

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт Физико-технический  
Направление подготовки 14.04.02 Ядерная физика и технологии  
Кафедра Прикладная физика

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Тема работы
Разработка методов планирования нейтрон-захватной терапии с комплексами Gd по данным МРТ с контрастированием и ОФЭКТ с Tc-99m

УДК 621.039.573:615.84

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM51	Карпович Наталья Игоревна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель отделения РИТМД НИИ кардиологии	В.Ю. Усов	д.м.н, профессор		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент каф. МЕН ИСГТ	М. В. Верховская	к.экон.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент каф. ПФ ФТИ	Т. С. Гоголева	к.ф.-м.н.		

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. каф. ПФ ФТИ	А.Р. Вагнер	к.ф.-м.н.		

Томск – 2017 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ (КОМПЕТЕНЦИИ ВЫПУСКНИКОВ)

### Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b>Профессиональные компетенции</b>	
P1	Применять глубокие, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания для теоретических и экспериментальных исследований в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов в профессиональной деятельности.
P2	Ставить и решать инновационные инженерно-физические задачи, реализовывать проекты в области использования ядерной энергии, ядерных материалов, систем учета, контроля и физической защиты ядерных материалов, технологий радиационной безопасности, медицинской физики и ядерной медицины, изотопных технологий и материалов.
P3	Создавать теоретические, физические и математические модели, описывающие конденсированное состояние вещества, распространение и взаимодействие ионизирующих излучений с веществом и живой материей, физику кинетических явлений, процессы в реакторах, ускорителях, процессы и механизмы переноса радиоактивности в окружающей среде.
P4	Разрабатывать новые алгоритмы и методы: расчета современных физических установок и устройств; исследования изотопных технологий и материалов; измерения характеристик полей ионизирующих излучений; оценки количественных характеристик ядерных материалов; измерения радиоактивности объектов окружающей среды; исследований в радиоэкологии, медицинской физике и ядерной медицине.
P5	Оценивать перспективы развития ядерной отрасли, медицины, анализировать радиационные риски и сценарии потенциально возможных аварий, разрабатывать меры по снижению рисков и обеспечению ядерной и радиационной безопасности руководствуясь законами и нормативными документами, составлять экспертное заключение.
P6	Проектировать и организовывать инновационный бизнес, разрабатывать и внедрять новые виды продукции и технологий, формировать эффективную стратегию и активную политику риск-менеджмента на предприятии, применять методы оценки качества и результативности труда персонала, применять знание основных положений патентного законодательства и авторского права Российской Федерации.
<b>Общекультурные компетенции</b>	
P7	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов инновационной профессиональной деятельности.
P8	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности.
P9	Активно владеть иностранным языком на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать результаты профессиональной деятельности.
P10	Эффективно работать индивидуально и в коллективе, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации.

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
 высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт Физико-технический  
 Направление подготовки 14.04.02 Ядерная физика и технологии  
 Кафедра Прикладная физика

УТВЕРЖДАЮ:  
 Зав. кафедрой  
 \_\_\_\_\_ Вагнер А.Р.  
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации
--------------------------

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
0AM51	Карпович Наталья Игоревна

Тема работы:

Разработка методов планирования нейтрон-захватной терапии с комплексами Gd по данным МРТ с контрастированием и ОФЭКТ с Tc-99m
Утверждена приказом директора (дата, номер)

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2017
--	------------

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b>	Разработка методики оценки кинетики накопления и тканевого содержания комплексов Gd (III) по данным МРТ с парамагнитным контрастированием.
<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>	1) Аналитический обзор с целью изучения принципов и мировой практики НЗТ с комплексами Gd. 2) Разработка фармакокинетической модели комплексов Gd(III) в организме пациента. 2) Оценка концентрации гадолиний-содержащих контрастных препаратов в тканях при динамическом МРТ исследовании. 3) Обсуждение результатов выполненной работы.
<b>Перечень графического материала</b> <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	—
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b> <i>(с указанием разделов)</i>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>
<b>Методы оценки тканевого содержания комплексов Gd (III)</b>	<b>Усов Владимир Юрьевич</b>
<b>Клинические МР-томографические исследования</b>	

<b>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</b>	<b>Верховская Марина Витальевна</b>
<b>Социальная ответственность</b>	<b>Гоголева Татьяна Сергеевна</b>
<b>History and clinical status of neutron capture therapy</b>	<b>Емельянов Игорь Леонидович</b>
<b>Principle and main reaction of NCT with Gd</b>	
<b>Calculation of absorbed dose of radiation in NCT</b>	
<b>Transport model based on Rutland-Patlak plot</b>	
<b>Phantoms research</b>	
<b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b>	
Теоретический анализ	
Модель транспорта Гьедде-Рутланда-Патлака	
Фантомные исследования	

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал руководитель:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Руководитель отделения РиТМД НИИ кардиологии	Усов В.Ю.	д.м.н, профессор		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
0AM51	Карпович Наталья Игоревна		

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
 высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт физико-технический  
 Направление подготовки 14.04.02 Ядерная физика и технологии  
 Уровень образования магистратура  
 Кафедра прикладная физика  
 Период выполнения весенний семестр 2016/2017 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация
--------------------------

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН  
 выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2017
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
10.02.2017	Разработка технического задания	
11.02.2017	Составление и утверждение технического задания	
12.02.2017-14.02.2017	Выбор направления исследования	
14.02.2017-10.03.2017	Сбор и изучение научно-технической литературы	
01.03.2017-01.04.2017	Изучение программного обеспечения обработки изображений Matlab	
01.04.2017-10.04.2017	Разработка фармакокинетической модели	
10.04.2017-12.04.2017	Разработка методики эксперимента	
12.04.2017-16.04.2017	Проведение фантомных исследований	
16.04.2017-12.05.2017	Анализ и обработка МР-томограмм	
12.05.2017-19.05.2017	Обобщение и оценка результатов, корректировка модели	
19.04.2017-01.06.2017	Оформление пояснительной записки	
02.06.2017-15.06.2017	Подготовка к защите ВКР	

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель отделения РИТМД НИИ кардиологии	Усов В.Ю.	д.м.н., профессор		

**СОГЛАСОВАНО:**

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. Каф. ПФ ФТИ	Вагнер А.Р.	к.ф.-м.н.		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
0AM51	Карпович Наталья Игоревна

<b>Институт</b>	<b>Физико-технический</b>	<b>Кафедра</b>	<b>ПФ</b>
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

<p>1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i></p> <p>2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i></p> <p>3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i></p>	<p>Затраты на специальное оборудование определяются согласно стоимости оборудования по прейскурантам или по договорной цене.</p> <p>Заработная плата рассчитывается исходя из тарифной ставки и коэффициентов, зависящих от различных условий: организация, регион. Страховые отчисления определяются согласно Федеральному закону от 24.07.2009 №212-ФЗ</p> <p>Прочие и накладные расходы определяются исходя из суммы полной заработной платы исполнителей технического проекта.</p>
---	--

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

<p>1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i></p> <p>2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований:</i></p> <p>3. <i>Оценка ресурсной, финансовой, социальной, бюджетной эффективности научного исследования</i></p>	<p>Оценка потенциала и перспективности реализации ТП можно провести с помощью оценочной карты технических решений.</p> <p>Иерархическая структура работ Календарный план-график реализации проекта</p> <p>Определение ресурсоэффективности проекта</p>
--	--

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)**

1. *Оценочная карта конкурентных технических решений*
2. *Иерархическая структура работ*
3. *Организационная структура проекта*
4. *Календарный план проекта*
5. *Бюджет проекта*
6. *Определение ресурсоэффективности проекта*

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Доцент каф. МЕН ИСГТ	Верховская М.В.	к.ЭКОН.Н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
0AM51	Карпович Наталья Игоревна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа 0AM51	ФИО Карпович Наталья Игоревна
-----------------	----------------------------------

Институт	Физико-технический	Кафедра	ПФ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<i>1. Описание рабочего места (рабочей зоны) на предмет возникновения:</i>	— вредных проявлений факторов производственной среды (микроклимат, освещение, шумы, вибрации, электромагнитные поля, ионизирующее излучение); — опасных проявлений факторов производственной среды (электрической, пожарной и взрывной природы).
<i>2. Знакомство и отбор законодательных и нормативных документов по теме</i>	— электробезопасность; — пожаровзрывобезопасность; — требования охраны труда при работе на ПЭВМ; — требования охраны труда при эксплуатации МРТ; — требования радиационной безопасности при — проведении диагностических радионуклидных исследований с использованием радиофармпрепаратов.

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</i>	— действие фактора на организм человека; — приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); — предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).
<i>2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</i>	— электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, средства защиты); — пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).

**Дата выдачи задания для раздела по линейному графику**

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент каф. ПФ	Гоголева Т.С.	к.ф.-м.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM51	Карпович Наталья Игоревна		

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа содержит 102 с., 13 рис., 16 табл., 22 источника, 1 приложение.

Ключевые слова: нейтрон-захватная терапия, Гадолиний, магнитно-резонансная томография, фармакокинетическое моделирование.

Объектом исследования является нейтрон-захватная терапия с  $^{157}\text{Gd}$  в качестве нейтрон-акцептора.

Предметом исследования является распределение в организме комплексов Gd (III) при их болюсном введении при проведении контрастированной МРТ.

Цель работы – разработка метода оценки тканевого содержания парамагнитных контрастных препаратов Gd (III) в опухоли и окружающих тканях на основании данных МРТ для расчета их оптимального дозирования при проведении НЗТ тепловыми нейтронами.

Метод проведения исследования: проведены динамические МР-томографические исследования пациентов с новообразованиями ЦНС для количественного анализа кинетики поглощения и распада в плазме и тканях препаратов Gd(III). Вычислительно работа была реализована в среде специального пакета математических вычислений, моделирования и анализа изображений Matlab.

В результате исследования разработан способ количественной оценки содержания комплексов Gd в опухоли и окружающих тканях на основе феноменологической модели фармакокинетики, вычислены константы скорости прямого переноса и обратной диффузии между плазмой и периферическими компартментами.

Значимость работы: по данным однократного диагностического динамического исследования возможно установить целесообразность проведения терапии для конкретного пациента, а также рассчитать оптимальную схему дозирования Gd для достижения терапевтического эффекта.



## Определения, обозначения, сокращения

В данной работе используются следующие сокращения:

НЗТ – нейтрон-захватная терапия;

GdНЗТ – нейтрон захватная терапия с комплексами гадолиния;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ПМК – парамагнитное контрастирование/ парамагнитный контрастный препарат;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

ОЦК – объем циркулирующей крови;

ГРП – график Гьедде-Рутланда-Патлака;

in vivo – в естественных условиях, в живом организме;

РФП – радиофармпрепарат;

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

## Оглавление

Введение.....	11
1 Теоретический анализ.....	13
1.1 История развития и статус НЗТ.....	13
1.2 Нейтрон-захватная терапия: возможности и перспективы .....	16
1.3 Характеристики основной реакция захвата тепловых нейтронов на гадолинии.....	18
1.4 Расчет поглощенной дозы излучения при НЗТ .....	23
2 Методы оценки тканевого содержания комплексов Gd (III).....	24
2.1 Фармакокинетическая модель транспорта.....	24
2.2 Модель транспорта Гьедде-Рутланда-Патлака .....	27
2.3 Оценка кровотока опухолевых новообразований по данным ОФЭКТ с комплексами <sup>99m</sup> Tc.....	31
3 Результаты проведенного исследования .....	34
3.1 Фантомные исследования .....	34
3.2 Клинические МР-томографические исследования.....	38
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	44
5 Социальная ответственность .....	63
Заключение .....	80
Список публикаций.....	82
Список использованных источников .....	83
Приложение А .....	86

## Введение

Несмотря на успехи в лучевой терапии в последние десятилетия, проблема лечения онкологических больных с некоторыми радиорезистентными опухолями, остается нерешенной, так как при этом сильное повреждающее воздействие оказывается на здоровые клетки. Одним из наиболее многообещающих методов избирательного поражения опухолевых клеток является нейтрон-захватная терапия (НЗТ), она наиболее эффективна и практически безальтернативна при лечении агрессивных форм опухолей головного мозга. К основным преимуществам НЗТ относятся слабая зависимость от фазы клеточного цикла и насыщения клеток кислородом, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени, большинство повреждений ДНК двунитевые. Принцип НЗТ основан на введении в опухоль некоторых соединений химических элементов, способных интенсивно поглощать тепловые и эпитепловые нейтроны от внешнего источника с образованием вторичного излучения. Ранее практически все исследования были направлены на применение изотопа  $^{10}\text{B}$  в качестве агента для НЗТ, однако в последнее время совершается поиск и применение других нейтрон-захватных агентов. В качестве нейтрон-акцептора в данной работе рассматривается изотоп  $^{157}\text{Gd}$ , который обладает большим сечением захвата тепловых нейтронов и высоким повреждающим действием вследствие образования высокоэффективных Оже-электронов, пробег которых в биологической ткани составляет несколько нанометров, что вызывает множественные повреждения ДНК и индуцирует гибель опухолевой клетки при относительно небольшом воздействии на примыкающие к опухоли нормальные ткани.

Эффективность НЗТ, определяется максимальной дозой, которая создается в опухолевых клетках продуктами реакции захвата тепловых нейтронов атомами  $^{157}\text{Gd}$ , она прямо пропорциональна плотности потока нейтронов и концентрации  $^{157}\text{Gd}$  в опухоли. Таким образом, для успешной реализации НЗТ необходимо знать индивидуальное накопление гадолиния в

опухоли и окружающих тканях непосредственно в организме пациента, которое варьируется у разных больных в широких пределах.

Диагностика и детализация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) на сегодняшний день наиболее эффективно осуществляется средствами магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастированием (ПМК). Более чем в 95 % случаев использования ПМК оно осуществляется с помощью соединений Gd (III), как линейных, так и циклических комплексов [1]. Таким образом, гадолиний в данной работе имеет двойное значение – выступает в роли акцептора тепловых нейтронов и является парамагнетиком-основой. Для оценки накопления  $^{157}\text{Gd}$  в опухолевых и нормальных тканях нами был разработан безопасный и нетравматичный для пациентов метод с использованием динамической МРТ и введением болюса парамагнитного гадолиний-содержащего контраста.

Цель работы: разработка метода оценки тканевого содержания гадолиний-содержащих ПМК в опухоли и окружающих тканях на основании данных МРТ для расчета их оптимального дозирования при проведении НЗТ тепловыми нейтронами.

Объектом исследования является нейтрон-захватная терапия с  $^{157}\text{Gd}$  в качестве нейтрон-акцептора.

Предметом исследования является распределение в организме комплексов Gd (III) при их болюсном введении при проведении контрастированной МРТ.

Практическая новизна ВКР: впервые разработана методика индивидуального прогнозирования нейтрон-акцепторов, в частности комплексов Gd (III) при МРТ.

Практическая значимость результатов ВКР: по данным однократного диагностического динамического исследования возможно установить целесообразность проведения терапии для конкретного пациента, а также рассчитать оптимальную схему дозирования препаратов Gd для достижения терапевтического эффекта.

## **1 Теоретический анализ**

### **1.1 История развития и статус НЗТ**

Идея НЗТ была сформулирована американским рентгенологом Gordon L. Locher в 1936 г. Независимо от него в конце 40-х гг. в СССР легендарный профессор А.Т. Качугин высказал идею создания более эффективной противораковой терапии, которая представляла собой многокомпонентную систему лечения, каждый элемент которой оказывал синергическое действие, то есть усиливал суммарный эффект. В настоящее время в научных источниках можно встретить данную методику под названием Semicarbazide-Cadmium Therapy. Одним из компонентов терапии были противоопухолевые соединения, действующие по нейтрон-захватному принципу. Первые эксперименты проводились на рубеже 40 и 50-х гг. Первыми пациентами, получившими экспериментальное лечение, стали онкологические больные, которым обычная терапия не помогала. Вскоре пациенты, которые безуспешно перепробовали стандартные виды терапии, стали излечиваться благодаря новому методу, названному впоследствии методом Качугиных. В Обнинском Радиологическом Центре и Институте Биофизики в Красноярске проводились научные работы с некоторыми препаратами Качугина. Там же профессор Ю.С. Рябухин стал заниматься разработкой различных моделей для НЗТ. Многокомпонентная противораковая терапия А.Т. Качугина опередила свое время, однако, оказалась настолько необычна, что вызывала множество споров. Идеи Качугина о применении препаратов, влияющих на характеристики излучения, вызывали недоверие у профессора Н.Н. Блохина (хирурга по образованию), который являлся руководителем онкологического центра и занимал высшие посты в руководстве министерства здравоохранения СССР. Блохин немедленно остановил все работы, связанные с лечением онкологических больных по методу Качугина. По инициативе Блохина в печати началась активная борьба с профессором Качугиным и его терапией. Из архивов были изъяты все материалы, связанные с новым видом лечения. В то же время на Западе стали

появляться научные работы с медикаментами, похожими на препараты Качугина. После смерти Качугина направления в медицине, первооткрывателем которых был этот ученый, стали развиваться на Западе. Позднее они вернулись на родину в виде иностранных технологий. Так произошло и с НЗТ.

В начале 50-х гг. в США имели место первые попытки использования НЗТ на базе реактора на тепловых нейтронах. Однако они оказались неудачными, поскольку соответствующие технологии были недостаточно развиты. С этого момента исследования по НЗТ в США были прерваны на продолжительное время. Первые положительные результаты применения НЗТ связаны с именем профессора Н. Hatanaka (Япония), который с 1968 г. лечил с помощью НЗТ на базе реактора на тепловых нейтронах безнадежных пациентов с опухолями мозга. Он учел неудачный опыт США и внес ряд корректив в их методику, в первую очередь коснувшихся фармакологических и хирургических аспектов лечения. В частности, пациентам вскрывали череп, по возможности максимально раскрывали объем опухоли и вырезали ее большую часть (примерно 70%), затем насыщали оставшуюся часть борсодержащим препаратом и проводили облучение хирургического поля, добиваясь практически полного излечения. До 1997 г. помощь была оказана 149 пациентам. При этом 10-ти летняя выживаемость больных с глиомами 3-4 стадии составила 9,6%, а в контроле – 0 %. При обеспечении же оптимальных условий для НЗТ 10-летняя выживаемость достигала 29,2 % [2]. В настоящее время НЗТ развивается более чем в 200 лабораториях и 30 научных центрах мира.

В России также имеются научные заделы в реализации НЗТ. В МРНЦ РАМН на реакторе БР-10 проводились исследования по использованию нейтрон-захватного потенцирования терапии быстрыми нейтронами у пациентов с поверхностными метастазами меланомы и рецидивами. На реакторе МИФИ в течении нескольких лет функционировал облучательный комплекс, на котором моделировалась НЗТ на собаках со спонтанными опухолями; были достигнуты положительные результаты.

При лечении злокачественных новообразований с помощью НЗТ особые требования предъявляются к характеристикам пучка. Стоит отметить, что при этом сложной задачей является получение пучков с оптимальным соотношением компонент радиационного поля, особенно важно добиться большого вклада тепловых и эпитепловых нейтронов в суммарный поток и минимизировать вклад быстрых нейтронов. Вторая проблема – получение достаточной плотности потока нейтронов, иначе время облучения превысит разумные пределы. Однако, рассмотрение вариантов решения этих сложных задач выходит за рамки данной работы.

