ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / RESEARCH ARTICLES

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ CD-1 НА ВВЕДЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ БОРФЕНИЛАЛАНИНА

[1,2]Каныгин В.В., [2,4]Колдышева Е.В., [2,3]Завьялов Е.Л., [2,3]Соловьева О.И., [3]Прохорова Е.С., [2]Каныгин Н.В., [4]Капустина В.И.

[1]Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера Сибирского отделения РАН, [2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, [3]Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, [4]Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: kanigin@mail.ru

Для цитирования:
Каныгин В.В., Колдышева Е.В., Завьялов Е.Л., Соловьева О.И., Прохорова Е.С., Каныгин Н.В., Капустина В.И. Морфологические реакции миокарда и печени мышей CD-1 на введение различных доз борфенилаланина. Морфологические ведомости. 2024; 32(1):845. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(1).845

Резюме. Перспектива применения бор-нейтронозахватной терапии обусловлена эффективностью метода в отношении радиорезистентных и других видов опухолей, плохо поддающихся традиционным методам лечения или при невозможности их применения. Повышение эффективности терапии требует увеличения дозы вещества, в связи с чем возникает вопрос о его влиянии на условно здоровые ткани. Цель исследования – изучить динамику морфологических изменений в миокарде и печени у мышей после однократной инъекции L-p-бор-фенилаланина в терапевтической и сублетальной дозах. Проведено светооптическое и поляризационно-микроскопическое исследование миокарда и печени мышей-самцов линии CD-1 (n=54) после введения борсодержащего вещества (в дозах 700 и 3000 мг/кг; однократно, внутрибрюшинно), применяемого в клинической бор-нейтронозахватной терапии. Оценка структурных изменений в миокарде и печени проводилась через 1, 3 и 7 суток после введения препарата. Установлено, что введение высоких доз вещества вызывало литические, а в более поздние сроки контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Гемодинамические нарушения в виде умеренного полнокровия наблюдались на протяжении всего срока исследования. В печени, независимо от дозы получаемого вещества с 3 суток наблюдались моноцеллюлярные некрозы, инфильтрированные мононуклеарами, что сохранялось до конца эксперимента. Перицентральные гепатоциты часто были в состоянии дистрофии. Независимо от дозы через 1 и 7 суток количество двуядерных гепатоцитов было выше на 14-16% по сравнению с контролем, тогда как на 3 сутки наблюдалось достоверное транзиторное снижение количества двуядерных гепатоцитов, как по сравнению с контролем, так с показателями в другие сроки эксперимент. Наиболее значимые различия наблюдались в группе животных с введением более низкой дозы. Полученные данные свидетельствуют о том, что использованные дозы L-p-бор-фенилаланина при однократном введении вызывают неспецифические структурные изменения миокарда и печени различной степени выраженности, характеризующиеся дозо- и время-зависимым эффектом и требуют изучения в более поздние периоды после введения.

Ключевые слова: ***миокард; печень; борфенилаланин; гистология; мыши CD-1***

Статья поступила в редакцию 24 ноября 2023
Статья принята к публикации 20 мая 2024

THE CD-1 MICE MYOCARDIUM AND LIVER MORPHOLOGICAL REACTIONS AT THE TREATMENT BY DIFFERENT DOSES OF BORON PHENYLALANINE

[1,2]Kanygin VV, [2,4]Koldysheva EV, [2,3]Zav'yalov EL, [2,3]Solov'yova OI, [3]Prokhorova ES, [2]Kanygin NV, [4]Kapustina VI

[1]Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, [2]Novosibirsk National Research State University, [3]Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, [4]Federal Research Center of the Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: kanigin@mail.ru

For the citation:
Kanygin VV, Koldysheva EV, Zav'yalov EL, Solov'yova OI, Prokhorova ES, Kanygin NV, Kapustina VI. The CD-1 mice myocardium and liver morphological reactions at the treatment by different doses of Boron phenylalanine. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(1):845. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(1).845

Summary. The potential of Boron-neutron capture therapy is driven by its effectiveness for radio-resistant and other types of tumors that are tough to treat with conventional treatments or if they are not available. In order to improve the effectiveness of therapy, the dose of the substance needs to increase, which raises the question of its effect on conventionally healthy tissues. The study is to evaluate the dynamic changes in myocardium and liver in mice caused by a single injection of L-p-boron-phenylalanine, whether it is a therapeutic or sub-lethal dose. The light-optical and polarization microscopic examination of the myocardium and liver of the male mice of the CD-1 (n=54) line was carried out after the injection of the Boron-containing substance (in doses of 700 and 3000 mg/kg; once intraperitoneal) used in clinical Boron-neutron treatment. Evaluation of structural changes in the myocardium and liver was done 1, 3, and 7 days after injection. Cardiomyocytes are susceptible to lytic and contracture damage caused by high doses of the substance. Moderate blood-fullness was observed throughout the study as evidence of hemodynamic impairments. Mononuclear cells infiltrating the liver for 3 days resulted in mono-cellular necrosis, which persisted until the end of the experiment regardless of the dose. Paracentral hepatocytes have been often dystrophic. Regardless of the dose after 1 or 7 days, the number of bi-nuclear hepatocytes was 14-16% higher than the number of control group animals, while for 3 days there was a reliable transient decrease in the number of bi-nuclear hepatocytes both compared to the control group animals and data in other periods of the experiment. The most significant differences were observed in the animal group with the injection of a lower dose. The obtained data show that the used doses of L-p-boron-phenylalanine with a single injection cause non-specific structural changes of the myocardium and liver of varying severity, characterized by dose and time-dependent effects and require study in later periods after substance injection.

Keywords: ***myocardium, liver, Boron phenylalanine, histology, mice CD-1***

Article received 24 November 2023
Article accepted 20 May 2024

Введение. Клинические исследования с применением борнейтронозахватной терапии (далее – БНЗТ) показывают высокую эффективность в лечении злокачественных, радиорезистентных видов опухолей, таких как глиобластома мозга, опухоли головы и шеи, метастазы меланомы и некоторых других форм, плохо поддающиеся лечению традиционными методами или при невозможности их применения по каким-либо иным причинам, как, например, при множественных метастазах печени [1].

