

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРОННОЙ И НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОМОЩИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ НЕРАДИОАКТИВНЫХ НАНОЧАСТИЦ

*М. Л. Шматов*¹

Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

Предложено использование металлических нерадиоактивных наночастиц, в частности золотых, при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии рака. Минимальная средняя терапевтически эффективная плотность золота в опухоли при нейтронном облучении оценена как величина порядка $10^{-5}–10^{-4}$ г/см³. Обсуждается потенциальная полезность опыта использования петеостора (препарата, содержащего ²²⁴Ra и коллоидную платину), торотраста (рентгеноконтрастного препарата, содержащего наночастицы оксида тория) и его аналогов для анализа проблем безопасности и эффективности использования нерадиоактивных наночастиц в радиационной терапии и диагностике.

The use of metal nonradioactive nanoparticles, in particular gold ones, in neutron and neutron-photon cancer therapies is proposed. The minimum therapeutically effective average density of gold in tumor for neutron irradiation is estimated as a value of the order of $10^{-5}–10^{-4}$ g/cm³. The potential usefulness of the information obtained due to the use of Peteosthor (a drug containing ²²⁴Ra and colloidal platinum), Thorotrast (an X-ray contrast material containing nanoparticles of thorium oxide) and its analogs for the analysis of problems of safety and efficiency of the use of nonradioactive nanoparticles in radiation therapy and diagnostics is discussed.

PACS: 87.53.-j; 87.53.Jw; 87.85.Rs

ВВЕДЕНИЕ

В экспериментах Кима и соавторов [1] по протонной терапии опухолей мышей использование золотых и железных наночастиц привело к существенному улучшению результатов: увеличение вероятности полной регрессии опухоли составляло 37–62 % при расположении опухоли на боку мыши и 50–100 % — при расположении опухоли на лапе мыши, вероятность выживания мыши в течение года после облучения возрастала от 11–13 % до 58–100 %. Данные, а именно результаты численного моделирования и экспериментов с биологическими клетками, демонстрирующие возможность повышения терапевтической эффективности бомбардировки опухолей протонами или другими ионами

¹E-mail: M.Shmatov@mail.ioffe.ru

при помощи введенных в опухоль металлических нерадиоактивных наночастиц, представлены и в других работах (см., например, [2–6]). Биологическое действие быстрых нейтронов в значительной степени обусловлено действием протонов отдачи [7–11]. Этот факт и данные из работ [1–6] позволяют предположить, что металлические нерадиоактивные наночастицы позволят повысить эффективность нейтронной терапии (в данной статье термин «нейтронная терапия» используется для описания терапии быстрыми нейтронами).

Значительная часть исследований в области повышения эффективности протонной терапии с помощью наночастиц посвящена наночастицам из золота, что связано с физическими, химическими и биологическими свойствами этого элемента [1, 3–6, 12, 13]. По этой причине представленные ниже оценки терапевтически значимого содержания наночастиц в опухоли соответствуют золоту. Отметим, что использование золота при облучении опухоли медленными нейтронами было предложено в работе [7], где предполагалось, что терапевтическое действие золота будет обусловлено ядерными реакциями.

1. ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО СОДЕРЖАНИЯ ЗОЛОТА В ОПУХОЛИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНЕРГИЯХ НЕЙТРОНОВ

Моделей, количественно объясняющих сильное влияние металлических наночастиц на результаты облучения биологических тканей протонами или другими ионами, в настоящее время не существует. Некоторые гипотезы представлены в работах [1, 3–6, 12–14] и приведенной в них библиографии.

В работе [14] было высказано предположение о том, что биологическое действие наночастиц при радиационной терапии определяется, в частности, энергией E^t , переданной наночастицам в результате облучения. Согласно данному предположению, биологическое действие наночастиц также частично определяется отношением R_d средней энергии $E_{\text{нано}}$, передаваемой одной бомбардирующей частицей наночастицам, к средней энергии, передаваемой такой же частицей подобной биологической ткани без наночастиц при таком же распределении векторов скоростей бомбардирующих частиц [14]. Здесь, для упрощения терминологии, полагается, что ткань бомбардируется частицами одного типа и как в ней, так и в наночастицах либо не происходит рождения новых частиц в результате ядерных реакций, либо рождение таких частиц несущественно. Использование наночастиц в ситуациях, когда рождение новых частиц в ткани важно, рассмотрено в работе [14]. Для некоторых сценариев радиационной, в частности нейтронной, терапии рождение новых частиц в результате ядерных реакций с участием бомбардирующих частиц и ядер введенных в биологическую ткань элементов принципиально важно (см., например, [7, 10, 11] и библиографию в [14]), но в ситуациях, рассматриваемых в данной статье, реакции такого рода несущественны.