В качестве источников эпитепловых и тепловых нейтронов для НЗТ могут быть использованы ядерные реакторы и циклотроны с нейтрон-образующими мишенями. Наиболее практичным решением для получения стабильных и высокоинтенсивных пучков нейтронов для НЗТ является использование исследовательских ядерных реакторов. Тем не менее, сложной задачей при этом становится получение пучков, свободных от загрязнений. Кроме того, необходимо размещать медицинские комплексы вблизи реакторов, что связано с проблемами лицензирования и безопасностью управления реактора. С другой стороны, хотя спектральный состав созданного на ускорителе нейтронного пучка близок к идеальному, данное производство не обеспечивает необходимой мощности дозы. Таким образом, по экономическим и медико-техническим показателям адаптация исследовательских ядерных реакторов - более приемлемый путь, чем приобретение или создание специализированных медицинских ускорителей [3]. В перспективе для медицинских технологий могут быть адаптированы ядерные реакторы в нескольких научных центрах: Москва, Гатчина, Димитровград, Обнинск, Снежинск и Томск.

## 1.2 Нейтрон-захватная терапия: возможности и перспективы

Метод НЗТ основан на взаимодействии двух компонент, каждая из которых в отдельности не оказывает сильного воздействия на клетки. Первый компонент – стабильный изотоп элемента с высоким сечением захвата тепловых нейтронов; второй – тепловые нейтроны. Когда оба компонента оказываются в области локализации опухоли, вторичное излучение, возникающее в результате захвата нейтронов веществом, избирательно поражает злокачественные клетки. В результате ожидается высокая доза в опухоли при малом воздействии на окружающие ткани. При этом сечение взаимодействия тепловых нейтронов с элементами биологической ткани в несколько раз меньше сечения захвата тепловых нейтронов атомами нейтрон-акцептора. С учетом состава ткани и сечения взаимодействия с тепловыми нейтронами можно выделить два наиболее распространенных в биологической ткани элемента: водород и азот. Также в зависимости от локализации в качестве элемента, вносящего вклад в общую поглощенную дозу, может рассматриваться фосфор. Доза, возникающая в результате реакции на водороде и азоте, напрямую зависит от плотности потока тепловых нейтронов и создается как в нормальных, так и в злокачественных клетках. Поэтому важно, чтобы концентрация нейтрон-акцептора в опухоли была достаточной для достижения терапевтического эффекта. При этом градиент накопления между опухолью и окружающими тканями должен быть максимальным. В таблице 1.1 представлен ряд наиболее интересных, с точки зрения НЗТ, изотопов и их сечения захвата тепловых нейтронов.





оказывается эффективным. Существуют сложности с доставкой и удержанием его в опухоли, а также трудности при определении его концентрации в терапевтическом очаге [4]. По этим причинам в последние десятилетия учеными совершается поиск и практическое применение других элементов для НЗТ. Прежде всего интенсивно исследуется гадолиний. Поскольку именно гадолинию посвящено данное исследование, этот элемент будет рассмотрен ниже.

Особый интерес вызывает то, что в качестве элемента для НЗТ был предложен  $^{235}\text{U}$ . Отмечены следующие преимущества урана: при делении высвобождается большая энергия – порядка 200 МэВ; продукты деления обладают большой разрушающей способностью вследствие высокой ЛПЭ. В то же время использование урана в НЗТ представляется чрезвычайно сложной задачей из-за токсичности и радиоактивности после облучения нейтронами. Решением данной проблемы может стать использование игл или фольг с  $^{235}\text{U}$  для брахитерапии.

### **1.3 Характеристики основной реакция захвата тепловых нейтронов на гадолинии**

Гадолиний нейтрон-захватная терапия (GdНЗТ) основана на ядерном захвате и реакциях, которые происходят, когда нерадиоактивные нуклиды природного гадолиния облучаются тепловыми нейтронами. Гадолиний был предложен в качестве возможного элемента для НЗТ в 1936 г. Locher. Однако его использованию препятствовали данные о токсичности этого элемента в свободной, несвязанной форме. В 1984 г. соединения гадолиния были предложены в качестве контрастных препаратов для МРТ диагностики. При этом связанные в определенных линейных и циклических комплексах атомы гадолиния утратили свой токсический эффект. Все это в совокупности с новыми знаниями о ядерных реакциях гадолиния возобновило интерес к нему как к возможному изотопу для НЗТ. На сегодняшний день нет данных о

клинической практике НЗТ с гадолинием на онкологических пациентах, однако проводится ряд исследований на экспериментальных животных.

Некоторые данные о стабильных изотопах гадолиния представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Характеристики изотопов гадолиния, встречающихся в природе

Изотоп	Распространенность в природной смеси, %	Сечение поглощения тепловых нейтронов $\sigma$ , барн	Q, МэВ
Gd		48939	
<sup>152</sup> Gd	0.20	700	6,49
<sup>154</sup> Gd	2.18	60	6,45
<sup>155</sup> Gd	14.80	61000	8,54
<sup>156</sup> Gd	20.47	2	6,36
<sup>157</sup> Gd	15.65	255000	7,94
<sup>158</sup> Gd	24.84	2.4	5,95
<sup>160</sup> Gd	21.86	1	5,63

Как видно из таблицы 1.2 в природном гадолинии содержится семь стабильных изотопов, два из которых представляют интерес для НЗТ, а именно, <sup>155</sup>Gd и <sup>157</sup>Gd, которые имеют сечение захвата тепловых нейтронов 55000 и 255000 барн соответственно, что в 15,84 и 66,4 раз больше сечения захвата <sup>10</sup>B, который считается традиционным изотопом для НЗТ. Более того, изотоп <sup>157</sup>Gd обладает наибольшим сечением захвата тепловых нейтронов из всех известных стабильных элементов периодической таблицы. При этом в природном гадолинии содержится 15,7 % изотопа <sup>157</sup>Gd и 14,8 % <sup>155</sup>Gd. Энергия, выделяемая в реакции захвата тепловых нейтронов на этих изотопах, составляет 7,94 и 8,54 МэВ, соответственно. Это примерно в 3 раза больше, чем выделяется в <sup>10</sup>B(n, $\alpha$ )<sup>7</sup>Li реакции. Высокое содержание в природной смеси и большое сечение захвата тепловых нейтронов атомами <sup>157</sup>Gd позволяют использовать природный гадолиний для НЗТ без обогащения, поскольку взаимодействие других изотопов гадолиния с нейтронами настолько мало, что

при НЗТ ими можно пренебречь. Однако при необходимости гадолиний может быть обогащен по содержанию изотопа  $^{157}\text{Gd}$  без больших затрат. В связи с тем, что процессы, происходящие на изотопах  $^{157}\text{Gd}$  и  $^{155}\text{Gd}$  похожи, а первый создает приблизительно 80% дозы, для просты можно рассматривать только  $^{157}\text{Gd}$ , а где необходимо делать поправку на  $^{155}\text{Gd}$ .

Взаимодействие атомов  $^{157}\text{Gd}$  с нейтронами носит более сложный характер, чем для  $^{10}\text{B}$ . Процесс, происходящий в  $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$  реакции, можно разделить на 3 этапа. Первый этап: ядро  $^{157}\text{Gd}$  поглощает тепловой нейтрон, в результате чего образуется составное ядро  $^{158*}\text{Gd}$  в возбужденном состоянии. Второй этап: возбуждение ядра  $^{158*}\text{Gd}$  снимается  $\gamma$ -излучением, конкурирующим с испусканием конверсионных электронов. Третий этап: вакантный уровень, оставленный испущенным конверсионным электроном, заполняется электроном с примыкающего уровня. Разница в энергиях связи между этими двумя уровнями ведет к эмиссии характеристического рентгеновского излучения или электрона малой энергии, т.е. Оже-электрона. Эта эмиссия продолжается, пока все вакансии не заполнят валентные уровни. Такой же процесс происходит и на изотопе  $^{155}\text{Gd}$ . Вторичное излучение, образующееся в результате вышеописанной реакции, показано на рис. 1.2.



Рисунок 1.2 – реакция захвата тепловых нейтронов атомами  $^{157}\text{Gd}$

Доля высокоэнергетичного  $\gamma$ -излучения составляет 22%, электронов внутренней конверсии – 8 %, рентгеновского излучения – 10%, на электроны Оже и Костера-Кронинга приходится 60 %. Средняя энергия  $\gamma$ -излучения, возникающего в результате данной реакции равна 2,3 МэВ, а длина свободного

пробега в биологической ткани составляет несколько сантиметров, что является причиной облучения здоровых клеток и недостаточно высокой дозы в опухоли. Средняя энергия конверсионных электронов считается равной 45-66 кэВ при длине свободного пробега несколько миллиметров. Наконец, низкоэнергетичные Оже-электроны с энергией 5-9 кэВ проходят в биологической ткани всего несколько нанометров. Данные о спектре рентгеновского излучения, возникающего в результате данной реакции, противоречивы, величины суммарной энергии у разных исследователей расходятся почти в четыре раза: 11-38 кэВ.

Первоначально считалось, что наибольший радиационный эффект вносит  $\gamma$ -излучение, образующееся в результате данной реакции. Однако дальнейшие эксперименты на клетках показали, что повреждающий эффект от нейтрон-захватной реакции на гадолинии выше, чем полученный только от  $\gamma$ -излучения. Во многих работах это объясняется действием Оже-электронов и электронов внутренней конверсии гадолиния. Хотя ими уносится малая часть энергии, выделяющейся в реакции  $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$ , они играют существенную роль в воздействии на опухолевые клетки. Несмотря на небольшую энергию, Оже электроны обладают высокой ЛПЭ и благодаря ультракороткой длине пробега в биологической ткани являются самым важным компонентом НЗТ. Достаточно доставить атомы гадолиния непосредственно к ядру злокачественной клетки, чтобы Оже электроны вызвали множественные разрывы спиралей ДНК и в результате привели к гибели клетки. Клеточное ядро должно являться основной мишенью при проведении НЗТ. Разработка внутриклеточных препаратов гадолиния является одной из главных задач для внедрения GdНЗТ в клиническую практику.

Таким образом, GdНЗТ обладает несомненными преимуществами перед традиционной терапией с использованием  $^{10}\text{B}$ : большое сечение поглощения тепловых нейтронов, образование высокоэффективных Оже-электронов для разрушения опухолевых клеток, возможность использования в качестве ПМК для оценки накопления его в опухоли, высокий градиент накопления между

опухолевыми и нормальными тканями. Однако нельзя не отметить, что главное преимущество  $^{157}\text{Gd}$  – большое сечение захвата тепловых нейтронов, может играть и негативную роль. Целесообразность достижения большой концентрации гадолиния в опухоли ограничено сильным поглощением тепловых нейтронов на данном элементе (эффект «самоэкранировки»). Расположенные первыми на пути падающего пучка нейтронов атомы  $^{157}\text{Gd}$  эффективно поглощают тепловые нейтроны, в результате чего до более глубоко расположенных атомов  $^{157}\text{Gd}$  доходит значительно меньшее их количество. Чем больше концентрация гадолиния, тем сильнее уменьшается поток тепловых нейтронов и становится неравномерной доза, создаваемая в опухоли. Это обстоятельство тем более доказывает необходимость изучения кинетики комплексов гадолиния для достижения оптимальной концентрации в опухоли, между минимальным значением для достижения терапевтического эффекта и максимальной границей, при которой доза, создаваемая в опухоли становится неравномерной.

Введение свободных ионов гадолиния в опухоль само по себе токсично, поэтому ионы гадолиния вводятся в организм в виде различных фармакологических комплексов  $\text{Gd(III)}$ , как линейных ( $^{\text{TM}}$ Омнискан,  $^{\text{TM}}$ Магневист,  $^{\text{TM}}$ Вьюгам,  $^{\text{TM}}$ Оптимарк), так и циклических ( $^{\text{TM}}$ Проханс,  $^{\text{TM}}$ Гадовист,  $^{\text{TM}}$ Дотарем) с возможностью визуальной оценки методом МРТ. Применение контрастных препаратов-парамагнетиков привело к резкому увеличению диагностически значимой информации, получаемой при МРТ-исследовании. Часто благодаря применению ПМК улучшается индивидуальный прогноз пациента. Данные препараты безопасны и, как правило, хорошо переносятся пациентами. Однако, необходимо знать, что при существующих показателях кинетической стабильности высвобождение парамагнетика в плазме превышает 20% и риск токсичности резко повышается для случая линейных контрастов-парамагнетиков - при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 33 мл/мин/1,73 кв.м, и для циклических - при СКФ менее 25 мл/мин/1,73кв.м.

## 1.4 Расчет поглощенной дозы излучения при НЗТ

Одной из задач данной работы является подбор оптимального количества агента для НЗТ для обеспечения заданной величины поглощенной дозы в опухоли и окружающих тканях. Первым шагом при планировании НЗТ является обозначение лечащим врачом величины поглощенной дозы, которую необходимо доставить к терапевтическому очагу. Пусть также известна плотность потока нейтронного пучка и эффективное сечение захвата тепловых нейтронов атомами  $^{157}\text{Gd}$ . По этим параметрам рассчитывается необходимое количество препарата Магневист в терапевтическом очаге.

Мощность дозы излучения, возникающего в процессе реакции захвата тепловых нейтронов  $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$  рассчитывается по формуле (1.1):

$$\frac{dD}{dt} = \Phi \left( \frac{C_{\text{опухоль}} N_a}{M} \right) \sigma E K \quad (1.1)$$

где  $\frac{dD}{dt}$  - мощность дозы продуктов реакции захвата тепловых нейтронов атомами  $^{157}\text{Gd}$ , сГр/с;

$\Phi$  – средняя мощность потока тепловых нейтронов в зоне опухоли, н/см<sup>2</sup>с;

$C_{\text{опухоль}}$  – концентрация гадолиния в опухоли, г/г ткани;

$N_a$  – число Авогадро, 1/моль;

$M$  – молекулярная масса  $^{157}\text{Gd}$ , г/моль;

$\sigma$  – сечение реакции захвата тепловых нейтронов ядром  $^{157}\text{Gd}$ , см<sup>2</sup>;

$E$  – энергия продуктов реакции нейтронного захвата, МэВ;

$K$  – коэффициент согласования размерности, сГр·г/МэВ [5].

Из соотношения (1.1) можно вывести значение концентрации в опухоли, необходимое для получения заданной мощности поглощенной дозы (1.2):

$$C_{\text{опухоль}} = \frac{dD}{dt} \frac{M}{N_a \sigma E K} \quad (1.2)$$

## 2 Методы оценки тканевого содержания комплексов Gd (III)

### 2.1 Фармакокинетическая модель транспорта

В основе исследования лежит использование мультикомпарментной математической модели фармакокинетики циклических и линейных комплексов Gd на основе известного в целом распределения в организме производных циклических и линейных полиацетатных хелатов — комплексообразователей Gd [6, 7]. Схема модели представлена детально на рис. 2.1.

В частности, фармакокинетическая модель включала в себя центральный компартмент – плазму циркулирующей крови, при этом внутриклеточное поглощение ПМК как ядерными клетками крови, так и эритроцитами и тромбоцитами считалось пренебрежимо малым, а объем распределения при этом фактически соответствовал объему циркулирующей плазмы (ОЦП), который в свою очередь рассчитывался по номограмме [8]:

$$ОЦП = ОЦК \cdot (1 - Ht) \quad (2.1)$$

где  $Ht$  — гематокрит, а  $ОЦК$  - объем циркулирующей крови (в литрах), который в свою очередь равен:

$$ОЦК = a \cdot \text{рост}^3 + b \cdot MT - 0,03 \quad (2.2)$$

где  $MT$  - масса тела в кг, коэффициенты  $a$  и  $b$  равны соответственно 0,417 и 0,045 для мужчин и 0,414 и 0,0328 - для женщин. Элиминация ПМК предполагалась путем клубочковой фильтрации, пропорционально СКФ. Предполагалось, что почечный клиренс комплексов Gd (III) представляет собой точную оценку СКФ, при расчете в единицах мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, как представлено ниже в системе уравнений, описывающих межчастевой транспорт ПМК. При этом переход ПМК в толщу паренхимы почки предполагался не связанным с процессом клубочковой фильтрации.



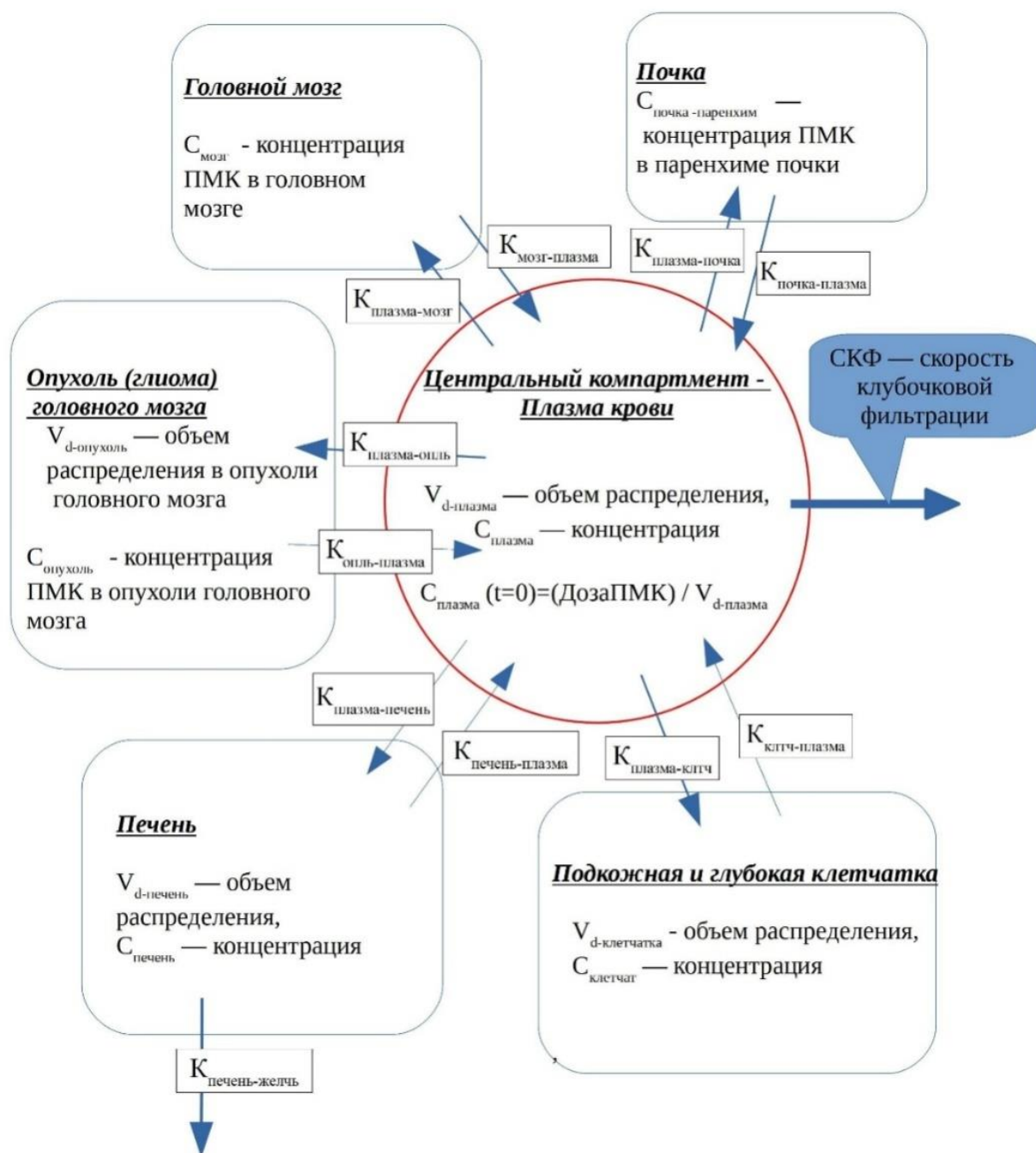


Рисунок 2.1 – Схема структуры многокомпонентной фармакокинетической модели, использованной для количественной оценки кинетики и тканевого накопления

