

АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ БОРА ДЛЯ БОР-НЕЙТРОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Сычева Н.Н.¹, Липенгольц А.А.^{2,3,4}, Скрибицкий В.А.^{2,3,4}, Шпакова К.Е.^{2,3,4}, Финогорова Ю.А.^{2,4}, Смирнова А.В.^{2,5}, Касьянов А.А.^{2,3}, Григорьева Е.Ю.²

1 Немецкий центр исследования рака; Германия, 69120 Гейдельберг, Нойенхаймер Фельд, 280.

2 Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.

3 Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, 31.

4 Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, 31.

5 Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, Москва, ул. Новогириевская, 1.

✉ Липенгольц Алексей Андреевич, +7 (903) 173-88-77, lipengolts@mail.ru

РЕФЕРАТ

Основным препятствием для распространения бор-нейтрозахватной терапии (БНЗТ) злокачественных опухолей в настоящее время является отсутствие высокоэффективных агентов адресной доставки бора. Уже получившие клиническое применение борфенилаланин и боркапнат натрия обладают существенными недостатками и ограничениями в применении, что поднимает вопрос о необходимости разработки новых лекарственных препаратов для БНЗТ. В данном обзоре рассмотрены актуальные направления разработки борсодержащих лекарственных препаратов для БНЗТ, исследованных на лабораторных животных. В целом, можно выделить три основных направления разработки борсодержащих препаратов для БНЗТ: таргетные препараты на основе антител или лигандов к опухолевым рецепторам (EGFR, VEGFR и др.); природные и неприродные борированные аминокислоты; препараты на основе наноструктур — борсодержащие наночастицы и липосомы. Препараты для БНЗТ должны обладать высокой опухолетропностью, то есть обеспечивать концентрацию бора в опухоли не менее не менее 20 мкг на 1 г биологической ткани в течение длительного времени, достаточного для проведения терапевтического облучения, при минимальном накоплении в окружающих здоровых тканях. В обзоре приведен анализ эффективности доставки бора в опухоль данными классами соединений, их перспективности и ограничений. Наиболее перспективным направлением является использование метаболических механизмов доставки бора, например, неприродных циклических аминокислот или трансферрина. Рецептор-опосредованные препараты (лиганды и антитела) к настоящему моменту не подтвердили эффективность доставки бора в количестве, необходимом для проведения БНЗТ.

Ключевые слова: бинарная лучевая терапия, нейтрозахватная терапия, борсодержащие препараты, наночастицы, липосомы, агенты доставки бора, циклические аминокислоты

Для цитирования: Сычева Н.Н., Липенгольц А.А., Скрибицкий В.А., Шпакова К.Е., Финогорова Ю.А., Смирнова А.В., Касьянов А.А., Григорьева Е.Ю. Актуальные направления обеспечения адресной доставки бора для бор-нейтрозахватной терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):27-34.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-27-34>

PRIORITY RESEARCH DIRECTIONS IN TUMOR-TARGETED BORON DELIVERY FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

Natalia N. Sycheva¹, Alexey A. Lipengolts^{2,3,4}, Vsevolod A. Skribitsky^{2,3,4}, Kristina E. Shpakova^{2,3,4}, Yulia A. Finogenova^{2,4}, Anna V. Smirnova^{2,5}, Anton A. Kasianov^{2,3}, Elena Yu. Grigorieva²

¹ Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ); 280 Neuenheimer Feld, Heidelberg 69120, Germany

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

³ National Research Nuclear University MEPhI; 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

⁴ Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry; 31 Leninsky prospect, Moscow 119991, Russia

⁵ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

✉ Aleksey Lipengolts, +7 (903) 173-88-77, lipengolts@mail.ru

ABSTRACT

The primary obstacle to the widespread clinical implementation of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for malignant tumors is the lack of highly efficient tumor-targeted boron delivery agents. Clinically approved compounds – boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH) – exhibit significant limitations, necessitating the development of novel boron pharmaceuticals. This review surveys current research directions in boron-containing drug development for BNCT, focusing on preclinical studies in laboratory animals. Three principal strategies are analyzed: targeted agents (antibody- or ligand-based constructs targeting tumor receptors: EGFR, VEGFR, etc.); natural and unnatural boronated amino acids; nanocarrier-based systems – boron-loaded nanoparticles and liposomes. Effective BNCT agents must demonstrate selective tumor accumulation, achieving intratumoral boron concentrations $\geq 20 \mu\text{g/g}$ cancer tissue during neutron irradiation while minimizing accumulation in healthy tissues. We critically evaluate the boron delivery efficacy, the prospects, and limitations of each approach. Current evidence indicates that metabolism-driven delivery systems, such as unnatural cyclic amino acids and transferrin conjugates, show the greatest therapeutic potential. Conversely, receptor-mediated agents (ligands/antibodies) have yet to demonstrate sufficient tumor boron accumulation for clinical BNCT efficacy.

