

УДК 539.18:539.1.07

## ИССЛЕДОВАНИЕ НАКОПЛЕНИЕ ГАДОЛИНИЯ В ГЛИОМНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ГАДОЛИНИЙ-НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

© 2021 г. Г. А. Кулабдуллаев<sup>1, \*</sup>, А. А. Ким<sup>1</sup>, Г. А. Абдуллаева<sup>1</sup>, Г. Т. Джураева<sup>1</sup>, И. И. Садыков<sup>1</sup>,  
Б. Х. Ярматов<sup>1</sup>, М. И. Салимов<sup>1</sup>, Р. Т. Кадырбеков<sup>2</sup>, Н. Р. Кадырбеков<sup>2</sup>, И. Р. Мавлянов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Республиканский научный центр нейрохирургии, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

\*E-mail: kulabdullaev@inp.uz

Поступила в редакцию 05.07.2021 г.

После доработки 26.07.2021 г.

Принята к публикации 27.08.2021 г.

Определено накопление гадолиния в глиомных опухолях мозга человека после однократного внутривенного введения магневиста. Исследование выполнено на образцах, удаленных во время стандартных операций глиомных опухолей головного мозга человека. Во всех пяти исследованных образцах гадолиний присутствовал в концентрации от 0.0093 до 0.2384 нг · мг<sup>-1</sup> (ppm) опухолевой ткани.

DOI: 10.31857/S0367676521120188

### ВВЕДЕНИЕ

Гадолиний является одним из перспективных элементов для применения в современных бинарных технологиях лучевой терапии злокачественных опухолей. Одной из бинарных технологий лучевой терапии является гадолиний-нейтрон-захватная терапия (Gd-НЗТ). Gd-НЗТ является одним из направлений нейтрон-захватной терапии (НЗТ), которая показала благоприятные результаты при лечении злокачественных опухолей высокой степени [1–6]. Пока Gd-НЗТ не применяется в клинической практике из-за нерешенных технических проблем, одной из которых является определение поглощенной дозы. В Gd-НЗТ терапевтический эффект обусловлен действием вторичных частиц, возникающих при облучении ядер <sup>nat</sup>Gd тепловыми нейтронами. Природный Gd состоит из шести стабильных нуклидов. Среди них, <sup>155</sup>Gd и <sup>157</sup>Gd обладают отличными нейтрон-захватными свойствами, т.е. сечениями захвата тепловых нейтронов 60800 и 255000 барн, соответственно, который примерно в 15.84 и 66.4 раз больше, чем сечение захвата <sup>10</sup>B. Содержание этих изотопов в <sup>nat</sup>Gd составляют <sup>155</sup>Gd – 15.10% и <sup>157</sup>Gd – 15.70%. Сечения ядерных реакций для других изотопов небольшие в сравнении с этими изотопами, поэтому ими можно пренебречь при вычислениях поглощенной дозы. При захвате нейтронов этими изотопами образу-

ется возбужденные ядра <sup>156</sup>Gd и <sup>158</sup>Gd, при распаде которых испускается мгновенное гамма-излучение с энергиями 0.08–7.8 МэВ. Это гамма-излучение сопровождается эмиссией электронов внутренней конверсии в диапазоне энергий от 79 кэВ до 6.9 МэВ [7]. После вылета электронов внутренней конверсии (ЭВК) при перестройке электронных орбит возникают рентгеновское излучение или конкурентные низкоэнергетические оже-электроны. С помощью моделирования было показано, что при реакции захвата одного нейтрона в <sup>157</sup>Gd происходит выход 5.0 оже-электронов, 1.8 гамма-квантов, 0.69 ЭВК, 0.84 рентгеновских фотонов, 5.5 свободносвязанных рентгеновских лучей и 1.0 ядро отдачи [7]. Проведенные нами и другими авторами исследования по оценке возникающих излучений при Gd-НЗТ показали чрезвычайную сложность точного определения поглощенной дозы [8]. Терапевтическая эффективность Gd-НЗТ также зависит еще от накопления достаточной концентрации Gd в опухолевых клетках. Использование <sup>nat</sup>Gd в качестве внутривенного контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии злокачественных опухолей показывает наличие большой концентрации гадолиния в некоторых опухолях головного мозга и в окружающих их отеках мозга. Но как показывают исследования [9, 10], эти соединения плохо удерживаются в опухолевых клетках. Несмотря на разработку биосовместимых

