

## РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОТАЦИОННОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ

Э. А. Демина

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев*

Представлено радиобиологическое обоснование (на хромосомном уровне лимфоцитов человека) ротационного режима облучения быстрыми нейтронами онкологических больных, при котором достигается гомогенное поражение клинической мишени.

**Введение.** Повышение эффективности лучевого лечения злокачественных новообразований остается актуальной задачей онкологии. Самостоятельное использование фотонного излучения часто оказывается неэффективным из-за наличия клеток, резистентных к излучению с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ). В основе подобной резистентности лежит гипоксическое состояние клеток, репарация радиационных повреждений, нахождение клеток в определенных периодах клеточного цикла. Одним из путей преодоления радиорезистентности злокачественных новообразований является использование плотноионизирующих излучений, в частности нейтронов, характеризующихся высокой ЛПЭ.

Первые попытки использования нейтронов в лучевой терапии злокачественных опухолей были предприняты в США в конце 30-х годов прошлого века, т.е. вскоре после открытия нейтронов. Однако работы были прекращены вследствие высокого поражающего действия нейтронов не только на опухолевые, но и на нормальные ткани. Причины этого были связаны с отсутствием радиобиологических представлений о действии нейтронов, а также несовершенством физической дозиметрии. С развитием ядерной энергетики и наметившейся перспективой использования нейтронов в медицине возникла необходимость решения ряда теоретических и практических вопросов: выяснение механизма биологического действия нейтронов, определение величины и вариабельности относительной биологической эффективности (ОБЭ) в зависимости от величины и мощности дозы, энергии нейтронов, фазы митотического цикла, особенно на уровне клеток человека.

Справедливости ради следует отметить, что для нейтронной радиобиологии характерны периодические подъемы и спады интереса исследователей к этой области знаний. Очередное повышенное внимание к биологическому действию нейтронов вызвано полученными убедительными экспериментальными и клиническими результатами, свидетельствующими о целесообразности использования нейтронов в лучевой терапии злокачественных новообразований различных гистологических форм и локализаций. В настоящее время нейтронная терапия входит в число рутинных методов, используемых в онкологических центрах развитых стран [1]. При этом следует отметить, что радиобиологическое обоснование клинических схем облучения отстает от запросов лучевых терапевтов [2].

Авторитетные радиобиологи отмечают, что несмотря на создание ускорителей ядерных частиц и радиосенсибилизирующих агентов, а также развитие радиобиологической базы лучевой терапии опухолей «лучевые методы лечения злокачественных опухолей, несмотря на использование самых последних достижений ядерной физики, радиационной техники и биологических средств управления лучевыми реакциями нормальных и опухолевых тканей, приблизились к пределу возможностей лучевой терапии злокачественных опухолей» [3]. Кроме того, в постчернобыльском периоде отмечается смещение исследовательских интересов в сторону изучения действия ионизирующих излучений в области малых доз и ослабления внимания к поражающим эффектам облучения при больших дозах, в том числе используемых в онкологической практике.

Со временем накопились теоретические сведения и определенный практический опыт по поражающему действию нейтронов на разных уровнях биологической организации: от микроорганизмов до человека. На различных объектах при разнообразных критериях оценки установлены значения ОБЭ нейтронов, как правило, превышающие 1, а для высших растений - достигающих 100 и выше. Однако высокая ОБЭ нейтронов сама по себе не может обуславливать преимущество их использования в лучевой терапии. Поэтому усилия радиобиологов были направлены на поиск качественных особенностей действия нейтронов.

Одной из основных особенностей, обусловившей развитие нейтронной терапии, является меньшая выраженность кислородного эффекта при их воздействии. Полагается, что при нейтронном облучении присутствие кислорода менее значимо для образования первичных радиохимических продуктов по сравнению с редкоионизирующими излучениями вследствие высокой плотности ионизации. Фактор преимущества, определяемый как отношение коэффициента кислородного усиления сравниваемых излучений, при действии нейтронов в зависимости от их энергии равен 1,5 – 2,0. Это означает, что в гипоксических условиях нейтроны в два раза эффективнее редкоионизирующих излучений, что приобретает особо важное значение при облучении опухолей, содержащих, как правило, фракцию гипоксичных радиорезистентных клеток.