Key words: binary radiotherapy, neutron capture therapy, boron-containing drugs, nanoparticles, liposomes, boron delivery agents, cyclic amino acids

For citation: Sycheva N.N., Lipengolts A.A., Skribitsky V.A., Shpakova K.E., Finogenova Y.A., Smirnova A.V., Kasianov A.A., Grigorieva E.Y. Priority Research Directions in Tumor-Targeted Boron Delivery for Boron Neutron Capture Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):27-34. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-27-34>

Введение

Нейтронзахватная терапия (НЗТ) — перспективный бинарный метод лучевой терапии, основанный на реакции радиационного захвата тепловых или эпитепловых нейтронов ядрами предварительно доставленных в опухоль нерадиоактивных изотопов. Базовый принцип действия нейтронзахватной терапии заключается в том, что поглощение нейтрона переводит ядро в нестабильное состояние и вызывает его распад с испусканием вторичного ионизирующего излучения, которое повреждает опухолевые клетки. Вероятность этого явления сильно различается для разных изотопов. В частности, для изотопа ^{10}B вероятность захвата нейтрона на 3–5 порядков больше, чем для основных изотопов биологических тканей (водорода, углерода, кислорода, азота и др.). При захвате нейтронов ядром ^{10}B испускаются α -частицы и заряженные тяжелые ионы ^7Li — они обладают высокой относительной биологической эффективностью, при этом длина их пробега в воде или мягких тканях составляет менее 10 мкм и сопоставима с размером опухолевой клетки, что обеспечивает высокую избирательность терапии [1, 2]. В настоящее время в клинической практике проводится только НЗТ с препаратами на основе ^{10}B — бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ). Наиболее часто БНЗТ применяется для лечения злокачественных опухолей головного мозга (в частности, глиобластом), рецидивирующих опухолей головы и шеи, и существенно реже — меланомы кожи [3, 4].

Долгое время основной проблемой для широкого применения НЗТ в медицинской практике было отсутствие подходящих источников нейтронов: создавать пучки нейтронов было возможно лишь на ядерных реакторах, размещение которых в медицинских учреждениях не представлялось возможным. Появление ускорительных источников, способных генерировать оптимальные для БНЗТ нейтронные пучки [5], стало прорывом в распространении нейтронзахватной терапии как рутинной клинической процедуры. Так, в 2020 г. Япония включила БНЗТ в перечень процедур, финансируемых национальной системой медицинского страхования [6].

Однако по-прежнему для БНЗТ остается актуальным вопрос эффективной доставки бора в опухоль. Среди основных требований к потенциаль-

ным агентам таргетной доставки бора для БНЗТ выделяются низкая токсичность, высокое и одновременно с этим избирательное накопление бора в опухоли (концентрация бора на уровне 20–50 мкг ^{10}B на 1 г опухолевой ткани и отношение опухоль/здоровая ткань не ниже 3:1) [7], а также способность удерживаться в опухоли достаточное время — порядка нескольких часов — для проведения облучения. Наибольшие трудности в разработке новых соединений бора создает именно требование к избирательному накоплению и выведению вещества, особенно в случае терапии глиобластом.

В настоящее время в клинической практике БНЗТ применяются два соединения для доставки бора: борфенилаланин (БФА) и боркапнат натрия (BSH). Хотя оба этих соединения показали свою эффективность в клинических исследованиях, отмечено, что их специфичность и уровень накопления в значительной степени зависят от индивидуальных особенностей конкретной опухоли [8].

В данном обзоре рассматриваются основные современные направления разработки новых соединений для доставки бора, в последние двадцать лет показавшие свою перспективность, исследованные на лабораторных животных, но по различным причинам еще не вошедшие в клиническую практику. В частности, будут рассмотрены борированные таргетные агенты, метаболические агенты (синтетические циклические аминокислоты), а также разнообразные наноразмерные средства доставки.

Рецептор-опосредованные агенты таргетной доставки

Значительный интерес представляют конъюгаты борсодержащих соединений с агентами таргетной доставки: антителами и лигандами рецепторов, сверхэкспрессирующихся в опухолевых тканях.

Характерной особенностью злокачественных глиом является повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) или его мутантных форм (в частности, варианта EGFRvIII). В связи с этим одним из направлений работы в области агентов для направленной доставки бора в БНЗТ стала разработка соединений, связывающихся с рецепторами EGFR. В частности, в качестве потенциальной основы для разработки агентов доставки бора были рассмотрены борированные при помощи борсодер-

