

КЛОНОГЕННЫЙ АНАЛИЗ КУЛЬТУР КЛЕТОК ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

[В. В. Каныгин^{1,2}](#), [В. А. Бывальцев^{3,4,5}](#), [С. Ю. Роцин¹](#), [Е. В. Макеева¹](#), [А. И. Яруллина³](#)

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“»
(г. Новосибирск)

³ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Иркутск)

⁴НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО „РЖД“»
(г. Иркутск)

⁵ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН
(г. Иркутск)

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — перспективная методика лечения злокачественных опухолей. По сути, БНЗТ — это один из методов бинарной радиотерапии, направленный на избирательное уничтожение клеток опухоли, представляющий большой клинический интерес в нейроонкологии, сфокусированный на терапии глиом, а в частности глиобластом. Методика БНЗТ складывается из предварительного накопления стабильного изотопа В10 в клетках опухолей с последующим облучением эпителивыми нейтронами, сфокусированными в пучок. Идея развивалась в течение нескольких десятилетий, некоторые страны начали клинические исследования и сообщают о положительных результатах. Однако в связи с опасностью радиоактивного заражения реакторы, генерирующие нейтронный пучок, прекратили свою работу. В Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН создан тандем-ускоритель нейтронов с вакуумной изоляцией. В настоящее время проходят преклинические исследования, цель которых доказать, что достигнутые характеристики пучка нейтронов, генерируемые на таком тандем-ускорителе, являются оптимальными для проведения БНЗТ.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, пучок нейтронов, тандем-ускоритель, глиобластомы, клоногенный анализ, фракция выживания.

Каныгин Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО „РЖД“», доцент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 328-19-19, e-mail: kanigin@mail.ru

Бывальцев Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО „РЖД“», профессор, заведующий курсом нейрохирургии кафедры госпитальной нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, рабочий телефон: 8 (3952) 63-88-00, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Роцин Станислав Юрьевич — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: rochshin-stas@mail.ru

Макеева Екатерина Викторовна — студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: medcadr93@mail.ru

Ярулина Анна Исмагиловна — аспирант ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», e-mail: yarullinaai@yahoo.com

Актуальность исследования. Сравнительные эпидемиологические исследования последних десятилетий показывают значительный рост заболеваемости опухолями ЦНС. В частности в США по результатам исследований В. Р. McKinley и соавт. (2000) с 1976 по 1995 год заболеваемость глиобластомами в штате Нью-Йорк у мужчин возросла на 33 %, у женщин — на 65 %, а заболеваемость анапластическими астроцитомами с 1984 по 1995 год у мужчин — на 150 %, у женщин — на 160 % [20-22]. По данным Н. Christensen и соавт. (2003), в Дании показатель заболеваемости глиомами мозга в 1993-1997 гг. по сравнению с периодом 1943-1947 гг. увеличился в 1,7 раза. В исследованиях М. Н. Werner и соавт. (1999) заболеваемость злокачественными глиомами в возрастной группе старше 65 лет увеличилась с 14,8 до 18,3 на 100 тыс. населения (в возрасте 65-69 лет — на 15 %, 70-74 года — на 16 %, 75-79 лет — на 30 %, 80-84 года — 36 %, у лиц старше 85 лет — на 254 %) [23, 24, 29]. В России ежегодно первичные опухоли головного мозга выявляют в среднем у 30 тыс. человек [1, 25].

Прогноз заболевания определяется в первую очередь гистологической принадлежностью новообразования и может быть диаметрально противоположным. Для наиболее злокачественных форм — глиобластом — 5-летняя выживаемость составляет менее 5 %. Такие низкие показатели эффективности лечения побуждают врачей и ученых продолжать исследования в поисках оптимальной комбинации различных методов терапии и хирургии [26-28].

В качестве перспективного метода рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), представляющая собой один из методов бинарной радиотерапии, направленный на избирательное уничтожение клеток опухоли путем предварительного накопления в них стабильного изотопа В10 и последующего облучения нейтронами.

В Японии проведен ряд клинических испытаний БНЗТ, продемонстрировавших её применимость для лечения ряда злокачественных опухолей и поднявших планку 5-летней выживаемости при глиобластоме до 58 %. Но в Японии в качестве источника нейтронов применяют ядерные реакторы, которые являются опасными в отношении радиоактивного заражения окружающей среды в случае аварии и, кроме того, порождают проблему переработки использованного ядерного топлива [13-17]. Таким образом, направление дальнейшего развития БНЗТ — создание источника, который отличался бы

компактностью, безопасностью и оптимальным качеством терапевтического нейтронного пучка. Физики Института ядерной физики им. Г.И. Будкера создали тандем-ускоритель с вакуумной изоляцией, который приближается к данным требованиям и на данный момент проходит этап преклинических исследований [2, 4, 5, 9].

