

2. Titkova I.V., Beloshitsky P.F., Meshkov I.N. Magnet lattice of the synchrotron radiation source DELSY. — Ibid., p. 708—710.
3. The MAD Program, Version 8.19, CERN/SL/90-13(AP) Rev. 5.
4. Meshkov I.N., Syresin E.M., Yurkov M.V. Perspective of DELSY for the fourth generation SR facility. — In: Proc. of EPAC'2000, 25—30 June, 2000, Vienna, Austria, p. 660—662.
5. Tomimasu T., Saeki K., Miyauchi Y. The FELI FEL facilities — challenges at simultaneous FEL beam sharing systems and UV-range FELs. — Nucl. Instrum. Methods, A, 1996, v. 375, p. 626—631.
6. Derbenev Ya.S., Kondratenko A.M., Saldin E.L. On the possibility of using a free electron laser for polarization of electrons in storage rings. — Ibid, 1982, v. 193, p. 415—421.
7. A VUV Free Electron Laser at the TESLA Test Facility: Conceptual Design Report, DESY Print TESLA-FEL 95-03, Hamburg, DESY, 1995.
8. Rossbach J. A VUV Free electron laser at the TESLA test facility at DESY. — Nucl. Instrum. Methods, A, 1996, v. 375, p. 269—273.

Поступила в Редакцию 4.05.01

УДК 615.849

НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕПЛОВЫМИ НЕЙТРОНАМИ НА ИРТ МИФИ

*Зайцев К.Н., Портнов А.А., Савкин В.А. (МИФИ), Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф.,
Шейно И.Н. (ГНЦ РФ — Институт биофизики), Вайнсон А.А.,
Козловская Н.Г., Мещерикова В.В., Митин В.Н., Ярмоненко С.П.
(Онкологический научный центр РАМН)*

Нейтроннозахватная терапия является методом, способным повысить эффективность радиотерапии, — она избирательно поражает опухоль при сохранении клеток нормальной ткани. Сущность метода проста: в опухоль вводят препарат, содержащий бор, гадолиний или другие элементы, обладающие большим сечением захвата тепловых нейтронов. В результате захвата тепловых нейтронов в опухоли возникает вторичное излучение, которое и поражает опухолевые клетки. Поэтому этот метод интенсивно развивается.

Первые эксперименты по нейтроннозахватной терапии на белых крысах с переносимыми опухолями (саркома Енсена и С-45) на ИРТ МИФИ с использованием гадолинийсодержащего препарата магневист фирмы «Шеринг» (Германия) были проведены в 1993 г. [1]. Этот препарат, применяемый в качестве контрастного в ЯМР-диагностике опухолей мозга, способен накапливаться в тканях опухоли. Его вводили непосредственно в опухоль, концентрацию и время облучения подбирали таким образом, что в результате у 80% крыс наблюдали полную резорбцию опухоли (рис. 1, 2). Первые эксперименты проводили при низкой плотности потока тепловых нейтронов ($\sim 10^8 \text{ с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$) и на фоне мощного сопутствующего фотонного излучения пучка (1,2 сГр/с), которое является паразитным.

Основная цель настоящей работы — проведение комплексных предклинических исследований нейтроннозахватной терапии. При этом выбрано направление исследований, которое даст возможность лечить злокачественную меланому, так как пучок тепловых нейтронов эффективно обрабатывает опухоли, локализованные вблизи поверхности тела (уже на глубине ~ 2 см он уменьшается в 2 раза).