жащих дендримеров моноклональные антитела (цетуксимаб C225 и L8A4, конъюгаты — BD C225 и BD L8A4, соответственно), а также эпидермальный фактор роста (BD-EGF), самостоятельно и в комбинации с борфенилаланином [9]. Исследование было проведено на EGFR- и EGFRvIII-положительных глиомах крыс F98_{EGFR} и F98_{прEGFRvIII}. Введение конъюгатов производилось интратуморально, в том числе с использованием метода конвекционной доставки (convection-enhanced delivery, CED) — инвазивного стереотаксического метода доставки препарата непосредственно в ткань опухоли путем медленной инфузии под давлением через специальный катетер [10]. Конвекционная доставка позволила значительно повысить концентрацию бора в тканях (в случае BD-EGF — в 2 раза по сравнению со стандартным внутривенным введением). Определение концентраций бора в органах производилось методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) через 24 ч после введения конъюгатов и через 2,5 ч после введения БФА в группах с комбинированной терапией. Наилучшие результаты по накоплению и специфичности показали борированные антитела: для BD-C225 содержание бора в опухоли при введении с применением CED составило 77,2 мкг В/г, а в случае комбинации с внутривенным введением БФА достигало 87,9 мкг В/г. В здоровых тканях мозга концентрации бора находились в пределах 2,4–5,1 мкг В/г, в крови не превышали 0,5 мкг В/г. В группе, получившей только БФА, накопление бора в опухоли составило 10,7 мкг В/г, в окружающей здоровой ткани — 3,8 мкг В/г.

На втором этапе исследования [9] животным была проведена БНЗТ. Результаты БНЗТ с новыми конъюгатами без применения конвекционной доставки оказались сопоставимы с таковыми для БФА: медиана увеличения продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой животных составила 68 % для BD-EGF и 58 % для BD-C225, а в группе БФА — 60 %. Использование CED при введении конъюгатов привело к увеличению медианы продолжительности жизни на 100 % и 92 % для BD-EGF и BD-C225, соответственно. Авторы отмечают, что борированный EGF избирательно связывается с клетками глиомы крыс, экспрессирующими ген EGFR дикого типа, но не EGFRvIII. Однако глиомы человека, как правило, экспрессируют оба этих варианта, поэтому для клинического применения желательна разработка моноклональных антител, тропных к обоим типам рецепторов. Кроме того, значительная доля клеток человеческой глиомы EGFR-негативна, и, поскольку диффузия моноклональных антител внутри опухоли затруднена ввиду их массы (~205 кДа), для воздействия на EGFR-негативные клетки может потребоваться

одновременное применение БФА или BSH. Отдельно следует отметить необходимость использования CED — это может стать серьезным препятствием к потенциальному применению конъюгатов в БНЗТ, так как CED является технически сложным методом, требующим инвазивного нейрохирургического вмешательства.

Другой мишенью для агентов таргетной доставки, потенциально применимых в БНЗТ, стал CD133 — белок, часто экспрессирующийся на поверхности опухолевых «стволовых клеток», которые являются одной из основных причин формирования мультилекарственной резистентности глиобластом. Как потенциальный кандидат для применения в БНЗТ было разработано соединение PD CD133/BSH — конъюгат моноклональных антител против CD133 с полиамидоамин-дендримером, заключающим в себе боркапнат натрия. В исследовании [11], проведенном *in vivo* на мышах с ксенографтами CD133-положительных и CD133-отрицательных стволовых клеток глиомы человека SU-2, были получены данные о биораспределении бора и выживаемости после проведения БНЗТ. Помимо случая простой интратуморальной инъекции PD CD133/BSH была рассмотрена двухстадийная схема, в которой через 11 часов после инъекции биоконъюгата мышам дополнительно внутривенно вводили BSH в дозировке 100 мг/кг. Информация о распределении бора в тканях мозга получена спустя 12 часов после введения PD CD133/BSH. Установлено, что биоконъюгат выборочно накапливался в CD133-положительных стволовых клетках, однако без дополнительного введения боркапната натрия концентрация бора в опухоли составляла $7,7 \pm 2,9$ мкг В/г, что может оказаться недостаточным для успешного проведения БНЗТ. Двухстадийная схема с дополнительным введением BSH привела к небольшому увеличению содержания бора в опухоли ($25,7 \pm 5,8$ и $22,6 \pm 3,84$ мкг В/г в CD133-положительных и CD133-отрицательных опухолях, соответственно) по сравнению с введением только BSH ($21,2 \pm 1,9$ и $20,8 \pm 3,4$ мкг В/г), причем данный эффект наблюдался только непосредственно в опухоли и не сопровождался значимым повышением концентрации бора в здоровых тканях и в крови. Далее мышам с CD133-положительной глиомой проводилась БНЗТ с применением нового конъюгата изолированно или в комбинации с BSH. БНЗТ с комбинацией PD-CD133/BSH + BSH (двухстадийная схема введения) привела к увеличению средней продолжительности жизни мышей до $61,8 \pm 11,4$ суток против $45,9 \pm 9,08$ для BSH и $35,8 \pm 4,6$ суток для PD-CD133/BSH. Таким образом, PD CD133/BSH может оказаться полезным в комбинации с BSH для торможения роста CDD133-положительных глиом, однако до настоящего момента не установлено, способна ли

БНЗТ с новым соединением приводить к регрессии опухоли.