Оценим характерные значения R_d для ионизации золотых наночастиц протонами отдачи, возникающими при рассеянии нейтронов в биологической ткани. При этом будем полагать, что ионизация наночастиц осуществляется только непосредственно протонами, т. е. ионизация наночастиц вторичными электронами и фотонами, возникающими в результате ионизации биологической ткани протонами, пренебрежимо мала [5, 6].

Предположения как о важности E^t и R_d , так и о несущественности ионизации наночастиц вторичными электронами и фотонами, возникающими в биологической ткани

при протонной и, соответственно, нейтронной терапии, отвечают вышеупомянутым результатам из [1] (см. [14] и ниже).

Рассмотрим ситуации, когда начальная кинетическая энергия нейтрона ε_{n0} находится в диапазоне от 1,9 до 63,1 МэВ. Данный выбор обусловлен, в первую очередь, средними ε_{n0} источников нейтронов, используемых в настоящее время или использовавшихся ранее в медицинских целях, а также обсуждавшимися в литературе значениями ε_{n0} (см., например, [8–11, 15–17]) (отметим, что в этот диапазон попадает средняя энергия нейтронов, испускаемых при спонтанном делении ^{252}Cf [11]). Кроме того, учитывалось наличие в литературе данных по угловой зависимости сечения рассеяния нейтрона с кинетической энергией ε_n , превышающей 15 МэВ, на протоне (см. [18–21] и ниже).

Полагаем, что усредненное по траектории протона поглощение его кинетической энергии ε_p золотом значительно меньше поглощения этой энергии биологической тканью, т. е. для протона $R_d \ll 1$ (справедливость этого приближения будет видна из полученных результатов). Аппроксимируем взаимодействие нейтронов и протонов с биологической тканью взаимодействием этих частиц с водой (см., например, [5, 6, 8, 9]). Обозначим $E_{\text{нано}}$ и R_d протона, соответствующие уменьшению ε_p от ε_{p1} до ε_{p2} , через $E_{np}^{\text{pr}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2})$ и $R_d^{\text{pr}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2})$ соответственно. Согласно используемым приближениям,

$$E_{np}^{\text{pr}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2}) \approx \rho_{\text{Au}} [\text{г/см}^3] \times E_{\text{Au}}^{\text{norm}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2}),$$

где ρ_{Au} — средняя плотность золота в опухоли или другой биологической ткани (далее, для упрощения терминологии, будет говориться только об опухоли);

$$E_{\text{Au}}^{\text{norm}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2}) = \int_{\varepsilon_{p2}}^{\varepsilon_{p1}} \frac{S_{\text{Au}}(\varepsilon_p)}{S_w(\varepsilon_p)} d\varepsilon_p, \quad (1)$$

S_{Au} — тормозная способность золота и S_w — тормозная способность воды,

$$R_d^{\text{pr}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2}) \approx \frac{\rho_{\text{Au}} [\text{г/см}^3] \times E_{\text{Au}}^{\text{norm}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2})}{\varepsilon_{p1} - \varepsilon_{p2}} \quad (2)$$

[17]. Здесь и далее полагается, что распределение наночастиц по опухоли приблизительно однородно.

Параметр R_d^{pr} описывает передачу золоту и воде кинетической энергии одного протона. Обозначим длину пути протона в опухоли через s . В принципе возможны сценарии протонной терапии с приблизительно одинаковыми s , ε_{p1} и, как следствие, ε_{p2} всех протонов. Такие сценарии, например, бомбардировка приблизительно цилиндрической опухоли с одного или обоих торцов протонами с одинаковыми кинетическими энергиями на входе в опухоль, т. е. ε_{p1} , могут быть описаны R_d^{pr} , рассчитанным непосредственно по формулам (1), (2). Однако в большинстве случаев разным протонам будут соответствовать существенно разные s и/или значения хотя бы одной из энергий ε_{p1} и ε_{p2} и, как следствие, существенно разные R_d^{pr} . Характерное значение R_d^{pr} , описывающее такую ситуацию в целом, может быть определено двумя способами. В работе [14] было предложено использовать среднее значение R_d^{pr} , т. е. параметр

$$R_{d1} = \rho_{\text{Au}} [\text{г/см}^3] \left\langle \frac{E_{\text{Au}}^{\text{norm}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2})}{\varepsilon_{p1} - \varepsilon_{p2}} \right\rangle, \quad (3)$$