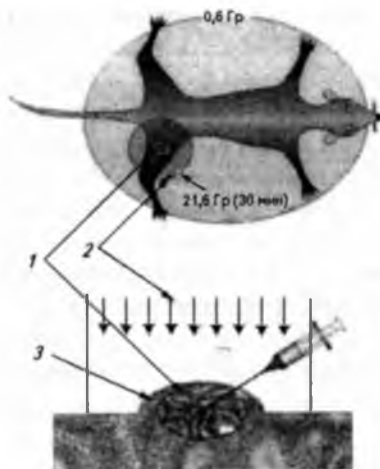
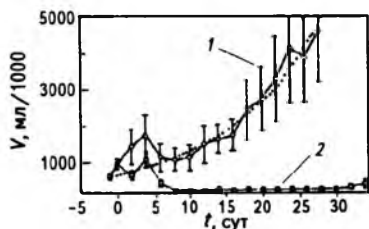


Рис. 1. Схема эксперимента нейтроннозахватной терапии опухолей крыс: 1 — опухоль; 2 — пучок тепловых нейтронов; 3 — кожа



Р и с. 2. Динамика роста опухоли после облучения без препарата (1) и с препаратом (2)

В экспериментах использовали L-BPA (L-борфенилаланин) (99% ^{10}B), который избирательно накапливается в клетках меланомы. В 1 мл меланомы содержится около 10^9 клеток, таким образом, на каждую клетку меланомы приходится около 20 «снарядов» в виде α -частиц и ядер ^7Li .

Надтепловые нейтроны позволяют более эффективно достигать глубокорасположенные ткани и в то же время снижат дозу на поверхностные ткани. Из элементов, составляющих человеческую ткань, водород и азот также захватывают тепловые нейтроны. Хотя интенсивность таких захватов мала по сравнению с бором, высокая концентрация приводит к неизбежному выделению энергии и вкладу дозы в ткань, облучаемую нейтронами.

Для разработки нейтронозахватной терапии необходим биомедицинский пучок с максимальной плотностью потока тепловых нейтронов и малым содержанием фоновых γ -квантов и быстрых нейтронов. Этим требованиям удовлетворяет касательный горизонтальный экспериментальный канал ГЭК-4 диаметром 150 мм. Особенность таких каналов заключается в том, что их ось не проходит через активную зону реактора, которая является источником быстрых нейтронов и γ -излучения. Поэтому последнее может попасть на выход из касательного канала только после рассеяния в отличие от радиального канала, на выходе которого присутствует как рассеянное, так и нерассеянное излучение. Естественно, что примесей быстрых нейтронов и γ -излучения на выходе из касательного канала меньше, чем в случае радиального канала. Количество же тепловых нейтронов должно оставаться неизменным, если светящиеся поверхности находятся в идентичных условиях, так как поток в отражателе изотропный.

Проведены расчеты и экспериментальные исследования по оптимизации внутриканальных устройств — рассеивателей, коллиматоров, фильтров, диафрагм и др. и их влиянию на формирование поля излучения на выходе канала в целях достижения оптимальных характеристик. Для увеличения интенсивности тепловых нейтронов, смягчения нейтронного спектра, уменьшения доли γ -квантов и быстрых нейтронов по отношению к плотности потока тепловых нейтронов в касательном канале напротив активной зоны установлен графитовый рассеиватель. Максимум нейтронного потока достигается в оптимальном положении графитового рассеивателя диаметром 150, длиной 400 мм, которое определяли экспериментально.

Для ослабления выходящего из канала потока фотонного излучения был выбран фильтр из поликристаллического висмута, размещенный в алюминиевом стакане. Поглощение тепловых нейтронов в висмуте невелико, в то время как для γ -излучения он является эффективным поглотителем. В оптимальном положении висмутовый фильтр уменьшает плотность потока тепловых нейтронов в 2 раза, γ -излучение — в 10 раз. Для уменьшения фона пучок тепловых нейтронов формировали коническими коллиматорами (рис. 3) и таким образом увеличили светящееся пятно и площадь внутренней поверхности коллиматоров, с которой собираются рассеянные нейтроны.