В 2020 г было описано новое вещество CA-SF, сочетающее в себе функции агента адресной доставки бора для БНЗТ и ингибитора карбоангидразы IX (CAIX) — фермента, участвующего в регуляции уровня pH. Гиперэкспрессия CAIX характерна для клеток злокачественных опухолей, и является одним из механизмов выживания клеток в условиях гипоксии. Биораспределение CA-SF и эффективность БНЗТ с его участием были исследованы на мышцах с мезотелиомой AV22 при внутривенном введении [12]. Инъекции с дозировкой бора 37,5 мг ¹⁰B/кг производились трижды: спустя неделю после трансплантации опухоли (день 0), за 16 ч до облучения (день 2) и через трое суток после облучения (день 6). Накопление бора в опухоли при использовании CA-SF оказалось недостаточно эффективным: наибольшая абсолютная концентрация бора, достигнутая через 6 ч после введения, составила 13,8 мкг В/г, а отношение концентраций бора в опухоли и в нормальных тканях легких оказалось значительно менее 1. В рассматриваемом исследовании новый конъюгат не сравнивали с БФА и BSH. Однако ранее при исследовании на модели, имитирующей метастатическое поражение легких, БФА показал более благоприятные параметры биораспределения по сравнению с CA-SF [13].

Несмотря на потенциально высокую специфичность таргетных препаратов к опухолевым рецепторам и маркерам, применительно к доставке бора для БНЗТ данный подход к настоящему времени себя не оправдал. Опубликованные результаты исследований показывают, что борсодержащие конъюгаты, специфичные к различным рецепторам опухолевых клеток, на современном этапе развития не способны конкурировать с БФА. Это может быть следствием как недостаточного количества рецепторов на поверхности опухолевых клеток, так и нарушения специфичности используемых лигандов при создании борсодержащих конъюгатов.

Метаболические агенты доставки

В качестве агентов доставки бора в опухоль исследовались борированные синтетические циклические аминокислоты (UNAAs — unnatural amino acids). Этот класс веществ стал областью интереса для БНЗТ после публикации данных ПЭТ-исследований пациентов с рецидивирующими опухолями головного мозга [14], выявивших повышенное накопление циклических аминокислот в опухолевых тканях.

В исследованиях на животных сравнивали цис- и транс-изомеры двух аминокислот: ABCPC (1-амино-3-борциклопентанкарбоновая кислота) и ABCNC (1-амино-3-борциклогептанкарбоновая

кислота) [15]. В отличие от БФА, оба этих соединения водорастворимы и не метаболизируются в организме. Биораспределение ABCPC и ABCNC изучали на мышинной модели меланомы B16 при внутрибрюшинном введении препаратов в дозировке 24 мг В/кг. В обоих случаях цис-изомеры продемонстрировали значительно лучшие показатели концентрации бора в опухоли относительно окружающих тканей, нежели транс-изомеры. Хотя цис-ABCPC уступила БФА по абсолютной концентрации бора в опухоли спустя 2,5 часа после введения (16,4 против 28,6 мкг В/г), соотношение опухоль/кровь оказалось значительно выше (16,4 против 5,4). Цис-ABCNC, в свою очередь, продемонстрировала не только аналогичное превосходство над БФА по соотношению опухоль/кровь (15,1 против 5,4), но и сопоставимую с БФА абсолютную концентрацию бора в опухоли (31,7 мкг В/г).

На втором этапе работы [15] было проведено исследование цис-ABCPC на модели глиомы крыс F98. Концентрации бора в опухоли, почках, крови и ипсилатеральном полушарии были сопоставимы с аналогичными показателями для БФА, однако цис-ABCPC показала более низкую концентрацию бора в контралатеральном полушарии (4,4 против 6,5 мкг В/г), что может свидетельствовать о меньшем накоплении аминокислоты в здоровых тканях мозга по сравнению с БФА.

Таким образом, цис-изомеры ABCNC и ABCPC представляют собой достаточно перспективные потенциальные агенты адресной доставки бора для нейтронозахватной терапии, однако данные о дальнейших исследованиях распределения и токсичности данных соединений (в частности, их энантиомерно чистых вариантов, представляющих наибольший интерес) в настоящий момент отсутствуют.

ABCNC и ABCPC — не единственные циклические аминокислоты, исследованные в качестве потенциальных агентов доставки бора для БНЗТ. На модели глиомы крыс F98 изучалась 1-амино-3-фтороциклобутан-1-карбоновая кислота, (ACBC) BSH — производное боркаптата натрия, однако при стандартных условиях введения (внутривенно без использования CED) поглощение опухолью не превысило соответствующий показатель для БФА [16].

Конъюгаты наночастиц

Еще одно направление в разработке борсодержащих соединений для БНЗТ — создание функционализированных наночастиц. В качестве носителей бора для БНЗТ в последние десятилетия были предложены разнообразные наноструктуры, такие как нанотрубки [17, 18], мицеллы [19, 20], упомянутые ранее дендримеры, а также магнитные наночастицы [21, 22]. Широко изучаются конъюгаты золотых

наночастиц, стабилизированных, как правило, при помощи полиэтиленгликоля (ПЭГ) или его производных, с различными борсодержащими соединениями [23–25].