где в правой части усреднение проводится по траекториям, ε_{p1} и ε_{p2} всех протонов. Также можно ввести параметр R_{d2} , равный отношению всей энергии, переданной протонами золоту, к полной энергии, переданной опухоли или ее водяному фантому. Легко показать, что

$$R_{d2} = \rho \text{ [г/см}^3\text{]} \frac{\langle E_{\text{Au}}^{\text{norm}}(\varepsilon_{p1}, \varepsilon_{p2}) \rangle}{\langle \varepsilon_{p1} - \varepsilon_{p2} \rangle}, \quad (4)$$

где усреднение в числителе и знаменателе правой части проводится так же, как и при расчете R_{d1} .

В экспериментах Кима и соавторов протоны либо останавливались в опухоли диаметром 7–10 мм на боку мыши, либо проходили через опухоль диаметром 3–5 мм на лапе мыши и здоровые ткани за опухолью [1]. В последней ситуации ε_{p1} составляла приблизительно 40 МэВ [1]. Бóльшая эффективность использования наночастиц при прохождении протонов через опухоль (см. [1] и введение) была интерпретирована автором данной статьи как проявление роста отношений S_{Au}/S_w и S_{Fe}/S_w , где S_{Fe} — тормозная способность железа, при увеличении ε_p [14] (см. также табл. 1; в [14] и данной статье использованы тормозные способности веществ с сайта NIST [22]). При количественном анализе результатов обсуждаемых экспериментов в работе [14] использовался параметр R_{d1} . При остановке протонов на задней поверхности опухоли диаметром 7 мм на боку мыши $R_{d1} \approx 0,372\rho_{\text{Au}}$ [г/см³], а при облучении опухоли диаметром 3 мм на лапе мыши $R_{d1} \approx 0,464\rho_{\text{Au}}$ [г/см³]; относительное различие этих величин составляет приблизительно 25% [14]. Используя формулы (1), (4), можно показать, что для опухолей на боку и лапе мыши $R_{d2} \approx 0,376\rho_{\text{Au}}$ [г/см³] и $0,464\rho_{\text{Au}}$ [г/см³] соответственно; относительное различие этих величин составляет приблизительно 23%. Предположение о биологической значимости приведенных относительных различий R_{d1} и R_{d2} соответствует факту проявления в некоторых случаях биологической значимости относительного различия доз на несколько процентов [14, 23–25]. Отметим, что в обсуждаемых экспериментах R_{d1} и R_{d2} были близки: $(R_{d2} - R_{d1})/R_{d2} \approx 1,11 \cdot 10^{-2}$ для опухоли на боку мыши и $-5,24 \cdot 10^{-4}$ для опухоли на лапе мыши, а их абсолютные значения были довольно малы. Опухоли содержали, в частности, приблизительно $4,1 \cdot 10^{-5}$ г золота на грамм ткани [1]. Полагая, что при этом $\rho_{\text{Au}} \approx (4-4,1) \cdot 10^{-5}$ г/см³, мы получаем, например, что для опухоли на лапе мыши

$$R_{d1} \approx R_{d2} \approx 1,9 \cdot 10^{-5}. \quad (5)$$

Отметим также, что возрастание отношения S_{Au}/S_w и отношений тормозных способностей других элементов к S_w при увеличении ε_p (см. табл. 1 и [22]) позволяет предположить, что действие золотых и других наночастиц в протонной терапии без использования брэгговского пика (см., например, [26]) будет особенно эффективно.

Таблица 1. Примеры S_{Au}/S_w для протонов, R_p и $R_d^{\text{pr}}(\varepsilon_p, 0)/\rho_{\text{Au}}$ [г/см³]

Параметр	ε_p , МэВ					
	1	5	10	20	50	63,1
S_{Au}/S_w	0,241	0,350	0,394	0,433	0,474	0,483
R_p , см	$2,46 \cdot 10^{-3}$	$3,62 \cdot 10^{-2}$	0,123	0,426	2,23	3,39
$R_d^{\text{pr}}(\varepsilon_p, 0)/\rho_{\text{Au}}$ [г/см ³]	0,195	0,262	0,330	0,373	0,424	0,435

