly-diagnosed glioblastoma: comparison of clinical results obtained with BNCT and conventional treatment. J. Med. Invest. 2014. Vol. 61. No. 3-4. P. 254-263. DOI: 10.2152/jmi.61.254.

14. Miyatake S.I., Kawabata S., Hiramatsu R., Kuroiwa T., Suzuki M., Ono K. Boron neutron capture therapy of malignant gliomas. Prog. Neurol. Surg. 2018. Vol. 32. P. 48-56. DOI: 10.1159/000469679.

15. Kawabata S., Miyatake S., Hiramatsu R., Hirota Y., Miyata S., Takekita Y., Kuroiwa T., Kirihata M., Sakurai Y., Maruhashi A., Ono K. Phase II clinical study of boron neutron capture

therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme - study design and current status report. Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69. No. 12. P. 1796-1799. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.014.

16. Jung S.H., Yoon S.M., Park S.H., Choi I.S., Kim J.K., Choi E.K., Ahn S.D., Lee S.W., Song S.Y., Kim J.H. A treatment planning study on glioblastoma with different techniques using boron neutron capture therapy, 3-dimensional conformal radiotherapy, and intensity modulated radiotherapy. Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. No. 7-8. P. 1180-1184. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.02.005.

17. Lin K.H., Chen Y.W., Lee R.C., Wang L.W., Chou F.I., Chang C.W., Yen S.H, Huang W.S. Nuclear theranostics in Taiwan. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. Vol. 53. No. 2. P. 86-91. DOI: 10.1007/s13139-019-00576-z.

18. Lan T.L., Chou F.I., Huang W.S., Lin K.H., Lee Y.Y., Pan P.S., Kuo Y.C., Hsu S.M., Chang F.C., Liang M.L., Lee J.C., Lin S.C., Liu Y.M, Chao Y., Chen Y.W. Overt tumor regression after salvage boron neutron capture therapy (BNCT) for a recurrent glioblastoma patient. Ther. Radiol. Oncol. 2018. Vol. 2. P. 48. DOI: 10.21037/tro.2018.10.09/.

19. Yoe S.D., Teng Y.C., Liu Y.H., Lin T.Y., Chen Y.W., Wu Y.H., Lee J.C., Lin K.H., Huang W.S. Evaluation of multi-field technique applied to boron neutron capture therapy for brain tumors. Abstract Book of the 18th International Congress on Neutron Capture Therapy. Taipai, Taiwan, October 28 – November 2, 2018. P. 148-149.

20. Lan T.L., Chou F.I., Tanaka H., Kuo Y.C., Lin K.H., Pan P.S., Hsu S.M., Lee J.C., Huang W.S., Liu Y.M., Chen Y.W. Salvage Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), treatment experiences of recurrent malignant brain tumors in Taiwan. Abstract Book of the 18th International Congress on Neutron Capture Therapy. Taipai, Taiwan, October 28 – November 2, 2018. P. 36-37.

21. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Бор-нейтронозахватная терапия. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. 216 с.

22. Bayanov B., Burdakov V., Ivanov A., Kasatov D., Kolesnikov J., Koshkarev A., Kuznetsov A., Makarov A., Ostreinov Yu., Sokolova E., Sorokin I., Sycheva T., Taskaev S., Shchudlo I., Kanygin V., Kichigin A., Zdanova M., Yarullina A., Frolov S., Lezhnin S., Byvaltsey V., Gavrilova Y., Gromilov S., Muhamadiyarov R., Zaidi L. Readiness for boron neutron capture therapy. In: 2015 International Conference on Biomedical Engineering and Computational Technologies (SIBIRCON). Novosibirsk, 2015. P. 27-32. DOI: 10.1109/SIBIRCON.2015.7361844.

23. Taskaev S.Y., Kanygin V.V., Byvaltsev V.A., Zaboronok A.A., Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taranin A.V., Kichigin A.I., Iarullina A.I., Eliseenko I.A., Nakai K., Sato E., Yamamoto T., Ishikawa E., Matsumura A. Opportunities for using an accelerator-based epithermal neutron source for boron neutron capture therapy. Biomed Eng. 2018. Vol. 52. No. 2. P. 73-76. DOI:

10.1007/s10527-018-9785-0.
24. Aleynik V., Bashkirtsev A., Kanygin V., Kasatov D., Kuznetsov A., Makarov A., Schudlo I., Sorokin I., Taskaev S., Tiunov M. Current progress and future prospects of the VITA based neutron source. Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 177-179. DOI:10.1016/j.apradiso.2013.11.132.
25. Каныгин В.В., Завьялов Е.Л., Симонович А.Е., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Таскаев С.Ю. Бор-нейтронозахватная терапия глиобластомы человека на моделях опухоли in vivo // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. [Электронный ресурс]. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28480 (дата обращения: 15.05.2019). DOI: 10.17513/spno.28480.
26. Zaboronok A.A., Byvaltsev V.A., Kanygin V.V., Iarullina A.I., Kichigi nA.I., Taranin A.V., Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taskaev S.Yu., Muhamadiyarov R.A., Zavyalov E.L., Nakai K., Sato E., Yamamoto T., Mathis B.J., Matsumura A. Boron-neutron capture therapy in Russia: Preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neuro-oncology. New Armenian Medical Journal. 2017. Vol. 11. No. 1. P. 6-15.
27. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y, eds. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 553 p.
28. Skold K., H-Stenstam B., Diaz A.Z., Giusti V., Pellettieri L., Hopewell J.W. Boron Neutron Capture Therapy for glioblastoma multiforme: advantage of prolonged infusion of BPA-f. Acta Neurol Scand. 2010. Vol. 122. No. 1. P. 58-62. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01267.x.
29. Iguchi Y., Michiue H., Kitamatsu M., Hayashi Y., Takenaka F., Nishiki T., Matsui H. Tumor-specific delivery of BSH-3R for boron neutron capture therapy and positron emission tomography imaging in a mouse brain tumor model. Biomaterials. 2015. Vol. 56. P. 10-17. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.061.
30. Barth R.F., Mi P., Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. Cancer Commun (Lond). 2018. Vol. 38. No. 1. P. 35. DOI: 10.1186/s40880-018-0299-7.
31. Pan X., Wu G., Yang W., Barth R.F., Tjarks W., Lee R.J. Synthesis of cetuximab-immunoliposomes via a cholesterol-based membrane anchor for targeting of EGFR. Bioconjug Chem. 2007. Vol. 18. No. 1. P. 101-108. DOI: 10.1021/bc060174r.
32. Sibrian-Vazquez M., Vicente M.G.H. Boron tumor delivery for BNCT: Recent developments and perspectivesю In: Hosmane N.S., ed. Boron Science: New Technologies & Applications. CRC Press, 2011. P. 203-232.
33. Agarwal H.K., Khalil A., Ishita K., Yang W., Nakkula R.J., Wu L.C., Ali T., Tiwari R., Byun Y., Barth R.F., Tjarks W. Synthesis and evaluation of thymidine kinase 1-targeting carboranyl pyrimidine nucleoside analogs for boron neutron capture therapy of cancer. Eur J Med Chem. 2015. Vol. 100. P. 197-209. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.05.042.

34. Stogniy M.Y., Zakharova M.V., Sivaev I.B., Godovikov I.A., Chizov A.r O., Bregadze V.I. Synthesis of new carborane-based amino acids. Polyhedron. 2013. Vol. 55. P. 117-120. DOI: 10.1016/j.poly.2013.02.076.
35. Gruzdev D.A., Levit G.L., Bazhov I.V., Demin A.M., Sadretdinova L.Sh., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Krasnov V.P., Chupakhin O.N. Synthesis of novel carboranyl derivatives of α-amino acids. Russ Chem Bull. 2010. Vol. 59. No. 1. P. 110-111. DOI: 10.1007/s11172-010-0052-0.
36. Nakamura H. Liposomal boron delivery for neutron capture therapy. Methods Enzymol. 2009. Vol. 465 P. 179-208. DOI: 10.1016/S0076-6879(09)65010-2.
37. Kabalka G.W., Yao M.L., Marepally S.R., Chandra S. Biological evaluation of boronated unnatural amino acids as new boron carriers. Appl Radiat Isot. 2009. Vol. 67. No. 7-8 Suppl. P. S374-S379. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.104.
38. Chandra S., Ahmad T., Barth R.F., Kabalka G.W. Quantitative evaluation of boron neutron capture therapy (BNCT) drugs for boron delivery and retention at subcellular-scale resolution in human spongioblastoma cells with imaging secondary ion mass spectrometry (SIMS). J. Microsc. 2014. Vol. 254. No. 3. P. 146-156. DOI: 10.1111/jmi.12126.
39. Michiue H., Sakurai Y., Kondo N., Kitamatsu M., Bin F., Nakajima K., Hirota Y., Kawabata S., Nishiki T., Ohmori I., Tomizawa K., Miyatake S., Ono K., Matsui H. The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. Biomaterials. 2014. Vol. 35. No. 10. P. 3396-3405. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.055.
40. Da Silva A.F., Seixas R.S., Silva A.M., Coimbra J., Fernandes A.C., Santos J.P., Matos A., Rino J., Santos I., Marques F. Synthesis, characterization and biological evaluation of carboranylmethylbenzo[b]acridones as novel agents for boron neutron capture therapy. Org Biomol Chem. 2014. Vol. 12. No. 28. P. 5201-5211. DOI: 10.1039/c4ob00644e.
41. Fan C.H., Wang T.W., Hsieh Y.K., Wang C.F, Gao Z., Kim A., Nagasaki Y., Yeh C.K. Enhancing boron uptake in brain glioma by a boron-polymer/microbubble complex with focused ultrasound. ACS Appl Mater Interfaces. 2019. Vol. 11. No. 12. P. 11144-11156. DOI: 10.1021/acsami.8b22468.
42. Alkins R.D., Brodersen P.M., Sodhi R.N., Hynynen K. Enhancing drug delivery for boron neutron capture therapy of brain tumors with focused ultrasound. Neuro Oncol. 2013. Vol. 15. No. 9. P. 1225-1235. DOI: 10.1093/neuonc/not052.
43. Geninatti-Crich S., Alberti D., Szabo I., Deagostino A., Toppino A., Barge A., Ballarini F., Bortolussi S., Bruschi P., Protti N., Stella S., Altieri S., Venturello P., Aime S. MRI-guided neutron capture therapy by use of a dual gadolinium/boron agent targeted at tumour cells through upregulated low-density lipoprotein transporters. Chemistry. 2011. Vol. 17. No. 30. P. 8479-8486.

DOI: 10.1002/chem.201003741.