В работе [26] был синтезирован тераностический агент ^{123}I -61-B-AuNP, представляющий собой конъюгат золотых наночастиц с кластером бора, меченный радиоактивным йодом-123. Наночастицы были стабилизированы при помощи ПЭГ и функционализированы антителом 61 IgG, тропным к белку HER2. Исследования биораспределения вещества в сравнении с его аналогом без присоединенных антител (^{123}I -B-AuNP) проводились на мышах с подкожным ксенографтом HER2-положительной карциномы желудка N87. ОФЭКТ/КТ-изображения были получены через 12 и 36 ч после внутривенного введения 37 МБк каждого из двух соединений. Показано, что спустя 12 ч после инъекции поглощение опухолью конъюгата ^{123}I -61-B-AuNP было значительно выше, чем ^{123}I -B-AuNP (48,32 %ID/мл против 7,43 %ID/мл). Помимо опухоли, оба типа наночастиц накапливались в печени и селезенке, что является характерным для любых наночастиц золота. В целом ^{123}I -61-B-AuNP меньше накапливался нецелевыми органами, однако спустя 36 ч после введения было отмечено значительное накопление радиоактивности в щитовидной железе — авторы связывают данный факт с высвобождением йода при расщеплении конъюгата в лизосомах.

После получения ОФЭКТ/КТ изображений через 36 ч после введения конъюгата часть мышей была выведена из эксперимента, образцы опухолевой и мышечной ткани были исследованы на ИСП масс-спектрометре для определения содержания бора. Для ^{123}I -61-B-AuNP и ^{123}I -B-AuNP концентрация бора в опухоли составила 217,1 и 74,5 мкг/г, а отношение опухоль/мышца — 23,1 и 4,9, соответственно [26]. В данной работе для синтеза соединений использовали природный бор, в котором доля изотопа ^{10}B составляет 19,8 %. Но даже с учетом этого факта концентрация ^{10}B в опухоли и отношение опухоль/мышца через 36 ч оказалась достаточны для проведения БНЗТ (необходимая концентрация ~20 мкг ^{10}B /г опухоли, отношение опухоль/мышца более 3:1). Таким образом, ^{123}I -61-B-AuNP является перспективным агентом доставки бора для биомедицинских исследований. Дополнительным преимуществом синтезированных наночастиц является возможность неинвазивной визуализации их накопления методом ОФЭКТ/КТ. Для дальнейшего развития направления, основанного на конъюгации борных кластеров с функционализированными наночастицами, требуется подтверждение терапевтической эффективности конъюгата непосредственно в БНЗТ.

Борсодержащие липосомы

Среди наноразмерных средств доставки лекарственных препаратов липосомы выделяются целым рядом преимуществ. Помимо низкой токсичности и пассивного транспорта в опухоль, липосомы демонстрируют способность к доставке в опухоль широкого спектра соединений, в том числе макромолекул, путем их включения — в зависимости от химической структуры — либо непосредственно внутрь липосомы, либо в ее липидный бислой. Для более прицельной доставки в органы-мишени поверхность липосом функционализируют при помощи различных лигандов [27]. За последние 20 лет для бор-нейтронозахватной терапии разработан целый ряд липосомных систем доставки бора [28–30].

Одним из кандидатов для липосомальной доставки стал уже зарекомендовавший себя в БНЗТ боркапнат натрия. В частности, BSH-содержащие липосомы TF-PEG-BSH, стабилизированные при помощи ПЭГ и функционализированные трансферрином человека, были исследованы на двух различных опухолевых моделях. В работе [31] использовали мышей с сингенной подкожной карциномой толстой кишки СТ26. Наибольшая концентрация бора в опухоли по данным масс-спектрометрии была достигнута через 24 ч после внутривенного введения липосом и составила ~16 мкг/г в случае липосом без покрытия, 35,2 мкг/г для липосом без трансферрина PEG-BSH и 35,5 мкг/г для TF-PEG-BSH. Функционализация трансферрином позволила продлить удержание липосом в опухолевой ткани: за 72 ч после введения концентрация TF-PEG-BSH изменилась незначительно, в то время как содержание PEG-BSH снизилось вдвое. Наилучшие отношения опухоль/плазма также были получены через 72 ч и составили 2,5 и 6,0 для PEG-BSH и TF-PEG-BSH, соответственно. После проведения БНЗТ в группах PEG-BSH и TF-PEG-BSH была достигнута выживаемость 100 % и полная регрессия опухолей в течение 12 суток.