Оценим R_{d1} и R_{d2} для протонов, ускоренных в результате однократного рассеяния в опухоли нейтронов с несколькими значениями ε_{n0} . Рассеяние нейтрона на протоне на угол ψ в системе центра масс приводит к тому, что протон приобретает кинетическую энергию, приблизительно равную в лабораторной системе отсчета $\varepsilon_n(1 - \cos \psi)/2$ [27]; таким образом, в рассматриваемых ситуациях $\varepsilon_{p1} \approx \varepsilon_{n0}(1 - \cos \psi)/2$. Пробег протона R_p в воде (в данной статье R_p измеряется в сантиметрах и определяется по данным из [22], соответствующим приближению непрерывного замедления) при ε_p , равной максимальной рассматриваемой ε_{p1} , т.е. 63,1 МэВ, приблизительно равен 3,39 см (см. также табл. 1). Это показывает, что при сравнительно больших ε_{n0} и, как следствие, ε_{p1} произойдет выход заметной части протонов из опухоли и для нахождения точных значений R_{d1} и R_{d2} требуется учитывать различные ε_{p2} , определяемые, в частности, положением места рассеяния нейтрона. Для начальной оценки этих параметров положим

$$\varepsilon_{p2} = 0. \quad (6)$$

Для рассматриваемых протонов данный выбор ε_{p2} соответствует оценке R_{d1} и R_{d2} снизу вследствие роста отношения S_{Au}/S_w при увеличении ε_p (см. [22] и табл. 1). Отметим, что опухоль будет также подвергаться воздействию протонов отдачи, возникающих в результате однократного рассеяния нейтронов в здоровых тканях и многократного рассеяния нейтронов в опухоли и/или здоровых тканях. Это приведет к уменьшению R_{d1} и R_{d2} , характеризующих полное воздействие на опухоль, по сравнению с величинами, соответствующими однократному рассеянию нейтронов в опухоли (см. также ниже).

При $\varepsilon_n \leq 15$ МэВ рассеяние нейтрона на протоне в системе центра масс изотропно [21] и среднее значение $\langle X \rangle$ любого параметра X , зависящего от ψ , определяется выражением

$$\langle X \rangle = \frac{1}{2} \int_0^\pi \sin \psi X(\psi) d\psi. \quad (7)$$

При анизотропии обсуждаемого рассеяния

$$\langle X \rangle = \frac{2\pi}{\sigma_{\text{tot}}} \int_0^\pi \frac{d\sigma}{d\Omega}(\psi) \sin \psi X(\psi) d\psi, \quad (8)$$

где

$$\sigma_{\text{tot}} = 2\pi \int_0^\pi \frac{d\sigma}{d\Omega}(\psi) \sin \psi d\psi$$

— полное сечение рассеяния; σ — сечение рассеяния; Ω — телесный угол.

Примеры R_{d1}/ρ_{Au} [г/см³] и R_{d2}/ρ_{Au} [г/см³], рассчитанных по формулам (1)–(4), (6)–(8), представлены в табл. 2. При $\varepsilon_{n0} = 1,9, 6,3$ и $10,5$ МэВ использовалась формула (7). При $\varepsilon_{n0} = 25, 50$ и $60,1$ МэВ использовалась как формула (8) (в этом случае дифференциальные сечения рассеяния $d\sigma/d\Omega$ находились согласно [20]), так и формула (7). Результаты, соответствующие формуле (7), представлены в табл. 2 в скобках. Сравнение этих результатов с результатами усреднения по формуле (8) показывает, что при $\varepsilon_n \leq 63,1$ МэВ влияние анизотропии рассеяния нейтронов в системе центра масс на R_{d1} и R_{d2} довольно мало.

Таблица 2. Параметры, описывающие действие протонов отдачи, возникающих при однократном рассеянии нейтронов в опухоли

Параметр	ε_{n0} , МэВ					
	1,9	6,3	10,5	25	50	63,1
R_{d1}/ρ_{Au} [г/см ³]	0,185	0,245	0,274	0,327 (0,326)	0,365 (0,367)	0,376 (0,380)
R_{d2}/ρ_{Au} [г/см ³]	0,203	0,270	0,302	0,357 (0,356)	0,398 (0,396)	0,411 (0,409)
$10^5 \rho_{Au1}$, г/см ³	10	7,8	6,9	5,8	5,2	5,1
$10^5 \rho_{Au2}$, г/см ³	9,4	7,0	6,3	5,3	4,8	4,6