Цель исследования: доказать, что достигнутые характеристики пучка нейтронов, генерируемых на тандем-ускорителе с вакуумной изоляцией, являются оптимальными для проведения БНЗТ.

Материалы и методы. Биологическая часть исследования проведена на базе Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН. В исследование включены 4 клеточные линии: T98 G — эпителиоподобная клеточная линия глиобластомы человека, U251 MG — глиальная культура глиобластомы человека, СНО-К1 — эпителиоподобная культура яичника китайского хомячка, V-79 — фибробластоподобная культура легкого китайского хомячка, которые содержались в соответствующих обогащенных средах в стандартных условиях. Клетки предоставлены ИНЦ РАН, г. Санкт-Петербург. Клеточные культуры содержались в специальных обогащенных средах в термостате при температуре 37 °С с дотацией 5 % CO₂.

Каждую клеточную культуру поделили на группы по времени экспозиции под нейтронным пучком: 0-я группа — контроль, 1-я группа — экспозиция 50 млн нейтронов, 2-я группа — двойная экспозиция, 3-я группа — тройная экспозиция. Группы 1-3 были инкубированы с раствором борфенилаланина (БФА) в течение 24 ч с последующим отмыванием и помещением образцов в пробирки типа эппендорф со средой без БФА для дальнейшего облучения. Контрольные образцы не были подвергнуты облучению и экспозиции с БФА. Данный эксперимент был проведен 3 раза.

Физическая часть выполнена в лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН. Облучение нейтронами, генерируемыми на тандем-ускорителе с вакуумной изоляцией (VITA), проводилось с использованием фантома, который имитирует структуры головы. В него помещали клетки на период времени, соответствующий экспозиции для данной группы клеток [6, 8, 12, 18, 19]. Мониторинг качества пучка проводился по трем параметрам: сила тока, количество нейтронов и активация металлов. Сила тока во всех временных промежутках составила 70 мА/мин. Количество нейтронов за первый временной промежуток было 50,4 млн, за второй — 50 млн, за третий — 48 млн. Дельта активации золота за первый промежуток времени составила 3207, за второй промежуток времени — 3661, за третий — 3597. Дельта активации вольфрама за первый промежуток времени составила 277, за второй промежуток времени — 285, за третий — 262. Дельта активации индия за первый промежуток времени составила 103, за второй промежуток времени — 109, за третий — 118. В первом перерыве между облучением извлекалось по клеточному образцу 1-й группы, во втором перерыве — 2-й группы. Таким образом 3-я группа получила максимальную поглощенную дозу.

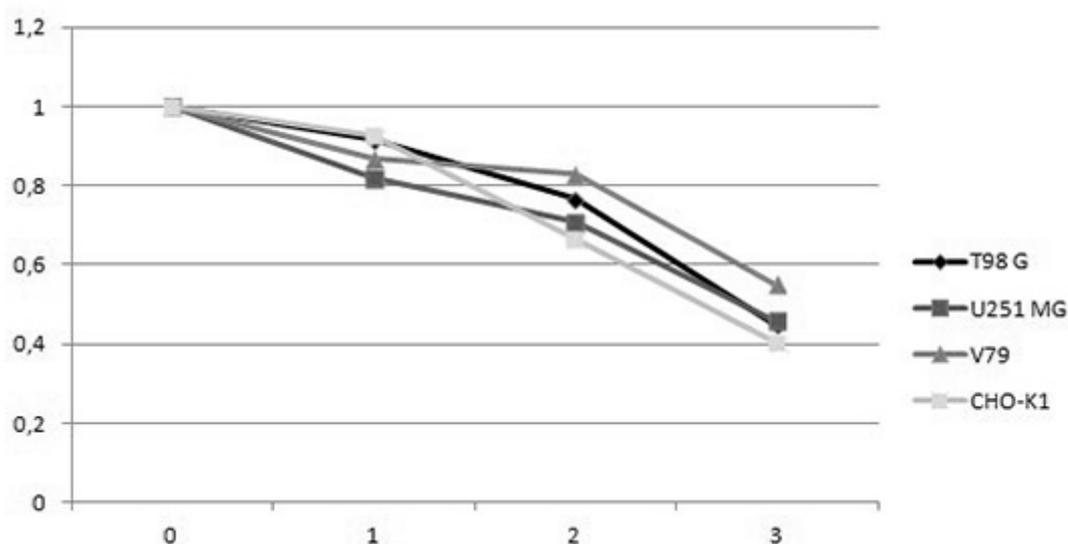
По окончании работы ускорителя проведена дозиметрия: радиация под мишенью составила 5 и 500 мкЗв/ч сбоку от мишени. За пределами бокса с установкой эффективная доза была равна нулю, что говорит о безопасности персонала во время процедуры облучения.