В другой работе исследовали аналогичные липосомы TF-PEG-BSH на мышах с ортотопическим ксенографтом глиомы человека U87A [32]. По данным АЭС-ИСП, максимальная концентрация бора в опухоли (24,07 мкг/г) достигалась через 24 ч после внутривенного введения липосом, что согласуется с результатами для С-26. При этом сопоставимый уровень сохранялся в течение еще как минимум 48 ч — намного дольше, чем при использовании липосом без трансферрина. Соотношение опухоль/здоровая ткань также оставалось высоким длительное время и составило 13,8 и 17,8 через 48 и 72 ч после введения, соответственно. Среднее время выживания после нейтронного облучения в группе TF-PEG-BSH также было увеличено по сравнению с

PEG-BSH и составило 21,8 суток (против 17 суток). Интересно также, что данные исследований *in vitro* для TF-PEG-BSH показали наличие BSH не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток U87Д, чего не наблюдалось в других исследуемых группах.

В качестве альтернативной стратегии доставки бора в опухоль предложено включение липофильных борсодержащих соединений непосредственно в оболочку липосом. Koganei и соавт. синтезировали борсодержащий липид DSBL и разработали BSH-инкапсулирующие липосомы, содержащие 10 % DSBL в оболочке [33]. Эффективность 10 % DSBL липосом для БНЗТ была исследована на подкожной модели карциномы СТ26. Препарат вводили внутривенно в трех различных дозировках: 50, 30 и 15 мг В/кг. Данные АЭС-ИСП показали значительное накопление бора в ткани опухоли: 174, 93 и 29 ppm соответственно. Следует отметить, что высокое содержание бора определялось также в крови, печени и селезенке (например, для дозировки 50 мг В/кг концентрация бора в печени через 72 ч после инъекции составила 279 ppm).

Стратегия включения борсодержащих соединений одновременно в ядро и в оболочку липосом применялась и с другими соединениями бора помимо BSH. В частности, перспективные результаты получены для липосом, инкапсулирующих $\text{Na}_3[1(2^{10}\text{B}_9\text{H}_9)2\text{NH}_3\text{B}_{10}\text{H}_8]$ (ТАС) и содержащих в своей оболочке $\text{K}[\text{нидо-7-CH}_3(\text{CH}_2)_{15}7,8\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]$ (МАС). В работе [34] биораспределение данных липосом изучали на мышах с подкожной моделью карциномы молочной железы ЕМТ6. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании протокола из двух внутривенных инъекций 200 мкл липосом в дозировке 18,6 мг ^{10}B /кг с интервалом 24 ч. Спустя 54 ч после первой инъекции концентрация бора в опухоли составила 67,8 мкг/г, а соотношение опухоль/кровь — 1,88:1; спустя 96 ч — 43,0 мкг/г и 5,66:1, соответственно, что позволяет говорить о достаточно широком временном окне для проведения нейтронного облучения. БНЗТ с применением протокола из двух инъекций позволила значительно замедлить прогрессию опухолей: в группе БНЗТ медианное время достижения опухолью объема 500 мм³ составило 22 суток, а в контрольной группе, не получившей никакого лечения — 12 суток.

В последующей работе той же группы авторов эффективность применения МАС/ТАС липосом изучали на мышах с моделью карциномы СТ26 [35]. Исследования биораспределения по вышеописанному протоколу [34] показали менее убедительные результаты по сравнению с ЕМТ6: в среднем максимальная концентрация бора в опухоли была достигнута через 42 ч после первой инъекции и составила 36 ppm, а максимальное соотношение опухоль/кровь было получено через 96 ч и оказалось

равно 3,1:1. Тем не менее, после проведения БНЗТ на модели СТ26 отмечено более выраженное замедление роста опухолей: в среднем время достижения объема 500 мм³ составило 41 суток. В половине случаев удалось добиться как минимум временной регрессии опухолей, а в двух из них ремиссия сохранялась до окончания эксперимента (в течение 73 суток после облучения).

Заключение

За длительную историю развития БНЗТ было проведено множество исследований, направленных на поиск новых агентов доставки бора. Однако до настоящего момента клиническое применение получили только два из них — борфенилаланин и боркапнат натрия. Сложности с подбором соединения связаны с целым рядом требований, выдвигаемых для носителей бора в БНЗТ: вещество должно обладать достаточной туморотропностью, чтобы обеспечить необходимую концентрацию в опухоли (более 20 мкг ^{10}B /г ткани) и задерживаться в ней достаточно долгое время, при этом имея низкую токсичность для окружающих здоровых тканей и минимально накапливаясь в них.

За прошедшие двадцать лет можно выделить три основных направления разработки борсодержащих препаратов для БНЗТ. Во-первых, это таргетные препараты на основе антител или лигандов к различным сигнальным рецепторам, сверхэкспрессируемым многими видами злокачественных опухолей (такими как EGFR, VEGFR и другие). Во-вторых, препараты, использующие природные и неприродные аминокислоты. В-третьих, препараты на основе наноструктур (борсодержащие наночастицы и липосомы).

Лиганды к рецепторам, сверхэкспрессируемым опухолевыми клетками, активно используются в химиотерапии и биотерапии опухолей, однако применительно к БНЗТ данный подход не показал убедительных результатов. В большинстве опубликованных работ накопление бора за счет рецептор-опосредованных взаимодействий оказалось ниже, чем при использовании БФА. Это связано либо с недостаточным количеством целевых рецепторов на поверхности опухолевых клеток, либо с недостаточной биодоступностью исследованного конъюгата в опухоли, либо с его недостаточной специфичностью к целевым рецепторам. Возможно, увеличение удельного содержания бора в конъюгате могло бы исправить ситуацию.