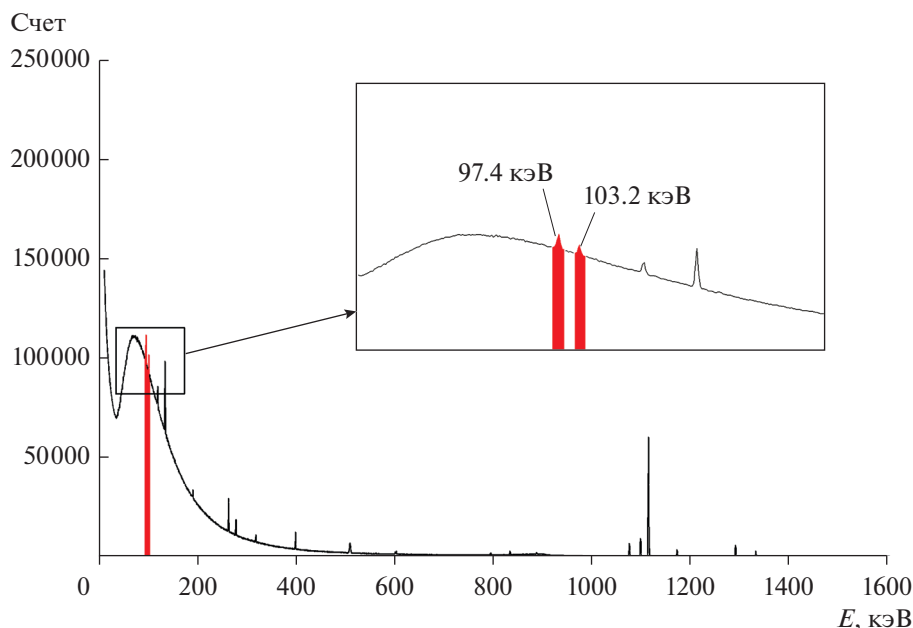
макромолекулярных соединений и наночастиц [11–15] для устранения этих недостатков, эта проблема еще не решена. В терапевтический эффект GdНЗТ основной вклад вносят оже-электроны, которые имеют малые энергии и высокую линейную передачу энергии (ЛПЭ). Поэтому радиобиологическая эффективность для оже-электронов зависит от местоположения их излучателя по отношению к ДНК и ее значение может составлять больше единицы, если атомы Gd связаны с ДНК. Оже-электроны вызывают биологическое повреждение прямым путем через ионизацию, а также непрямым путем за счет образования свободных радикалов в ДНК [7, 17]. Поэтому используемые соединения с Gd должны эффективно попадать во внутриклеточный объем и мигрировать как можно ближе к ядру клетки. По мнению некоторых авторов [18–20] коммерческие хелатные соединения Gd (такие как Gd-DTPA) не подходят в качестве эффективного агента для GdНЗТ. Недостаточно изучен вклад мгновенного гамма-излучения в поглощенную дозу, который обычно считается незначительным. В работе [21] было отмечено, что для правильной дозиметрии GdНЗТ должны учитываться как микроскопическая часть дозы, доставляемая низкочастотными электронами малого радиуса действия, так и макроскопическая часть, доставляемая мгновенными  $\gamma$ -излучениями. Проведенные нами ранее исследования [8, 22] показали, что выход  $\gamma$ -квантов с энергиями от 1–400 кэВ в спектрах распада в изотопах  $^{156}\text{Gd}$  и  $^{158}\text{Gd}$  почти одинаковый и вносит заметный вклад в поглощенную дозу. Также было показано, что для вызывания некроза опухолей при GdНЗТ необязательно связывание атомов Gd с ДНК [22]. Этот результат можно также объяснить свойствами и характеристиками нашего пучка эпитепловых нейтронов [23]. Сложность спектров излучения нейтрон-захватной реакции гадолиния требует проведения тщательных исследований как *in vitro*, так и *in vivo* до введения GdНЗТ в клиническую практику. Оценка терапевтической дозы, доставляемая микроскопически (в соседние клетки) короткодействующими электронами с низкой энергией и макроскопически,  $\gamma$ -лучами на длинных расстояниях от участка эмиссии излучения, является задачей, который лежит в основе дальнейших исследований GdНЗТ. Как показывают наши расчеты поглощенной дозы с помощью кермы — аналога поглощенной дозы, в поглощенную дозу основной вклад вносят вторичные частицы, возникающие в Gd при реакции захвата нейтронов, число которых зависит от концентрации Gd в биологической ткани [23]. Поэтому от точного определения концентрации Gd зависит терапевтическая эффективность GdНЗТ. Пациенты с опухолями головного мозга могут проходить