### ПМК

При формулировке модели предполагалось, что как почечная фильтрация, так и перенос парамагнетиков через гистогематические барьеры представляет собой линейный процесс, без насыщения и без облегченного транспорта, т.е. линейный во всем диапазоне диагностических концентраций

ПМК. В качестве периферических компартментов рассматривались отдельно в частности: головной мозг, ткань опухоли головного мозга, паренхима печени, паренхима почки и, как единое целое, мышечная и соединительная ткань и подкожная клетчатка. Ткань опухолевых глиальных новообразований головного мозга выделялась в качестве отдельного компартмента модели, поскольку все верификационные исследования затем проводились на материале пациентов с новообразованиями ЦНС. Тканевым поглощением контрастного препарата пренебрегали в структурах легких и костного скелета, как малозначимыми по объему распределения. Тогда величины концентраций ПМК в плазме крови подчиняются системе уравнений представленной фармакокинетической модели:

$$\begin{aligned} \frac{dC_{\text{плазма}}(t)}{dt} = & -(k_{\text{плазма-мозг}} + k_{\text{плазма-опухоль}} + k_{\text{плазма-почка}} + k_{\text{плазма-клтч}} + \\ & + k_{\text{плазма-печень}} + k_{\text{плазма-моча}}) \cdot C_{\text{плазма}}(t) + k_{\text{мозг-плазма}} \cdot C_{\text{мозг}}(t) + \\ & + k_{\text{опухоль-плазма}} \cdot C_{\text{опухоль}}(t) + k_{\text{почка-плазма}} \cdot C_{\text{почка}}(t) + \\ & + k_{\text{клтч-плазма}} \cdot C_{\text{клтч}}(t) + k_{\text{печень-плазма}} \cdot C_{\text{печень}}(t) \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\frac{dC_{\text{мозг}}(t)}{dt} = k_{\text{плазма-мозг}} \cdot C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{мозг-плазма}} \cdot C_{\text{мозг}}(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dC_{\text{опухоль}}(t)}{dt} = k_{\text{плазма-опухоль}} \cdot C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{опухоль-плазма}} \cdot C_{\text{опухоль}}(t) \quad (2.5)$$

То же справедливо для случая компартментов паренхимы почки и соединительной ткани. Не пренебрегая выходом ПМК из клеток печени в желчь, для случая печени тогда справедливо:

$$\begin{aligned} \frac{dC_{\text{печень}}(t)}{dt} = & k_{\text{плазма-печень}} \cdot C_{\text{плазма}}(t) - (k_{\text{печень-плазма}} + \\ & + k_{\text{печень-желчь}}) \cdot C_{\text{печень}}(t) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Для случая компартмента желчи в начальные минуты исследования, до заметного выхода парамагнетика с пассажем желчи дистальнее во внепеченочные пути и в просвет кишечника справедливо уравнение:

$$\frac{dC_{\text{желчь}}(t)}{dt} = k_{\text{печень-желчь}} \cdot C_{\text{печень}}(t) \quad (2.7)$$

где  $C_i$  – концентрации ПМК в соответствующих компартментах;  
 коэффициенты  $k_{A-B}$  – линейные коэффициенты пассивного переноса из компартмента А в компартмент В, как в частности представлено на рис. 2.1.

Как очевидно, система уравнений (2.3-2.7) может быть однозначно численно решена в отношении действительных значений коэффициентов межчастевого переноса  $k_{A-B}$  при условии известных непрерывных зависимостей  $C_i(t)$  для органных компартментов. В качестве начального условия принималось, что во всех случаях парамагнетик вводится в центральную камеру - плазму крови, одновременно, с равномерным разведением в объеме распределения -  $V_d$ , представляющем собой объем циркулирующей плазмы, в течение пренебрежимо малого времени так, что:

$$C_{\text{плазма}}(t=0) = (\text{Доза ПМК}) / V_d \quad (2.8)$$

Таким образом, концентрация гадолиния в опухоли в момент времени  $T$  определяется как

$$C_{\text{опухоль}}(T) = k_{\text{плазма-опухоль}} \cdot \int C_{\text{плазма}}(t) \cdot \exp(-k_{\text{опухоль-плазма}}(T-t)) dt \quad (2.9)$$

## 2.2 Модель транспорта Гьедде-Рутланда-Патлака

Для описания поглощения гадолиний-содержащих ПМК опухолью также используется классическая модель пассивного транспорта Гьедде-Рутланда-Патлака, которая также широко используется при радионуклидных исследованиях и в позитронно-эмиссионной томографии. Метод ГРП относится к параметрическим методам анализа, с помощью которых величины, получаемые в исследовании, обрабатываются аналитически с использованием определенных теоретических зависимостей [9].

Считается, что транспорт препарата из крови в опухолевую ткань осуществляется пассивно по градиенту концентрации через поврежденный гематоэнцефалический барьер. Важно отметить, что транспорт ПМК в опухоль, как и любых других гидрофильных молекул, определяется двумя основными

факторами: доставкой его с кровью, то есть тканевым кровотоком опухоли и степенью проницаемости эндотелия капиллярного русла опухоли (степенью повреждения гематоэнцефалического барьера). Известно, что высокозлокачественные новообразования характеризуются наиболее разветвленной сосудистой сетью с низким сопротивлением, что обеспечивает тканевый кровоток по величинам гораздо выше кровотока нормальных тканей. Также для таких опухолевых повреждений характерна функциональная неполноценность капиллярного эндотелия за счет чего молекулам ПМК легче проходить во внесосудистое пространство опухолевой ткани [10].

Введены следующие обозначения:  $C_{опухоль}$  – концентрация гадолиния в опухоли,  $C_a$  – в артериальной крови,  $k_{плазма-опухоль}$  – транспортная константа «кровь→опухоль». Пусть транспорт Gd в течение первых минут после инъекции носит однонаправленный характер, тогда справедливо отношение (2.10):

$$\frac{dC_{опухоль}(t)}{dt} = k_{плазма-опухоль} \cdot C_a \quad (2.10)$$

После интегрирования данного уравнения по t и деления обеих частей на величину  $C_a$  получается (2.11):

$$\frac{C_{топухоль}(t)}{C_a(t)} = k_{плазма-опухоль} \cdot \frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_a(t)} + V_0 \quad (2.11)$$

где  $V_0$  – константа интегрирования, имеющая смысл удельного кровенаполнения опухоли.

На графике по оси абсцисс откладывается  $\frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_a(t)}$  - нормализованное физиологическое время, по оси ординат -  $\frac{C_{опухоль}(t)}{C_a(t)}$ . Независимо от степени злокачественности и распространенности опухолевого поражения график сначала линейно возрастает, затем стремится к асимптоте, что говорит о нарушении однонаправленного транспорта препарата, т.е. он начинает диффундировать из опухоли обратно в кровь. Коэффициент прямого транспорта определяется по наклону линейного участка графика, коэффициент

обратного транспорта определяется по наклону участка асимптоты, оба имеют размерность мл/мин/100 г ткани. Физический смысл  $k_{\text{плазма-опухоль}}$  - показатель клиренса крови или, другими словами, количество крови, очищаемое от Gd за минуту единицей объема ткани опухоли. На рис. 2.2 показан график ГРП, построенный для случая аккумуляции комплекса Gd-ДТПА в опухолевой ткани новообразования ЦНС - рецидива злокачественной глиомы височной области. В течение первых пяти минут транспорт препарата носит линейный характер, далее график стремится к асимптоте и к пятнадцатой минуте исследования наблюдается снижение концентрации препарата в очаге.

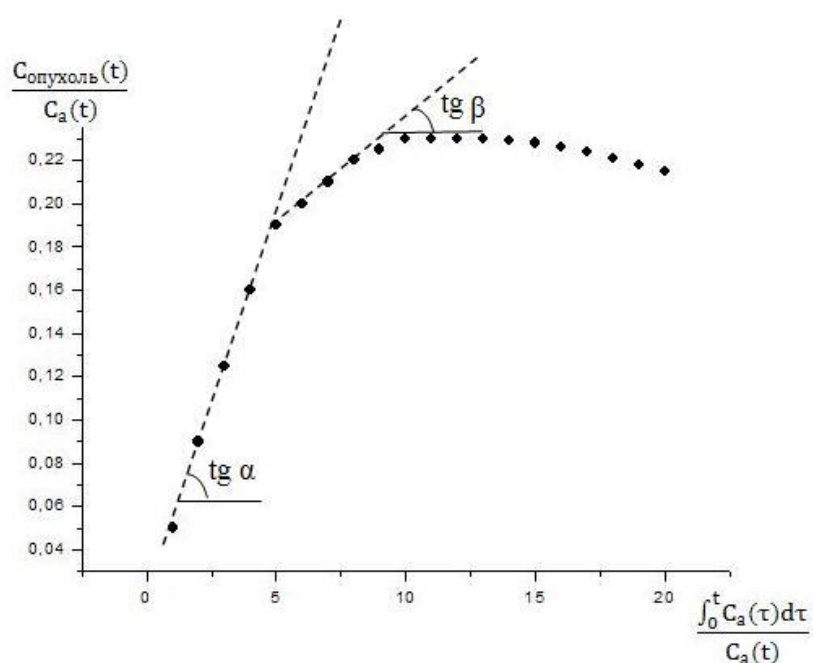


Рисунок 2.2 – график ГРП аккумуляции Gd-ДТПА в опухолевой ткани при рецидиве злокачественной глиомы височной области

Прямой и обратный коэффициенты транспорта препарата для представленного случая вычисляются по формулам:

$$k_{\text{плазма-опухоль}} = \text{tg } \alpha \quad (2.12)$$

$$k_{\text{опухоль-плазма}} = k_{\text{плазма-опухоль}} - \text{tg } \beta$$

Величина коэффициента  $k_{\text{плазма-опухоль}}$  зависит от степени злокачественности опухоли. Так в работе [10] были обследованы 27 пациентов, которым выполнялось МРТ-исследование с целью оценки распространенности

и топической характеристики опухолевого поражения центральной нервной системы для последующей терапии. В качестве парамагнитного контраста использовался комплекс Gd-ДТПА (Магневист, Shering). Значения скорости транспорта  $k_{\text{плазма-опухоль}}$  у пациентов с наиболее злокачественными и хорошо васкуляризированными опухолями, а также при рецидивах оказывался гораздо выше (в 5-9 раз), чем для пациентов с высокодифференцированными новообразованиями и относительно благоприятным исходом после лечения. В контрольной группе скорость переноса Магневиста из крови в нервную ткань практически равнялась нулю, что подтверждает факт отсутствия накопления этого ПМК в здоровой ткани с неповрежденным гематоэнцефалическим барьером.

## 2.3 Оценка кровотока опухолевых новообразований по данным ОФЭКТ с комплексами $^{99m}\text{Tc}$

Как было отмечено ранее, для установления оптимальных параметров НЗТ необходимо знать индивидуальное накопление нейтрон-акцептора в терапевтическом очаге. Транспорт ПМК на основе гадолиния определяется в основном тканевым кровотоком опухоли, который сильно зависит от степени злокачественности. То же самое справедливо и для любых гидрофильных молекул. Рассмотренная методика визуальной оценки степени распространения новообразований, а также количественного анализа опухолевого кровотока на основе кинетики поглощения комплексов гадолиния при МРТ может быть применена и при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием радиофармпрепаратов (РФП) на основе технеция- $^{99m}\text{Tc}$ .

В современной медицине короткоживущий изотоп  $^{99m}\text{Tc}$  и его РФП используют для диагностики заболеваний практически всех органов человека. Его высокая востребованность обусловлена относительно коротким периодом полураспада  $T_{1/2} = 6,02$  ч и низкой энергией  $\gamma$ -излучения  $E_{\gamma} = 0,1405$  МэВ, которая обеспечивает достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений и малую экспозиционную дозу. Кроме того, химические свойства технеция позволяют получать различные простые и сложные комплексные соединения, используемые в медицине [11].

Для оценки кровоснабжения опухоли пациентам выполняется динамическая сцинтиграфия с РФП технеция- $^{99m}\text{Tc}$ . После болюсного введения РФП одновременно с записью исследования, из локтевой вены руки на противоположной стороне производится отбор проб крови через равные промежутки времени. Полученные пробы крови впоследствии радиометрируются на гамма счетчике, кривая содержания технеция- $^{99m}\text{Tc}$  в крови быстро снижается и имеет биоэкспонентный характер. В здоровых тканях, не вовлеченных в патологический процесс, накопление технеция- $^{99m}\text{Tc}$

становится заметным в первую минуту после его введения и имеет достаточно однородный характер, соответствующий анатомическому распределению тканей. Накопление в опухоли наблюдается уже в первые десятки секунд после инъекции РФП, носит очаговый характер, соответствуя расположению опухоли, и является значительно более интенсивным, чем в окружающих нормальных тканях. В работе [12] у пациентов с различными костно-мышечными опухолями была выполнена динамическая сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом в дозе 370–550 МБк. После болюсного введения  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила проводилась динамическая покадровая запись, как последовательность 60 кадров, 1 кадр/15 с, при этом общая продолжительность записи составляла 15 мин. При анализе графика Гьедде–Рутланда–Патлака, полученного по данным кривых содержания  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила в крови и накопления РФП в опухоли (рис. 2.3), можно видеть, что он носил практически линейный характер на протяжении первых 100–140 с.

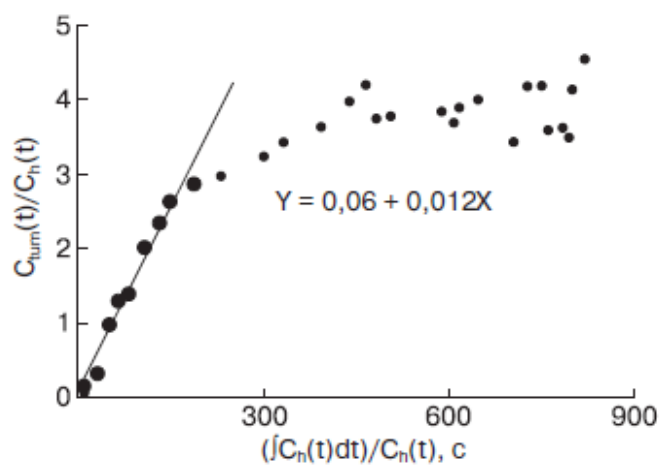


Рисунок 2.3 - Типичный график ГРП для поглощения  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила остеогенной саркомой

Полученные при этом показатели транспорта препаратов из крови в опухоль значительно различаются в зависимости от степени злокачественности новообразования и позволяют получить объективную характеристику сосудистой проницаемости в ткани опухолевого новообразования. Предполагается, что исследование кровотока злокачественных



новообразований в динамике комплексной противоопухолевой терапии у статически значительных групп пациентов позволит получить новую информацию о возможностях оценки эффективности лечения.

Наиболее высокие показатели кровотока по данным динамической сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом имели место в гистологически наиболее злокачественных опухолях. У нескольких пациентов в работе [12] обследование проводилось после системной химиотерапии. У пациентов, у которых по данным последующего гистологического анализа биоптатов химиотерапия оказалась эффективной, в ранние сроки после окончания химиотерапии имело место снижение опухолевого кровотока более чем на 1/3 исходной величины. При неэффективности химиотерапии такого снижения не было.

### 3 Результаты проведенного исследования

#### 3.1 Фантомные исследования

При планировании НЗТ устанавливается связь между необходимой концентрацией препарата в опухоли  $C_{опухоль}$ , которая задается по формуле (1.2), и интенсивностью МР-сигнала. Для этого выполнялось МРТ исследование фантомов с известным содержанием различных гадолиний-содержащих ПМК, в частности, Gd-ДТПА. Также для сравнения в исследовании были задействованы фантомы с Mn-ДЦТА. Данные препараты обладают схожими характеристиками. Исследование проводилось на высокопольном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Подобные исследования проводились в работе [10], где была изучена зависимость интенсивности T1-взвешенного сигнала от концентрации Gd-ДТПА в донорской плазме. Однако в работе [10] измерения проводились на низкопольном томографе, что само по себе снижает точность исследований, и максимальная концентрация контрастного препарата ограничивалась величиной 1 мМоль/л.

В настоящем исследовании фантомы из немагнитного материала, заполненные физраствором и контрастным препаратом в различных концентрациях и хорошо отражающие распределение Gd-ДТПА и Mn-ДЦТА в тканевой среде, помещались на стол томографа. Диапазон концентраций Gd-ДТПА и Mn-ДЦТА находился в пределах от 0,1 до 4 мМоль/л. Поскольку результаты МРТ зависят не только от свойств исследуемого объекта, но и от режимов записи, фантомные исследования были выполнены с использованием различных наиболее часто применяемых в практике контрастированной МРТ импульсных последовательностей: T1-взвешенная спин-эхо последовательность и режим жироподавления (fat saturation). Время повторения TR также было различным: 155 мс, 250 мс, 500 мс, 750 мс, 1000 мс и 2000 мс. Остальные параметры были одинаковы для всех случаев: время эхо TE = 4 мс, матрица сбора данных 256\*144, поле наблюдения FOV = 41,7\*44,9 см полностью охватывало фантомы, выстроенные в два ряда на столе томографа.

МРТ исследование фантомов для случая с  $TR = 155$  мс представлено на рис. 3.1.

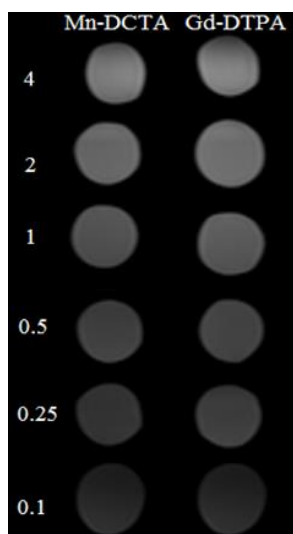


Рисунок 3.1 – МРТ фантомов, слева приведены концентрации контрастных препаратов, мМоль/л

По результатам фантомных экспериментов оценивали зависимость изменения интенсивности T1-взвешенного сигнала от содержания в фантомах контрастного вещества. С помощью стандартных средств на одном из срезов выделялись области в центральной части флаконов и оценивались интенсивности сигнала. На рис. 3.2 представлена зависимость интенсивности T1-взвешенного изображения фантома от содержания в нем Gd-ДТПА для случая с  $TR = 155$  мс.