Применение борсодержащих наноструктур для доставки бора в опухоль подтвердило свою перспективность. Полученные в ряде работ результаты как по накоплению бора, так и по противоопухолевой эффективности БНЗТ с борсодержащими наноструктурами показывают высокий

потенциал данного класса соединений. Основным недостатком наноструктур является их значительное накопление в печени и селезенке, что накладывает ограничение на их применение при БНЗТ опухолей печени, а также органов, близко к ней расположенных.

Использование метаболических механизмов доставки бора в опухоль (который также задействуется препаратами на основе БФА) выглядит наиболее перспективным направлением разработки. Неприродные циклические аминокислоты, а также трансферрин, продемонстрировали в ряде исследований на животных эффективную доставку бора в различные опухолевые модели, подтвержденную в том числе противоопухолевым действием БНЗТ.

Для расширения области применения БНЗТ на большее количество нозологий потребуется целая линейка препаратов с разными (в том числе комбинированными) биологическими механизмами доставки бора в опухолевые очаги.

Список литературы / References

- Lipengolts AA, Finogenova YA, Skribitsky VA, et al. Binary technologies of malignant tumors radiotherapy. *J Phys Conf Ser.* 2021;2058(1):012039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2058/1/012039>
- Шейно ИН, Ижевский ПВ, Липенгольц АА, и др. Разработка бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований: состояние и проблемы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):192-209. Sheino IN, Izhevskiy PV, Lipengolts AA, et al. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(3):192-209. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-192-209>
- Fukuda H. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Cutaneous Malignant Melanoma Using 10B-p-Boronophenylalanine (BPA) with Special Reference to the Radiobiological Basis and Clinical Results. *Cells.* 2021;10(11):2881. <https://doi.org/10.3390/cells10112881>
- Липенгольц АА, Григорьева ЕЮ, Иванов СМ, и др. Современное состояние клинической нейтрон-захватной терапии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018;1(1):15-18. Lipengolts AA, Grigorieva EY, Ivanov SM, et al. Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2018;1(1):15-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-15-18>
- Taskaev SY. Boron neutron capture therapy. *Phys At Nucl.* 2021;84(2):207-11. <https://doi.org/10.1134/S106377882101021X>
- Matsumura A, Asano T, Hirose K, et al. Initiatives toward clinical boron neutron capture therapy in Japan. *Cancer Biother Radiopharm.* 2023;38(3):201-7. <https://doi.org/10.1089/cbr.2022.0056>
- Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun.* 2018;38(1):35. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7>
- Barth RF, Gupta N, Kawabata S. Evaluation of sodium borocaptate (BSH) and boronophenylalanine (BPA) as boron delivery agents for neutron capture therapy (NCT) of cancer: an update and a guide for the future clinical evaluation of new boron delivery agents for NCT. *Cancer Commun.* 2024;44(8):893-909. <https://doi.org/10.1002/cac2.12582>
- Yang W, Barth RF, Wu G, et al. Boron neutron capture therapy of EGFR or EGFRvIII positive gliomas using either boronated monoclonal antibodies or epidermal growth factor as molecular targeting agents. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(7-8):S328-S331. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.030>
- Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, et al. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(6):2076-80. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.6.2076>
- Sun T, Li Y, Huang Y, et al. Targeting glioma stem cells enhances anti-tumor effect of boron neutron capture therapy. *Oncotarget.* 2016;7(28):43095-108. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9355>
- Alberti D, Michelotti A, Lanfranco A, et al. In vitro and in vivo BNCT investigations using a carborane containing sulfonamide targeting CAIX epitopes on malignant pleural mesothelioma and breast cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10:19274. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76370-1>
- Trivillin VA, Garabalino MA, Colombo LL, et al. Biodistribution of the boron carriers boronophenylalanine (BPA) and/or decahydrodecaborate (GB-10) for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in an experimental model of lung metastases. *Applied Radiation and Isotopes.* 2014;88:94-8. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.115>
- Hübner KF, Thie JA, Smith GT, et al. Positron Emission Tomography (PET) with 1-Aminocyclobutane-1-[¹¹C]carboxylic Acid (1-[¹¹C]-ACBC) for detecting recurrent brain tumors. *Clinical Positron Imaging.* 1998;1(3):165-73.
- Barth RF, Kabalka GW, Yang W, et al. Evaluation of unnatural cyclic amino acids as boron delivery agents for treatment of melanomas and gliomas. *Applied Radiation and Isotopes.* 2014;88:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.133>
- Futamura G, Kawabata S, Nonoguchi N, et al. Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiation Oncology.* 2017;12:26. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0765-4>
- Nakamura H, Koganei H, Miyoshi T, et al. Antitumor effect of boron nitride nanotubes in combination with thermal neutron irradiation on BNCT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015;25(2):172-4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.005>
- Menichetti L, De Marchi D, Calucci L, et al. Boron nitride nanotubes for boron neutron capture therapy as contrast agents in magnetic resonance imaging at 3T. *Applied Radiation and Isotopes.* 2011;69(12):1725-7. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.032>
- Sumitani S, Oishi M, Yaguchi T, et al. Pharmacokinetics of core-polymerized, boron-conjugated micelles designed for boron neutron capture therapy for cancer. *Biomaterials.* 2012;33(13):3568-77. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.039>
- Zhang T, Li G, Li S, et al. Asialoglycoprotein receptor targeted micelles containing carborane clusters for effective boron neutron capture therapy of hepatocellular carcinoma. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;182:110397. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110397>
- Zhu Y, Lin Y, Zhu YZ, et al. Boron drug delivery via encapsulated magnetic nanocomposites: a new approach for BNCT in cancer treatment. *J Nanomater.* 2010;2010(1):409320. <https://doi.org/10.1155/2010/409320>