Что касается соединений бора, используемых при проведении БНЗТ, то на сегодняшний день одним из веществ, рекомендованных для клинического применения, является борфенилаланин (далее - BPA) – селективный препарат, обогащенный ^{10}B, доставка которого в клетки, осуществляется за счет транспортной системы аминокислот [2-3], а его более активный захват клетками опухоли обусловлен большей интенсивностью биосинтетических процессов в этих клетках по сравнению с другими – условно здоровыми [4]. Это соединение стабильно и само по себе не обладает лечебными свойствами. Разрушение клеток, накопивших BPA, происходит вследствие энергии, выделенной от реакции захвата нейтрона атомом бора ^{10}B, что происходит при облучении потоком эпитепловых нейтронов [5-6].

Благодаря проводимым исследованиям удалось выяснить, что достаточная терапевтическая концентрация изотопа ^{10}B в клетках опухоли составляет 20-35 мкг/г, что приблизительно соответствует 109 атомам ^{10}B на клетку [6-7]. Также было показано, что эффективность применения борсодержащих агентов помимо низкой токсичности определяется разницей коэффициентов проникновения бора в опухоль и здоровые ткани, было установлено, что такое соотношение должно составлять не менее 3/1 [8-9]. Не менее существенным требованием к веществам, применяемым для проведения БНЗТ является сохранение ими необходимой концентрации в опухоли в течение всего сеанса облучения.

В литературе встречаются исследования этого вещества, проводившиеся на культуре клеток [9-10]. Проводились немногочисленные исследования токсичности с оценкой гистологических препаратов после введения BPA и БНЗТ in vivo на животных [11-14]. Более того, в мире несколько тысяч пациентов успешно прошли процедуру БНЗТ на базе специализированных или переоборудованных ядерных реакторов и ускорительных источников нейтронов [15].

Эти исследования были направлены на выявление оптимальной дозы, способа введения вещества и обеспечения оптимального соотношения его концентрации в опухоли и окружающих тканях для получения терапевтического эффекта БНЗТ и с учетом максимальной безопасности для организма. Исследования показали, что BPA селективно накапливается в меланоме [16-17], глиосаркоме [18-19], глиоме [20-21], глиобластоме [22-23] в достаточных концентрациях для проведения БНЗТ, а рекомендуемые терапевтические дозы для клинического применения BPA составили от 350 мг/кг до 750 мг/кг [15]. Следует отметить, что лишь в единичных работах встречается гистологическое описание картины различных органов, после перенесенной БНЗТ, а описаний после применения BPA в качестве моноагента не встречается совсем.

В свете всего вышесказанного и с учетом неуклонного роста лекарственно-индуцированных повреждений печени и миокарда, особенно после применения средств, используемых в онкологической практике, целесообразно продолжать изучение оказываемого ими на организм воздействия, как давно используемых в клинической практике веществ, так и новых, используемых в терапии опухолей [24-26]. В литературе мы не встретили исследований, связанных с изучением влияния на структуру органов и тканей BPA в качестве лекарственного моноагента. Неизвестно воздействие вещества на организм и при более высоких, чем терапевтические дозы, концентрациях, несмотря на то, что нередко решающим лимитирующим фактором к показанию или противопоказанию к применению отдельных

лекарственных препаратов или технологий является недостаточная изученность свойств применяемых агентов и реакция организма на повышение дозы или новые способы введения вещества. Для BPA имеется лишь небольшое количество опубликованных данных по его характеристикам. Преимущественно исследования связаны с оценкой токсичности при внутрибрюшинном или подкожном введении, вариативными параметрами pH, дробным введением препарата, при этом оценка проводилась по изменениям биохимических показателей, поведенческих реакций, масс-метрических и некоторых других параметров [24-25]. Все это обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить особенности реакции миокарда и печени мышей линии CD-1 в динамике после однократного внутрибрюшинного введения разных доз борфенилаланина.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использованы мыши-самцы линии CD-1 в возрасте 12 недель, массой 39-41 г (n=54), которых содержали в Центре генетических ресурсов лабораторных животных на базе ЦКП «SPF-виварий» Института цитологии и генетики СО РАН в клетках Tecniplast в контролируемых условиях. Животные были разделены на 3 группы. Группа 1 (n=27) получала 0,9% раствор NaCl, который вводили в том же объеме, что и борсодержащее вещество. Группы 2 (n=15) и 3 (n=12) получали борфенилаланин (BPA) в дозе 700 и 3000 мг/кг соответственно. Инъекции проводили однократно, внутрибрюшинно. Все манипуляции выполнялись с соблюдением принципов гуманного отношения к животным в соответствии с Директивами Европейского сообщества 86/609/EEC.

Из эксперимента животных выводили декапитацией через 1, 3 и 7 суток после введения BPA. Использовали BPA производства Interpharma Praha A.s., обогащенный изотопом ^{10}B (99,5%), который растворяли в дистиллированной воде с добавлением фруктозы (Sigma-Aldrich, США) по протоколу Sauerwein [26]. Поскольку использованное вещество имеет ограничения по объему растворения, для достижения необходимых доз были выбраны инъекции в объеме 80 мкл/г массы тела мыши.

После вскрытия и визуальной оценки состояния внутренних органов, проводили их взвешивание. Сердце помещали в холодовую камеру до полной остановки, извлекали печень. Образцы стенки левого желудочка миокарда и фрагменты печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (Biovitrum, Россия). Проводку осуществляли в аппарате STP-120 (Microm GmbH, Walldorf, Germany). Срезы толщиной 2-3 мкм получали на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Fisher Scientific, Runcorn, UK). После стандартной процедуры депарафинации срезы окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перльса. Светооптическое и поляризационно-микроскопическое исследование, также подсчет популяции одно- и двуядерных гепатоцитов в препаратах производили с использованием универсального микроскопа «Leica DM 4000B». Для получения фотоснимков препаратов применяли цифровую фотокамеру «Leica DFC 230» и компьютерную программу «Leica QWin3» (Leica Microsystem, Cambidge, UK).