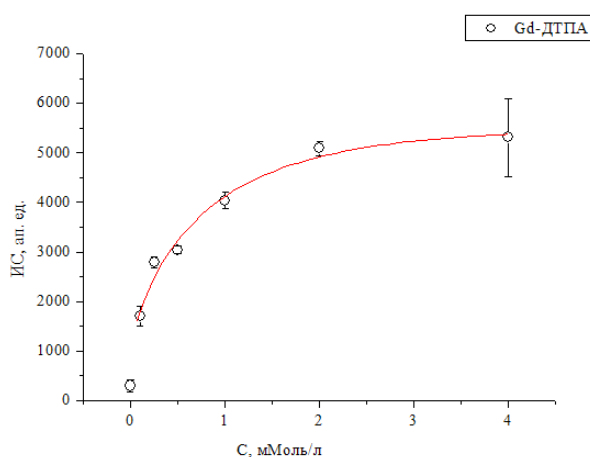


Рисунок 3.2 - зависимость T1-взвешенного сигнала от концентрации Gd-ДТПА в фантомах. ИС – интенсивность сигнала в аппаратных единицах

Значительная ошибка измерения при концентрации Gd-ДТПА при 4 мМоль/л, возможно, связана с выбором недостаточно большого поля наблюдения, при этом магнитное поле оказывается ослабленным на верхней границе. Значение интенсивности сигнала при отсутствии контраста в фантоме стандартно принималось за 300 апп. ед. Оказалось, что при концентрациях Gd-ДТПА до 1 мМоль/л возможна линейная аппроксимация, при больших концентрациях интенсивность сигнала приближается к асимптоте, а при концентрациях более 5 мМоль/л – уменьшается, это снижение имеет сигмоидальную форму. В реальных случаях содержание контрастного вещества в организме пациента при внутривенном введении редко превышает 1 мМоль/л вследствие физического ограничения способности тканей к поглощению ПМК, поэтому снижение уровня интенсивности изображения при больших концентрациях можно не учитывать. В целом наилучшая аппроксимация графика с высоким коэффициентом корреляции ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,05$ ) достигается при использовании распределения Вейбулла, формула которого приведена ниже (3.1):

$$ИС = 1051,46 \cdot e^{-(1,22 \cdot C)^{0,79}} \quad (3.1)$$

Затем была построена обратная зависимость содержания Gd-ДТПА в фантомах от относительного изменения интенсивности сигнала (рис. 3.3). Вместо абсолютных значений интенсивности используется величина  $\frac{\Delta ИС}{ИС_{нач}}$ , где  $\Delta ИС = ИС_{после} - ИС_{нач}$  - разность между интенсивностью сигнала после введения контрастного препарата и начальной интенсивностью, т.е. при нативном исследовании. Данная замена уменьшает вклад исходной интенсивности изображений.

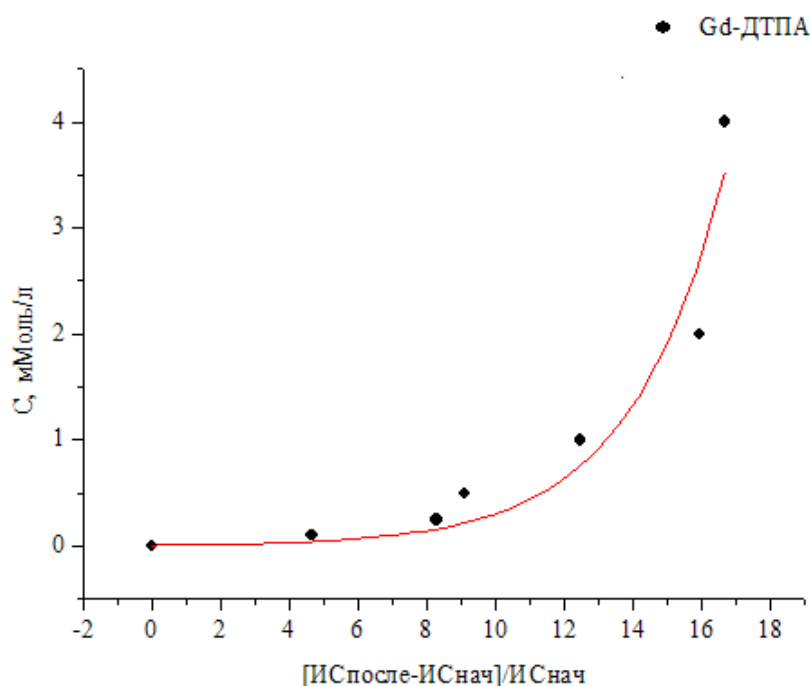


Рисунок 3.3 – зависимость содержания Gd-ДТПА в фантомах от интенсивности МР-сигнала

Наилучшая аппроксимация с коэффициентом корреляции  $r=0,97$  достигается при использовании модели экспоненциального роста вида (3.2):

$$C = 0,00804 \cdot \exp\left(0,365 \cdot \frac{\Delta ИС}{ИС_{нач}}\right) \quad (3.2)$$

Уравнение (3.2) позволяет трансформировать изменение интенсивности T1-взвешенного сигнала в области опухолевого поражения после введения Gd-ДТПА в величину абсолютного содержания данного контрастного препарата в тканях. В дальнейшем формула (3.2) может использоваться для сравнения наблюдаемой концентрации Gd-ДТПА с необходимой концентрацией гадолиния в терапевтическом очаге для обеспечения эффективности НЗТ.

### 3.2 Клинические МР-томографические исследования

Для количественного анализа кинетики поглощения и распада в плазме и тканях в соответствии с использованной моделью были проведены динамические МР-томографические исследования зарегистрированных на момент начала исследования ПМК — линейных — гадодиамида (у 9 пациентов), гадопентетата димеглюминовой соли (у 10 пациентов), гадоверсетамида (у 9 пациентов), и циклического — гадобутирола (у 11 пациентов). Исследования проводились в рамках текущего клинического обследования пациентов с низкодифференцированными глиомами и глиобластомами центральной нервной системы, и включали запись динамики накопления ПМК в органах и тканях по данным фронтальных срезов головы, грудной и брюшной полости, как последовательность T1-взвешенных спин-эхо изображений при TR=400-550 мс, TE=10-15 мс, при толщине среза 5-7 мм в матрицу 256 x392 воксела. Одновременно из вены противоположной руки отбирали по 5 мл крови на 1, 3, 7, 15 и 40 мин, с последующим определением содержания связанного (в составе ПМК) гадолия. Количественное содержание Gd и комплексов в плазме крови проводили методом масс-спектрометрии на анализаторе типа ионной ловушки Agilent LS/MS 1100 SL. Содержание контраста-парамагнетика в тканях при динамическом МРТ-исследовании оценивалось путем сравнения изображений с жидкостными фантомами с известным содержанием ПМК в физиологическом растворе, как описано ранее.

Также у всех пациентов до и после контрастного усиления получали МР-томографические томосрезы в аксиальных, фронтальных и сагиттальных плоскостях в T1- и T2-взвешенных спин-эхо режимах, полностью охватывая область головы. Все исследования у пациентов были проведены с помощью томографов Toshiba Titan Vantage (Тошиба Медикал) и Siemens Magnetom Open (Siemens Medical).

Вычислительно представленная выше модель была реализована в среде специализированных пакетов математических вычислений, моделирования и анализа изображений MatLab (версия 6.2 под управлением ОС Windows 7.0). Все результаты представлены как «Среднее  $\pm$  ошибка среднего», с сравнением по критериям Стьюдента для парных и непарных выборок.

Константы скорости переноса между плазмой и периферическими компартментами по данным динамического МР-томографического исследования удалось определить для всех компартментов, кроме паренхимы почки, поскольку в ходе количественной оценки органного поглощения контрастов-парамагнетиков не удалось достоверно оценить накопление контрастных препаратов в раннюю фазу в собственно паренхиме почки, не связанное с фильтрацией, т. е. разделить между собой коэффициенты  $k_{\text{плазма-моча}}$  и  $k_{\text{плазма-почка}}$ , при том, что паренхима почки первоначально выделялась в структуре модели отдельным компартментом. Для остальных частей константы скорости переноса между плазмой и ними составили для представленной модели величины, приведенные в табл. 3.1.

Константы скорости переноса между плазмой и периферическими компартментами по данным динамического МРТ исследования составили для представленной модели величины, приведенные в табл. 3.1. Константы скорости обратного переноса из компартментов в плазму крови составили в свою очередь величины, представленные в табл. 3.2.

Таблица 3.1 - Константы переноса в направлении «плазма — периферический компартмент» (скорости органного поглощения)

Константы прямого транспорта, мл/мин/100 см <sup>3</sup>	Гадодиамид	Гадопентетата димеглюминат	Гадоверсетамид	Гадобутирол
$k_{\text{плазма-мозг}}$	$0,90 \pm 0,09$	$0,86 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,09$
$k_{\text{плазма-опухоль}}$	$5,87 \pm 0,31$	$5,98 \pm 0,29$	$5,69 \pm 1,08$	$5,42 \pm 0,37$
$k_{\text{плазма-печень}}$	$2,93 \pm 0,26$	$2,89 \pm 0,25$	$2,85 \pm 0,41$	$3,12 \pm 0,15$
$k_{\text{плазма-клетч}}$	$1,82 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,28$	$1,73 \pm 0,25$	$1,55 \pm 0,12$
$k_{\text{плазма-моча}}$	$57,95 \pm 3,02$	$61,05 \pm 4,02$	$60,09 \pm 3,19$	$56,50 \pm 3,62$

Таблица 3.2 - Константы обратного переноса ПМК - в направлении «периферический компартмент — плазма»

Константы обратной диффузии, мл/мин/100 см <sup>3</sup>	Гадодиамид	Гадопентетата димеглюминат	Гадоверсетамид	Гадобутирол
$k_{\text{мозг-плазма}}$	$0,65 \pm 0,2$	$0,66 \pm 0,12$	$0,57 \pm 0,15$	$0,63 \pm 0,14$
$k_{\text{опухоль-плазма}}$	$0,91 \pm 0,23$	$0,85 \pm 0,19$	$0,58 \pm 0,14$	$0,71 \pm 0,17$
$k_{\text{печень-плазма}}$	$1,12 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,15$	$1,05 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,24$
$k_{\text{клетч-плазма}}$	$0,63 \pm 0,23$	$0,56 \pm 0,18$	$0,59 \pm 0,12$	$0,49 \pm 0,09$

Как видно из таблиц накопление ПМК в тканях мозга, печени и соединительной ткани практически не отмечено. В качестве примера представлено МРТ исследование пациента с низкодифференцированной глиомой задней комиссуры мозолистого тела, проходившему комплексную химио- и иммунотерапию (рис. 3.4). В глиальной опухоли наблюдается



задержка гадолиния, хорошо видимая уже при визуальном анализе МР-томограмм, в то же время изменений интенсивности окружающего белого вещества не отмечено.

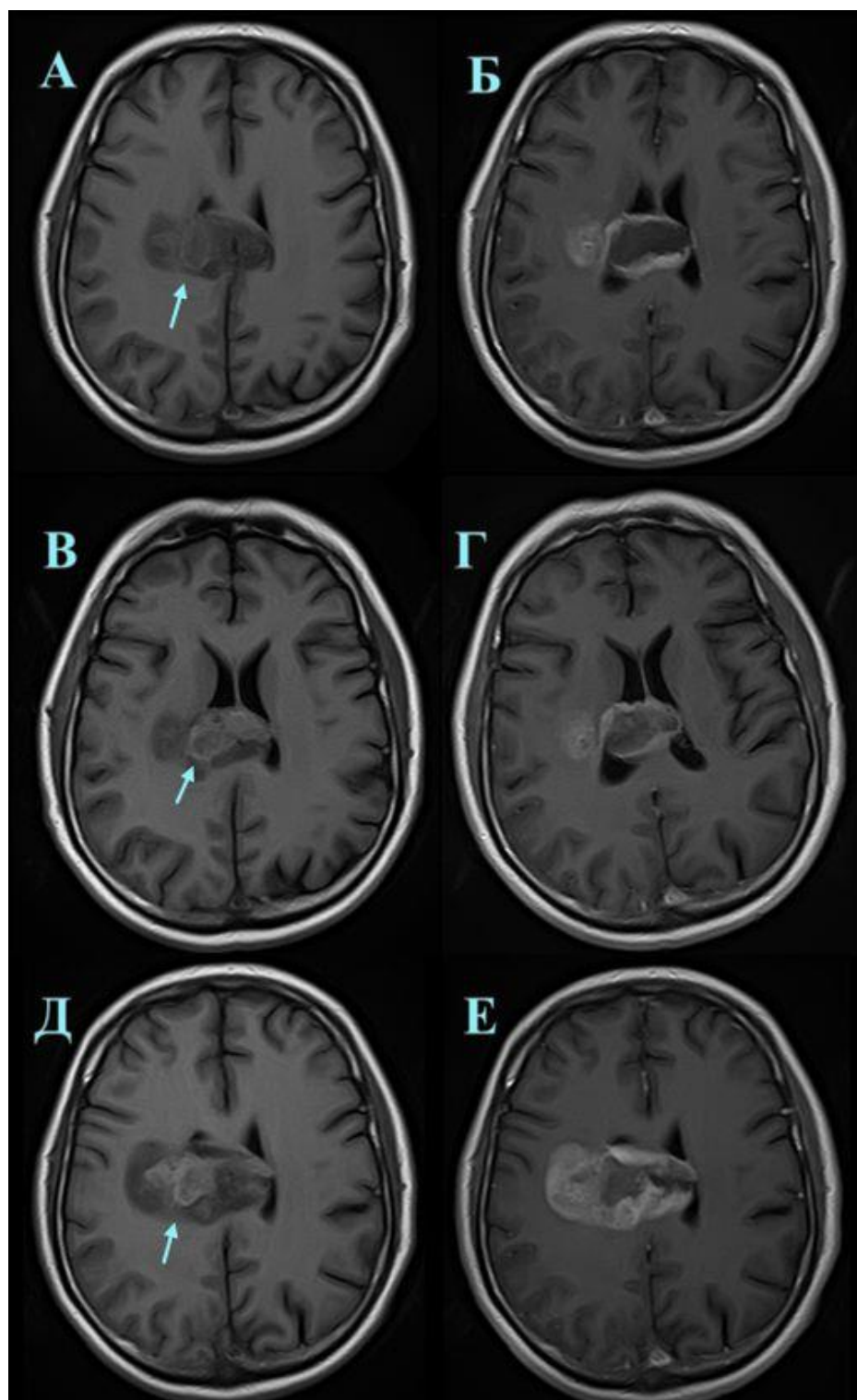


Рисунок 3.4 – картина накопления гадобутирола в дозировке 0,05 мМ/кг веса тела пациента. Изображения: А, Б – в день начала лечения перед ним, В, Г

– на седьмой день лечения, Д, Е – на 25 день лечения. Слева приведены исходные изображения, слева – с контрастом

Затем были рассчитаны соотношения между коэффициентами транспорта ПМК в прямом – из крови в ткань, и обратном – из ткани в кровь направлениях. Если для головного мозга и печени такие соотношения составляли 1,2 — 1,8, и для компартмента клетчатки лишь чуть больше — 2,8-3,2, то для ткани глиальной опухоли это соотношение составляло 9,5 -10, т.е. обратный перенос был медленнее на порядок. Очевидно, что именно такая ситуация обеспечивала достаточное время пребывания молекул ПМК в области ткани опухоли при незначительном накоплении в нормальных тканях, что и является залогом успешного проведения НЗТ с избирательным поражением опухолевых клеток.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, порядок планирования GdНЗТ с применением гадолиний-содержащих комплексов при МРТ может состоять из следующих этапов.

1. Задается поглощенная доза  $D$ , которую необходимо доставить к терапевтическому очагу.
2. Рассчитывается необходимая концентрация ПМК в опухоли  $C_{опухоль}$ .
3. По результатам фантомных исследований оценивается величина интенсивности МР сигнала для достижения  $C_{опухоль}$ .
4. Исследуют кривые накопления ПМК (введение внутривенно в диагностической дозе  $C_0$ ) в опухоли и окружающих тканях при динамической МРТ.
5. Производят корректировку вводимой дозы препарата ( $C_0$ ), опираясь на модель линейного транспорта.

Схема, представленная на рисунке 3.5 отражает возможный порядок планирования GdНЗТ.



Рисунок 3.5 - возможный порядок планирования НЗТ

## **4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

### **4.1 Предпроектный анализ**

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Необходимо понимать, что коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предыдущими разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован рынком, какова будет его цена, каков бюджет научного проекта, какой срок потребуется для выхода на рынок и т.д.

Достижение цели обеспечивается решением задач:

- оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований;
- определение возможных альтернатив проведения научных исследований, отвечающих современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения;
- планирование научно-исследовательских работ;
- определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.

#### 4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Важно реалистично оценить сильные и слабые стороны разработок конкурентов. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения.

Данный анализ проведен с помощью оценочной карты (таблица 4.1). Для этого отобрано две конкурентные разработки. Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 4.1, подбирали исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Позицию разработки и конкурентов оценивали по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1 [13].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (4.1)$$

где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;  $B_i$  – вес показателя (в долях единицы);  $B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

В качестве конкурентных технических решений были выбраны методы количественного определения концентрации нейтрон-акцепторов в организме пациентов *in vivo*, наиболее часто применяемые в экспериментальной и клинической практике и основанные на позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и спектрометрии мгновенного  $\gamma$ -излучения. Первый метод основан на использовании в качестве радиоактивной метки позитрон-излучающих ультракороткоживущих изотопов ( $^{18}\text{F}$ ), которые в комплексе с гадолиний-содержащими соединениями вводят в организм, и исследовании накопления гадолиния на позитрон-эмиссионном томографе. При втором способе

концентрация гадолиния определяется непосредственно в процессе облучения тепловыми нейтронами по регистрации мгновенного  $\gamma$ -излучения от реакции захвата, интенсивность испускаемого  $\gamma$ -излучения пропорциональна концентрации гадолиния в терапевтическом очаге.

При составлении оценочной карты учитывалось, что первостепенной задачей диагностики *in vivo* является обеспечение безопасности пациента, в том числе снижение лучевой нагрузки. Основным недостатком спектрометрии мгновенного  $\gamma$ -излучения является многократная лучевая нагрузка на организм (облучение на реакторе) при изучении накопления гадолиний-содержащего препарата. Далее по значению следуют технические критерии, которые обеспечивают качество получаемой информации, например, пространственное разрешение методики, поскольку точные данные о динамике накопления/выведения гадолиния играют важную роль для успешного планирования НЗТ.

Таблица 4.1 – оценочная карта конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Бф	Бк1	Бк2	Кф	Кк1	Кк2
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Технические критерии оценки ресурсоэффективности</b>							
1. Отсутствие лучевой нагрузки на пациента	0,15	5	5	1	0,75	0,75	0,15
2. Возможность наблюдения накопления нейтрон-акцептора в динамике	0,1	5	3	3	0,5	0,3	0,3
3. Пространственное разрешение	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
4. Возможность многократной диагностики пациента	0,1	4	4	2	0,4	0,4	0,2
4. Простота аналитического анализа	0,09	3	4	4	0,27	0,36	0,36
6. Отсутствие необходимости привлечения специалистов разного профиля	0,08	4	2	4	0,32	0,16	0,32

Продолжение таблицы 4.1

7.Длительность исследования	0,07	3	5	4	0,21	0,35	0,28
8.Необходимость совмещать в одном центре установку для терапии и диагностики	0,06	4	3	5	0,24	0,18	0,3
<b>Экономические критерии оценки эффективности</b>							
1. Стоимость реализации	0,15	5	2	3	0,75	0,3	0,45
2. Финансирование научной разработки	0,07	4	3	4	0,28	0,21	0,28
3. Конкурентоспособность метода	0,03	5	5	4	0,15	0,15	0,12
Итого	1				4,37	3,56	3,16

ПЭТ диагностика обходит конкурентные методики по длительности исследования, однако, с другой стороны, из-за быстрого распада позитрон-излучающих изотопов исключается возможность синхронизации с кинетикой комплексов гадолиния, у которых максимум накопления в опухоли может приходиться на более поздние сроки.

Из таблицы 4.1 видно, что предлагаемое техническое решение обходит конкурентные методики практически по всем наиболее значимым техническим критериям и обладает конкурентоспособностью за счет более низкой стоимости и более высокого пространственного разрешения. Нельзя не отметить трудоемкость обработки получаемых данных, однако в дальнейшем этого удастся избежать, автоматизировав процесс анализа благодаря программированию мощных пакетов обработки МРТ изображений. Дальнейшее инвестирование данной разработки можно считать целесообразным.

