

УДК 616-006.04-085.849:549.221/.5:666.263.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

Возможность применения микрочастиц оксида тантала в фосфатном стекле для лучевой терапии злокачественных новообразований

О.С. Плотникова^{1,2}, В.И. Апанасевич^{1,2}, М.А. Медков³, А.А. Полежаев¹, В.И. Невожай¹, О.А. Аргишев²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия; ³ Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель: создание препарата для локальной радиомодификации опухолей. **Материал и методы.** Исследовали уровень вторичного излучения на поверхности порошка фосфатного стекла с включением оксида тантала при обработке тормозным излучением 6 МэВ. Использовались медицинский линейный ускоритель TrueBeam (Varian, США), полупроводниковый диодный детектор PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., США) с системой перемещения в вертикальной плоскости и системой видеофиксации положения. **Результаты.** На поверхности объекта наличие фосфатного стекла, содержащего 20% Ta₂O₅, давало 63,7% прибавки к вторичному излучению, что составляет около двух третей от его общего уровня. **Заключение.** Продемонстрирована возможность создания препарата на основе фосфатного стекла, содержащего оксид тантала, для локальной радиомодификации злокачественных новообразований.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, радиомодификация, лучевая терапия

Поступила в редакцию 29.06.2020 г. Принята к печати 05.10.2020 г.

Для цитирования: Плотникова О.С., Апанасевич В.И., Медков М.А., Полежаев А.А., Невожай В.И., Аргишев О.А.

Возможность применения микрочастиц оксида тантала в фосфатном стекле для лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;4:85–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

Для корреспонденции: Плотникова Ольга Сергеевна – врач ПКОД, аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

The possibility of using tantalum oxide microparticles in phosphate glass for radiation therapy of malignant neoplasms

O.S. Plotnikova^{1,2}, V.I. Apanasevich^{1,2}, M.A. Medkov³, A.A. Polezhaev¹, V.I. Nevozhai¹, O.A. Argishev²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorskiy Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

³ Institute of Chemistry, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Objective: The creation of the medicine for a local radiomodification of tumors. **Methods:** The level of the secondary radiation on the surface of the phosphate glass powder with the inclusion of tantalum oxide processed by 6 MeV deceleration emission was studied. Medical linear accelerator TrueBeam (Varian, USA), and Semiconductor diode detector PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., USA) having the system of moving in vertical plane and the system of position video recording were used. **Results:** The presence of the phosphate glass (containing 20% Ta₂O₅) on the surface gave a 63.7% increase to the secondary radiation. It's around two thirds of the overall level. **Conclusion:** An opportunity to create a medicine on the basis of phosphate glass, containing tantalum oxide, for local radiomodification of malignant tumors.

Keywords: malignant tumor, radiomodification, radiation therapy

Received: 29 June 2020; Accepted: 5 October 2020

For citation: Plotnikova OS, Apanasevich VI, Medkov MA, Polezhaev AA, Nevozhai VI, Argishev OA. The possibility of using tantalum oxide microparticles in phosphate glass for radiation therapy of malignant neoplasms. *Pacific Medical Journal.* 2020;4:85–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-85-87

Corresponding author: Olga S. Plotnikova, MD, radiologist of the Primorsky Regional Oncological Center; graduate student, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russian Federation); ORCID 0000-0002-1648-2556; e-mail: radiolog2906@gmail.com

Злокачественные новообразования – одна из главных проблем здравоохранения: ежегодно в мире они впервые обнаруживаются примерно у 10 млн человек. В России в 2018 г. злокачественные новообразования были впервые диагностированы у 617 617 человек [1]. Сегодня в онкологии чаще всего применяются хирургические методы лечения, однако 60 % пациентов необходима и лучевая терапия, направленная в том числе на профилактику рецидивов опухоли

и метастазирования. Эффективность лучевой терапии ограничена, с одной стороны, радиочувствительностью тканей, окружающих опухоль, с другой – радиорезистентностью самого новообразования. Проблема преодоления радиорезистентности опухоли (радиомодификация) считается ключевым звеном в локальном контроле за опухолевым ростом [2].