После облучения проведен тест на клоногенность в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН. Клоногенный анализ, или тест на колониеобразование, представляет собой оценку выживаемости клеток *in vitro*, основанный на способности одной клетки давать начало клеточной колонии. Установлено, что колония состоит как минимум

из 50-ти клеток. Данный тест по существу проверяет способность каждой клетки в популяции подвергаться «неограниченному» делению. Оценка клоногенности является методом выбора при определении репродуктивной гибели клеток после лучевой терапии, но может применяться для определения эффективности других цитотоксических агентов [3, 7, 10, 11]. Лишь часть клеток после воздействия сохраняет способность воспроизводить колонии.

Все клеточные образцы были пересажены в культуральные чашки и помещены в термостат до формирования колоний. Срок формирования колоний зависит от линии клеток и составляет в среднем от одной до двух недель. Далее образцы были подвергнуты фиксации и окрашиванию. Подсчет колоний осуществлялся при помощи программы BioZero.

Результаты и их обсуждение. В сравнении с эффективностью посева контроля, фракция выживания 1-й группы составила 68–92 %, 2-й — 83–45 % и 3-й — 55–32 %. Эти данные формируют экспоненциальную кривую. С увеличением времени экспозиции нейтронного пучка снижается количество образуемых колоний, что свидетельствует о гибели части облученных клеток или нарушении их способности к репродукции (см. рис.).



Клоногенность 4-х клеточных линий в зависимости от полученной дозы радиации (по горизонтали — группы клеточных линий: 0-я группа — контроль, 1-я группа — экспозиция 50 млн нейтронов, 2-я группа — двойная экспозиция, 3-я группа — тройная экспозиция; T98 G — эпителиоподобная клеточная линия глиобластомы человека; U251 MG — глиальная культура глиобластомы человека; CHO-K1 — эпителиоподобная культура яичника китайского хомячка; V-79 — фибробластоподобная культура легкого китайского хомячка; по вертикали — клоногенность, PE = эффективность посева согласно дозам экспозиции)

Выводы. Таким образом, количество генерируемых ускорителем нейтронов является достаточным для осуществления БНЗТ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

Список литературы

1. Лечение опухолей головного мозга методом бор-нейтронозахватной терапии : трудности и современные решения / А. И. Яруллина [и др.] // Тихоокеанский мед.