При статистической обработке результатов определяли средние значения параметров, вычисляли дисперсию и стандартную ошибку среднего. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использовали непарный t-критерий Стьюдента. Отличия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Однократное введение BPA в дозе 700 мг/кг не приводило к гибели животных. Введение BPA в дозе 3000 мг/кг привело к гибели 3-х животных из 15 (20%) через 18, 36, и 65 часов после инъекции, соответственно. Масса тела животных в течение эксперимента достоверно не менялась, также не отмечалось достоверных изменений массы сердца и печени и их относительных масс (таблица 1). Светооптическое исследование печени выявило, что через 1 сутки после введения BPA во 2-й и 3-й группах отмечались схожие изменения. Общая архитектоника долек была сохранена.

Таблица 1

Общие органометрические показатели и число гепатоцитов с разным числом ядер у мышей CD-1 после введения ^{10}B - фенилаланина (M±m)

Показатель	1 группа (контроль)	2 группа			3 группа		
		Время после введения ^{10}борфенилаланина					
		1 сутки	3 суток	7 суток	1 сутки	3 суток	7 суток
Масса тела, г	41,3±0,96	40,3±1,2	41,5±0,8	41,7±1,4	42,2±2,8	35,7±2,8	39,6±0,9
Масса сердца, г	0,17±0,02	0,14±0,0	0,18±0,0	0,14±0,0	0,18±0,0	0,17±0,0	0,20±0,0
Относительная масса сердца, мг/г	4,19±0,43	3,45±1,3	4,29±0,5	3,30±0,5	4,14±0,6	4,58±0,7	5,07±0,1
Масса печени, г	2,08±0,08	1,90±0,0	1,98±0,1	2,08±0,1	2,08±0,1	1,73±0,1	2,14±0,1
Относительная масса печени, мг/г	50,2±1,24	47,2±1,2	47,4±2,1	49,8±1,4	49,2±1,2	48,7±1,7	54,6±1,1
Количество гепатоцитов с разным числом ядер в %							
Одноядерных	87,3	85,5	90,9	85,2	85,4	87,5	85,2
Двуядерных	12,7	14,5	9,1*	14,8	14,6	12,5	14,8
Примечание: * - p_m<0,05 по сравнению с контрольной группой							

В обеих группах печеноч-ные балки были сформированы полиморфными гепатоцитами с рав-номерно окрашенной цитоплазмой и 1-2 ядрами. Периваскулярно в области портальных трактов обнаруживалась умеренная мононуклеарная инфильтрация. Более высокая доза вещества вызывала формирование более плотных, практически фолликулярных структур из мононуклеаров, тогда как у животных с более низкой дозой BPA образовывались небольшие периваскулярные «муфты» из мононуклеаров (рисунки 1-а, 1-б). Гемодинамические изменения в обеих группах выражались в значительном расширении центральных и портальных вен, артерий портальных трактов и синусоидных капилляров, неравномерном полнокровии крупных сосудов, иногда наблюдался лимфостаз. При изучении численного соотношения 1 и 2-ядерных гепатоцитов в обеих группах выявлено увеличение пула двуядерных клеток (на 14%) по сравнению с контролем (таблица 1).

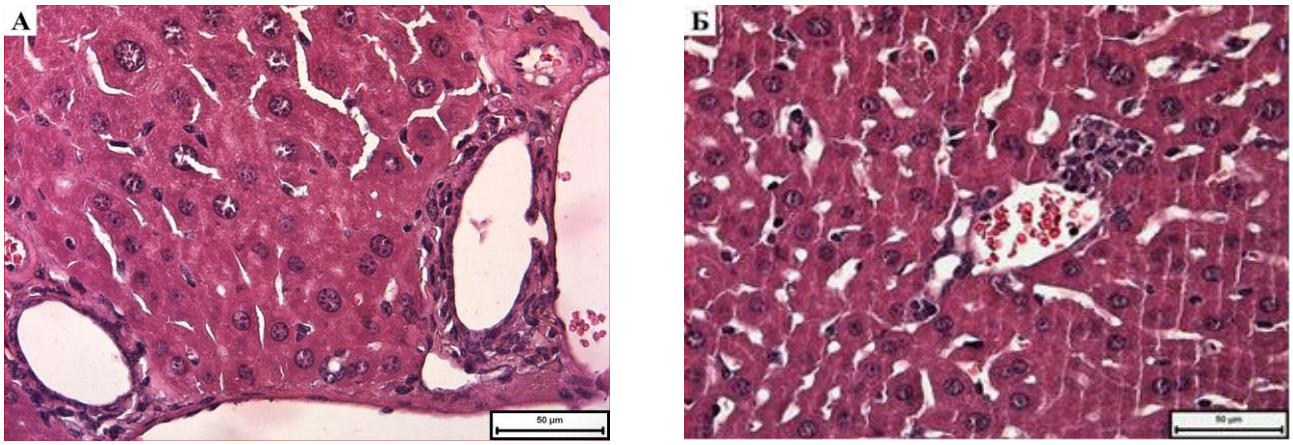

Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов печени мышей CD-1 через сутки после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг (А), и 3000 мг/кг (Б). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х400