На данный момент для радиомодификации применяются химиотерапевтические препараты, такие

как цисплатин и 5-фторурацил. Однако производные платины, хотя и оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов, часто инициируют эзофагиты, нейтропению и анемию [3]. К перспективным направлениям в области разработки радиомодификаторов относится создание препаратов на основе микро- и наночастиц тяжелых металлов, которые могут взаимодействовать с фотонами гамма-излучения [4]. Наночастицы на основе оксида тантала (Ta_2O_5) в этом плане представляют особый интерес, так как тантал, будучи тяжелым химическим элементом, обладает низкой токсичностью и биоинертностью, с одной стороны, и потенциально высокой рентгенологической плотностью – с другой. Этот металл отличается исключительной стойкостью к агрессивным средам, что крайне важно для применения в медицине [5].

Основной целью настоящего исследования стало создание препарата для локальной радиомодификации опухолей, который позволит эффективно преодолевать их радиорезистентность и улучшить результаты лечения онкологических больных.

Наша исследовательская группа выполняла работу по нескольким направлениям. Изначально были синтезированы наночастицы оксида тантала и проведена серия экспериментов, подтвердивших их рентгенконтрастность. Также экспериментально было подтверждено торможение роста перевиваемой опухоли. Скорость выведения наночастиц оксида тантала из тканей *in vivo* зависела от их размеров: следы контраста исчезали в течение суток [6]. Проблему слишком быстрого выведения из тканей было решено преодолеть с помощью нанесения оксида тантала на наночастицы фосфатного стекла. Это позволяет создать конгломерат радиомодификатора в тканях и проводить лучевую терапию, в том числе адъювантно, при сохранении его основных свойств – рентгенконтрастности и способности к генерации вторичного ионизирующего излучения.

Материал и методы

Для оценки возможности генерации вторичного излучения использовались образцы, синтезированные в Институте химии ДВО РАН на базе гибридных микрочастиц, состоящих из оксидов тантала и фосфатного стекла. Материалом для исследования послужили образцы фосфатного стекла (навески по 3 г): 1) фосфатное стекло, 2) фосфатное стекло, содержащее 20 % Ta_2O_5 , 3) фосфатное стекло, содержащее 40 % Ta_2O_5 . Как биологический аналог внутренней среды организма использовалась дистиллированная вода.

Для генерации первичного высокоэнергетического излучения образцы обрабатывались на медицинском линейном ускорителе TrueBeam (Varian, США), генерирующим излучение с энергией фотонов 6 МэВ. Уровень вторичного излучения измерялся с помощью полупроводникового диодного детектора PDI 2.0 (Sun Nuclear Corp., США) с системой перемещения дозиметра

Таблица

Генерация вторичного излучения образцами на базе гибридных микрочастиц

Уровень измерения, мм	Нормированные показатели, %			
	ФС*	ФС*+ 20% Ta_2O_5	ФС*+ 40% Ta_2O_5	H ₂ O
0	515,4	569,5	701,0	399,3
1	333,6	355,7	396,6	289,7
2	301,5	309,2	320,6	270,2
5	256,1	257,4	254,4	229,2
7	225,6	225,2	221,3	204,2
10	184,9	183,4	179,8	172,6
20	100,0	100,0	100,0	100,0

* Фосфатное стекло

в вертикальной плоскости и системой видеофиксации его положения. Уровень вторичного излучения регистрировался непосредственно на поверхности образца и на расстоянии 1, 2, 5, 7, 10 и 20 мм от нее. В каждой точке выполнялись три измерения, на основе которых вычислялось среднее значение. Все измерения были нормированы по отношению к значениям на расстоянии 20 мм от поверхности облучаемого объекта, соответствующим фоновому излучению, принятому за 100 % (табл.).

Результаты исследования

Генерация вторичного излучения на поверхности воды на 299,3 % превысила фоновый уровень, на поверхности фосфатного стекла – на 415,5 %, на поверхности фосфатного стекла, содержащего 20 и 40 % тантала – на 469,5 и 601,0 %, соответственно (табл.). То есть наличие фосфатного стекла, содержащего 20 % Ta_2O_5 в объекте, давало прибавку в 63,7 % к вторичному излучению по сравнению с уровнем его генерации дистиллированной водой.