## **4.2 Планирование управления научно-техническим проектом**

### **4.2.1 Иерархическая структура работ проекта**

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей. План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

иерархическая структура работ, контрольные события проекта и план проекта. Иерархическая структура работ (ИСР) – это детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР проекта структурированы и определены содержание всего проекта, которые представлены на рисунке 4.1.



Рисунок 4.3 – иерархическая структура работ

#### 4.2.2 Контрольные события проекта

В рамках данного раздела определены ключевые события проекта, их даты и результаты, которые получены по состоянию на эти даты. Информация сведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Разработка технического задания	10.02.2017-11.02.2017	Приказ о ВКР
1.1	Составление и утверждение технического задания	11.02.2017-12.02.2017	-
2.1	Выбор направления исследования	12.02.2017-14.02.2017	-
2.2	Изучение научно-технической литературы и используемого оборудования	14.02.2017-10.03.2017	Список литературы
3.1	Изучение программного обеспечения Matlab и Scilab	01.03.2017-01.04.2017	-



Продолжение таблицы 4.2

3.2	Разработка фармакокинетической модели	01.04.2017-10.04.2017	-
4.1	Разработка методики эксперимента	10.04.2017-12.04.2017	Методика
4.2	Проведение фантомных исследований	12.04.2017-16.04.2017	-
4.3	Анализ и обработка экспериментально полученных данных	16.04.2017-05.05.2017	Отчет
5	Анализ и сравнение полученных результатов	05.05.2017-12.05.2017	Отчет
5.1	Корректировка модели	12.05.2017-19.05.2017	-
5.2	Оформление пояснительной записки	19.04.2017-01.06.2017	Пояснительная записка
5.3	Подготовка к защите диссертационной работы	01.06.2017-15.06.2017	Презентация

### 4.2.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта, представленный в таблице 4.3. Далее с помощью диаграммы Ганта в таблице 4.4 проиллюстрирован календарный план проекта, на котором работы по теме характеризуются датами начала и окончания выполнения данных работ.

Таблица 4.3 – Календарный план проекта

№	Название	Т, кал. дн.	Дата	Состав участников
1	Разработка технического задания	1	10.02.2017-11.02.2017	Руководитель
1.1	Составление и утверждение технического задания	1	11.02.2017-12.02.2017	Руководитель
2.1	Выбор направления исследования	2	12.02.2017-14.02.2017	Руководитель Магистрант
2.2	Изучение научно-технической литературы и используемого оборудования	24	14.02.2017-10.03.2017	Магистрант

Продолжение таблицы 4.3

3.1	Изучение программного обеспечения Matlab и Scilab	31	01.03.2017-01.04.2017	Магистрант
3.2	Разработка фармакокинетической модели	9	01.04.2017-10.04.2017	Магистрант
4.1	Разработка методики эксперимента	2	10.04.2017-12.04.2017	Руководитель Магистрант
4.2	Проведение исследований фантомных	4	12.04.2017-16.04.2017	Магистрант
4.3	Анализ и обработка экспериментально полученных данных	19	16.04.2017-05.05.2017	Магистрант
5	Анализ и сравнение полученных результатов	7	05.05.2017-12.05.2017	Магистрант
5.1	Корректировка модели	7	12.05.2017-19.05.2017	Магистрант
5.2	Оформление пояснительной записки	43	19.04.2017-01.06.2017	Магистрант
5.3	Подготовка к защите диссертационной работе	14	01.06.2017-15.06.2017	Магистрант

Таблица 4.4 - Календарный план-график в виде диаграммы Ганта

№	Вид работ	Исполнитель	Тк ка лд н	Продолжительность выполнения работ												
				Фев		Мар			Апр.			Май			Июнь	
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Разработка технического задания	Руководитель	1													
1.1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	1													
2.1	Выбор направления исследования	Руководитель Магистрант	2													
2.2	Изучение научно-технической литературы и используемого оборудования	Магистрант	24													
3.1	Изучение программного обеспечения Matlab	Магистрант	31													



выполнением конкретного НТИ, накладные затраты рассчитываются косвенным способом, это затраты на содержание аппарата управления, общетехнических и общехозяйственных служб, они объединяются в статье «Накладные расходы».

#### 4.3.1 Расчет материальных затрат

Основными затратами в данной исследовательской работе являются затраты на приобретение гадолиний-содержащих контрастных препаратов для МРТ. В процессе научного исследования при проведении МРТ и для фантомных исследований были использованы 3 флакона контрастного препарата Магневист (Shering, Германия) по 20 мл. Также учитывались затраты на электроэнергию при работе на томографе и на оформление документа. Результаты расчётов по затратам на материалы приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Материальные затраты

Наименование	Марка, размер	Количество	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Электроэнергия, потребляемая оборудованием (МРТ)	–	450 кВт·ч	5,8	2610
Энергия, потребляемая ПК и сопутствующими устройствами	–	140 кВт·ч	5,8	812
Контрастный препарат	Магневист	3 флакона	3684	11052
Бумага	SvetoCopy	2 пачки	210	420
Ручка	Pilot	1	30	30
Доступ в интернет	–	4 месяца	350	1400
Всего за материалы				16324
Транспортно-заготовительные расходы				0
Итого:				16324

### **4.3.2 Расчёт амортизации оборудования для экспериментальных работ**

Данная статья включает в себя все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения работ по тематике диссертации. Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного научного проекта и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в виде амортизационных отчислений.

В данной диссертационной работе к спецоборудованию, необходимому для проведения экспериментальных работ, относится высокопольный магнитно-резонансный томограф «Toshiba» с индукцией магнитного поля 1,5 Т, установленный в НИИ Кардиологии ТМИНЦ РАН, его ориентировочная стоимость составляет 40 000 000 рублей при назначенном сроке службы – 25 лет.

Затраты на амортизацию оборудования рассчитываются по формуле:

$$C_{\text{аморт}} = C_{\text{об}}/T, \quad (4.2)$$

где  $C_{\text{об}}$  – стоимость оборудования в рублях;  $T$  – срок службы, в количестве дней. Т.к. системы создания «микrokлимата» для оборудования работают круглосуточно и без перерыва, вне зависимости от загруженности аппаратов, то для расчета рабочего времени используется полное количество дней в году (365 дней).

Таким образом, затраты на амортизацию аппарата МРТ:

$$C_{\text{аморт}} = 40\,000\,000 / (25 \cdot 365) = 4383,6 \text{ руб/дн}$$

Оборудование использовалось в течение 45 дней, таким образом, затраты на оборудование:

$$C_{\text{аморт}} = 4383,6 \cdot 45 = 197\,262 \text{ руб.}$$

### **4.3.3 Затраты на оплату труда исполнителей НТИ**

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (4.3)$$

где  $Z_{осн}$  – основная заработная плата;  $Z_{доп}$  – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата научного руководителя рассчитывается на основании отраслевой оплаты труда. Отраслевая система оплаты труда в НИИ кардиологии предполагает следующий состав заработной платы:

1. Оклад – определяется предприятием. Оклады распределены в соответствии с занимаемыми должностями, например, руководитель, заведующий, врач, инженер и т.д.

2. Стимулирующие выплаты – устанавливаются руководителем подразделений за эффективный труд, выполнение дополнительных обязанностей и т.д.

Дополнительная заработная плата включает оплату за непроработанное время (очередной и учебный отпуск, выполнение государственных обязанностей, выплата вознаграждений за выслугу лет и т.п.) и рассчитывается исходя из основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$Z_{доп} = K_{доп} \cdot Z_{осн} \quad (4.4)$$

где  $Z_{доп}$  – дополнительная заработная плата в рублях;  $K_{доп}$  – коэффициент дополнительной зарплаты (15%);  $Z_{осн}$  – основная заработная плата в рублях.

Основная заработная плата руководителя рассчитывается по формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб} \quad (4.5)$$

где  $Z_{осн}$  – основная заработная плата одного работника;  $T_{раб}$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником в рабочих днях;  $Z_{дн}$  – среднедневная заработная плата работника в рублях.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{Z_b \cdot k_p \cdot M}{F_d}, \quad (4.6)$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;  $M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года;  $F_d$  – действительный годовой фонд

рабочего времени научно-технического персонала (в рабочих днях),  $Z_б$  – базовый оклад,  $k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 для Томска.

Количество месяцев работы без отпуска в течение года рассчитывается следующим образом: при отпуске в 28 рабочих дней  $M = 11$  месяцев, 5-дневная неделя.

Основная заработная плата руководителя за период проведения работ (6 рабочих дня) равна:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_M \cdot M}{F_{\text{д}}} = \frac{Z_б \cdot k_p \cdot M}{F_{\text{д}}} = \frac{30100 \cdot 1,3 \cdot 11}{249} = 1728 \text{ руб/день}.$$

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} \cdot T_{\text{раб}} = 1728 \cdot 6 = 10368 \text{ руб}$$

$$Z_{\text{доп}} = K_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}} = 0,15 \cdot 10368 = 1555 \text{ руб.}$$

$$C_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}} = 10368 + 1555 = 11923 \text{ руб}$$

Заработная плата магистра состоит из стипендии. Магистр, выполнивший данную работу, получает стипендию в размере 2275 руб. Заработная плата составит:

$$C = 2275 \cdot 4 = 9100 \text{ руб}$$

#### 4.3.4 Отчисления во внебюджетные фонды

Размер отчислений во внебюджетные фонды составляет 32% в 2017 от суммы затрат на оплату труда работников, непосредственно занятых выполнением НИОКР.

$$C_{\text{внеб}} = K_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (4.7)$$

где  $K_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений в социальные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = 0,32 \cdot (10368 + 1555) = 3815 \text{ руб}$$

#### 4.3.5 Накладные расходы

Для учета накладных расходов нужно учесть расходы на содержание аппарата управления и общехозяйственных (общеуниверситетских) служб, которые в равной степени относятся ко всем выполняемым НИОКР. По этой статье учитываются оплата труда административно-управленческого персонала, содержание зданий, оргтехники и хозяйственного имущества, амортизация имущества, расходы по охране труда и подготовке кадров.

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов, содержание, эксплуатация и ремонт оборудования и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (Z_{\text{доп}} + Z_{\text{осн}}) \cdot k_{\text{нр}}, \quad (4.8)$$

где  $k_{\text{нр}}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величина коэффициента накладных расходов взята в размере 15%.

$$Z_{\text{накл}} = (10368 + 1555) \cdot 0,15 = 1788 \text{ руб.}$$

#### 4.4 Формирование бюджета затрат научно-технического исследования (НТИ)

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 4.6.

Таблица 4.6– Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Стоимость затрат, в рублях (руководитель + магистр)
1. Материальные затраты НТИ	16 324
2. Затраты на амортизацию	197 262
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	10 368
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	1 555
5. Затраты по заработной плате магистранта	9100
6. Отчисления во внебюджетные фонды	3 815
7. Накладные расходы	1 788
<b>Бюджет затрат НТИ, руб.</b>	<b>240 212</b>

В ходе выполнения экономической части ВКР были проведены расчеты плановой себестоимости проведения НТИ и времени, необходимого на



проведение ВКР. Плановая себестоимость работы составляет 240212 руб., основная составляющая которой – затраты на амортизацию оборудования.

#### 4.5 Организационная структура проекта

Организационная структура проекта — наиболее соответствующая проекту временная организационная структура, включающая всех его участников и создаваемая для успешного достижения целей проекта.

Разработка организационной структуры проекта включает:

- идентификацию всех организационных единиц;
- определение ролей участников проекта и их взаимодействия,
- определение ответственности и полномочий;
- распределение ответственности и полномочий между организационными единицами структуры;
- разработку инструкций, регламентирующих взаимодействия в структуре и рабочие процедуры.

Организационная структура проекта является динамической структурой, которая претерпевает изменения в процессе осуществления проекта. Эти изменения зависят от фаз жизненного цикла проекта, типов, используемых в проекте контрактов, и других условий выполнения проекта. Организационная структура данного проекта представлена на рисунке 4.2.



Рисунок 4.2 – Организационная структура проекта

#### 4.6 Матрица ответственности

Матрица ответственности определяет степень ответственности каждого члена проекта за ту или иную задачу, если он имеет к ней некоторое отношение.

Таблица 4.7 – Матрица ответственности

Этапы исследования	Научный руководитель	Консультант Англ.яз.	Консультант менеджмент	Консультант Соц.отв-ть.	Магистрант
Сбор и изучение научно-технической литературы	О				И
Изучение оборудования и программного обеспечения	О				И
Разработка модели процесса	О				И
Разработка методики экспериментальных исследований	О				И
Проведение экспериментальных исследований	О				И
Анализ и обработка полученных экспериментально результатов	О				И
Оценка ресурсоэффективности и ресурсосбережения			С		И
Раздел социальной ответственности				С	И
Перевод раздела на английский язык		С			И
Оформление пояснительной записки и презентации	С				И

Ответственный (О)– лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход. Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта. Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение). Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

#### 4.7 Определение ресурсной эффективности исследования

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (4.9)$$

где  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;  $a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки,  $ba_i$ ,  $bb_i$  – балльная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;  $n$  – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности данного исследования представлен в форме таблицы 4.8.

При выборе критериев для сравнительной характеристики ресурсоэффективности за основу была взята оценочная карта конкурентных технических решений (табл. 4.1), важные составляющие которой приведены ниже по убыванию весовых коэффициентов:

- безопасность, т.к. существует необходимость снижения многократной лучевой нагрузки, которой и так подвержен пациент в процессе НЗТ. Значит, необходимо минимизировать ее при диагностическом исследовании;

- помехоустойчивость прибора и методики, данный критерий учитывает человеческий фактор (вероятность ошибки оператора) и играет важную роль, поскольку в планировании НЗТ важна точная оценка концентрации акцепторов и ошибка в ее определении может сильно сказаться на эффекте от терапии;

- время наработки данных, от этого параметра зависит возможность наблюдения накопления нейтрон-акцептора в динамике;

- надежность метода и функциональная мощность оборудования, надежная работа оборудования обеспечивает возможность непрерывных диагностических исследований, вследствие этого увеличивается количество пациентов, которым может быть оказана помощь. Также использование надежных систем приводит к снижению расходов на ремонт оборудования;

- энергосбережение является фактором экономической выгоды.

Предлагаемая методика должна обеспечивать эффективное использование энергетических ресурсов.

Таблица 4.8 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

ПО Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Безопасность	0,25	5	5	1
2. Помехоустойчивость (вероятность ошибки исполнителя)	0,2	4	4	4
3. Время наработки данных	0,15	4	3	3
4. Надежность	0,15	5	5	4
5. Функциональная мощность оборудования (предоставляемые возможности)	0,15	5	5	3
6. Энергосбережение	0,1	4	4	4
ИТОГО	1	4,55	4,4	2,95

Все методы в равной степени надежны, обладают высокой помехоустойчивостью и обеспечивают достаточное сбережение электроэнергии. Как было отмечено ранее, главным недостатком определения концентрации гадолия в организме пациента на основе ПЭТ является короткое время экспозиции, что не позволяет в полной мере оценить динамику накопления и выведения препарата, а также необходимость совмещать в одном центре несколько подразделений. Метод регистрации мгновенного  $\gamma$ -излучения, образующегося в результате захвата тепловых нейтронов атомами акцептора привлекателен из-за простоты эксплуатации, однако не обеспечивает безопасность вследствие лучевой нагрузки на пациента. Предлагаемый метод определения концентрации гадолия выигрывает у аналогичных разработок вследствие безопасного проведения процедуры, качественного анализа получаемых данных и более низкой стоимости разработки.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\Phi}^p = \frac{\Phi_i}{\Phi_{max}}, \quad (4.10)$$

где  $\Phi_i$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;  $\Phi_{max}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$I_{\Phi}^p = \frac{\Phi_p}{\Phi_{max}} = \frac{240212}{510000} = 0,47; \quad I_{\Phi}^{a1} = \frac{\Phi_{a1}}{\Phi_{max}} = \frac{510000}{510000} = 1;$$

$$I_{\Phi}^{a2} = \frac{\Phi_{a2}}{\Phi_{max}} = \frac{470000}{510000} = 0,92.$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{финр}^p$ ) и аналога ( $I_{финр}^a$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{\Phi}^p}, \quad I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_{\Phi}^a} \quad (4.11)$$

$$I_{финр}^p = \frac{4,55}{0,47} = 9,7; \quad I_{финр}^{a1} = \frac{4,4}{1} = 4,4; \quad I_{финр}^{a2} = \frac{2,95}{0,92} = 3,2$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта.

Сравнительная эффективность проекта:

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{финр}^p}{I_m^p} \quad (4.12)$$

Таблица 4.9 – Сравнительная эффективность анализа

Показатели	Аналог 1	Аналог 2	Разработка
Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки и аналогов	4,4	2,95	4,55
Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки и аналога	4,4	3,2	9,7
Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	1,08	2,13

Выводы: на основе расчета интегрального показателя с определением двух средневзвешенных величин (финансовой эффективности и ресурсоэффективности научного исследования) можно утверждать, что сравнительная оценка текущего проекта выше других аналогов.

Таким образом, итоговая себестоимость НИР составила 240 212 рублей, время, необходимое для выполнения работы, составило 164 календарных дня.

## **5 Социальная ответственность**

В современных условиях одним из основных направлений коренного улучшения всей профилактической работы по снижению производственного травматизма и профессиональной заболеваемости является повсеместное внедрение комплексной системы управления охраной труда, путем объединения разрозненных мероприятий в единую систему целенаправленных действий на всех уровнях и стадиях производственного процесса.

Охрана труда – это система сохранения жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности, включающая в себя правовые, социально-экономические, организационно-технические, санитарно-гигиенические, лечебно-профилактические, реабилитационные и иные мероприятия [14].

Правила по охране труда и техники безопасности вводятся в целях предупреждения несчастных случаев, обеспечения безопасных условий труда работающих и являются обязательными для исполнения рабочими, руководящими, инженерно-техническими работниками.

Опасным производственным фактором, согласно [15], называется такой производственный фактор, воздействие которого в определенных условиях приводят к травме или другому внезапному, резкому ухудшению здоровья.

Вредным производственным фактором называется такой производственный фактор, воздействие которого на работающего, в определенных условиях, приводит к заболеванию или снижению трудоспособности.

### **5.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов**

Производственные условия на рабочем месте характеризуются наличием опасных и вредных факторов, которые классифицируются по группам элементов [15]: физические, химические, биологические, психофизиологические. В таблице 5.1 приведены основные вредные и опасные факторы производственного процесса.

Таблица 5.1 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы.

Наименование видов работ и параметров производственного процесса	ФАКТОРЫ ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
Радионуклидная диагностика (ОФЭКТ) с комплексами $^{99m}\text{Tc}$	Повышенный уровень ионизирующей их излучений в рабочей зоне		Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523-09. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010). СП 2.6.1.2612-10.
НИИ кардиологии, проведение контрастированной МРТ с комплексами Gd, моделирование на ПК		Электрический ток	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность
	Воздействие радиации (ВЧ, УВЧ, СВЧ и т.д.)		СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. «Гигиенические требования к ПЭВМ и организация работы»
		Пожароопасность	ППБ 01-03. Правила пожарной безопасности в Российской Федерации.

Дипломная работа на тему «разработка методов планирования НЗТ с комплексами Gd(III) по данным МРТ с парамагнитным контрастированием и ОФЭКТ с комплексами  $^{99m}\text{Tc}$ » была выполнена в НИИ кардиологии ТМИНЦ РАН в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики. В ходе работы были использованы материалы МРТ исследований пациентов с опухолями головного мозга, проводимых в центре в течение нескольких прошедших лет, также ряд пациентов был обследован непосредственно во время работы над данной диссертацией. В качестве аналога гадолиниевых комплексов при диагностической МРТ рассматривались комплексы  $^{99m}\text{Tc}$  при ОФЭКТ (использовались сцинтиграммы, полученные в НИИ кардиологии ранее). Работа выполнялась с использованием современной вычислительной



техники, что позволило достичь высокой эффективности процесса и уменьшения временных затрат на его проведение.