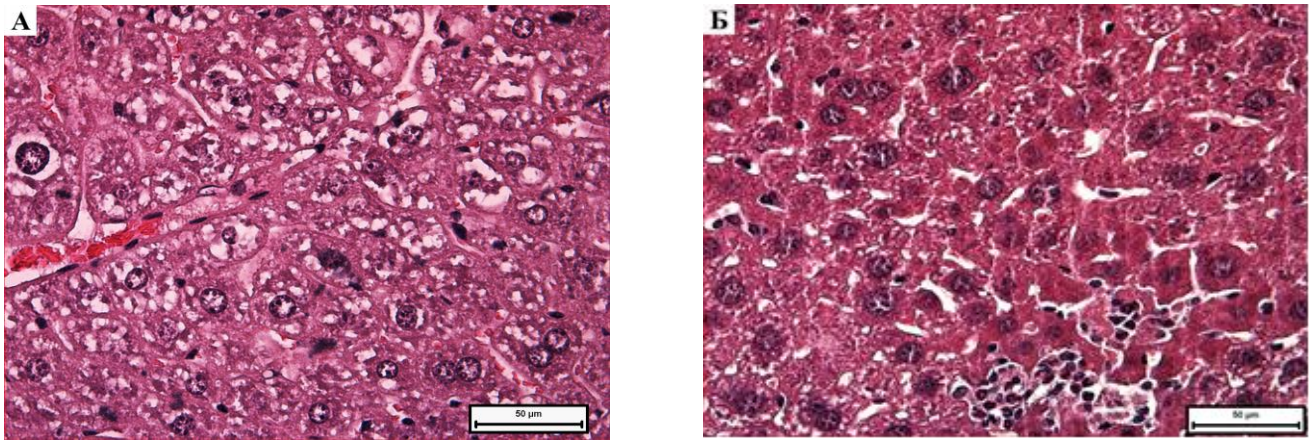

Рис. 2. Микрофото гистологических препаратов печени мышей CD-1 через трое суток после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг (А), и 3000 мг/кг (Б). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х400

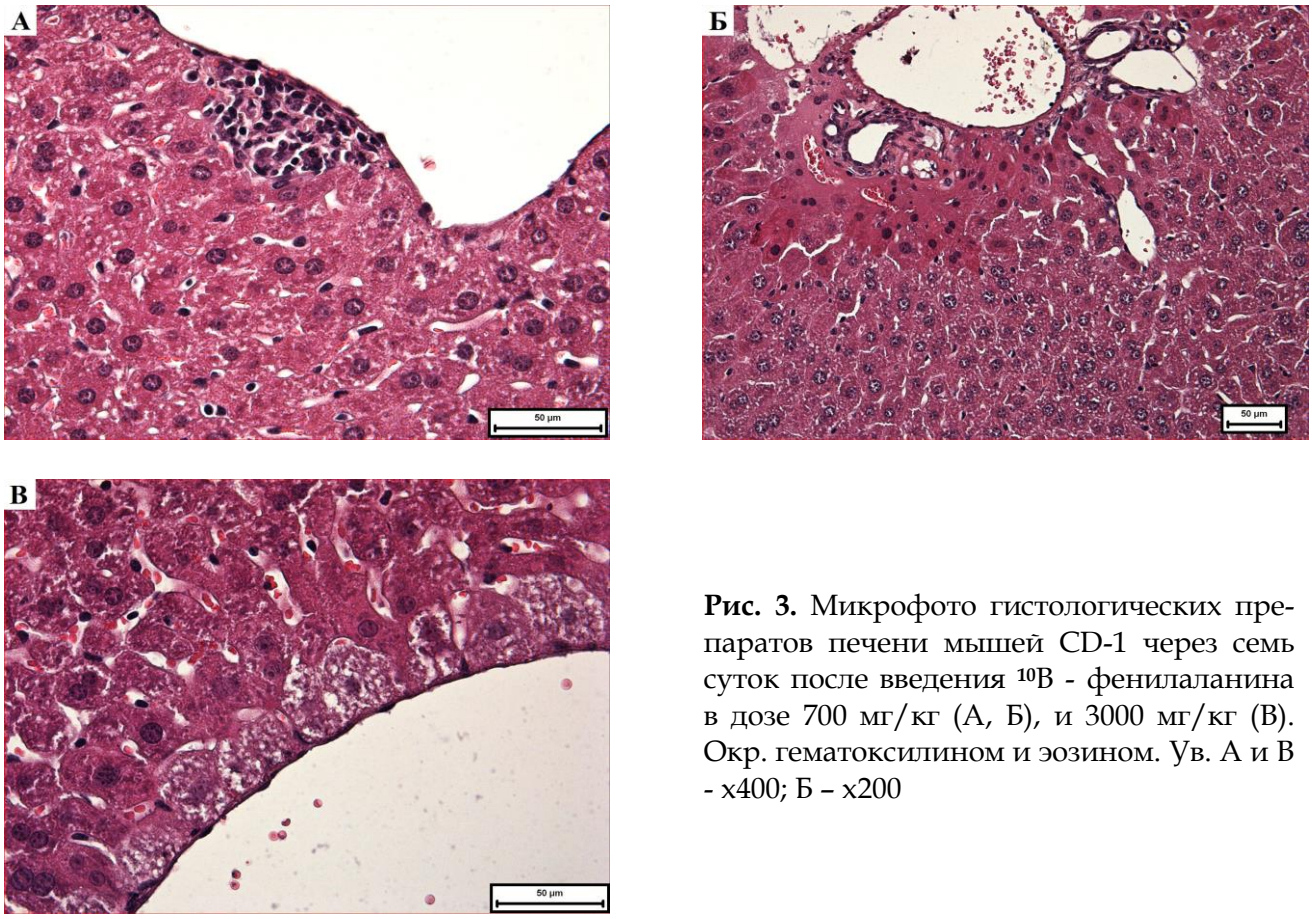

Рис. 3. Микрофото гистологических препаратов печени мышей CD-1 через семь суток после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг (А, Б), и 3000 мг/кг (В). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. А и В - х400; Б – х200

Через трое суток после введения животным ВРА, как и в более ранние сроки эксперимента, архитектоника органа сохранялась. Независимо от дозы вводимого вещества ведущим типом поражения в этот период была дистрофия, выражавшаяся в очаговой опустошенности цитоплазмы гепатоцитов, как вблизи портальных трактов, так и в центролобулярных отделах дольки. В этот срок эксперимента у животных 3-й группы появлялись небольшие очаги некроза, в которых гепатоциты замещались мононуклеарными клетками, в непосредственной близости от зон некроза располагались гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой (рисунки 2-а, 2-б). Гемодинамические изменения в эти сроки эксперимента сохранялись в обеих