Нейтронный пучок выводится в бокс для облучения объектов исследования (мышей, крыс, собак и др.), который имеет форму параллелепипеда основанием

Очевидно, что при нейтронозахватной терапии в облучательном боксе степень поражения клеток опухоли $P \sim \rho_{^{10}\text{B}} \varphi t$, где $\rho_{^{10}\text{B}}$ — концентрация ^{10}B , 1 мкг/1 мл опухоли; φ — плотность потока тепловых нейтронов в пучке, $\text{с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$; t — продолжительность облучения опухоли, мин. При концентрации ^{10}B 20—30 мкг/мл за 90 мин облучения в каждом миллилитре объема опухоли в результате захвата нейтронов рождается $\sim 2 \cdot 10^{10}$ α -частиц и ядер отдачи ^7Li . В экспе-

550×1020 мм, высотой 1115 мм. Стационарные блоки биологической защиты выполнены из монолитного железобетона и расположены у стенки реактора. Они образуют нишу вокруг шибера, частично или полностью заполняемую транспортируемыми блоками, где уложен поочередно борированный полиэтилен и свинец. Блоки имеют замковую конфигурацию, позволяющую избежать прямых прострелов, и жестко прикреплены к тележке.

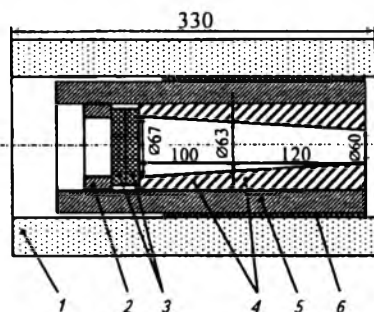
К настоящему времени на базе касательного канала ГЭК-4 ИРТ (рис. 4) создана облучательная база для экспериментов и предклинических исследований, защищенная патентом [2]. Пучок тепловых нейтронов характеризуется следующими параметрами: диаметр 30–150 мм, плотность потока тепловых нейтронов $7,3 \cdot 10^8 \text{ с}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$, мощность дозы фотонного излучения 0,04 сГр/с.

На специальной подвижной системе биологической защиты смонтирован стол для крепления объектов облучения. Стол по вертикали перемещается с помощью специального механизма. Внутренняя поверхность облучательного бокса покрыта борированным полиэтиленом со свинцом. Поверхность вокруг отверстия для выхода пучка дополнительно закрыта пластиной с литийсодержащим материалом, обогащенным ^6Li .

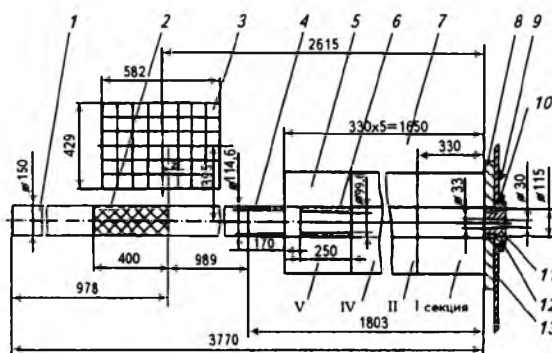
Облучаемый объект относительно пучка нейтронов юстируют с помощью оптического лазера. Для обеспечения жизнедеятельности животного и контроля за его состоянием при облучении через подвижные защитные блоки проведены коммуникации к капельнице и прибору контроля физиологических параметров. Для поддержания нормального притока воздуха и температуры в бокс с помощью газодувки нагнетается теплый воздух. Визуальное наблюдение за объектом облучения осуществляют с помощью миниатюрной видеокамеры, стойкой к радиационному воздействию, с выводом изображения на монитор. Для защиты тела животных использовали гибкий экран с ^6Li .

Фотонное излучение во время облучения измеряли с помощью детекторов ПСТ (стекло марки ИС-7) из комплекта ИКС, нейтронное — ПСТ-Л из стекла марки 540-1, обогащенного ^6Li , и золотых фольг. Геометрический центр пучка определяли и контролировали рентгеновскими пленками типа РМ-1. Быстрые нейтроны регистрировали активационными детекторами (^{32}S и ^{69}Cu).

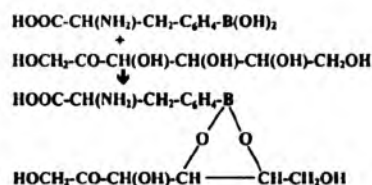
Разработан и реализован метод прямой биологической дозиметрии с помощью суспензионных культур опухолевых клеток, который показал практическую эффективность для верификации результатов в смешанных полях. Результаты биологической дозиметрии совпадают с оценкой, получаемой на основании физических методов дозиметрии и принятых для расчета данных об относительной биологической эффективности.