На инженера, работа которого связана с проведением МРТ с парамагнитным контрастом и ОФЭКТ с комплексами  $^{99m}\text{Tc}$ , то есть при эксплуатации отделений и кабинетов рентгенографии, а также моделированием на компьютере, воздействуют следующие физические факторы: температура и влажность воздуха, шум, повышенный уровень вибрации, повышенная напряженность магнитного поля, статическое электричество, электромагнитное поле низкой частоты, освещённость, наличие ионизирующего излучения. Также существуют психофизиологические факторы, которые делятся на: физические перегрузки (статические, динамические) и нервно-психические перегрузки (умственное перенапряжение, монотонность труда, эмоциональные перегрузки).

## **5.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ и в отделении МРТ**

### **5.2.1 Организационные мероприятия**

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правила техники безопасности. Обучение персонала технике безопасности и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом.

Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому, присваивается соответствующая его знаниям и опыту работы квалификационная группа по технике безопасности и выдается специальная удостоверение.

Лица не должны иметь медицинских противопоказаний к работе на ПЭВМ. Состояние здоровья устанавливается медицинским освидетельствованием.

## 5.2.2. Технические мероприятия

Рациональная планировка рабочего места предусматривает четкий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще должно располагаться в зоне легкой досягаемости рабочего пространства (рис. 5.1).

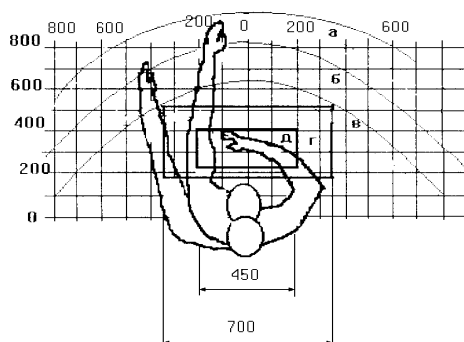


Рисунок 5.1 - Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости:

а - зона максимальной досягаемости рук; б - зона досягаемости пальцев при вытянутой руке;

в - зона легкой досягаемости ладони; г - оптимальное пространство для грубой ручной работы; д - оптимальное пространство для тонкой ручной работы.

Оптимальное размещение предметов труда и документации в зонах досягаемости рук: дисплей размещается в зоне а (в центре); клавиатура – в зоне г/д; системный блок размещается в зоне б (слева); принтер находится в зоне а (справа); документация: в зоне легкой досягаемости ладони – в (слева) – литература и документация, необходимая при работе; в выдвижных ящиках стола – литература, не используемая постоянно.

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования. Высота рабочей поверхности стола рекомендуется в пределах 680-800 мм. Высота рабочей поверхности, на которую устанавливается клавиатура, должна быть 650 мм. Рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм. Должно иметься

пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм.

Организация рабочего места показана на рис. 5.2.

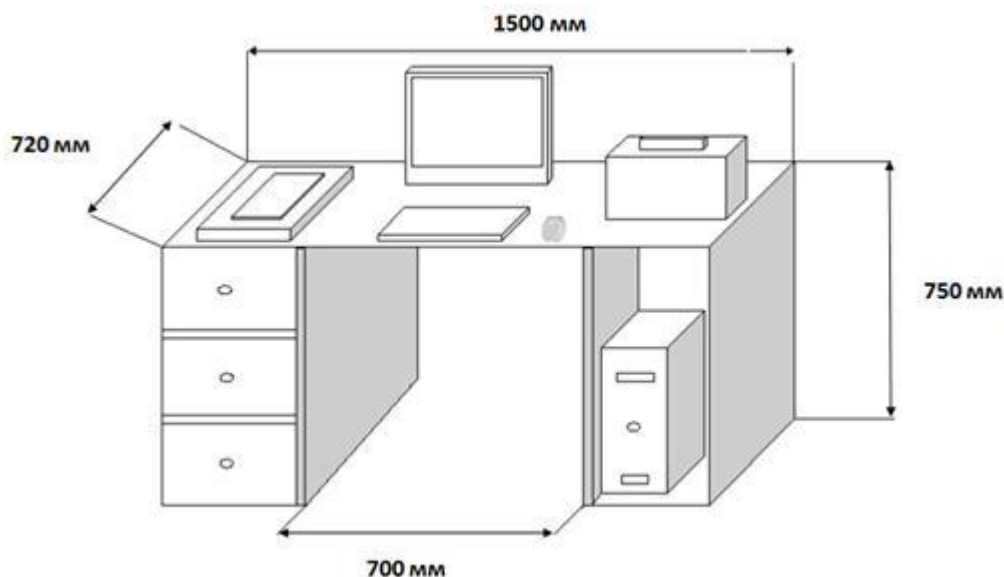


Рисунок 5. 2 – Схема организации рабочего места

Рабочее кресло должно быть подъёмно-поворотным и регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а так же расстоянию спинки до переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420-550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглублённым передним краем.

Монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии 500-600 мм. Согласно нормам угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более 45 градусов к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять 30 градусов. Кроме того должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране.

Должна предусматриваться возможность регулирования экрана:

- по высоте +3 см;
- по наклону от 10 до 20 градусов относительно вертикали;
- в левом и правом направлениях.

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии 100-300 мм от края. Нормальным положением клавиатуры является её размещение на уровне локтя оператора с углом наклона к горизонтальной плоскости 15 градусов. Более удобно работать с клавишами, имеющими вогнутую поверхность, четырёхугольную форму с закруглёнными углами. Конструкция клавиши должна обеспечивать оператору ощущение щелчка. Цвет клавиш должен контрастировать с цветом панели.

### 5.2.3 Условия безопасной работы

Основные параметры, характеризующие условия труда это: микроклимат, шум, вибрация, электромагнитное поле, излучение, освещённость.

Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные и допустимые значения характеристик микроклимата приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Оптимальные и допустимые параметры микроклимата

Период года	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	23-25	40-60	0,1
Тёплый	23-25	40	0,1

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. В помещение должны подаваться следующие объёмы наружного воздуха: при объёме помещения до 20 м<sup>3</sup> на человека – не менее 30 м<sup>3</sup> в час на человека; при объёме помещения более 40 м<sup>3</sup> на человека и отсутствии выделения вредных веществ допускается естественная вентиляция.

Система отопления должна обеспечивать достаточное, постоянное и равномерное нагревание воздуха. В помещениях с повышенными требованиями к чистоте воздуха должно использоваться водяное отопление. Параметры микроклимата в используемой лаборатории регулируются системой центрального отопления, и имеют следующие значения: влажность – 40%, скорость движения воздуха – 0,1 м/с, температура летом –20-25° С, зимой – 13-15 °С. В лаборатории осуществляется естественная вентиляция. Воздух поступает и удаляется через щели, окна, двери. Основным недостатком такой вентиляции в том, что приточный воздух поступает в помещение без предварительной очистки и нагревания.

Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне. При выполнении работы на ПЭВМ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 50 дБ.

Экран и системные блоки производят электромагнитное излучение. Основная его часть исходит от системного блока и видеокабеля. Согласно [16] напряженность электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг экрана по электрической составляющей должна быть не более:

- в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц –25 В/м;
- в диапазоне частот 2-400 кГц – 2,5 В/м.

Плотность магнитного потока должна быть не более:

- в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц – 250 нТл;
- в диапазоне частот 2-400 кГц – 25 нТл.

Существуют следующие способы защиты от ЭМП:

- увеличение расстояния от источника (экран должен находиться на расстоянии не менее 50 см от пользователя);
- применение приэкранных фильтров, специальных экранов и других средств индивидуальной защиты.

При работе с компьютером источником ионизирующего излучения является дисплей. Под влиянием ионизирующего излучения в организме может происходить нарушение нормальной свертываемости крови, увеличение хрупкости кровеносных сосудов, снижение иммунитета и др. Доза облучения при расстоянии до дисплея 20 см составляет 50 мкР/час.

Утомляемость органов зрения может быть связана как с недостаточной освещенностью, так и с чрезмерной освещенностью, а также с неправильным направлением света. В производственном помещении отдела рентгеновских и томографических методов исследования НИИ кардиологии, где выполнялась работа, применяется общее равномерное освещение с помощью люминесцентных ламп.

Согласно требованиям [17] освещенность рабочих поверхностей должна быть не менее 200 лк.

#### **5.2.4 Требования безопасности к организации работ при эксплуатации установок МРТ**

Ниже обсуждены потенциальные риски, связанные с МР томографией и пути их предотвращения. При выполнении работ с МРТ на медицинских работников возможно действие следующих опасных и вредных производственных факторов: биологический фактор при обслуживании больных, сильные статические магнитные поля, радиочастотные и тепловые воздействия, повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека, ответственность за функциональное качество конечного результата, ответственность за безопасность других лиц.

Персонал кабинета МРТ подвергается воздействию статического магнитного поля. Оно образуется от магнита томографа в виде окаймляющих

магнитных линий. Не смотря на отсутствие доказанного вредоносного действия магнитных полей, имеются регламентирующие санитарные нормы. За пределами комнаты сканирования по нормам безопасности поле не должно превышать 5 Гаусс. Непосредственно у аппарата магнитное поле значительно выше и здесь может проявляться эффект затягивания. Скорость затягиваемого металлического объекта в сильном магнитном поле достигает 80-100 км/ч. Поэтому для лаборантов и иного персонала, входящего в комнату сканирования, необходимо соблюдать те же нормы безопасности, что и для пациента. Очень внимательно необходимо смотреть за предметами, вносимыми в комнату сканирования при выполнении инъекций и иных процедур. Металлические подносы, незакрепленные иглы и т.п. могут быть опасны не только для пациента, но и для персонала. Радиочастотное поле и градиентное магнитное поле, действующее только в момент исследования, на пациента, не распространяется за пределы комнаты сканирования, поэтому не действует на персонал. На входе в кабинет МРТ должен быть прикреплен предупреждающий знак об опасности.

При эксплуатации МРТ необходимо использовать только прилагаемые сетевые кабели и подключать их только к заземленным розеткам. При наличии поврежденных кабелей или проводов, разъемов, штепсельных соединений, неисправности защитного заземления оборудования, неработающей системе вентиляции и кондиционирования запрещается приступать к работе. Обнаруженные нарушения требований безопасности должны быть устранены собственными силами, а при невозможности сделать это, работники обязаны сообщить о них заведующему кабинета МРТ. Запрещается устранять самостоятельно неисправности МРТ, связанные с его ремонтом и наладкой.

Также персонал кабинета МРТ должен быть обучен навыкам оказания необходимой медицинской помощи в случае неблагоприятной реакции пациента на диагностические контрастные средства [18].

#### 5.4. Радиационная безопасность

Главная цель радиационной безопасности – охрана здоровья людей от вредного воздействия ионизирующего излучения путем соблюдения основных принципов и норм радиационной безопасности.

Под влиянием ионизирующего излучения в организме может происходить торможение функции кроветворных органов, нарушение нормальной свертываемости крови и увеличение хрупкости кровеносных сосудов, снижение сопротивляемости организма инфекционным заболеваниям и др. Необходимо применять защитные меры, которые должны предотвращать радиоактивное загрязнение воздуха, поверхности рабочих помещений, кожи и одежды персонала.

Все работы с радионуклидами подразделяют на два вида: на работу с закрытыми источниками ионизирующих излучений и работу с открытыми радиоактивными источниками. Источники излучения, которые используются в данной работе относятся к открытому типу, так как при их использовании возможно попадание радионуклидов в окружающую среду и внутреннее облучение пациентов и медицинских работников.

Источники ионизирующего излучения, использованные в работе, представляли собой РФП на основе технеция (радионуклид  $^{99m}\text{Tc}$ ). Следует отметить, что препарат  $^{99m}\text{Tc}$ , получаемый непосредственно из генераторов любой конструкции, представляет собой 0,9% раствор натрия хлорида, содержащий  $^{99m}\text{Tc}$  в виде натрия пертехнетата  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ . Диагностическое использование препарата в такой химической форме ограничивается сцинтиграфией щитовидной и слюнной желез. Поэтому на практике для получения широкого круга  $^{99m}\text{Tc}$ -РФП исходный раствор натрия пертехнетата смешивают со специальными наборами реагентов, в результате чего образуются различные комплексные соединения  $^{99m}\text{Tc}$ , селективные по отношению к тем или иным исследуемым органам [11].

Радиационная безопасность пациентов, персонала и населения считается обеспеченной, если соблюдаются основные принципы радиационной



безопасности и требования к радиационной защите, установленные Федеральным законом «О радиационной безопасности населения» № 3-ФЗ, а также НРБ-99 и ОСПОРБ-99. Нормы распространяются в том числе и на медицинские источники ионизирующего излучения.

Принципы контроля и ограничения радиационных воздействий в медицине основаны на получении необходимой и полезной диагностической информации или терапевтического эффекта при минимально возможных (оправданных) уровнях облучения. При этом не устанавливаются пределы доз, но используются принципы обоснования назначения радиологических медицинских процедур и оптимизации мер защиты пациентов.

При работах в подразделении радионуклидной диагностики возможно воздействие на персонал следующих вредных производственных факторов [19]:

- повышенный уровень внешнего облучения  $\gamma$ -квантами, аннигиляционными фотонами и  $\beta$ -частицами в рабочих помещениях подразделения;
- возможное наличие радиоактивных загрязнений на рабочих поверхностях и повышенного содержания радиоактивных аэрозолей и радиоактивных газов в воздухе рабочих помещений;
- внутреннее облучение в случае попадания в организм радионуклидов и РФП.

В соответствии с НРБ-99 для обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и окружающей среды при нормальной работе подразделений радионуклидной диагностики необходимо руководствоваться следующими основными принципами:

- недопущение превышения допустимых пределов индивидуальных доз облучения граждан от всех источников излучения (принцип нормирования). При проведении радионуклидных диагностических исследований методом *in vivo* принцип нормирования в отношении пациентов не применяется.
- запрещение всех видов деятельности по использованию источников излучения, при которых полученная для человека и общества польза не

превышает риск возможного вреда, причиненного дополнительным облучением (принцип обоснования);

- поддержание на возможно низком и достижимом уровне с учетом экономических и социальных факторов индивидуальных доз облучения и числа облучаемых лиц при использовании любого радионуклидного источника излучения (принцип оптимизации).

Мощность дозы гамма-излучения на расстоянии 0,1 метра от пациента, которому с терапевтической или диагностической целью введены радиофармацевтические препараты, не должна превышать при выходе из радиологического отделения 5 мкЗв/ч с расчетным снижением ее через 2 суток до 1 мкЗв/ч.

В соответствии с НРБ-99 при нормальной эксплуатации источников излучений устанавливаются следующие категории облучаемых лиц: персонал (группы А и Б), все население, включая лиц из персонала вне сферы и условий их профессиональной деятельности. К персоналу группы А в подразделениях радионуклидной диагностики относятся все штатные сотрудники, работающие с РФП и другими источниками излучения, включая лиц, осуществляющих радиационный контроль. Сотрудники учреждения, не работающие с источниками излучения, но находящиеся по условиям труда в сфере воздействия ионизирующих излучений в дозах, превышающих допустимые пределы доз для населения, относятся к категории Б. Для студентов и учащихся старше 16 лет, проходящих профессиональное обучение в подразделениях радионуклидной диагностики, годовые дозы не должны превышать значений, установленных для персонала группы Б. Для каждой категории облучаемых лиц устанавливаются основные пределы доз, приведенные в таблице 5.3.

Пределы доз для персонала группы Б равны 1/4 значений для персонала группы А. Допускается одновременное облучение до указанных пределов по всем нормируемым величинам.

Таблица 5.3 – основные пределы доз по НРБ-99

Нормируемые величины	Пределы доз	
	Персонал группы А	Население
Годовая эффективная доза внешнего и внутреннего облучения, мЗв	20 за любые 5 лет, но не более 50 в год	1 в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 в год
Годовая эквивалентная доза, мЗв:		
Хрусталик глаза	150	15
Кожа	500	50
Кисти и стопы	500	50

Организация работ с открытыми источниками радионуклидными источниками должна быть направлена на сокращение продолжительности пребывания персонала в поле ионизирующего излучения радионуклидных источников, на увеличение расстояний между работающими и радионуклидными источниками и на минимизацию радиоактивных отходов, образующихся при технологических операциях. Радиационная безопасность персонала в подразделениях обеспечивается применением индивидуальных средств радиационной защиты, в состав которых должны входить халат, шапочка, перчатки, сменная легкая обувь из нетканых материалов и тщательным соблюдением требований и рекомендаций для персонала, которые описаны в должностных инструкциях и нормативно-технических документах.

### 5.5 Электробезопасность

Электробезопасность – система организационных и технических мероприятий и средств, обеспечивающих защиту людей от вредного и опасного воздействия электрического тока, электрической дуги, электромагнитного поля и статического электричества.

В зависимости от условий в помещении опасность поражения человека электрическим током увеличивается или уменьшается. Не следует работать с ЭВМ в условиях повышенной влажности (относительная влажность воздуха длительно превышает 75%), высокой температуры (более 35°C), наличии

токопроводящей пыли, токопроводящих полов и возможности одновременного прикосновения к имеющим соединение с землёй металлическим элементам и металлическим корпусом электрооборудования. Помещение, в котором проводится работа, относится к группе помещений без повышенной опасности: сухое (влажность воздуха не превышает 75%), не жаркое (температура не превышает 28°C), с токонепроводящими полами, без токопроводящей пыли и химически активной среды. Все провода, подводящие напряжение к электрооборудованию, электроизолированы и находятся в заземленной металлической оплетке. Рубильник распределительного щитка имеет пластмассовый кожух. Также имеются отключающие автоматы. Выполнен контур защитного заземления из стальной полосы сечением 30 мм<sup>2</sup> по периметру помещения. Все электрические приборы в лаборатории заземлены.

Согласно [20] заземляющее устройство должно иметь в любое время года сопротивление не более 0,4 Ом.

Оператор ЭВМ работает с электроприборами: компьютером (дисплей, системный блок и т.д.) и периферийными устройствами. Существует опасность электропоражения в следующих случаях:

- при непосредственном прикосновении к токоведущим частям во время ремонта ЭВМ;
- при прикосновении к нетоковедущим частям, оказавшимся под напряжением (в случае нарушения изоляции токоведущих частей ЭВМ);
- при прикосновении с полом, стенами, оказавшимися под напряжением;
- при коротком замыкании в высоковольтных блоках: блоке питания и блоке дисплейной развёртки.

Мероприятия по обеспечению безопасности электроустановок включают в себя отключение напряжения с токоведущих частей, на которых или вблизи которых будет проводиться работа, и принятие мер по обеспечению невозможности подачи напряжения к месту работы, вывешивание плакатов,

указывающих место работы, заземление корпусов всех установок через нулевой провод, покрытие металлических поверхностей инструментов надежной изоляцией, недоступность токоведущих частей аппаратуры (заключение в корпуса электропоражающих элементов, заключение в корпус токоведущих частей).

## **5.6 Пожарная и взрывная безопасность**

Согласно [21], в зависимости от характеристики используемых в производстве веществ и их количества, по пожарной и взрывной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В, Г, Д. Так как помещение по степени пожаровзрывоопасности относится к категории В, т.е. к помещениям с твердыми сгорающими веществами, необходимо предусмотреть ряд профилактических мероприятий.