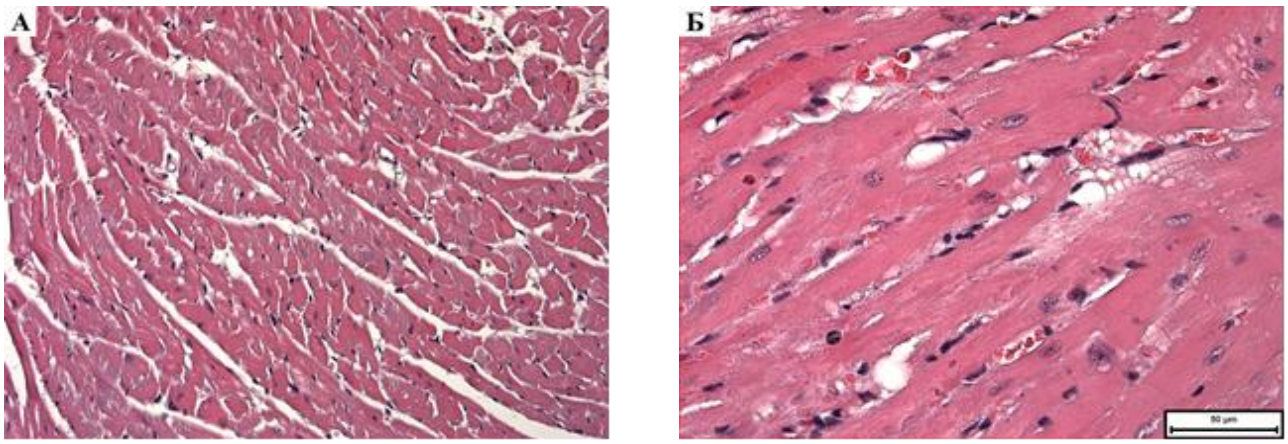

Рис. 4. Микрофото гистологических препаратов сердца мышей CD-1 через сутки после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг (А), и 3000 мг/кг (Б). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. А - х400, Б - х400

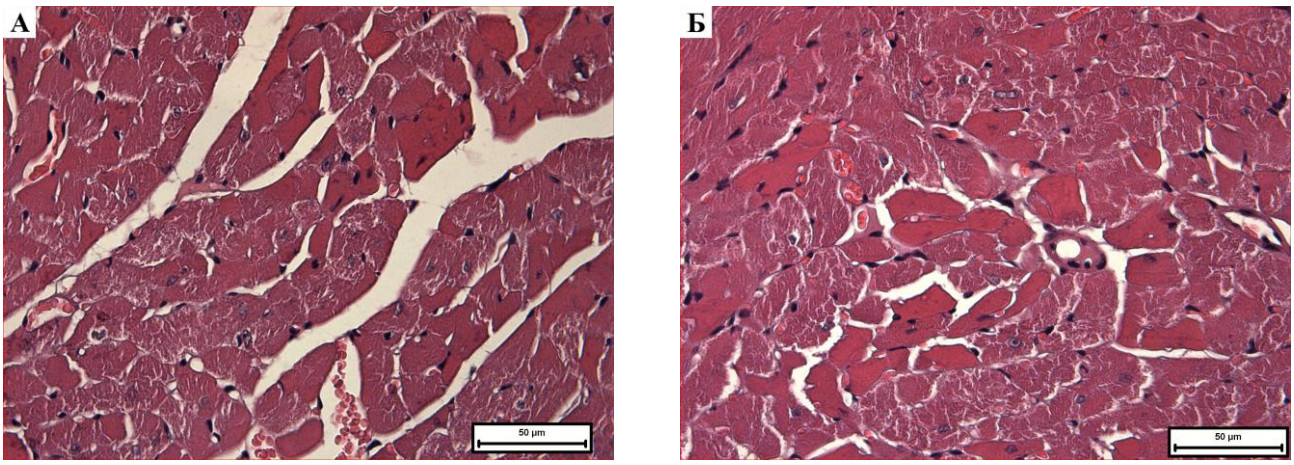

Рис. 5. Микрофото гистологических препаратов сердца мышей CD-1 через сутки после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг (А), и 3000 мг/кг (Б). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х400

группах. Было отмечено выраженное расширение центральных и портальных вен, синусоидных капилляров, их неравномерное полнокровие; часто в просветах крупных сосудов наблюдалось эозинофильное пенистое содержимое, иногда сладжированные эритроциты.

Следует отметить, что в этот срок эксперимента выявлено достоверное, по сравнению с показателями контрольных животных, снижение количества двуядерных гепатоцитов во второй группе (на 25%; p_m<0,05), что может указывать на активацию репаративных и митотических процессов в печени. В третьей группе количество двуядерных гепатоцитов возвращалось к контрольным значениям, после повышения в более ранний срок эксперимента (таблица 1), что также свидетельствует об активации митозов. К 7-м суткам выраженность структурных изменений печени в каждой группе менялась несущественно по сравнению с предыдущим сроком. Однако, следует отметить сохранившиеся моноцеллюлярные некрозы и очаги инфильтрации в паренхиме (рисунок 3-а). У мышей 3-й группы, помимо мелкоочаговых инфильтратов и некрозов наблюдались более выраженные дистрофические изменения гепатоцитов по сравнению с мышами 2-й группы, особенно в центролобулярной области (рисунки 3-б, 3-в). Следует отметить, что достаточно часто в перипортальной области наблюдались гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой.