22. Oleshkevich E, Morancho A, Saha A, et al. Combining magnetic nanoparticles and icosahedral boron clusters in biocompatible inorganic nanohybrids for cancer therapy. *Nanomedicine*. 2019;20:101986.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.008>
23. Feiner IVJ, Pulagam KR, Gómez-Vallejo V, et al. Therapeutic pretargeting with gold nanoparticles as drug candidates for boron neutron capture therapy. *Particle & Particle Systems Characterization*. 2020;37(12):2000200.
<https://doi.org/10.1002/ppsc.202000200>
24. Pulagam KR, Gona KB, Gómez-Vallejo V, et al. Gold nanoparticles as boron carriers for boron neutron capture therapy: synthesis, radiolabelling and *in vivo* evaluation. *Molecules*. 2019;24(19):3609.
<https://doi.org/10.3390/molecules24193609>
25. Wu CY, Hsieh HH, Chang TY, et al. Development of MRI-detectable boron-containing gold nanoparticle-encapsulated biodegradable polymeric matrix for boron neutron capture therapy (BNCT). *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8050.
<https://doi.org/10.3390/ijms22158050>
26. Wu CY, Lin JJ, Chang WY, et al. Development of theranostic active-targeting boron-containing gold nanoparticles for boron neutron capture therapy (BNCT). *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;183:110387.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110387>
27. Jain A, Jain SK. Advances in tumor targeted liposomes. *Curr Med Chem*. 2018;18(1):44-57.
<https://doi.org/10.2174/1566524018666180416101522>
28. Tachikawa S, Miyoshi T, Koganei H, et al. Spermidinium closo-dodecaborate-encapsulating liposomes as efficient boron delivery vehicles for neutron capture therapy. *Chem Commun*. 2014;50(82):12325-8.
<https://doi.org/10.1039/C4CC04344H>
29. Lee W, Sarkar S, Ahn H, et al. PEGylated liposome encapsulating nido-carborane showed significant tumor suppression in boron neutron capture therapy (BNCT). *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;522(3):669-75.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.144>
30. Li J, Sun Q, Lu C, et al. Boron encapsulated in a liposome can be used for combinational neutron capture therapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):2143.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29780-w>
31. Maruyama K, Ishida O, Kasaoka S, et al. Intracellular targeting of sodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) to solid tumors by transferrin-PEG liposomes, for boron neutron-capture therapy (BNCT). *J Control Release*. 2004;98(2):195-207.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.04.018>
32. Doi A, Kawabata S, Iida K, et al. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy. *J Neurooncol*. 2008;87:287-94.
<https://doi.org/10.1007/s11060-008-9522-8>
33. Koganei H, Ueno M, Tachikawa S, et al. Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers. *Bioconjug Chem*. 2013;24(1):124-32.
<https://doi.org/10.1021/bc300527n>
34. Kueffer PJ, Maitz CA, Khan AA, et al. Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(16):6512-7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1303437110>
35. Maitz CA, Khan AA, Kueffer PJ, et al. Validation and comparison of the therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy mediated by boron-rich liposomes in multiple murine tumor models. *Transl Oncol*. 2017;10(4):686-92.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.05.003>

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Natalia N. Sycheva, <https://orcid.org/0000-0001-5398-0565>
 Alexey A. Lipengolts, <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>
 Vsevolod A. Skribitsky, <https://orcid.org/0000-0003-2942-7895>
 Kristina E. Shpakova, <https://orcid.org/0000-0003-0246-1794>
 Yulia A. Finogenova, <https://orcid.org/0000-0002-5144-1039>
 Anna V. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>
 Anton A. Kasianov, <https://orcid.org/0009-0004-0248-9126>
 Elena Yu. Grigorieva, <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки
 Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.07.2025.

Принята к публикации: 15.08.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature Review.

Received: 05.07.2025.

Accepted for publication: 15.08.2025.

Published online: 26.09.2025.