Полученные значения R_{d1}/ρ_{Au} [г/см³] и R_{d2}/ρ_{Au} [г/см³] сопоставимы с соответствующими величинами, характеризующими эксперименты Кима и соавторов. Это позволяет предположить, что при использовании золотых наночастиц для повышения эффективности нейтронной терапии минимальная средняя терапевтически эффективная плотность золота в опухоли ρ_{Au}^{min} будет порядка $10^{-5} - 10^{-4}$ г/см³. Так, например, обозначим значения ρ_{Au} , соответствующие выполнению условия (5) для R_{d1} и R_{d2} , через ρ_{Au1} и ρ_{Au2} соответственно. Они находятся в диапазоне приблизительно от $4,6 \cdot 10^{-5}$ до $1,0 \cdot 10^{-4}$ г/см³ (см. табл. 2). Вероятно, многократное рассеяние нейтронов и возникновение протонов отдачи в здоровых тканях приведут к некоторому превышению ρ_{Au}^{min} над этими величинами. Можно, однако, ожидать, что это превышение будет не слишком велико, например не более чем двукратным. Для проверки данного предположения для $\varepsilon_{n0} = 1,9, 6,3$ и $10,5$ МэВ были рассчитаны R_{d2}/ρ_{Au} [г/см³], соответствующие учету как однократного, так и двукратного или двукратного и трехкратного рассеяния нейтронов в опухоли — см. табл. 3, где эти параметры обозначены через $R_{d2,2}/\rho_{Au}$ [г/см³] и $R_{d2,3}/\rho_{Au}$ [г/см³] соответственно. Использовалось приближение (7). В табл. 3 также приведены параметры $\delta_2 = (R_{d2,1} - R_{d2,2})/R_{d2,1}$ и $\delta_3 = (R_{d2,1} - R_{d2,3})/R_{d2,1}$, где $R_{d2,1}$ — R_{d2} протонов отдачи, возникающих при однократном рассеянии нейтронов в опухоли (см. также табл. 2). Все значения δ_2 и δ_3 порядка 10^{-2} .

Отметим, что средний пробег нейтрона с ε_n порядка 1–10 МэВ в воде составляет величину порядка 1–10 см [10, 11]. Так, например, при $\varepsilon_n = 1, 5, 10$ и 20 МэВ этот пробег приблизительно равен 2,4, 6,4, 9,5 и 11,3 см соответственно [10, 11]. Поэтому по крайней мере при $\varepsilon_{n0} \geq 10, 5$ МэВ влияние двукратного и тем более трехкратного рассеяния нейтронов в опухоли на R_{d1} и R_{d2} будет существенно только при довольно больших

Таблица 3. Примеры $R_{d2,2}/\rho_{Au}$ [г/см³], $R_{d2,3}/\rho_{Au}$ [г/см³], δ_2 и δ_3

Параметр	ε_{n0} , МэВ		
	1,9	6,3	10,5
$R_{d2,2}/\rho_{Au}$ [г/см ³]	0,196	0,261	0,292
$R_{d2,3}/\rho_{Au}$ [г/см ³]	0,191	0,254	0,285
δ_2	$3,47 \cdot 10^{-2}$	$3,50 \cdot 10^{-2}$	$3,32 \cdot 10^{-2}$
δ_3	$5,75 \cdot 10^{-2}$	$5,85 \cdot 10^{-2}$	$5,60 \cdot 10^{-2}$

размерах опухоли. По-видимому, при всех рассматриваемых в данной статье ε_{n0} основное уменьшение реальных значений R_{d1}/ρ_{Au} [г/см³] и R_{d2}/ρ_{Au} [г/см³] по сравнению с величинами, представленными в табл. 2, будет вызвано рассеянием нейтронов в здоровых тканях. Напомним, что использование приближения (6) приводит к занижению R_{d1} и R_{d2} протонов отдачи, возникающих при рассеянии нейтронов в опухоли. Это занижение будет по меньшей мере отчасти компенсировать неучет рассеяния нейтронов в здоровых тканях.

2. НЕЙТРОННО-ФОТОННАЯ ТЕРАПИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА НАНОЧАСТИЦ

В ряде случаев облучение опухоли нейтронами дополняется облучением фотонами высоких энергий (такая терапия получила название нейтронно-фотонной) [15–17, 28]. Тяжелые элементы, вводимые в опухоль в какой-либо форме, в частности в виде наночастиц, усилят биологическое действие этих фотонов [6, 7, 29–34]. Отметим, однако, что средние плотности ρ_h тяжелых элементов в опухоли, в частности ρ_{Au} , необходимые для существенного проявления данного эффекта, могут оказаться значительно выше, чем ρ_h , необходимые для существенного усиления биологического действия нейтронов (см. [1, 29–34]). Отметим также, что сравнительно низкие ρ_h могут оказаться недостаточными для интраоперационной лучевой терапии с использованием фотонов с энергиями порядка 10–100 кэВ (см. [29–35]).