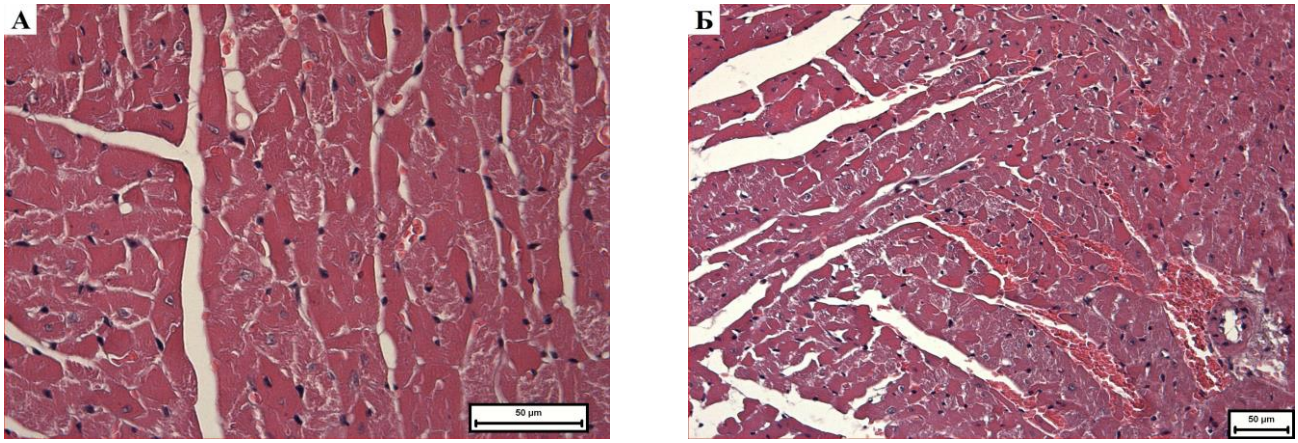

Рис. 6. Микрофото гистологического препарата сердца мышей CD-1 через 7 суток после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 700 мг/кг. А – мозаичное окрашивание саркоплазмы кардиомиоцитов в результате литических изменений, Б – полнокровие и диапедез эритроцитов, вторичный парез артерий, периваскулярный и межпучковый отек. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х400

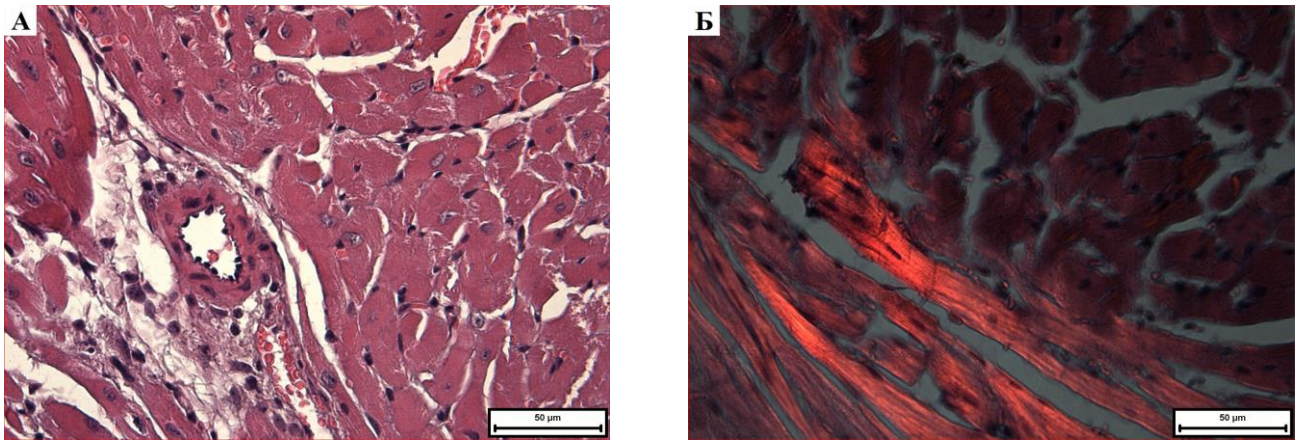

Рис. 7. Микрофото гистологического препарата сердца мышей CD-1 через 7 суток после введения ^{10}B - фенилаланина в дозе 3000 мг/кг. А – спазм артерии, периваскулярный отек и разволокнение соединительной ткани, выраженная мононуклеарная инфильтрация, Б – сегментарные контрактуры II степени, поляризационная микроскопия. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х400

На этом сроке эксперимента в обеих группах манифестировали нарушения гемодинамики в виде расширения сосудов и неравномерного венозного синусоидного полнокровия. Количество двуядерных клеток в этот срок эксперимента было незначительно (на 16%) выше, чем у контрольной группы животных, сходные показатели демонстрировали и животные третьей группы, получавшие более высокую дозу вещества (3000 мг/кг). Через сутки после введения BPA миокард животных не претерпевал заметных изменений. Кардиомиоциты животных 2-й и 3-й групп характеризовались умеренными литическими изменениями. В паренхиме наблюдались неравномерное расширение сосудов и заполнение их плазмой и форменными элементами крови. Иногда в крупных сосудах просматривалось «пенистое» содержимое. В остальном структура миокарда этих животных не отличался от структуры миокарда животных контрольной группы. Следует отметить, что более высокая доза введенного вещества (3000 мг/кг) приводила к более выраженными гемодинамическими изменениями (рисунки 4-а, 4-б).

Через 3-е суток после введения ВРА литические изменения в кардиомиоцитах усиливались по сравнению с первыми сутками, что обусловливало мозаичный вид паренхимы в обеих группах. В ряде случаев появлялись околоядерные «опустошения» и умеренный межпучковый отек особенно в сердцах животных, получавших более высокую дозу вещества. Гемодинамические нарушения выражались в неравномерном венозном полнокровии (рисунок 5-а). Сосудистые стенки на препаратах у животных 3-й группы выглядели более рыхлыми и «утолщенными» (рисунок 5-б). Содержимое крупных сосудов иногда разделялось на плазму и форменные элементы.