- журн. — 2015. — № 4. — С. 6-11.
2. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов : автореф. дис. ... д-ра физ.-мат. наук / С. Ю. Таскаев. — Новосибирск : ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН, 2014. — 28 с.
 3. Бекман И. Н. Радиационная и ядерная медицина : физические и химические аспекты : учеб. пособие / И. Н. Бекман. — МО, Щелково : Издатель П.Ю. Мархотин, 2012. — 400 с.
 4. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов : дис. ... д-ра физ.-мат. наук / С. Ю. Таскаев. — Новосибирск : ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН, 2014. — 295 с.
 5. Макаров А. Н. Измерение спектра эпитепловых нейтронов ускорительного источника времяпролётным методом : дис. ... канд. физ.-мат. наук / А. Н. Макаров. — Новосибирск : ИЯФ им Г.И. Будкера СО РАН, 2015. — 109 с.
 6. Регистрация тока, сопутствующего ионному пучку в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией / Д. А. Касатов [и др.] // Письма в ЖТФ. — 2015. — Т. 41, вып. 3. — С. 74-80.
 7. Излучение при поглощении 2 МэВ протонов в различных материалах / Д. А. Касатов [и др.] // Ядерная физика. — 2015. — Т. 78, № 11. — С. 963-969.
 8. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов / С. Ю. Таскаев // Физика элементарных частиц и атомного ядра (ЭЧАЯ). — 2015. — Т. 46, вып. 6. — С. 63.
 9. Сорокин И. Н. Высоковольтная прочность ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией : автореф. дис. ... канд. технич. наук / И. Н. Сорокин. — Новосибирск : ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН, 2014. — 18 с.
 10. Григорьев Ю. Г. Радиобиология мобильной связи : современные аспекты фундаментальных и прикладных исследований / Ю. Г. Григорьев, А. П. Бирюков // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2014. — № 1. — С. 6-16.
 11. Влияние эпитепловых нейтронов на жизнеспособность опухолевых клеток глиобластомы in vitro / Л. А. Мостович [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2011. — Т. 151, № 2. — С. 229-235.
 12. Калибровка обдирочной мишени ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией / В. И. Алейник [и др.] // Научный вестник Новосибирского государственного технического университета. — 2013. — № 1 (50). — С. 83-92.
 13. Tanaka H. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) / H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki // Appl. Radiat. Isot. — 2011. — Vol. 69, Iss. 12. — P. 1642-1645.
 14. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer / R. F. Barth [et al.] // Rad. Oncology. — 2012. — Vol. 7. — P. 146.
 15. Effect of time period after boric acid injection on ^{10}B absorption in different regions of adult male rat's brain / N. B. Khojasteh [et al.] // Appl. Radiat. Isot. — 2012. — Vol. 70. — P. 1010-1013.
 16. Wittig A. Glioblastoma, brain metastases and soft tissue sarcoma of extremities : Candidate tumors for BNCT / A. Wittig, R. L. Moss, W. Sauerwein // Appl. Radiat. Isot. — 2014. — Vol. 88. — P. 46-49.
 17. Pretreatment with buthionine sulfoximine enhanced uptake and retention of BSH in brain tumor / F. Yoshida [et al.] // Appl. Radiat. Isot. — 2014. — Vol. 88. — P. 86-88.
 18. Оптимизация транспортировки пучка отрицательных ионов водорода в ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией / В. И. Алейник [и др.] // Доклады Академии наук высшей школы Российской Федерации. — 2013. — Т. 20, вып. 1. — С. 47-55.
 19. Калибровка обдирочной мишени ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией / В. И.

- Алейник [и др.] // Научный вестник Новосибирского государственного технического университета. — 2013. — Т. 50, вып. 1. — С. 83-92.
20. Development of High Boron Content Liposomes and Their Promising Antitumor Effect for Neutron Capture Therapy of Cancers / H. Koganei [et al.] // *Bioconjugate Chem.* — 2013. — Vol. 24. — P. 124-132.
 21. Development of an accelerator-driven compact neutron source for BNCT in Nagoya University / K. Tsuchida [et al.] // *Book of abstracts of the 16 Intern. Congress on Neutron Capture Therapy, June 14-19, 2014.* — Helsinki, Finland, 2014. — P. 206-207.
 22. Riley K. The design, construction and performance of a variable collimator for epithermal neutron capture therapy beams / K. Riley, P. Binns, O. Harling // *Phys. Med. Biol.* — 2004. — Vol. 49. — P. 2015-2028.
 23. Kumada H. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy / H. Kumada, H. Kurihara, M. Yoshioka // *Appl. Radiat. Isot.* — 2015. — Vol. 106. — P. 78-83.
 24. Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation / D. Kasatov [et al.] // *JINST* — 2014. — Vol. 9. — P. 12016.
 25. Нейтронозахватная терапия опухолей на ядерном реакторе / А. М. Арнопольская [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* — 2009. — Приложение № 2. — С. 15-16.
 26. Оптимизация комплексной лучевой диагностики опухолей основных локализаций / С. А. Величко [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* — 2009. — Приложение № 2. — С. 39.
 27. Булдаков М. А. Влияние низкоинтенсивного импульсного ультразвука на опухолевые клетки / М. А. Булдаков // *Сиб. онкол. журн.* — 2009. — Приложение № 2. — С. 32.
 28. Купленников Э. Л. Пучки нейтронов для терапии : обзор по ист. отеч. и заруб. печати за 1936-2010 гг. / Э. Л. Купленников, А. Н. Довбня, Ю. Н. Телегин. — Харьков : ННЦ ХФТИ, 2011. — С. 31.
 29. Yamamoto T. Boron neutron capture therapy for brain tumors / T. Yamamoto, K. Tsuboi, K. Nakai // *Cancer Research* — 2013. — Vol. 2. — P. 12-15.