Р и с. 3. Коллиматор в первой секции шибера: 1 — шибер; 2 — алюминиевое кольцо; 3 — висмутовый фильтр размером 126×17 мм (2 шт.); 4 — свинцовая втулка; 5 — алюминиевая труба размером 150×5 мм; 6 — свинцовая прокладка размером 152,6×1,3 мм



Р и с. 4. Внутриканальные устройства: 1 — канал; 2 — графитовый рассеиватель; 3 — активная зона; 4, 6 — свинцовый коллиматор; 5 — корпус шибера; 7 — биологическая защита; 8 — стальная крышка шибера; 9 — оптический лазер; 10 — свинцовая вставка; 11 — свинцовая диафрагма; 12, 13 — дополнительная свинцовая защита



Р и с. 5. Схема синтеза комплекса L-BPA

с моносахаридом обеспечивает высокую растворимость препарата, что позволяет вводить его внутривенно. Гадолинийсодержащий препарат дипентаст, разработанный и запатентованный в 1998 г. [3], является аналогом магневиста:

Описание . . .

pH . . .

Подлинность . . .

Содержание диэтилтриамино-пентауксусной кислоты гадолиний-динатриевой соли GdNa_2dipa , мг/мл . . .

Содержание поливинилпирролидона, мг/мл . . .

Плотность при 20 °С, г/см³ . . .

Вязкость при 20 °С, сПз . . .

Стерильность, пирогенность . . .

Срок годности и условия хранения . . .

Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость
7,4—7,5

В УФ-спектре имеются три полосы поглощения с максимумом при 273,7, 274,7 и 276,4 нм

290±10

10±1

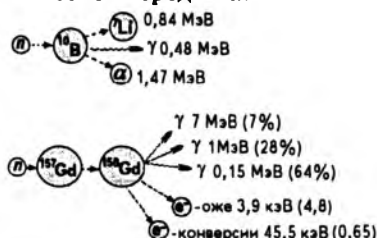
1,16—1,17

2,23

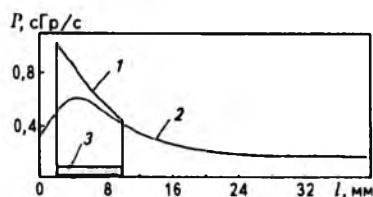
Стерильно, апиогенно

1 год, в темном месте при температуре от 15 до 25 °С

Гадолиний в дипентасте присутствует в природной смеси изотопов. В настоящее время комиссия по диагностическим средствам Фармакологического комитета МЗ РФ, рассмотрев представленные документы, приняла решение о разрешении клинических испытаний этого препарата в качестве магнитно-резонансного контрастного диагностического средства.



Р и с. 6. Ядерные реакции, используемые в нейтронозахватной терапии



Р и с. 7. Распределение поглощенной дозы фотонов и электронов вдоль оси пучка в фантоме с моделью опухоли, содержащей 5500 млн⁻¹ ¹⁵⁷Gd: 1 — мощность дозы вторичных электронов (конверсии и оже); 2 — мощность дозы фотонов; 3 — модель опухоли

При отработке нейтронозахватной терапии опухолей использовали два препарата: борсодержащий — ¹⁰B-бор-L-фенилаланин в виде боратного эфира с D-фруктозой (L-BPA) и гадолинийсодержащий — дипентаст. На рис. 5 приведена схема синтеза комплекса L-BPA. Содержание ¹⁰B составляет 99%. Лекарственная форма ¹⁰B-бор-L-фенилаланина — боратный эфир

Оба препарата при их использовании в нейтронозахватной терапии создают в опухоли вторичное излучение разной природы. На рис. 6 приведены соответствующие схемы ядерных реакций. Очевидно, что вторичное излучение реакции на ¹⁰B локализуется лишь в месте его расположения. Пробег продуктов распада составляет 5—8 мкм. В реакции на ¹⁵⁷Gd возникает высокоэнергетическое фотонное и электронное излучение (конверсионные и оже-электроны). Электроны имеют пробег 1—50 мкм и локализуются в месте расположения гадолиния. Ранее считалось, что в случае использования гадолиния основное поражение клеток опухоли обусловлено вторичным фотонным излучением. Однако исследования показали, что при локализации гадолиния в опухоли поглощенная доза за счет электронов сравнима с дозой от фотонного излучения и даже может ее превосходить (рис. 7). Это заключение имеет большое значение и открывает новые перспективы в использовании гадолинийсодержащих препаратов.