Второй особенностью биологического действия нейтронов является слабая выраженность пострадиационной репарации сублетальных повреждений. Известно, что дозовая кривая выживаемости клеток при действии редкоионизирующих излучений имеет сигмовидную зависимость, а плечо на кривой выживания определяет способность клеток к восстановлению [4]. При нейтронном же воздействии дозовая кривая выживаемости клеток имеет экспоненциальный характер или лишь небольшое плечо, что может свидетельствовать о слабой выраженности репарации радиационно-индуцированных повреждений. Кроме того, для решения вопроса о существовании процессов репарации при действии нейтронов сыграли значение исследования эффекта мощности и фракционирования дозы нейтронов. Известно, что тысячекратное различие мощности дозы нейтронов не сказывалось существенно на выходе аберраций хромосом при облучении лимфоцитов человека. Ряд исследователей указывает на отсутствие эффекта фракционирования дозы нейтронов. Одновременно с этим описаны данные, указывающие, что при нейтронном облучении эффект фракционирования дозы выражен в два раза слабее, чем при рентгеновском, что также доказывает существование репарации, хотя и менее выраженной, при действии излучений с высокой ЛПЭ [5].

Исследования цитогенетической эффективности нейтронов (от тепловых до быстрых) показали их большую эффективность по сравнению с действием редкоионизирующих излучений, причем с увеличением дозы ОБЭ нейтронов уменьшается [6].

Установлена зависимость между энергией, ЛПЭ и ОБЭ нейтронов. Показано, что ОБЭ нейтронов по выходу аберраций хромосом в лимфоцитах человека возрастает до определенного предела энергии – 0,2 – 0,4 МэВ, что соответствует ЛПЭ порядка 100 – 200 кэВ/мкм, после чего наблюдается ее спад [7]. ОБЭ нейтронов зависит и от дозы: максимальные значения ОБЭ наблюдаются в диапазоне низких доз, что подтверждается различиями в форме дозовых кривых при действии редко- и плотноионизирующих излучений. Наиболее четко эта зависимость ОБЭ регистрируется при учете аберраций хромосом [8].

Использование быстрых нейтронов со средней энергией 6 МэВ в онкологической практике ограничено их малой проникающей способностью. Слой половинного ослабления потока нейтронов такой энергии при площади облучаемого поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$  в водном фантоме достигает только 7 см. Это накладывает существенные ограничения на возможность подведения клинически результативной дозы к патологическому очагу, локализирующемуся в глубине тела пациента. Для концентрации дозы излучения в глубине облучаемого объема организма источниками  $^{60}\text{Co}$  используются подвижные режимы облучения, что послужило основанием для изучения радиобиологических предпосылок использования подвижных методов облучения нейтронами указанной энергии.

Цель исследования: радиобиологическое обоснование ротационного метода облучения онкологических больных быстрыми нейтронами (6 МэВ).

**Материал и методы.** Ротационный режим нейтронного облучения обеспечивался путем вращения кресла, в котором во время терапевтического сеанса фиксируется пациент. Вращательное движение кресла осуществляется посредством двигателя, обеспечивающего равномерное движение кресла со скоростью  $360^{\circ}$  за  $10 \pm 0,4$  мин. Задаваемые углы поворота контролировались соответствующей установкой сельсинов.

Изучение дозовых распределений, создаваемых пучком быстрых нейтронов при различных ротационных режимах, проводили в гомогенном водном фантоме овальной формы с переднезадним размером в 25 см, а поперечным – 37 см.

Учитывая сложную зависимость радиобиологического эффекта от величины подводимой дозы нейтронов и их энергетического спектра, исследовали особенности поглощения энергии 6 МэВ нейтронов при ротационном режиме облучения путем сопоставления данных физической и биологической дозиметрии.

В качестве дозиметрической системы использовали серные активационные детекторы. Монитором служила ионизационная тканэквиалентная камера УАК-253 клинического дозиметра VAI-18. Обе дозиметрические системы прокалиброваны по показаниям образцового дозиметра нейтронов. Относительная ошибка измерений физической дозы нейтронов не превышала 10 %.

В качестве биологического дозиметра использована тест-система культуры лимфоцитов периферической крови человека с метафазным анализом аберраций хромосом. Выбор теста predetermined высокой чувствительностью в области терапевтических доз и строгой количественной зависимостью выхода аберраций хромосом от дозы нейтронов [9].

**Результаты.** Данные физической и биологической (цитогенетической) дозиметрии представлены в таблице для двух вариантов ротационного нейтронного облучения: экспериментальные точки 1, 2, 3 получены при ротации на  $360^{\circ}$ , а точки 4, 5, 6, 7 – при угловом качании, равном  $90^{\circ}$ .

При ротации на  $360^{\circ}$  наблюдали уменьшение дозы нейтронов по мере удаления от центра до поверхности фантома – от 84 до 32 сГр, уровень аберраций хромосом соответственно снижался от 67 до 30 на каждые 100 проанализированных клеток, а значения относительной биологической эффективности изменялись от 4,6 до 6,3.