Возможные причины загорания:

- неисправность токоведущих частей установок;
- работа с открытой электроаппаратурой;
- короткие замыкания в блоке питания;
- несоблюдение правил пожарной безопасности;
- наличие горючих компонентов: документы, двери, столы, изоляция кабелей и т.п.

Мероприятия по пожарной профилактике разделяются на: организационные, технические, эксплуатационные и режимные.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, правильное содержание зданий и территорий, противопожарный инструктаж рабочих и служащих, обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности, издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации.

К техническим мероприятиям относятся: соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и

оборудования, отопления, вентиляции, освещения, правильное размещение оборудования.

К режимным мероприятиям относятся, установление правил организации работ, и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара от коротких замыканий, перегрузок и т. д. необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- исключение образования горючей среды (герметизация оборудования, контроль воздушной среды, рабочая и аварийная вентиляция);
- применение при строительстве и отделке зданий негорючих или трудно сгораемых материалов;
- правильная эксплуатация оборудования (правильное включение оборудования в сеть электрического питания, контроль нагрева оборудования);
- правильное содержание зданий и территорий (исключение образования источника воспламенения – предупреждение самовозгорания веществ, ограничение огневых работ);
- обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности;
- издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации;
- соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения;
- правильное размещение оборудования;
- своевременный профилактический осмотр, ремонт и испытание оборудования.

В помещении с электрооборудованием, во избежание поражения электрическим током, целесообразно использовать углекислотные или порошковые огнетушители. Данные огнетушители предназначены для тушения загораний различных веществ и материалов, электроустановок под

напряжением до 1000 В, горючих жидкостей. Химические и пенные огнетушители не допустимы.

Огнетушители следует располагать на защищаемом объекте в соответствии с требованиями [22] таким образом, чтобы они были защищены от воздействия прямых солнечных лучей, тепловых потоков, механических воздействий и других неблагоприятных факторов (вибрация, агрессивная среда, повышенная влажность и т. д.). Они должны быть хорошо видны и легкодоступны в случае пожара. Предпочтительно размещать огнетушители вблизи мест наиболее вероятного возникновения пожара, вдоль путей прохода, а также около выхода из помещения. Огнетушители не должны препятствовать эвакуации людей во время пожара.

При возникновении аварийной ситуации необходимо:

1. Сообщить руководству (дежурному).
2. Позвонить в соответствующую аварийную службу или МЧС – тел. 112.
3. Принять меры по ликвидации аварии в соответствии с инструкцией.

## Заключение

Разработан способ количественной оценки содержания комплексов Gd (III) в опухоли и окружающих тканях на основе мультикомпарментной феноменологической модели фармакокинетики, адаптированной к реальным данным исследований пациентов с возможностью визуальной оценки методом МРТ.

Проведены исследования зависимости интенсивности МР-сигнала от содержания Gd в фантомах. Полученная аппроксимация позволяет транслировать интенсивность сигнала в величины абсолютного содержания контрастного агента в опухоли в физиологических единицах.

Транспорт гадолиний содержащих ПМК можно считать линейным во всем диапазоне концентраций. Величина коэффициента прямого транспорта кплазма-опухоль =  $5,87 \pm 0,31$  на порядок превосходит скорость обратной диффузии копухоль-плазма =  $0,91 \pm 0,23$ . Соотношение между коэффициентами транспорта ПМК в прямом – из крови в ткань, и обратном – из ткани в кровь направлениях для головного мозга и печени составляли 1,2 — 1,8, для компармента клетчатки чуть больше — 2,8-3,2, для ткани глиальной опухоли это соотношение составляло 9,5 -10. Данный факт говорит о длительной задержке ПМК в терапевтическом очаге по сравнению с нормальными тканями

Тогда по данным однократного диагностического динамического исследования возможно установить целесообразность проведения терапии для конкретного пациента, определить момент начала облучения нейтронами, а также рассчитать оптимальную схему дозирования Gd для достижения терапевтического эффекта нейтронного пучка известной плотности при НЗТ, одновременно избегая высвобождения Gd в здоровых тканях.

Рассмотренная методика визуальной оценки степени распространения новообразований, а также количественного анализа опухолевого кровотока может быть применена при ОФЭКТ с использованием РФП на основе технеция-99m.



Методика расчета может быть использована для терапевтических пучков тепловых и эпитепловых нейтронов как ядерных реакторов, так и малогабаритных ускорителей.

## **Список публикаций**

Н.И. Карпович, А.Р. Вагнер, В.Ю.Усов. Количественное планирование нейтрон-захватной терапии опухолей головного мозга по данным кинетики комплексов Gd(III) при МРТ // Сибирский медицинский журнал. – Изд.: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ. - №3 [В печати].

## Список использованных источников

1. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. - № 4 (4). – С. 116-120.
2. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. // М.: НИЯУ МИФИ. – 2011. – 604 с.
3. Рабочая группа Совета по науке, технологиям и образованию при президенте Российской Федерации, Концепция развития ядерной медицины и лучевой терапии на 2008-2015 г. Часть 4.2 Нейтронная и нейтрон-захватная терапия: Аналитическая справка // М.: 2007. – С. 15-18.
4. Клыков С.А. Реакция  $Gd(n,Z)$  как источник ионизирующего излучения для нейтрон-захватной терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук // Обнинск. - 2003. – 138 с.
5. Использование меченого радиоактивным йодом меркаптододекабората натрия для планирования нейтрон-захватной терапии / Корякин С.Н., Ульяненко С.Е., Савина Е.П. и др // Медицинская радиология и медицинская безопасность. - 2005. - Т. 50. - № 2. – С. 56-60.
6. Шимановский Н.Л. Контрастные средства: Руководство по рациональному применению. – М.: ГЭОТАР Медиа. - 2009. – 485 с.
7. Peters A.M. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate: their relation and variabilities in patients with renal disease and healthy individuals / Peters A.M, Glass D.M, Bird N.J. // Nucl Med Commun. – 2011. - № 32. – Vol. 7. – P. 649-653.
8. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии // Томск, ТГУ. – 1989. - 367 с.
9. Models and method for analyzing DCE-MRI: A review / Khalifa F., Soliman A., El-Baz A. et al. // Medical Physic. – 2014. - № 41. – Vol. 12.
10. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием

Магневистом на низкопольном МР-томографе / Усов В.Ю. и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. - №3. – 2000

11. В.С. Скуридин. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов. // Изд. ТПУ. – Томск. – 2017. – 98 с.

12. Количественная оценка кровотока злокачественных опухолей костей и мягких тканей по данным динамической сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ / Усов В.Ю., Питерс А.М. и др. // Мед визуализация. – 2003. - №3. – с. 114-123.

13. Основы функционально-стоимостного анализа: Учебное пособие / Карпунин М.Г., Майданчик Б.И. // М.: Энергия. - 1980. - 175 с

14. ГОСТ 12.0.002-80. Система стандартов безопасности труда. Термины и определения (с изменением №1) // ИПК: Изд-во стандартов. – М. – 2002.

15. ГОСТ 12.0.003-74. ССБТ Опасные и вредные факторы. Классификация. // ИПК: Изд-во стандартов. – М. - 1997 г.

16. ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность

17. Строительные нормы и правила СНиП 23-05-95 "Естественное и искусственное освещение". - 1995 г.

18. Д.В. Буренчев. Инструменты управления безопасностью пациентов при внутривенном введении рентгеноконтрастных средств. // Лучевая диагностика и терапия. - СПб. – 2016. - № 1(7). – С. 95-98

19. Методические указания. МУ 2.6.1.1892-04. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. – 2004.

20. ГОСТ 12.1.030-81, Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Защитное заземление, зануление // ИПК: Изд-во стандартов. – М. – 2001.

21. НПБ 105-95. Определение категорий помещений и зданий по взрывопожарной и пожарной опасности. - 1995 г.

22. ГОСТ 12.4.009-83, Система стандартов безопасности труда. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание. // ИПК: Изд-во стандартов. – М. – 2001.

## Приложение А

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM51	Карпович Наталья Игоревна		

Консультант кафедры ПФ

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель, каф.ПФ	Веригин Д.А.			

Консультант – лингвист кафедры ИЯ ФТИ

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент каф. ИЯ ФТИ	Емельянов И.Л.	к.с.н., доцент		

## **1.1 History and clinical status of neutron capture therapy (NCT)**

The idea of NCT was formulated by the American radiologist Gordon L. Locher in 1936. The legendary Professor A.T. Kachugin expressed the idea of creating a more effective anticancer therapy in the late 40's in the USSR. The therapy was a multi-component treatment system where each element has a synergistic effect, i.e. increased the overall effect. In scientific sources this technique called Semicarbazide-Cadmium Therapy. One of the components of therapy were antitumor compounds. They acted on the principle of neutron capture. The first experiments were conducted at the turn of the 40s and 50s. The first patients who received experimental treatment were oncological patients, whom conventional therapy didn't help. Soon, patients who unsuccessfully tried standard therapies, began to heal by a new method, which called the Kachugin's method. Scientific works were carried out with some preparations of Kachugin in the Obninsk Radiological Center and the Institute of Biophysics in Krasnoyarsk. There Professor Yu.S. Ryabukhin began to develop different models for NCT. Kachugin's multicomponent anti-cancer therapy has outstripped its time, but was so unusual that it caused a lot of controversy. Kachugin's ideas about the use of drugs that affect the characteristics of radiation, aroused distrust in Professor N.N. Blokhin, who was a surgeon by education. He was the head of the cancer center and hold senior positions in the leadership of the Ministry of Health of the USSR. Blokhin immediately stopped all the work connected with the treatment of cancer patients by the Kachugin's method. At the initiative of Blokhin the press has begun an active struggle with Professor Kachugin and his therapy. All materials related to the new type of treatment were withdrawn from the archives. At the same time, scientific works with medicines similar to Kachugin's preparations began to develop in foreign countries. Later they returned to their homeland in the form of foreign technologies. The same happened with NCT.

In the early 50's in the United States, were first attempts to use NCT based on a thermal neutron reactor. However they were unsuccessful due to undeveloped technologies. From this moment the research on NCT interrupted for a long time. The first positive results of NCT use are associated with the name of Professor N.

Hatanaka (Japan). Since 1968 he treated hopeless patients with brain tumors by NCT which basis of a thermal neutron reactor. He introduced a number of corrections in their methodology considering the unsuccessful experience of the USA. First of all, the changes have affected the pharmacological and surgical aspects of treatment. The doctor cut out most part of the tumor as much as possible (approximately 70%). After that the remaining part of tumor was saturated with the boron-containing preparation and the surgical field was irradiated. Until 1997, 149 patients were assisted. At the same time, the 10-year survival rate of patients with 3-4 gliomas stage was 9.6%, and in control - 0%. While providing the optimal conditions for NCT, the 10-year survival rate reached 29.2% [2]. Currently NCT is developing in more than 200 laboratories and 30 scientific centers from over the world.

In Russia, there are also scientific backgrounds in the implementation of NCT. In the Medical Radiological Research Center in Obninsk on the BR-10 reactor, were conducted studies on the use of neutron-capture potentiation of fast neutron therapy in patients with superficial melanoma metastases and relapses. The MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) reactor operated for several years an irradiation complex on which NCT was simulated on dogs with spontaneous tumors and positive results were achieved. In the treatment of malignant neoplasms with NCT special requirements are imposed on the characteristics of the beam. One of the challenges is get beams with optimal ratio of the components of the radiation field. It is important to achieve a large contribution of epithermal neutrons to the total flux and to minimize the contribution of fast neutrons. Another problem is obtaining the sufficient neutron flux density. Consideration of the proposed solutions of these problems is beyond the scope of this graduate work. Nuclear reactors and cyclotrons with neutron-forming targets can be used like source of epithermal and thermal neutrons for NCT. The most practical way to produce stable and high-intensity neutron beams for NCT is the use of research nuclear reactors. Nevertheless, it becomes a challenge to obtain beams that are free of contaminants. In addition, it is necessary to locate medical facilities near the reactors, which is associated with licensing problems and safety management of the reactor. On the other hand,



although the spectral composition of the neutron beam produced at the accelerator is close to ideal, but does not provide the required dose rate. Thus, according to economic and medical-technical indicators, the adaptation of research nuclear reactors is more acceptable than the acquisition or creation of specialized medical accelerators [3]. Nuclear technologies can be adapted for medical technologies in several scientific centers: Moscow, Gatchina, Dimitrovgrad, Obninsk, Snezhinsk and Tomsk.

### 1.3 Principle and main reaction of NCT with Gd

Gadolinium neutron-capture therapy (Gd NCT) based on nuclear capture and reactions that occur when thermal neutrons irradiated non-radioactive nuclides of natural gadolinium. Of the seven stable gadolinium isotopes only two are of interest for NCT, namely,  $^{155}\text{Gd}$  and  $^{157}\text{Gd}$ , which have a thermal neutron capture cross section of 55,000 and 255,000 barns respectively. It is 15.84 and 66.4 times larger than  $^{10}\text{B}$  capture cross section, which is considered traditional isotope for NCT. Moreover, the  $^{157}\text{Gd}$  isotope has the largest neutron capture cross-section from all known stable nuclides of the periodic elements table (Table 1.1). At the same time, natural gadolinium contains 15.7% of the isotope  $^{157}\text{Gd}$  and 14.8% of  $^{155}\text{Gd}$ ; the energy released in the capture of thermal neutrons on these isotopes is 7.94 and 8.54 MeV respectively.

Table 1.1 - thermal neutron capture cross section ( $\sigma$ ) and reaction types for some isotopes. 1 barn =  $10^{-24}$  cm<sup>2</sup>, \* - radioactive isotope

Nuclides of periodic table	$\sigma$ , barns	Type of neutron capture reaction
$^3\text{H}$	5333	(n,p)
$^6\text{Li}$	941	(n, $\alpha$ )
$^{10}\text{B}$	3838	(n, $\alpha$ )
$^{113}\text{Cd}$	20600	(n, $\gamma$ )
$^{135}\text{Xe}^*$	2720000	(n, $\gamma$ )
$^{155}\text{Gd}$	60900	(n, $\gamma$ )
$^{157}\text{Gd}$	255000	(n, $\gamma$ )
$^{199}\text{Hg}$	2150	(n, $\gamma$ )
$^{235}\text{U}^*$	681	(n,f)
$^{241}\text{Pu}^*$	1380	(n,f)



internal conversion- and Auger-Coster-Croning electrons, and at the same time appear soft X-rays and  $\gamma$ -radiation.

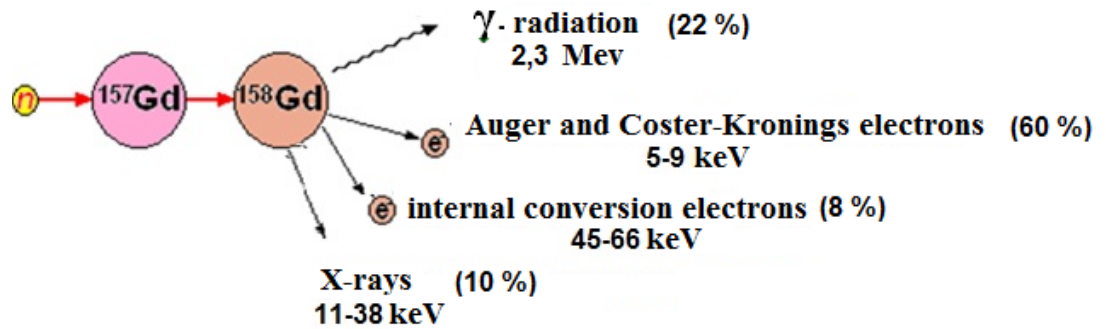


Figure 1.2 - Scheme of the thermal neutron capture reaction by  $^{157}\text{Gd}$  atoms

The share of high-energy  $\gamma$ -radiation is 22%, internal conversion electrons - 8%, of X-rays - 10%, Auger and Koster-Kroning electrons account for 60%. The average energy of  $\gamma$ -radiation resulting from this reaction is 2.3 MeV, and the mean free path length in biological tissue is several centimeters. It is the reason for irradiation of healthy cells and insufficiently high dose in the tumor. The average energy of conversion electrons is 45-66 keV with a mean free path length of several millimeters. Finally, low-energy Auger electrons with energy of 5-9 keV pass in the biological tissue only a few nanometers. The data on the spectrum of X-rays emitted as a result of this reaction are contradictory: the values of the total energy in different sources differs almost fourfold: 11-38 keV.

Initially, it was believed that the greatest radiation effect caused by the  $\gamma$ -radiation. However, further experiments on cells showed that the damaging effect of the neutron-capture reaction on gadolinium is higher than obtained only from  $\gamma$ -radiation. The question on  $\gamma$ -radiation effect on healthy cells remains openly due to large path length in biological matter. In many sources this is explained by the action of Auger electrons and electrons of internal gadolinium conversion. Although they take a small part of the energy released in  $^{157}\text{Gd} (n, \gamma) ^{158}\text{Gd}$  reaction, they play an essential role for the effect on tumor cells. Despite the small energy, Auger electrons have a high LET, and are the most important component of NCT due to the ultra-short path length in biological tissue. It is enough to deliver the gadolinium atoms

directly to the core of a malignant cell, so that the Auger electrons cause multiple ruptures of DNA spirals and, as a result, lead to cell death.

There are undoubted advantages of NCT with gadolinium over conventional  $^{10}\text{B}$  therapy: a large cross section for thermal neutrons; the high-efficiency Auger electrons for the destruction of tumor cells; the possibility of using as a contrast agent for evaluating tumor accumulation; a high accumulation gradient between tumor and normal tissues. However, it should be noted that the main advantage of Gd - the large cross section for thermal neutrons, can play a negative role. The expediency of achieving a large gadolinium concentration in a tumor limited by the strong absorption of thermal neutrons on gadolinium (the "self-shielding" effect). Located at the beginning of the path of the incident neutron beam, gadolinium atoms efficiently absorb thermal neutrons, as a result, a much smaller number of neutrons reach the more deeply located gadolinium atoms. Than greater is the concentration of gadolinium, than more decreases the thermal neutron flux and dose, which created in the tumor, becomes uneven. This circumstance furthermore proves the necessity of studying the kinetics of Gd complexes to achieve the optimal concentration in the tumor, between the minimum value for achieving the therapeutic effect and the maximum limit at which the dose created in the tumor becomes uneven.

The introduction of free gadolinium ions into the tumor is toxic in itself. Therefore gadolinium ions are introduced into the body in the form of various pharmacological complexes of Gd (III), both linear and cyclic with the possibility of visual evaluation by MRI. The use of paramagnetic contrast compounds led to a sharp increase in the diagnostic information obtained by MRI-examination and due to this, improves the individual patient's prognosis. These drugs are safe and well tolerated by patients. However, it is necessary to know, that with the existing kinetic stability indices, the release of the paramagnetic substance in the plasma exceeds 20% and the risk of toxicity rises sharply for the case of linear contrasts-paramagnets - at a glomerular filtration rate (GFR) of less than  $33 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ , And for cyclic - with GFR less than  $25 \text{ ml} / \text{min} / 1.73/\text{m}^2$ . A prognostic indicator of the risk of toxic effects of gadolinium in a particular patient can be considered the safety

index - a product of the form:  $SI = K_{term} \times GFR$ , where  $K_{term}$  is the thermodynamic stability constant of paramagnetic contrast agent (PMC). With  $SI > 625$ , the use of paramagnetic contrasts is not accompanied by significant dissociation and risk of development of toxic complications. At  $SI < 575$ , more than 20% of the dose administered is dissociated.

#### 1.4 Calculation of absorbed dose of radiation in NCT

One of the tasks of this research is to select the optimal amount of agent for NCT to provide a given value of absorbed dose in the tumor and surrounding tissues.