Механизмы, лежащие в основе поражения опухолевых клеток, при использовании обоих препаратов различны. Ферментные системы, ответственные за

синтез пигмента меланина в клетках меланомы, не способны различить молекулы L-фенилаланина и ^{10}B -бор-L-фенилаланина. В результате атомы ^{10}B оказываются внутри опухолевых клеток. Эта идея была впервые высказана и реализована в исследованиях [4]. При использовании дипентаста гадолиний не входит в клетки опухоли и локализуется лишь в межклеточном пространстве.

Эффективность препаратов *in vitro* определяли на культурах и суспензиях клеток саркомы С-45, Енсена, Уокера, асцитной карциномы Эрлиха и меланомы В-16 [5]. Пластиковые пробирки с суспензиями клеток облучали пучком тепловых нейтронов в присутствии или отсутствии препаратов с разной концентрацией и затем перевивали крысам, в случае с меланомой В-16 — мышам, после чего оценивали рост перевитых опухолей в сравнении с контролем. В случае культуры клеток критерием такой оценки служила их выживаемость после облучения с препаратом или без него. Для определения относительной биологической эффективности нейтронного пучка в опухоли с препаратом или без него сравнивали поглощенную дозу с использованием стандартного рентгеновского излучения аппарата РУМ-17 и фотонной установки Стебель-3А (табл. 1). Концентрация гадолиния 5500 млн^{-1} , ^{10}B — 30 млн^{-1} . Время облучения 40 мин.

Т а б л и ц а 1. Оценка эффективности нейтронозахватной терапии дипентастом и L-BPA с перевиваемой суспензией клеток саркомы С-45 крыс

Номер опыта	Воздействие		Число животных	Рост опухолей		Эффективность, %
	Препарат	Облучение		Отсутствие	Наличие	
Контроль 1	Нет	Нет	9	1	8	11
1	Дипентаст	Нет	3	0	3	0
2	L-BPA	Нет	3	0	3	0
3	Дипентаст + L-BPA	Нет	3	0	3	0
Контроль 2	Нет	Да	9	4	5	44
4	Дипентаст	Да	6	6	0	100
5	L-BPA	Да	6	6	0	100
6	Дипентаст + L-BPA	Да	6	6	0	100

В результате исследований *in vitro* и *in vivo* удалось установить, что оптимальная концентрация борсодержащего препарата L-BPA составляет $\sim 30 \text{ мкг } ^{10}\text{B}$ (30 млн^{-1}) на 1 г опухоли, для гадолинийсодержащего препарата $\sim 6000 \text{ мкг}$ (6000 млн^{-1}) на 1 г опухоли. Оптимальная продолжительность облучения опухоли колеблется от 1 до 2 ч в зависимости от радиорезистентности опухоли. Относительная биологическая эффективность нейтронного пучка в присутствии препаратов в опухоли в оптимальной концентрации оказалась равной ~ 2 .

На культуре клеток меланомы В-16 тщательно исследовано совместное действие рассматриваемых препаратов. Из представленных в табл. 2 данных можно сделать выводы о наличии синергизма этих препаратов при совместном использовании. Например, добавка $5 \text{ мкг } ^{10}\text{B}$ угнетает выживаемость клеток (по отношению к действию только нейтронов) в 1,25 раза, 3360 мкг гадолиния угнетают выживаемость клеток в 1,42 раза. Если бы действие препаратов было независимо, то при их совместном использовании в указанной концентрации следовало бы ожидать угнетения выживаемости клеток в 1,78 раза. Однако в эксперименте при совместном применении препаратов в такой концентрации при облучении наблюдается угнетение выживаемости клеток в 6,4 раза. Синергизм возрастает с повышением концентрации препаратов. Природа синергизма пока не выяснена.