процедуру МРТ несколько раз. Обычно такие пациенты проходят 2–3 процедуры МРТ с контрастными Gd-содержащими веществами до лечения. Поэтому вызывает интерес исследование накопление Gd в глиомных опухолях пациентов для проведение успешной GdНЗТ. Целью настоящей работы является исследование накопление Gd в глиомных опухолях головного мозга человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено предварительное исследование для того, чтобы точно установить количество накопленного гадолиния в опухолях головного мозга человека после однократного стандартного введения магневиста при МРТ-диагностировании опухолей. Исследование проводилось с использованием опухолевого материала, удаленного во время хирургической операции. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие. Операции по удалению опухолей проводили под общим интубационным наркозом. После краниотомии черепа производили энцефалотомию. Затем производился доступ к опухоли. С применением микрохирургической техники производилась диссекция опухоли от мозговой ткани и удаление кусочками. Часть удаленной опухоли фиксировали в 10% формалине для стандартного гистологического анализа. Из удаленных фрагментов опухолей вырезали образцы и помещали в чистые стеклянные флаконы и замораживали в холодильнике при  $-18^\circ\text{C}$  без добавления физраствора или любой другой жидкости. Эти образцы взвешивали, затем лиофилизировали и снова взвешивали, чтобы определить сухой вес образцов. Затем эти образцы были высушены для анализа. Лиофилизированные образцы отбирали по 100 мг и помещали в полиэтиленовые пакетики, герметично запаивали и заворачивали в алюминиевую фольгу. Образец сравнения готовили добавлением известного количества гадолиния в образец ткани, не содержащей гадолиния изначально. Для этого использовали раствор препарата “магневист” с известной концентрацией гадолиния.

Для исследования 5 пациентам с операционными опухолями головного мозга была проведена одна процедура МРТ с усилением магневиста в течение различного времени до операции. Для контрольной группы 2 больных с операбельными опухолями головного мозга была выбрана процедура МРТ без усиления препаратами, содержащими гадолиний. У выбранных пациентов не было клинических симптомов почечной или печеночной недостаточности. Для всех пациентов были собраны изображения МРТ. Для определения следовых количеств гадолиния на уровне ppm и ниже мы использовали нейтронно-активационный метод анализа, который по количеству опреде-



**Рис. 1.** Спектр гамма-излучения образца ткани, облученного нейтронами. Время облучения 2 ч, плотность потока нейтронов  $5 \cdot 10^{13} \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$ , время выдержки 3 нед., время измерения 3 ч.

ляемых элементов и чувствительности не уступает обычно широко используемому масс-спектрометрическому методу, а по некоторым параметрам даже превосходит его. Подготовленные образцы вместе с образцом сравнения, помещенные в кварцевую ампулу, облучали в вертикальном канале ядерного реактора ВВР-СМ (ИЯФ, Ташкент). Плотность потока нейтронов составляла  $5 \cdot 10^{13} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ . Образцы облучали в течение 2 ч.

После облучения образцы выдерживали в течение 3 нед., после чего измеряли гамма-активность радионуклидов с помощью гамма-спектрометра Canberra, состоящего из полупроводникового детектора из высокочистого германия GC2018 и многоканального анализатора DSA1000. Измерение и обработку спектров проводили с помощью программного пакета Genie2000. Для идентификации и расчета содержания гадолиния использовали гамма линии  $^{153}\text{Gd}$  с энергией 94.7 и 103.2 кэВ (рис. 1). Исследуемые образцы и образец сравнения измеряли в идентичной геометрии. Для расчета содержания гадолиния использовали относительный метод.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемую группу было включено 5 пациентов мужского пола в возрасте от 30 до 58 лет, а в контрольную группу было включено 2 пациента мужского пола в возрасте от 37 до 39 лет. В табл. 1 приведены данные отобранных для исследования пациентов.