Выбор оптимальных параметров наночастиц для нейтронной и нейтронно-фотонной терапии требует дополнительных исследований. Отметим, что в литературе рассматриваются вопросы, связанные с радиационной терапией с использованием платиновых наночастиц (см., например, [2]). Отметим также, что в 40-х–50-х гг. XX в. П. Трош (P. Troch) предпринял неудачную попытку лечения туберкулеза костей и анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева) при помощи петеостора (Peteosthor) — препарата, содержащего ²²⁴Ra и платинзоль, т. е. коллоидную платину [36, 37]. Предполагалось, что платинзоль будет усиливать действие излучения, испускаемого ²²⁴Ra, вследствие испускания вторичного излучения [37]; размер частиц платинзоля в петеосторе автору данной статьи неизвестен. Анализ опыта использования петеостора представляется полезным для анализа проблем безопасности и эффективности использования металлических нерадиоактивных наночастиц в радиационной терапии и диагностике.

При нейтронно-фотонной терапии рака груди (см., например, [17, 28]) может оказаться целесообразным применение золотых наночастиц с глюкозным покрытием (см. [2, 31]).

3. ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПОЛЕЗНОСТЬ ОПЫТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОРОТРАСТА, УМБРАТОРА И ТОРИОДОЛА ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОБЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕРАДИОАКТИВНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Для анализа проблем безопасности и эффективности использования нерадиоактивных наночастиц в радиационной терапии и диагностике большой интерес также представляет анализ неудачного опыта применения торотраста (Thorotrast) — рентгеноконтрастного

материала на основе коллоидной взвеси ThO_2 , а также подобных ему материалов умбратора (Umbrathor) и ториодола (Thoriadol) (см., например, [38–45]). Размеры частиц ThO_2 в торотрасте на момент его введения в организм составляли несколько нанометров [39, 40, 42]. По-видимому, начальные размеры частиц ThO_2 в умбраторе были приблизительно такими же — см. [38], где описаны технологии производства этих препаратов.

Подчеркнем, что в 30-х–50-х гг. XX в. торотраст использовался довольно широко. Так, например, согласно [44], количество пациентов, которым вводился торотраст, составляет по меньшей мере 2,5 млн и, возможно, достигает 10 млн. Насколько известно автору данной статьи, тяжелые осложнения, вызванные применением торотраста, обусловлены в основном радиоактивностью тория и сопутствующих ему радиоактивных элементов [39–45]. Возможно, что при этом имело место усиление действия как α -частиц и фотонов, испускаемых радиоактивными элементами, так и используемого в диагностических целях рентгеновского излучения вследствие ионизации тория и последующего испускания оже-электронов и фотонов.

Для анализа проблем безопасности использования нерадиоактивных наночастиц в радиационной терапии очень важен тот факт, что торотраст вводился людям в довольно больших количествах [41, 44, 45]. Например, согласно [44], для церебральной ангиографии обычно использовалось 20–50 мл торотраста. Предположим, что средняя масса пациента $m_{\text{ав}}$ составляла приблизительно 70 кг, а торотраст содержал 0,25 г ThO_2 на мл [38, 39, 41] (отметим, что в [41] высказано предположение о том, что некоторые производители выпускали торотраст с несколько меньшим содержанием тория). Данные параметры соответствуют тому, что отношение массы инжектированных наночастиц $m_{\text{нано}}$ к $m_{\text{ав}}$ находилось в диапазоне приблизительно от $7,1 \cdot 10^{-5}$ до $1,8 \cdot 10^{-4}$. Нижняя граница этого диапазона превышает приведенное выше отношение массы золота к массе опухоли в экспериментах Кима и соавторов. Приведенный диапазон отношения $m_{\text{нано}}/m_{\text{ав}}$ также позволяет предположить, что достижение в опухоли в человеческом теле ρ_{Au} , превышающих приведенные в табл. 2 $\rho_{\text{Au}1}$ и $\rho_{\text{Au}2}$ по меньшей мере в два раза, вполне возможно и относительно безопасно (см. также [30], где описано наблюдавшееся в экспериментах на мышах превышение концентрации золотых наночастиц в опухолях над их концентрацией в нормальных тканях).