Т а б л и ц а 2. Совместное действие дипентаста и L-BPA на культуру клеток меланомы В-16 в пучке тепловых нейтронов ИРТ при продолжительности 10 мин

Номер опыта	Концентрации препаратов, мкг/мл		Выживаемость клеток, %
	^{10}B	Gd	
Контроль (без облучения)	0	0	100
1	0	0	59,5
2	0	840	46,5
3	0	3360	41,9
4	2	0	54,2
5	5	0	47,6
6	20	0	44,5
7	2	840	33,7
8	5	840	27,1
9	20	840	23,9
10	2	3360	24,7
11	5	3360	9,3
12	20	3360	8,4

С февраля 2000 г. начались предклинические испытания нейтронозахватной терапии на собаках со спонтанной меланомой, при этом решались следующие задачи:

отработка методики облучения собак нейтронным пучком для последующей предклинической апробации метода на крупных животных в качестве обязательного этапа перед использованием для лечения онкологических больных;

оценка эффективности воздействия нейтронного пучка на нормальные ткани при облучении собак с меланомой (и без нее) в плане противоопухолевого и побочного эффектов.

К настоящему времени эксперименты проведены на семи собаках. Все собаки проходили полное клиническое обследование, анализировали состояние периферической крови. Непосредственно перед облучением им проводили премедикацию, которая состояла из введения подкожно атропина и сульфокамфокаина, внутримышечно — преднизолона, калипсола и ромитара. Анестезия включала внутривенное введение калипсола (кетамина), ромитара и реланиума. Для вводного наркоза использовали реланиум, что способствовало наступлению глубокого сна. На поверхности тела обездвиженной собаки размещали датчики для регистрации дозы фотонного и нейтронного излучения. При этом использовали также биологический дозиметр в виде суспензии клеток меланомы В-16 в пластиковых пробирках диаметром 3 мм.

На протяжении всего времени облучения дистанционно путем дробного внутривенного введения анестетика поддерживали определенную глубину наркоза, а также исходный уровень микроциркуляции за счет электролитных растворов. Животных наблюдали во время всего сеанса нейтронного облучения с помощью миниатюрной видеокамеры, контролировали состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем, регистрировали частоту дыхания, артериальное давление, частоту сердечных сокращений. После облучения животное выводили из наркоза и транспортировали в клинику, где проводили инфузную терапию для уменьшения последствий длительной анестезии. Эффект облучения оценивали визуально, регистрируя изменение состояния кожных покровов и подкожной клетчатки, для определения воздействия облучения на кроветворение анализировали элементы периферической крови через 3, 7 и 14 сут, а также через 1, 3 и 6 мес после облучения.

Первых двух собак облучали без опухоли и без препарата, одну из них облучали 1 ч, вторую 2,5 ч. На основе этих экспериментов сделаны следующие выводы:

предложенный метод анестезии животного позволяет проводить сеанс нейтронозахватной терапии длительностью более 2,5 ч;

четкое пятно эритемы свидетельствует о том, что в течение сеанса облучения животное остается неподвижным, т.е. подобранная система фиксации на фоне анестезии дает возможность облучать опухоль, находящуюся вблизи критических тканей;

сеанс облучения до 2,5 ч не вызвал значимых изменений формулы крови;

в зоне прямого действия пучка зарегистрирована язва, которая заживает через 2 мес с образованием рубца.

Собакам со спонтанной меланомой за 2 ч до сеанса облучения внутривенно вводили L-BPA из расчета 200 мг на 1 кг массы животного. Продолжительность облучения изменяли от 1,5 до 2 ч в зависимости от размера опухоли и локализации (табл. 3). Наблюдение за животными продолжается. Рецидивов опухоли не замечено.