CLONOGENIC ANALYSIS OF CELL CULTURES AFTER INFLUENCES OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

[V. V. Kanygin^{1,2}](#), [V. A. Byvaltsev^{3,4,5}](#), [S. Y. Roshchin¹](#), [E. V. Makeeva¹](#), [A. I. Yarullina³](#)

¹FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

²NHE «Road clinic hospital of Novosibirsk railway station PLC „The Russian Railways (RZhD)“»
(Novosibirsk)

³SBEI HPE «Irkutsk State Medical University of Ministry of Health» (Irkutsk)

⁴NHE «Road clinic hospital of Irkutsk-Passazhirskiy railway station PLC „The Russian Railways
(RZhD)“» (Irkutsk)

⁵FSBE «Scientific center of reconstructive and plastic surgery» SB RAMS (Irkutsk)

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a perspective technique of treatment of malignant tumors. In fact, BNCT is one of methods of binary radiotherapy, referred on selective destruction of cells of a tumor, being of the great clinical interest in neuro-oncology and focused on gliomas therapy, in particular glioblasts. The BNCT technique consists of preliminary accumulation of stable B10 isotope in cells of tumors with the subsequent radiation by the epithermal neutrons focused in fascicle. The idea developed within several decades, some countries began clinical trials and report about positive results. However the reactors generating neutron fascicle has stopped the work seeing the danger of radioactive infection. At Institute of nuclear physics n.a. G. I. Budker of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science the tandem accelerator of neutrons with vacuum isolation is created. Now preclinical researches are performed which purpose is to prove that the reached characteristics of fascicle of neutrons generated on it tandem accelerator are optimum for BNCT.

Keywords: boron neutron capture therapy, fascicle of neutrons, tandem accelerator, glioblastoma, clonogenic analysis, fraction of survival.

About authors:

Kanygin Vladimir Vladimirovich — candidate of medical science, neurosurgeon of unit of neurosurgery at NHE «Road clinic hospital of Novosibirsk railway station PLC „The Russian Railways (RZhD)“», assistant professor of neurosurgery chair at FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 328-19-19, e-mail: kanigin@mail.ru

Byvaltsev Vadim Anatolyevich — doctor of medical science, neurosurgeon, head neurosurgery department at NHE «Road clinic hospital of Irkutsk-Passazhirskiy railway station PLC „The Russian Railways (RZhD)“», professor, head of neurosurgery course at hospital neurosurgery chair at SBEI HPE «Irkutsk State Medical University of Ministry of Health», leading researcher at FSBE «Scientific center of reconstructive and plastic surgery» SB RAMS, office phone: 8 (3952) 63-88-00, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Roshchin Stanislav Yuryevich — student at FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: rochshin-stas@mail.ru

Makeeva Ekaterina Viktorovna — student at FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: medcadr93@mail.ru

Yarullina Anna Ismagilovna — post-graduate student at FSBEI HE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: yarullinaai@yahoo.com

List of the Literature:

1. Treatment of tumors of brain by method of boron neutron capture therapy : difficulties and modern decisions / A. I. Yarullina [et al.] // Pacific medical journal. — 2015. — N 4. — P. 6-11.
2. Taskayev S. Y. Accelerating source epithermal neutrons : theses. ... Dr. of physical and math. science / S. Y. Taskayev. — Novosibirsk : INP n.a. G. I. Budker of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, 2014. — 28 p.
3. Beckman I. N. Radiative and nuclear medicine : physical and chemical aspects : guidance / I. N. Beckman. — MO, Shcholkovo : Publisher P. Y. Markhotin, 2012. — 400 p.
4. Taskayev S. Y. Accelerating source epithermal neutrons : theses. ... doctor of physical and math. science / S. Y. Taskayev. — Novosibirsk : INP n.a. G. I. Budker of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, 2014. — 295 p.
5. Makarov A. N. Measurement of range epithermal neutrons of accelerating source by time-of-flight method : theses. ... cand. of physical and math. science / A. N. Makarov. — Novosibirsk : INP n.a. G. I. Budker of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, 2015. — 109 p.
6. Registration of the current accompanying ionic fascicle in the accelerator tandem with vacuum isolation / D. A. Kasatov [et al.] // Letters in JTP. — 2015. — Vol. 41, Issue 3. — P. 74-80.
7. Radiation at absorption of 2 MeV of protons in various materials / D. A. Kasatov [et al.] // Nuclear physics. — 2015. — Vol. 78, N 11. — P. 963-969.
8. Taskayev S. Y. Accelerating source epithermal neutrons / S. Y. Taskayev // Physics of elementary particles and atomic nucleus (EPAN). — 2015. — Vol. 46, Issue 6. — P. 63.
9. Sorokin I. N. High-voltage durability of the accelerator tandem with vacuum isolation : theses. ... cand. of tech. science / N. Sorokin. — Novosibirsk : INP n.a. G. I. Budker of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, 2014. — 18 p.
10. Grigoriev Y. G. Bioradiology of mobile communication: modern aspects of basic and applied researches / Y. G. Grigoriev, A. P. Biryukov // Medicobiological problems of vital activity. — 2014. — N 1. — P. 6-16.
11. Influence the epithermal neutrons on viability of tumor cells of glioblastoma of in vitro / L. A. Mostovich [et al.] // Bulletin exper. biology and medicine. — 2011. — Vol. 151, N 2. — P. 229-235.
12. Calibration of peeling target of the accelerator tandem with vacuum isolation / V. I. Aleynik [et al.] // Scientific bulletin of Novosibirsk state technical university. — 2013. — N 1 (50). — P. 83-92.
13. Tanaka H. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) / H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki // Appl. Radiat. Isot. — 2011. — Vol. 69, Iss. 12. — P. 1642-1645.
14. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer / R. F. Barth [et al.] // Rad. Oncology. — 2012. — Vol. 7. — P. 146.