Обсуждение полученных данных

На основе полученного опыта были сформулированы требования, которым должен отвечать создаваемый препарат: обладать рентгенконтрастностью в диапазоне работы компьютерного томографа, содержать соединения тяжелых элементов для усиления вторичного излучения, обладать минимальной локальной и системной токсичностью, оставаться в месте введения (зоне облучения) на весь период лучевой терапии (2–3 месяца).

Идея использования стекла как инертной оболочки для доставки препаратов к опухоли активно применяется в экспериментальной и клинической медицине. Существуют литературные данные о способе доставки лекарственных веществ, таких как иттрий-90, доксорубин и т.д., с помощью стеклянных микросфер.

Радиоэмболизация стеклянными микросферами с включением иттрия-90 считается перспективным способом лечения рака желчных путей: Н. Bourien et al. [7] было показано, что в группе из 64 пациентов с этой опухолью безпрогрессивная и общая выживаемость составили 7,6 и 16,4 месяца, соответственно. По данным многоцентрового исследования с участием 531 пациента, при эмболизации печеночных метастазов колоректального рака стеклянными сферами с иттрием-90 медиана общей выживаемости составила 10,6 месяца (95 % доверительный интервал: 8,8–12,4 месяца) против 4,8 месяца при стандартной терапии [8]. Специалистами университета Суджоу для доставки к опухолям костей доxorубина успешно применялись мезопористые стеклянные микросферы, содержащие самарий (Sm) [9].

В настоящем исследовании установлено, что генерация вторичного излучения на фосфатном стекле, содержащем 20 и 40 % оксида тантала дает существенную прибавку к генерации вторичного излучения, которая составляет от 69 до 100,1 % на поверхности исследуемого объекта и около 34 % на расстоянии 5 мм от поверхности образцов по сравнению с дистиллированной водой.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВИА, МАМ, ОСП

Сбор и обработка материала – ОСП, ВИА, МАМ

Статистическая обработка – ОСП, ВИА, ОАА, ВИН, ААП

Написание текста – ОСП

Редактирование – ВИА, МАМ, ВИН, ААП

Литература / References

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, eds. *The status of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2019 (In Russ).]

2. Лукьяненко К.С., Апанасевич В.И., Лагурева А.В., Плотникова О.С., Панкратов И.В., Рудюк В.П. и др. Возможность генерации вторичного ионизирующего излучения на наночастицах оксида тантала при лучевой терапии злокачественных новообразований. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;4:38–9. [Lukyanenko KS, Apanasevich VI, Lagureva AV, Plotnikova OS, Pankratov IV, Rudyuk VP, et al. The possibility of generating secondary ionizing radiation on tantalum oxide nanoparticles during radiation therapy of malignant neoplasms. *Pacific Medical Journal*. 2016;4:38–9 (In Russ).]
3. *Основы клинической радиобиологии*. Под ред. М.С. Джойнера, О.Дж. ван дер Когеля.: М.: БИНОМ, 2014. [Jouner MS, van der Kogel OJ, eds. *The basics of clinical radiobiology*. Moscow: BINOM; 2014 (In Russ).]
4. *Клиническая дозиметрия. Физико-технические основы*. Под ред. Б.Я. Наркевич. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2019. [Narkevich BYa, ed. *Clinical dosimetry. Physicotechnical basis*. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 2019 (In Russ).]
5. Wieser ME, Holden N, Coplen TB, Böhlke JK, Berglund M, Brand WA, et al. Atomic weights of the elements 2011 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2013;85(5)1047–78.
6. Полковникова А.С., Лукьяненко К.С., Лагурева А.В., Плотникова О.С. Выведение радиомодификаторов на основе наночастиц тантала из тканей. *Материалы региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по естественным наукам*. Владивосток: 2016:561–2. [Polkovnikova AS, Lukyanenko KS, Lagureva AV, Plotnikova OS, Elimination of radio modifiers based on tantalum nanoparticles from tissues. *Materials of the regional scientific-practical conference of students, graduate students and young scientists in the natural sciences*. Vladivostok; 2016:561–2 (In Russ).]
7. Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: A large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:669–76.
8. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, et al. ⁹⁰Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: Safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):665–71.
9. Zhang Y, Wang X, Su Y, Chen D, Zhong W. A doxorubicin delivery system: Samarium/mesoporous bioactive glass/alginate composite microspheres. *Mater Sci Eng: C*. 2016; 67:205–13.