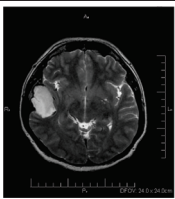
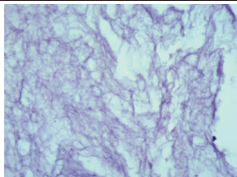
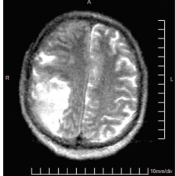
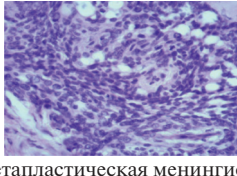
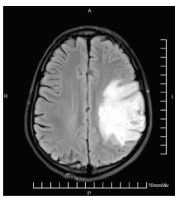
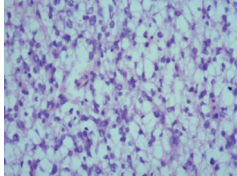
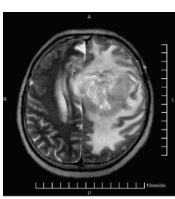
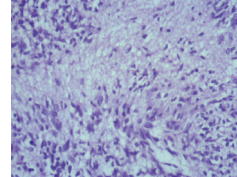
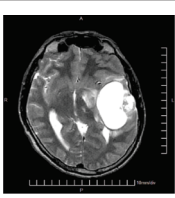
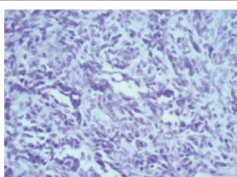
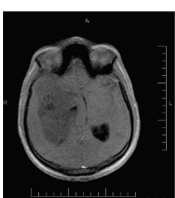
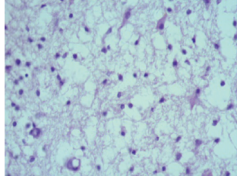
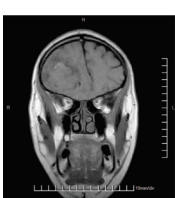
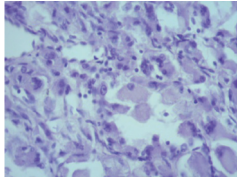
Как мы отмечали выше, для определения содержания гадолиния в исследованных образцах использовали относительный инструментальный нейтронно-активационный метод. Естественный гадолиний состоит из смеси шести стабильных изотопов, три из которых вступают в реакцию ( $n, \gamma$ ) и образуют радиоактивные изотопы гадолиния [24].

Как видно из табл. 2 и 3, с учетом периода полураспада и выхода гамма-излучения наиболее удобным в качестве аналитического радионуклида на первый взгляд является  $^{159}\text{Gd}$  с периодом полураспада 18 ч. Однако из-за высокого содержания фосфора в анализируемых образцах ткани, повышенный фон гамма-излучения, обусловленный образованием  $^{32}\text{P}$ , делает практически невозможным определение гадолиния по радионуклиду  $^{159}\text{Gd}$ . Поэтому в качестве аналитического радионуклида для идентификации и количественного определения гадолиния использовали радионуклид  $^{153}\text{Gd}$  ( $T_{1/2} = 242$  сут), который образуется по реакции  $^{152}\text{Gd}(n, \gamma)^{153}\text{Gd}$  с высоким сечением активации и имеет гамма-линии с энергией 97.4 и 103.2 кэВ (рис. 1).

Полученные данные по концентрации гадолиния в образцах опухолей мозга человека представлены в табл. 4.

Нами было обнаружено, что во всех пяти исследованных образцах было обнаружено присутствие гадолиния в концентрации от 0.0093 до 0.2384  $\text{нг} \cdot \text{мг}^{-1}$  (ppm) опухолевой ткани. При этом

**Таблица 1.** Диагностические данные исследованных и контрольных пациентов

№ пациента	Данные МРТ	Гистологический диагноз
	Исследуемая группа — МРТ с контрастированием гагневистом	
1		 Эпидермоидная киста
2		 Метапластическая менингиома
3		 Фибриллярная астроцитомы
4		 Глиобластома астроцитарного происхождения
5		 Веретенноклеточная глиобластома
Контрольная группа — МРТ без контрастирования		
6		 Фибриллярная астроцитомы
7		 Гигантоклеточная глиобластома

в контрольных образцах гадолиний не был обнаружен.

Полученные данные показывают, что после внутривенной инъекции гагневиста в опухолях головного мозга остаются следовые количества гадолиния в различных концентрациях. Можно предположить, что гадолиний в опухолях присутствует в связанном виде, поскольку он обнаруживается в интервале от 5 до 189 суток после инъекции. Полученные нами данные согласуются с данными литературы [27, 28], согласно которым накопление гадолиния в различных отделах головного мозга остается постоянным в течение длительного периода времени жизни. Этот эффект необходимо учитывать при точных дозиметрических расчетах поглощенной дозы в GdH3T.