15. Effect of time period after boric acid injection on ^{10}B absorption in different regions of adult male rat's brain / N. B. Khojasteh [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* — 2012. — Vol. 70. — P. 1010-1013.
16. Wittig A. Glioblastoma, brain metastases and soft tissue sarcoma of extremities : Candidate tumors for BNCT / A. Wittig, R. L. Moss, W. Sauerwein // *Appl. Radiat. Isot.* — 2014. — Vol. 88. — P. 46-49.
17. Pretreatment with buthionine sulfoximine enhanced uptake and retention of BSH in brain tumor / F. Yoshida [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* — 2014. — Vol. 88. — P. 86-88.
18. Optimization of transportation of a fascicle of negative ions of Hydrogenium in the accelerator tandem with vacuum isolation / V. I. Aleynik [et al.] // *Reports of Academy of Sciences of the higher school of the Russian Federation.* — 2013. — Vol. 20, Issue 1. — P. 47-55.
19. Calibration of peeling target of the accelerator tandem with vacuum isolation / V. I. Aleynik [et al.] // *Scientific bulletin of Novosibirsk state technical university.* — 2013. — Vol. 50, Issue 1. — P. 83-92.
20. Development of High Boron Content Liposomes and Their Promising Antitumor Effect for Neutron Capture Therapy of Cancers / H. Koganei [et al.] // *Bioconjugate Chem.* — 2013. — Vol. 24. — P. 124-132.
21. Development of an accelerator-driven compact neutron source for BNCT in Nagoya University / K. Tsuchida [et al.] // *Book of abstracts of the 16 Intern. Congress on Neutron Capture Therapy, June 14-19, 2014.* — Helsinki, Finland, 2014. — P. 206-207.
22. Riley K. The design, construction and performance of a variable collimator for epithermal neutron capture therapy beams / K. Riley, P. Binns, O. Harling // *Phys. Med. Biol.* — 2004. — Vol. 49. — P. 2015-2028.
23. Kumada H. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy / H. Kumada, H. Kurihara, M. Yoshioka // *Appl. Radiat. Isot.* — 2015. — Vol. 106. — P. 78-83.
24. Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation / D. Kasatov [et al.] // *JINST* — 2014. — Vol. 9. — P. 12016.
25. Neutron capture therapy of tumors on nuclear reactor / A. M. Arnopolskaya [et al.] // *Sib. oncological. journal.* — 2009. — Appendix N 2. — P. 15-16.
26. Optimization of complex radiodiagnosis of tumors of the main localizations / S. A. Velichko [et al.] // *Sib. oncol. journal.* — 2009. — Appendix N 2. — P. 39.
27. Buldakov M. A. Influence of low-intensive pulsed ultrasound on tumor cells / M. A. Buldakov // *Sib. oncol. journal.* — 2009. — Appendix N 2. — P. 32.
28. Kuplennikov E. L. Fascicles of neutrons for therapeutic needs : the review on history of national and foreign press for 1936-2010 / E. L. Kuplennikov, A. N. Dovbnya, Y. N. Telegin. — Kharkov : NSC KhPTI, 2011. — P. 31.
29. Yamamoto T. Boron neutron capture therapy for brain tumors / T. Yamamoto, K. Tsuboi, K. Nakai // *Cancer Research* — 2013. — Vol. 2. — P. 12-15.