Отметим, что хирургическое удаление облученных тканей (см., например, [23, 28]) является фактором, значительно снижающим риски, связанные с применением наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, представленные выше и в работах [1–6], позволяют предположить, что использование наночастиц из золота и других нерадиоактивных металлов приведет к существенному повышению эффективности нейтронной и нейтронно-фотонной терапии рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim J.-K. et al. Enhanced Proton Treatment in Mouse Tumors through Proton Irradiated Nanoradiator Effects on Metallic Nanoparticles // Phys. Med. Biol. 2012. V. 57. P. 8309–8323.
2. Porcel E. et al. Platinum Nanoparticles: A Promising Material for Future Cancer Therapy? // Nanotechnology. 2010. V. 21. P. 085103.

3. Polf J. C. *et al.* Enhanced Relative Biological Effectiveness of Proton Radiotherapy in Tumor Cells with Internalized Gold Nanoparticles // *Appl. Phys. Lett.* 2011. V. 98. P. 193702.
4. Le Sech C. *et al.* Comment on “Enhanced Relative Biological Effectiveness of Proton Radiotherapy in Tumor Cells with Internalized Gold Nanoparticles” (*Appl. Phys. Lett.* 2011. V. 98. P. 193702) // *Appl. Phys. Lett.* 2012. V. 100. P. 026101.
5. Wälzlein C. *et al.* Simulation of Dose Enhancement for Heavy Atom Nanoparticles Irradiated by Protons // *Phys. Med. Biol.* 2014. V. 59. P. 1441–1458.
6. Lin Y. *et al.* Comparing Gold Nano-Particle Enhanced Radiotherapy with Protons, Megavoltage Photons and Kilovoltage Photons: A Monte Carlo Simulation // *Phys. Med. Biol.* 2014. V. 59. P. 7675–7689.
7. Locher G. L. Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons // *Am. J. Roentgen. Radium Ther.* 1936. V. 36, No. 1. P. 1–13.
8. Broerse J. J. *et al.* Nuclear Data for Neutron Therapy: Status and Future Needs. IAEA-TECDOC-992. Vienna, 1997. 122 p.
9. Süderberg J. Fast Neutron Absorbed Dose Distribution Characteristics in the Energy Range 10–80 MeV. Report No. 87 of Institutionen för Radiologi, Universitetet i Linköping, LIU-Rad-R-087. Linköping, 1998. 15 p.
10. Wagner F. M., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Neutron Medical Treatment of Tumors — A Survey of Facilities // *J. Inst.* 2012. V. 7. P. C03041.
11. Довбня А. Н. *и др.* Нейтроны против рака // ЭЧАЯ. 2014. Т. 45. С. 1749–1786.
12. Jeynes J. C. G. *et al.* Investigation of Gold Nanoparticle Radiosensitization Mechanisms Using a Free Radical Scavenger and Protons of Different Energies // *Phys. Med. Biol.* 2014. V. 59. P. 6431–6443.
13. Vernimmen F., Shmatov M. L. Gold Nanoparticles in Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations // *J. Biomater. Nanobiotechnol.* 2015. V. 6. P. 204–212.
14. Shmatov M. L. An Expected Increase in the Efficiency of Antiproton Cancer Therapy with the Use of Gold Nanoparticles // *Phys. Med. Biol.* 2015. V. 60. P. N383–N390.
15. Britten R. A., Peters L. J., Murray D. Biological Factors Influencing the RBE of Neutrons: Implications for Their Past, Present and Future Use in Radiotherapy // *Rad. Res.* 2001. V. 156. P. 125–135.
16. Важенин А. В., Рыкованов Г. Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работы. М.: Изд-во РАМН, 2008. 144 с.
17. Мусабеева Л. И. *и др.* Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии — обзор результатов научных исследований // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2013. Т. 58, № 2. С. 53–61.
18. King N. S. P. *et al.* Neutron-Proton Scattering. I. Differential Cross Section at 63.1 MeV // *Phys. Rev. C.* 1980. V. 21. P. 1185–1189.
19. Fink G. *et al.* Backward Angle *np* Differential Cross Sections from 22 to 50 MeV // *Nucl. Phys. A.* 1990. V. 518. P. 561–571.
20. Doll P. *et al.* Status of Neutron-Proton Scattering in the Energy Range from 20 to 70 MeV // *Proc. of a Specialists’ Meeting on Neutron Cross Sections Standards for the Energy Region above 20 MeV*, Uppsala, Sweden, May 21–23, 1991. NEANDC-305“U”. P. 13–21. Paris: OECD, 1991.
21. Лобаилов В. М. Нейтрон // *Физ. энцикл.* / Гл. ред. А. М. Прохоров. Т. 3. С. 267–270. М.: Большая Рос. энцикл., 1992.
22. Berger M. J. *et al.* Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons and Helium Ions. <http://www.nist.gov/pml/data/star>. 2009.
23. Goodman G. B. *et al.* Pion Therapy at TRIUMF. Treatment Results for Astrocytoma Grades 3 and 4: A Pilot Study // *Radiother. Oncol.* 1990. V. 17. P. 21–28.