Т а б л и ц а 3. Регрессия опухоли спонтанной меланомы после нейтронозахватной терапии собак

Локализация опухоли, размер	Наличие метастазов и их локализация	Выживание
Ротовая полость, 3×3×4 см	Лимфоузел, 3×3×1 см	Погибла через 40 сут от сопутствующих заболеваний
Верхняя губа снаружи, 3×3×4 см	Нет	Живет более 4 мес
Внутренняя сторона верхней губы, 3×2×1 см	Нет	Живет более 3 мес
Внутренняя сторона верхней губы, 3×3×2 см	Лимфоузел*, 3×2×1 см	Живет более 3 мес
Передняя лапа, два узла: 1-й 2×3×1 см, 2-й 2×2×1 см	Лимфоузел*, 3×1×1 см	Живет более 2 мес

*Удален хирургически до начала сеанса нейтронозахватной терапии.

Облучательный бокс на канале ГЭК-4 не может быть использован для клинических испытаний нейтронозахватной терапии, так как его размеры не позволяют разместить в нем человека. Поэтому для клинических испытаний планируется реконструировать тепловую колонну канала ГЭК-1 и помещение, прилегающее к этому каналу. Расчетные исследования показали возможность такой реконструкции и получения характеристик пучка нейтронов, не уступающих характеристикам пучка канала ГЭК-4.

Результаты исследований были доложены и опубликованы на международном семинаре в Кейптауне (1995 г.), 8-м Международном симпозиуме по нейтронозахватной терапии рака в Калифорнии (1998 г.), 29-м съезде Европейского общества радиационной биологии на Капри (1998 г.), а также на ежегодных научных сессиях МИФИ (1998—2001 гг.) [6—15]. Основные положения по развитию нейтронозахватной терапии включены в федеральную программу «Создание прогрессивных методов лечения больных злокачественными новообразованиями с использованием нейтронной и нейтронозахватной терапии на базе реакторов и ускорителей».

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда технологического развития Министерства науки и технологий РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Khokhlov V.F., Yashkin P.N. Neutron capture therapy with gadopentate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats. — Academic Radiology (США), 1995, v. 2, p. 392.
- Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф., Зайцев К.Н., Портнов А.А. Способ нейтрон-захватной терапии злокачественных опухолей и устройство для его осуществления. Патент РФ 2141860 от 27.11.1999.
- Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф., Гольяпин Ю.В. и др. Магнитно-резонансная контрастная композиция. Патент РФ 2150961 от 20.06.2000.

4. Mishima Y. Melanoma and nonmelanoma neutron capture therapy using gene therapy: overview. — In: *Advances in neutron capture therapy*. V. I. Medicine and Physics. B. Larsson, J. Crawford, R. Weinreich ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1997, p. 10.
5. Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф., Короткевич А.О., Малютин Т.С. Способ оценки эффективности нейтрон-захватных препаратов онкологического назначения в эксперименте. Патент РФ 2144669 от 20.01.2000.
6. Khokhlov V.F., Yashkin P.N., Silin D.I., Lawaczek R. Neutron capture therapy with Gd-DTPA in tumor-bearing rats. — In: *Cancer Neutron Capture Therapy*. Y. Mishima ed. New York: Plenum Press, 1996, p. 865.
7. Khokhlov V.F., Gozenbuk V.L., Yashkin P.N. e.a. Neutron capture therapy with Gd-complexes at the Moscow Research Thermal Reactor. — In: *Advances in neutron capture therapy*. V. II. Chemistry and Biology. B. Larsson, J. Crawford, R. Weinreich ed. Amsterdam: Elsevier Science, p. 447.
8. Khokhlov V.F., Korotkevich A.O., Malyutina T.S. e.a. Biological evaluation of boron- and gadolinium-containing agents for NCT. — In: *Intern. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer*. 13—18 Sept. 1998, La Jolla, California, USA, Report E-94.
9. Khokhlov V.F., Bregadze V.I., Koulakov V.N. e.a. Development of boron- and gadolinium-containing compounds for NCT. — *Ibid.*, Report P-5.
10. Khokhlov V.F., Shaks A.I., Gozenbuk V.L. e.a. Dose distribution in gadolinium containing phantoms subsequent to irradiation with thermal neutrons. — *Ibid.*, Report U-17.
11. Khokhlov V.F., Koulakov V.N., Zaitsev K.N. e.a. Russian project for NCT of malignant tumours in humans. — *Ibid.*, Report Y-6.
12. Khokhlov V.F., Zaitsev K.N., Koulakov V.N. e.a. Gadolinium in thermal neutron-capture therapy of transplanted tumors. — In: *European Radiation Research'98. The 29th Meeting of the European Society for Radiation Biology and the 9th Meeting of the Italian Society for Radiation Research*. Capri, 3—7 October 1998, p. 108.
13. Хохлов В.Ф., Короткевич А.О., Малютин Т.С. и др. Биологическая оценка бор- и гадолинийсодержащих препаратов для нейтрон-захватной терапии. — В сб.: *Применение нейтронов в онкологии*. Томск, НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, 1998, с. 16.
14. Кулаков В.Н., Гольяпин Ю.В., Коршунов В.Б. и др. Свойства нового препарата для ЯМР-томографии на основе гадопентата. Тезисы 1-го съезда Межрег. общ. ядер. мед. «Проблемы ядерной медицины», Дубна, 9—12 июня 1997, с. 89.
15. Хохлов В.Ф., Зайцев К.Н., Квасов В.И. и др. Разработка радиационной технологии лечения злокачественных опухолей на основе нейтрон-захватной терапии. — *Инженерная физика*, 2000, № 1, с. 52.