#### Цитогенетические эффекты в лимфоцитах человека при ротационных режимах нейтронного облучения

№ экспериментальной точки	Доза, сГр	Проанализировано клеток	Аберрантные клетки	Общее число аберраций на 100 клеток
Контроль необлученный		300	3	$3 \pm 0,98$
1	32	300	21	$30 \pm 2,88$
2	59	200	35	$53 \pm 3,37$
3	84	200	41	$67 \pm 3,48$
4	102	200	58	$110 \pm 3,49$
5	102	200	60	$115 \pm 3,46$
6	65	200	46	$56 \pm 3,52$
7	71	200	46	$62 \pm 3,52$

При движении источника по дуге в  $90^{\circ}$  наблюдалось смещение максимума дозы по биссектрисе угла качания в направлении от выключенного сектора (максимум дозы располагался между точками 4 и 5). При этом доза в центре фантома составляла 65 сГр, что соответствовало 56 аберрациям хромосом на 100 клеток. Доза в точках 4 и 5 составляла 102 сГр, а выход аберраций – 110 и 115 соответственно.

Сопоставление цитогенетических и физических данных свидетельствует об их корреляции, что находит свое отражение в линейной зависимости цитогенетического эффекта от величины физического значения дозы. Изоэффективное распределение при ротационном методе облучения нейтронами характеризуется малым градиентом спада поглощаемой энергии.

Таким образом, проведенные радиобиологические исследования создали предпосылки для использования ротационных методов и учитывались при проведении нейтронной терапии больных опухолями плевры, костей таза и мягких тканей [10]. Такой методический подход обеспечил гомогенное облучение клинической мишени "своеобразной" геометрической формы, исключая образование "горячих" зон поглощаемой энергии при использовании многопольного облучения.

**Вывод.** Радиобиологическое исследование показало, что использование ротационных режимов облучения быстрыми нейтронами обеспечивает гомогенное поражение клинической мишени.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынский Ю.С.* Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. - Обнинск, МРНЦ РАМН, 2003. – 110 с.
2. *Обатуров Г.М., Соколов В.А., Ульяненко С.Е., Цыб Т.С.* Актуальные проблемы радиобиологии нейтронов // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1997. -Т. 27, № 4. - С. 475 - 481
3. *Ярмоненко С.П.* Комплементарная онкология, как типичное проявление принципа комплементаритета в медицине // Медицинская радиология. - 1999. - № 5. - С. 47 - 51
4. Петин В.Г. ОБЭ плотноионизирующих излучений и восстановление клеток // Там же. - 1977. - № 10. - С. 8 - 12.
5. *Богатых Б.А.* Анализ цитогенетических эффектов гамма- и нейтронного облучения в культуре лимфоцитов человека // Радиобиология. - 1991. - Т. 31, №1. - С. 65 - 70.
6. Нейтроны и тяжелые заряженные частицы в биологии и медицине / Под ред. А. Ф. Цыба. - Обнинск, НИИМР АМН СССР, 1989. - С. 124.
7. *Matsubara S., Kuwabara Y., Horiushi S. et al.* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1988. - Vol. 14, - No. 13. - P. 503 - 509.
8. *Демина Э.А.* Кривые доза-эффект при действии нейтронов со средней энергией 6 МэВ на культуру лимфоцитов человека в различных стадиях митотического цикла // Радиобиология. - 1987. - Т.27. - № 3. - С. 357 - 361.
9. *Середенко (Демина) Э. А.* Действие гамма-лучей и быстрых нейтронов на хромосомы человека в зависимости от стадии митотического цикла и пострадиационной гипертермии: Автореф. ... канд. биол. наук. – К., 1983. - С. 24.
10. *Толстомятов Б.А., Черниченко В.А., Монич А.Ю. и др.* Терапевтическое облучение сарком мягких тканей 6 МэВ нейтронами // Нейтроны и тяжелые заряженные частицы в биологии и медицине. - Обнинск, 1985. - С. 104 - 108.

Поступила в редакцию 25.10.04,  
после доработки – 07.02.05.

**20 РАДІОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ  
РОТАЦІЙНОГО РЕЖИМУ ОПРОМІНЕННЯ ШВИДКИМИ НЕЙТРОНАМИ**

**Е. А. Дьоміна**

Викладено радіобіологічне обґрунтування (на хромосомному рівні лімфоцитів людини) ротаційного режиму опромінення швидкими нейтронами онкологічних хворих, за якого досягається гомогенне ураження клінічної мішені.

**20 THE RADIOBIOLOGICAL GROUNDED OF THE REGIME ROTARY OF IRRADIATION  
OF RAPIDES NEUTRONS**

**E. A. Djomina**

This study presents radiobiological validity (on the level of human lymphocyte chromosomes) of the rotative regime of fast neutron irradiation of oncological patients when homogeneous damage of clinical target is achieved.