24. *Suit H.* The Gray Lecture 2001: Coming Technical Advances in Radiation Oncology // Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2002. V. 53. P. 798–809.
25. *Хорошков В. С.* Эволюция технологий лучевой терапии: от рентгена к адронам // ЯФ. 2006. Т. 69. С. 1760–1779.
26. *Abrosimov N. K. et al.* 1000 MeV Proton Therapy Facility at Petersburg Nuclear Physics Institute Synchrocyclotron // J. Phys. Conf. Ser. 2006. V. 41. P. 424–432.
27. *Бекуриц К., Вуртц К.* Нейтронная физика. М.: Атомиздат, 1968. 456 с.
28. *Великая В. В., Мусабаева Л. И., Старцева Ж. А.* Случай лучевых повреждений нормальных тканей после нейтронно-фотонной терапии рака молочной железы // Мед. радиол. и рад. безопасность. 2011. Т. 56, № 2. С. 67–69.
29. *Rose J. H. et al.* First Radiotherapy of Human Metastatic Brain Tumors Delivered by a Computerized Tomography Scanner (CTRx) // Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1999. V. 45. P. 1127–1132.
30. *Hainfeld J. F., Slatkin D. N., Smilowitz H. M.* The Use of Gold Nanoparticles to Enhance Radiotherapy in Mice // Phys. Med. Biol. 2004. V. 49. P. N309–N315.
31. *Kong T. et al.* Enhancement of Radiation Cytotoxicity in Breast-Cancer Cells by Localized Attachment of Gold Nanoparticles // Small. 2008. V. 4. P. 1537–1543.
32. *Chithrani D. B. et al.* Gold Nanoparticles as Radiation Sensitizers in Cancer Therapy // Rad. Res. 2010. V. 173. P. 719–729.
33. *McMahon S. J. et al.* Nanodosimetric Effects of Gold Nanoparticles in Megavoltage Radiation Therapy // Radiother. Oncol. 2011. V. 100. P. 412–416.
34. *Amato E., Italiano A., Pergolizzi S.* Gold Nanoparticles as a Sensitising Agent in External Beam Radiotherapy and Brachytherapy: A Feasibility Study through Monte Carlo Simulation // Intern. J. Nanotechnol. 2013. V. 10. P. 1045–1054.
35. *Лисин В. А.* Оценка предельно допустимой однократной дозы для некоторых тканей человека в интраоперационной лучевой терапии // Рад. биол. Радиоэкол. 2015. Т. 55, № 2. С. 155–159.
36. *Spiess H., Mays C. W.* Liver Diseases in Patients Injected with ^{224}Ra // Environ. Res. 1979. V. 18. P. 55–60.
37. *Spiess H.* Peteosthor — A Medical Disaster Due to Radium-224 // Radiat. Environ. Biophys. 2002. V. 41. P. 163–172.
38. *Wiedemann O.* Manufacture of Thorotrast // The Dosimetry and Toxicity of Thorotrast. A Meeting Organized by the International Atomic Energy Agency and World Health Organization, Vienna, Oct. 4–7, 1967. Techn. Report IAEA-106. Vienna, 1968. P. 1–4.
39. *Parr R. N.* The Radioactivity of Thorotrast and Its *In Vitro* Distribution between the Various Physical Phases // Ibid. P. 5–19.
40. *Grampa G.* Observation on Thorotrast in Rat Liver // Ibid. P. 29.
41. *Rowland R. E., Rundo J.* The Skeletal Dose from ^{224}Ra Following Intravascular Administration of Thorotrast // Proc. of the Third Intern. Meeting on the Toxicity of Thorotrast, Copenhagen, April 25–27, 1973 / Ed. by M. Faber. Risø Report No. 294. 1973. P. 95–103.
42. *Riedel W., Müller B., Kaul A.* Non-Radiation Effects of Thorotrast and Other Colloid Substances // Ibid. P. 281–293.
43. *Faber M.* The Effect of Thorotrast Enriched with Th^{230} // Ibid. P. 294–302.
44. *Abbat J. D.* History of the Use and Toxicity of Thorotrast // Environ. Res. 1979. V. 18. P. 6–12.
45. *Mori T. et al.* Statistical Analysis of Japanese Thorotrast-Administered Autopsy Cases // Ibid. P. 231–244.