Поступила в Редакцию 23.04.01

Р е ф е р а т ы с т а т е й

УДК 621.039.56

Аркадов Г.В., Павелко В.И., Титов С.И. Нейтронно-шумовая вибродиагностика. — *Атомная энергия*, 2001, т. 91, вып. 4, с. 247—251.

Представлен метод оценки траектории движения шахты активной зоны реакторной установки ВВЭР-440 по шумам ионизационных камер. Продемонстрировано, что статистика особых точек траектории дает возможность контролировать износ шпоночных соединений шахта активной зоны—корпус реактора. Рис. 9, список лит. 2 назв.

УДК 621.039.534

Годизов А.Г., Лукьянов А.А., Шаньгин Н.Н. Математическое моделирование объемной конденсации пара в коде КУПОЛ-М. — *Атомная энергия*, 2001, т. 91, вып. 4, с. 252—255.

При протекании аварий с потерей теплоносителя на АЭС с ВВЭР в помещениях защитной оболочки имеет место объемная конденсация пара, которая определяет не только распределенные в объеме источники тепла и влаги, участвует в формировании полей давления и температуры, но и влияет на перенос продуктов деления. Модель объемной конденсации, реализованная в коде КУПОЛ-М в сосредоточенных параметрах, включает дифференциальные уравнения для счетной концентрации капель, среднего радиуса капли при фиксированном виде спек-

тра по размеру и уравнение переноса плотности капельной составляющей. Сопоставление расчетных и экспериментальных характеристик среды при наддуве большого свободного объема паром показывает, что такая модель достаточна для моделирования динамики интегральных параметров среды при авариях с потерей теплоносителя. Рис. 3, список лит. 7 назв.

УДК 621.315.592:621.039.512

Суворов А.Л., Графутин В.И., Залужный А.Г., Козодаев М.А., Прокопьев Е.П., Шарков Б.Ю., Тимошенков С.П., Чаплыгин Ю.А., Реутов В.Ф. Срачивание пластин кремния посредством химической сборки поверхности молекулярным наплавлением и газовым скалыванием. — *Атомная энергия*, 2001, т. 91, вып. 4, с. 255—263.

В целях изготовления структур кремний на изоляторе для получения поверхности пластин кремния с заданным химическим составом, ее активирования и модифицирования предлагается использовать химическую и термическую обработку поверхности во влажных условиях (включая и химическую сборку поверхности методом молекулярного наплавления), а также метод газового скалывания. Рис. 4, список лит. 13 назв.

Продолжение см. на с. 319