The first step in NCT planning is the indication by the attending physician of the value of absorbed dose that must be delivered to the therapeutic focus. Let us also know the flux density of a neutron beam and the effective cross section for the capture of thermal neutrons by  $^{157}\text{Gd}$  atoms. According to these parameters, the necessary amount of Magnevist preparation in the therapeutic focus is calculated.

The dose rate of radiation generated during the  $^{157}\text{Gd} (n, \gamma) ^{158}\text{Gd}$  thermal neutron capture reaction is calculated from the equation:

$$\frac{dD}{dt} = \Phi \left( \frac{C_{tumor} * Na}{M} \right) \sigma EK \quad (1.1)$$

where  $\frac{dD}{dt}$  - the dose rate of products thermal neutron capture by  $^{157}\text{Gd}$ , cGr /s;

$\Phi$  is the average power of the thermal neutron flux in the tumor focus, neutron /  $\text{cm}^2\text{s}$ ;

$C_{tumor}$  - concentration of Gd-DTPA in the tumor, g/g tissue;

$Na$  - Avogadro number,  $6.02 \cdot 10^{23}$  1/ M;

$M$  is a molecular weight of  $^{157}\text{Gd}$ , g/M;

$\sigma$  is the cross section for the capture of thermal neutrons by the  $^{157}\text{Gd}$  nucleus,  $254 \cdot 10^{-21}$   $\text{cm}^2$ ;

$E$  is the energy of the neutron capture reaction products, MeV;

$K$  is the coefficient of agreement of dimensionality, cGr  $\cdot$  g / MeV [5].

From the equation (1.1) it is possible to determine the concentration of Gd-DTPA in the tumor, which is necessary to obtain a given absorbed dose rate:

$$C_{\text{tumor}} = \frac{dD}{dt} \frac{M}{N_a \delta EK} \quad (1.2)$$

## 2.2 Transport model based on Rutland-Patlak plot

To describe the absorption of gadolinium containing PMC, the classic passive transport model based on Rutland-Patlak plot is also used. This technic also widely used in radionuclide studies and in positron emission tomography. The method refers to parametric methods of analysis of contrasted dynamic MRI, by which the values obtained in the study process analytically using certain theoretical relationships [9].

It is believed that the transport of the drug from the blood to the tumor tissue carries out passively through a concentration gradient through the damaged hemoencephalic barrier. It is important to note that the transport of PMC into the tumor, as well as of any other hydrophilic molecules, is determined by two main factors: its delivery to the blood, that is, the tissue blood flow of the tumor and the degree of permeability of the endothelium of the capillary bed of the tumor (degree of damage to the hemoencephalic barrier). It is known that low differentiated neoplasms are characterized by the most branched vascular network with low resistance, which provides tissue blood flow in values much higher than the blood flow of normal tissues. Also for such tumor lesions, the functional inferiority of the capillary endothelium is characteristic, as a result of which it is easier for PMC molecules to enter the extravascular space of tumor tissue [10].

The following symbols are introduced:  $C_{\text{tumor}}(t)$  - gadolinium concentration in tumor,  $C_a$  - in arterial blood,  $K$  - transport constant "blood  $\rightarrow$  tumor". Let the Gd transport during the first minutes after the injection be unidirectional then:

$$\frac{dC_{\text{tumor}}(t)}{dt} = K * C_a \quad (2.10)$$

After integrating this equation with respect to  $t$  and dividing both parts by  $C_a$ , we obtain:

$$\frac{C_{tumor}(t)}{C_a(t)} = K * \frac{\int_0^t C_a(\tau)d\tau}{C_a(t)} + V_0 \quad (2.11)$$

where  $V_0$  - is the integration constant, which has the meaning of specific blood filling of the tumor.

On the graph along X axis  $\frac{\int_0^t C_a(\tau)d\tau}{C_a(t)}$  is deposited, along the Y axis -  $\frac{C_{tumor}(t)}{C_a(t)}$ .

Regardless of the degree of malignancy and the prevalence of tumor lesion, the graph first increases linearly, then tends to asymptote, which indicates a violation of the drug's unidirectional transport, that is, it starts diffusing from the tumor back into the blood. The coefficient K is determined from the slope of the linear section of the graph and has a dimension of ml / min / 100 g of tissue. The physical meaning of K is the blood clearance or, in other words, the amount of blood cleared from Gd per minute by the unit volume of the tumor tissue. Fig. 2.2 shows Rutlang-Patlak plot constructed for the case of tumor neoplasm of the CNS, which is a recurrence of malignant glioma of the temporal region. During the first five minutes, the drug transport is linear, further tends to asymptote, and by the fifteenth minute of the study, the concentration of the drug in the therapeutic focus is reduced.

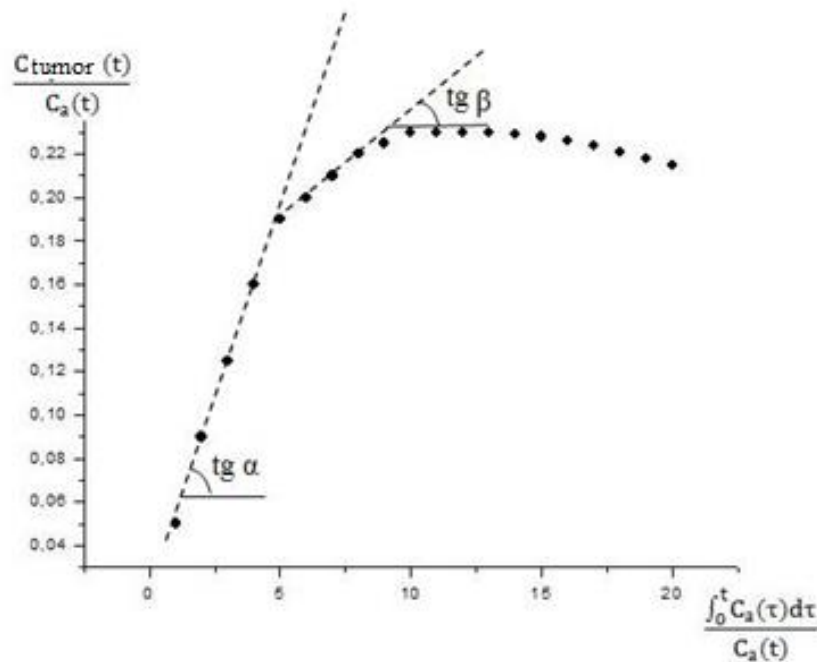


Figure 2.2 - Rutland-Patlak plot of Magnevist accumulation in tumor tissue in case of recurrence of malignant glioma of the temporal region

The direct transport coefficient defined as the tangent of the slope of the linear part of the graph. Direct and inverse transport coefficients of the drug calculate by the equations:

$$K_{direct} = tg\alpha \quad (2.12)$$

$$K_{inverse} = Knp - tg\beta$$

The value of the coefficient K depends on the degree of tumor malignancy. So in [10], 27 patients who underwent an MRI study to assess the prevalence and topical characteristics of the neoplastic lesion of the central nervous system were examined for subsequent therapy. As a paramagnetic contrast was used the Gd-DTPA complex (Magnevist, Shering). The values of transport rate K in patients with the most malignant and well-vascularized tumors, as well as in relapses, were much higher (5-9 times) than for patients with highly differentiated neoplasms and a relatively favorable outcome after treatment. In the control group, the rate of transfer of Magnevist from the blood to the nerve tissue was almost zero, which confirms the fact that there is no accumulation of this paramagnetic contrast drug in a healthy tissue with an intact blood-brain barrier. Consider how the tumor blood flow is determined. In terms of physiological meaning, it is obvious that K is a product (fraction of contrast agent delay by tumor) \* (tumor blood flow):

$$K = E \cdot KpOn \quad (2.13)$$

when knowing the values of the drug transfer constant from blood to tumor K and the fraction of contrast agent delay by tumor E, the actual tumor blood flow can finally be calculated as  $KpOn = K / E$ .

The gadolinium-delayed tumor fraction E can also be determined from the available dynamic study data with this preparation. Using the concept of the impulse response function or the delay of the contrast agent by the organ as a clearance curve after the single-dose single-dose administration to the local vascular bed of the neoplasm, the local gadolinium content in the tumor tissue at time t defined as

$$C_{tumor} = \int_0^t C_a H(t - \tau) d\tau \quad (2.14)$$



Where  $C_a$  - the concentration of the drug in the blood, is the so-called input function, the  $C_{\text{tumor}}(t)$  is the activity- time curve for the tumor,  $H$  is the so-called delay function,  $\tau$  is the time. It is known that

$$H(t) = F^{-1}\left\{\frac{F[C_{\text{tumor}}(t)]}{F[C_a(t)]}\right\} \quad (2.15)$$

Where  $F^{-1}$  is inverse, and  $F$  is direct Fourier transform, so that  $H(t)$  can be uniquely determined in the presence of the known  $C_{\text{tumor}}(t)$  and  $C_a(t)$ . The physiological meaning of  $H(t)$  is that this time function shows which part of the preparation that simultaneously introduced into the organ or pathological focus with the arterial tributary remains in it by the time  $t$ . Then the delay fraction of Gd-DTPA by tumor  $E$ , by definition, is:

$$E = \frac{H(t \rightarrow \infty)}{H(t=0)} \quad (2.16)$$

The value of  $E$  makes it possible to estimate how large the capture of the drug from the blood is when passing through the exchange channel of the organ under investigation or neoplasm.

### 3.1 Phantoms research

When planning NCT, it is need to established a connection between the required concentration of the drug in the tumor  $C_{\text{tumor}}$  (given by equation (1.2)) and the intensity of the MRI signal. For this purpose, an MRI study of phantoms with a known content of Gd-DTPA was performed. In addition, for comparison, phantoms with Mn-DCTA were involved in the study. These drugs have similar characteristics, their accumulation in the patient's body is subject to the Rutland Patlak method. The study was carried out on a high-field MR-tomography with a magnetic field strength of 1.5 T. Similar studies were conducted in [10], where the dependence of the intensity of the T1-weighted signal on the concentration of Gd-DTPA in the donor plasma was studied. However, in [10] measurements were made on a low-field MR-tomography, which in itself reduces the accuracy of the studies, and the maximum concentration of the contrast drug was limited to 1 mM / l. In the present study, phantoms of a non-magnetic material filled with saline and contrast media at various concentrations and reflecting well the distribution of Gd-DTPA and Mn-DCTA in the tissue medium were placed on the tomographic table.

The concentration range of Gd-DTPA and Mn-DCTA was in the range from 0.1 to 4 mMol / L. Since the results of the MRI study, the phantom studies were performed using the most commonly used impulse sequences: a T1-weighted spin-echo sequence and a fat saturation mode. The repetition time TR was also different 155 ms, 250 ms, 500 ms, 750 ms, 1000 ms and 2000 ms. The remaining parameters were the same for all cases: the time-echo TE = 4 ms, the data acquisition matrix 256 \* 144, the Observation field FOV = 41.7 \* 44.9 cm completely covered in phantoms lined up in two rows on the tomographic table. MRI study of phantoms for the case with TR = 155 ms is shown in Fig. 3.1.

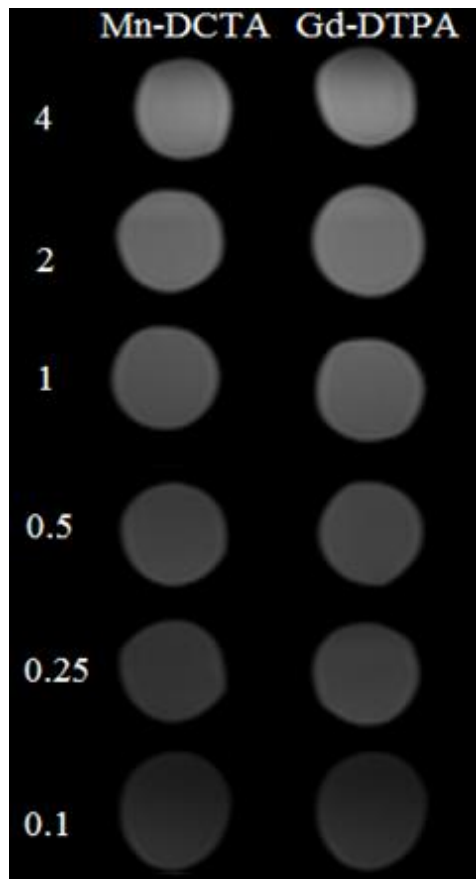


Figure 3.1 - MRI of phantoms, on the left are concentrations of contrast agents in units of mMol / l

According to the results of phantom experiments, the dependence of the change in the intensity of the T1-weighted signal on the content in the phantoms of the contrast medium was evaluated. With the help of standard tools, on one of the sections, the areas in the central part of flasks are allocate; the intensity of the signal is represented in some hardware units. In Fig. 3.2 shows the dependence of the intensity of the T1-weighted image of the MRT of the phantom on the content of Gd-DTPA in it for the case with TR = 155 ms.

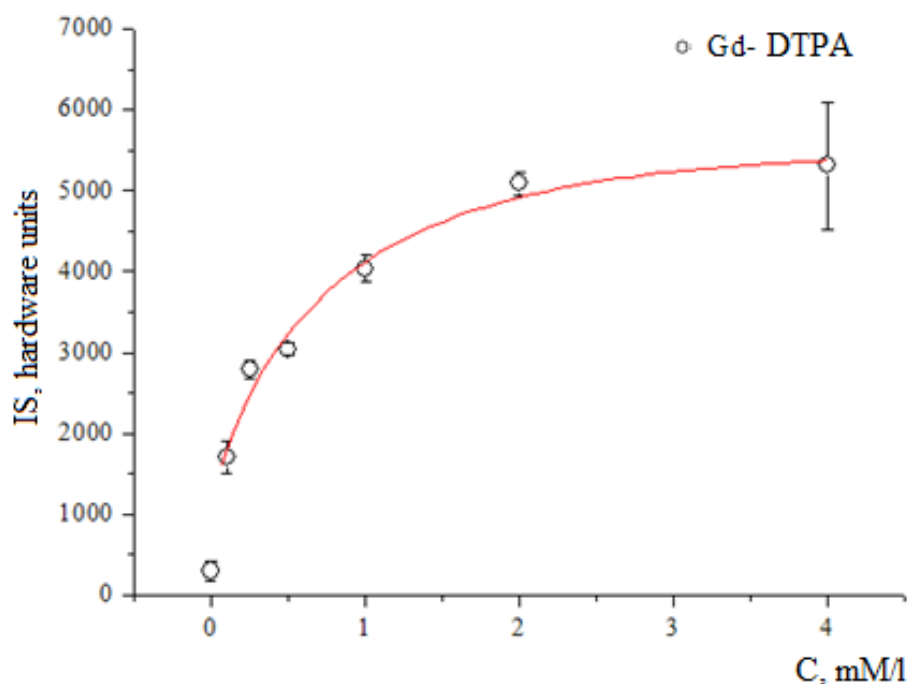


Figure 3.2 - dependence of the T1-weighted signal intensity on the concentration of Gd-DTPA in phantoms. IS - signal intensity in hardware units

A significant measurement error at the concentration of Gd-DTPA at 4 mM / l may be due to the choice of an insufficiently large field of observation, while the magnetic field is weakened at the upper boundary. The value of the signal in the absence of Gd-DTPA in phantoms was taken for 300 units. It turned out that at Gd-DTPA concentrations up to 1 mM / l linear approximation of the graph is possible, at high concentrations the intensity of the signal approaches the asymptote, and at concentrations above 5 mM / l decreases, this decrease has a sigmoid form. In real cases, the content of contrast medium in the patient's body with intravenous administration rarely exceeds 1 mM / l, so the reduction in the level of image intensity at high concentrations can be ignored. In general, the best approximation of the graph with a high correlation coefficient ( $r = 0.99$ ,  $p < 0.05$ ) upon receiving the Weibull mailing, the equation is given below:

$$IS = 1051,46 \cdot e^{-(1,22 \cdot C)^{0,79}} \quad (3.1)$$

Further, an inverse dependence of the content of contrast medium in phantoms on the relative change in signal intensity was constructed (Fig. 3.3). Instead

of the absolute values of the intensity, the value  $\frac{\Delta IS}{IS_{before}}$  is used, where  $\Delta IS = IS_{after} - IS_{before}$  - the difference between the intensity of the signal after the introduction of the contrast preparation and the initial intensity, i.e. At native research. This replacement reduces the contribution of the initial intensity.

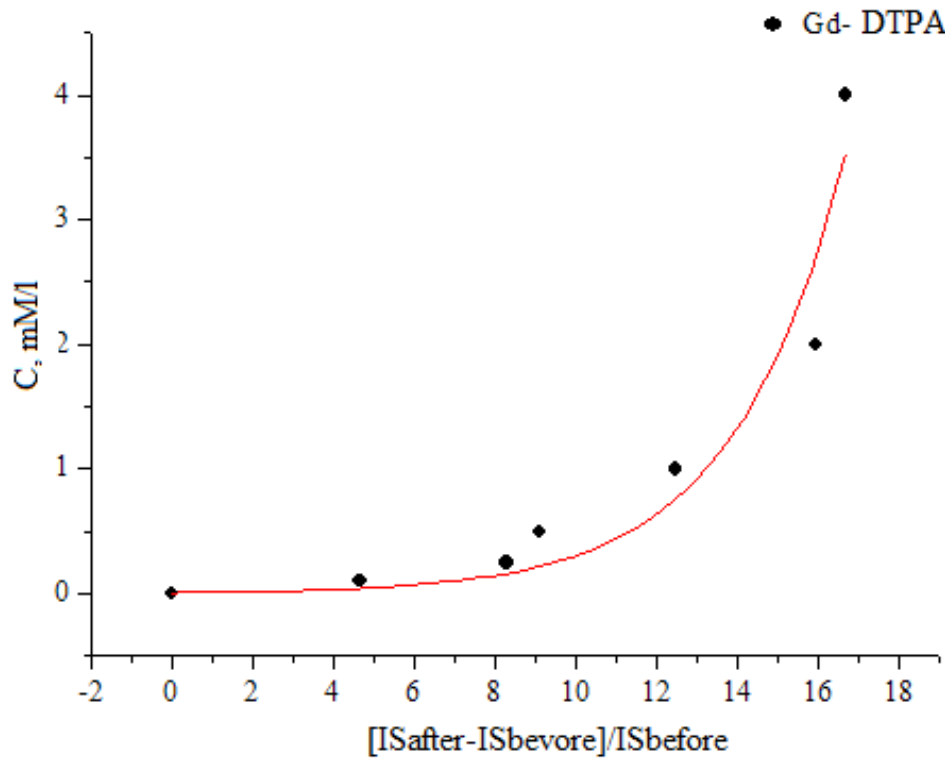


Figure 3.3 - Dependence of Gd-DTPA content in phantoms on signal intensity

The best approximation with correlation coefficient  $r = 0.97$  is achieved using the exponential growth model:

$$C = 0,00804 \cdot \exp\left(0,365 \cdot \frac{\Delta IS}{IS_{before}}\right) \quad (3.3)$$

Equation (11) is fundamental in this research, it allows one to transform the change in the intensity of the T1-weighted signal in the tumor lesion region after the administration of Gd-DTPA to the absolute content of the contrast agent in the tissues. In the following, equation (11) is used to compare the observed concentration of Gd-DTPA with that required to provide a certain radiation load.

After all the previously described stages, if necessary, adjust the diagnostic dose of C0 PMC for further NCT. If the concentration of gadolinium complexes

observed in the plateau region in the tumor is different from that required to achieve a given absorbed dose, the amount of the drug administered is adjusted. As described above, when a drug is sucked from the blood into the tumor, the linear transport model takes place.