Через семь суток после инъекции ВРА, как и в другие сроки эксперимента сохранялись литические изменения кардиомиоцитов, а небольшие межпучковые отеки придавали ткани разрыхленный вид. У мышей третьей группы были выявлены сегментарные контрактурные изменения II-III степени (рисунок 7-б). Вне зависимости от дозы полученного вещества манифестировали гемодинамические нарушения в виде венозного и капиллярного полнокровия, нередко со сладжированием эритроцитов и диапедезными явлениями. Артерии, в большинстве случаев, находились в состоянии спазма или вторичного пареза, наблюдался периваскулярный отек и разволокнение соединительной ткани (рисунки 6-7). Практически на всех препаратах отмечалась диффузная мононуклеарная инфильтрация наиболее заметная в периваскулярных областях.

Заключение. Повреждение гепатоцитов и кардиомиоцитов, вызванное противоопухолевыми препаратами и другими лекарственными веществами, делает эти органы уязвимыми, провоцируя развитие функциональных расстройств различной степени тяжести, увеличивая риск возникновения кардио- и гепатопатий, значительно отягощающих соматический статус пациента. Нередко клинические проявления такого рода дисфункций существенно запаздывают по отношению к развившимся в миокарде и печени морфологическим изменениям. Поэтому, изучение влияния новых веществ, их высоких доз и временных промежутков реализации токсического эффекта в эксперименте представляет особый интерес.

В результате проведенного исследования установлено, что введение высоких доз вещества вызывало литические, в более поздние сроки контрактурные повреждения кардиомиоцитов у мышей линии CD-1. Гемодинамические нарушения в виде умеренного полнокровия наблюдались на протяжении всего срока исследования. В печени, независимо от дозы вещества наблюдались дистрофические изменения в центролобулярных областях дольки, моноцеллюлярные некрозы, инфильтрированные мононуклеарами, что сохранялось до конца эксперимента. Перицентральные гепатоциты часто были в состоянии дистрофии. Через одни и семь суток во второй и третьей группах количество двуядерных гепатоцитов было выше на 14-16% по сравнению с контролем, тогда как на третьи сутки наблюдалось достоверное транзиторное снижение этого показателя как по сравнению с контролем, так с показателями в другие сроки эксперимент.

Наиболее значимые различия наблюдались в группе животных с введением более низкой дозы препарата. Полученные данные свидетельствуют о том, что использованные дозы ^{10}борфенилаланина при однократном введении вызывают неспецифические структурные изменения миокарда и печени различной степени выраженности, характеризуются дозо- и время-зависимым эффектом и требуют изучения в более поздние периоды после введения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о схожести структурных реакций миокарда и печени экспериментальных животных на ^{10}борфенилаланина с реакциями на другие препараты, исследования которых проводилось ранее [27-32].

Литература
References

1. *Pozzi ECC, Cardoso JE, Colombo LL et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model. Radiat Environ Biophys. 2012;51:331-339. https://doi.org/10.1007/s00411-012-0419-8*
2. *Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N et al. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-18F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. Nuclear Medicine and Biology. 2013;40(5):625-629. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.02.010*
3. *Estrella V, Chen T, Lloyd M et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. Cancer Res. 2013;73(5):1524-1535. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2796*
4. *Wittig A., Sauerwein WA, Coderre JA. Mechanisms of transport of p-borono-phenylalanine through the cell membrane in vitro. Radiat Res. 2000;153(2):173-180. https://doi.org/10.1667/0033-7587*
5. *Kanygin VV, Kichigin AI, Zavyalov EL et al. Radiobiologicheskie effekty puchka uskoritel'nogo istochnika neytronov v institute yadernoy fiziki im. G.I. Budkera SO RAN. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019;6:183. In Russian*
6. *Sauerwein W. Neutron Capture Therapy. Principles and Applications. London: Springer, 2012.- 553pp. https://doi.org/10.1007/978-3-642-31334-9*
7. *Matsumura A, Asano T, Hirose K et al. Initiatives Toward Clinical Boron Neutron Capture Therapy in Japan. Cancer Biother Radiopharm. 2023;38(3):201-207. https://doi.org/10.1089/cbr.2022.0056*
8. *Suzuki M, Masunaga S-I, Kinashi Y et al. The Effects of Boron Neutron Capture Therapy on Liver Tumors and Normal Hepatocytes in Mice. Jpn J Cancer Res. 2000;91:1058–1064*
9. *Kanygin VV, Kasatova AI, Razumrv IA i dr. Otsenka effektivnosti bor-neytronzakhvatnoy terapii na razlichnye opukholevye i normal'nuyu kletochnuyu strukturu. Sibirsky onkologichesky zhurnal. 2021;20(3):56-66. In Russian*
10. *Chou FI, Chung HP, Liu HM et al. Suitability of boron carriers for BNCT: Accumulation of boron in malignant and normal liver cells after treatment with BPA, BSH and BA. Applied Radiation and Isotopes. 2009;67:105-108*
11. *Taniyama K, Fujiwara H, Kuno T et al. Acute and subacute toxicity of 10 B-paraboronophenylalanine. Pigment Cell Res. 1989;2:291-296. https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.1989.tb00207.x*
12. *Kulvik M, Vähätalo J, Buchar E et al. Clinical implementation of 4-dihydroxyborylphenylalanine synthesised by an asymmetric pathway. Eur J Pharm Sci. 2003;18(2):155-163. https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00256-7*
13. *Emiliano CC, Pozzi JE, Cardoso LL et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model. Radiat Environ Biophys. 2012;51:331-339*
14. *Trivillin VA, Pozzi ECC, Colombo LL et al. Abscopal effect of boron neutron capture therapy (BNCT): proof of principle in an experimental model of colon cancer. Radiat Environ Biophys. 2017;56:365-375*
15. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy, International atomic energy agency, Non-serial Publications IAEA. IAEA: Vienna, 2023.- 416pp. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/CRCP-BOR-002_web.pdf. Date of access 20.06.2024*
16. *Carpano M, Perona M, Rodriguez C et al. Experimental Studies of Boronophenylalanine (10BPA) Biodistribution for the Individual Application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Melanoma Treatment. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015;93(2):344-352. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.039*
17. *Fukuda H. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Cutaneous Malignant Melanoma Using 10B-p-Boronophenylalanine (BPA) with Special Reference to the Radiobiological Basis and Clinical Results. Cells. 2021;10:2881. https://doi.org/10.3390/cells10112881*
18. *Coderre JA, Button TM, Micca PL et al. Neutron capture therapy of the 9l rat gliosarcoma using the P-boronophenylalanine-fructose complex. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1994;30(3):643-652. https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90951-D*
19. *Carpano M, Perona M, Rodriguez C et al. Experimental Studies of Boronophenylalanine (10BPA) Biodistribution for the Individual Application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Melanoma Treatment. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015;93(2):344-352. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.039*
20. *Fukuda H. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Cutaneous Malignant Melanoma Using 10B-p-Boronophenylalanine (BPA) with Special Reference to the Radiobiological Basis and Clinical Results. Cells. 2021;10:2881. https://doi.org/10.3390/cells101128*
21. *Coderre JA, Joel DD, Micca PL et al. Control of Intracerebral Gliosarcomas in Rats by Boron Neutron Capture Therapy with p-Boronophenylalanine. Radiation Research. 1992;129(3):290-296. https://doi.org/10.2307/3578028*
22. *Coderre JA, Joel DD, Micca PL et al. Control of Intracerebral Gliosarcomas in Rats by Boron Neutron Capture Therapy with p-Boronophenylalanine. Radiation Research. 1992;129(3):290-296. https://doi.org/10.2307/3578028*
23. *Mallesch JL, Moore DE, Allen BJ et al. The pharmacokinetics of p-boronophenylalanine fructose in human patients with glioma and metastatic melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28(5):1183-1188. https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90493-6*
24. *Sun T, Zhou Y, Xie X et al. Selective uptake of boronophenylalanine by glioma stem/progenitor cells. Applied Radiation and Isotopes. 2012;70(8):1512-1518. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.04.005*
25. *Coderre JA, Chanana AD, Joel DD et al. Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: boron concentration correlates with tumor cellularity. Radiat Res. 1998;149(2):163-170*
26. *Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results. J Neurooncol. 1997;33:141-152. https://doi.org/10.1023/A:1005741919442*
27. *Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydkin IL i dr. Sovremennye aspekty ranney diagnostiki kardiotoksicheskikh oslozhneny lekarstvennoy terapii v onkologii (obzor literatury). Klinicheskaya onkogematologiya. 2022;15(1):107-113. In Russian*
28. *Vatutin NT, Sklyannaya EV, Jel'-Hatib MA i dr. Gepatotoksichnost' protivoopukholevykh preparatov: sovremennoe sostoyanie problem. Rossiysky onkologichesky zhurnal. 2016;21(6):325-333. In Russian*
29. *Sauerwein WAG, Bet PM, Wittig A. Drugs for BNCT: BSH and BPA. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012.- 44pp*
30. *Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. Cancer Commun (Lond). 2018;38(1):35*
31. *Kanygin VV, Kichigin AI, Krivoshapkin AL, Taskaev SYu. Perspectives of Boron-Neutron Capture Therapy of Malignant Brain Tumors. Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications. AIP Conf. Proc. 2017;1882:020030. https://doi.org/ 020030-1–020030-10*
32. *Kanygin VV, Koldysheva EV, Zav'yalov EL i dr. Strukturnye reaktsii serdtsa i pecheni myshey CD-1 na odnokratnoe vvedenie borkaptata natriya. Morfologicheskie vedomosti. 2023;31(3):30-37. In Russian. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(3).812*

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каныгин Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник Института ядерной физики имени Г.И. Будкера Сибирского отделения РАН; заведующий лабораторией ядерной и инновационной медицины, доцент кафедры физики элементарных частиц Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия; **e-mail: kanigin@mail.ru**

Колдышева Елена Владимировна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ). Старший научный сотрудник лаборатории ядерной и инновационной медицины, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия;
e-mail: 130066@mail.ru

Завьялов Евгений Леонидович, кандидат биологических наук, заведующий Центром доклинических испытаний SPF-вивария Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; научный сотрудник лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия; **e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru**

Соловьева Ольга Игоревна, магистр биологии, младший научный сотрудник Центра доклинических испытаний SPF-вивария Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; научный сотрудник лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия; **e-mail: solovieva@bionet.nsc.ru**

Прохорова Елизавета Сергеевна, лаборант Центра доклинических испытаний SPF-вивария Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, Россия;
e-mail: prokhorovaes@bionet.nsc.ru

Каныгин Николай Владимирович, студент, лаборант лаборатории ядерной и инновационной медицины, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия;
e-mail: kanygin_kolya@mail.ru

Капустина Валентина Ильинична, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), Новосибирск, Россия;
e-mail: kapusttina_val@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladimir V. Kanygin, Candidate of Medical Sciences, Docent, Senior Researcher of the Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine and Associate Professor of the Department of Elementary Particle Physics of the Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia;
e-mail: kanigin@mail.ru

Elena V. Koldysheva, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Pathological Processes of the Institute of Molecular Pathology and Pathology of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Senior Researcher of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Novosibirsk National Research State University,
Novosibirsk,
Russia;
e-mail: 130066@mail.ru

Evgeny L. Zav'yalov, Candidate of Biological Sciences, Head of the SPF-Vivarium of the Center for Preclinical Trials of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Researcher of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia;
e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru

Ol'ga I. Solov'yova, Master of Biology, Junior Researcher of the SPF-Vivarium of the Center for Preclinical Trials of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Researcher of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia;
e-mail: solovieva@bionet.nsc.ru

Elizaveta S. Prokhorova, Laboratory Assistant of the SPF-Vivarium of the Center for Preclinical Trials, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;
e-mail: prokhorovaes@bionet.nsc.ru

Nikolay V. Kanygin, Student, Laboratory Assistant at the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia;
e-mail: kanygin_kolya@mail.ru

Valentina I. Kapustina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Morphology of the Most Important Diseases of the Institute of Molecular and General Pathology, Federal Research Center of the Fundamental and Translational Medicine,
Novosibirsk, Russia;
e-mail: kapustina_val@mail.ru

https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(1).845