Природа механизма накопления гадолиния в тканях головного мозга и в опухолях головного мозга (в нашем случае) пока не изучена досконально. В целом, в проведенных ранее исследованиях не обнаруживалось никаких явлений метаболизма гагневиста [28]. Но нельзя полностью исключить вероятность того, что обнаруживаемый гадолиний аккумулируется за счет появления свободного гадолиния при биодegradации хелатных соединений гадолиния. Кроме того, есть вероятность частичной диссоциации хелатного соединения гадолиния *in vivo* и высвобождения свободного гадолиния за счет трансметаллирования [29]. В случае с гагневистом биодegradация или диссоциация предотвращается добавлением дополнительного количества свободного лиганда, поэтому появление большого количества свободного гадолиния в целом исключено. Тем не менее, достаточно незначительной биодegradации или диссоциации препарата, чтобы высвободившийся гадолиний мог быть захвачен тканями опухоли мозга.

В настоящее время не совсем ясна клиническая значимость обнаруженного эффекта накопления гадолиния в опухолях головного мозга при внутривенном введении фармакологических хелатных соединений гадолиния. В 2006 г. была обнаружена и доказана причинно-следственная связь введения гадолиния с развитием нефрогенного системного фиброза у пациентов с ранее существующей почечной дисфункцией [30]. В последующих исследованиях было доказано, что почечные заболевания являются причиной накопления гадолиния в коже у пациентов с нефрогенным системным фиброзом [31]. Эти полученные данные вызвали вопросы о стабильности GBCAs *in vivo* и их склонности к трансметаллированию (обмен металла гадолиния с эндогенным катионом). Однако в течение следующих нескольких лет нефрогенный системный фиброз был фактически искоренен разумным использованием GBCAs у пациентов с нарушенной почеч-

**Таблица 2.** Ядерно-физические характеристики гадолия

Изотоп	Содержание, %	Реакция	Радионуклид	Сечение активации $\sigma$ , барн	Резонансный интеграл активации $I$ , барн
Gd-152	0.2031	( $n,\gamma$ )	Gd-153	735	2020
Gd-158	24.835	( $n,\gamma$ )	Gd-159	2.2	73
Gd-160	21.863	( $n,\gamma$ )	Gd-161	0.79	7.2

**Таблица 3.** Периоды полураспада и энергии гамма-излучения

Радионуклид	Период полураспада	Основные гамма линии, кэВ	Выход, %
Gd-153	240.4 сут	69.7	2.4
		97.4	29.0
		103.2	21.1
Gd-159	18.5 ч	58.0	2.5
		363.5	11.8
Gd-161	3.66 мин	102.3	13.9
		283.5	6.0
		314.9	22.7
		360.9	60.1

ной функцией, что увеличило доверие к безопасности использования ГВСА у пациентов с сохраненной почечной функцией [32–34].

Недавно появилось не прямое доказательство, которое предполагает, что отложение гадолия

может происходить у пациентов с нормальной почечной функцией. Несколько исследований продемонстрировало прогрессивные увеличения в T1-взвешенном МР сигнале в различных структурах центральной нервной системы (ЦНС) после повторного введения гадолия [35, 36].

**Таблица 4.** Результаты определения концентрации гадолия в образцах глиомных опухолей головного мозга человека методом нейтронно-активационного анализа

Номер пациента	Сырой вес образца опухолевой ткани, мг	Вес сухого образца, мг (% от сырого веса)	Концентрация Gd (в сухом образце), ( $\text{нг} \cdot \text{мг}^{-1}$ ) ppm	Количество Gd в опухоли (в сухом образце), нг	Концентрация Gd в опухоли (в пересчете на сырой вес), ( $\text{нг} \cdot \text{мг}^{-1}$ ) ppm	Время между МРТ и операцией, сут
1	1088	392 (36.03)	$0.0259 \pm 0.0006$	10.1528	0.0093	6
2	971	169 (17.40)	$1.37 \pm 0.23$	231.53	0.2384	6
3	2075	364 (17.54)	$0.174 \pm 0.035$	63.336	0.0305	9
4	348	40 (11.49)	$0.366 \pm 0.140$	14.64	0.0421	13
5	1176	157 (13.35)	$0.387 \pm 0.070$	60.759	0.0517	189
Контроль без гадолия						
6	1864	287 (15.40)	Ниже предела детектирования	—	—	5 суток
7	660	111 (16.82)	Ниже предела детектирования	—	—	13 суток

Поскольку сам свободный гадолиний обладает токсичностью, то в любом случае, констатация самого факта накопления гадолиния в опухолях мозга может в дальнейшем оказаться значимой для интерпретации различных неожиданных клинических эффектов в будущем.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что после однократной внутривенной инъекции магневиста в глиомных опухолях головного мозга остаются следовые количества гадолиния в различных концентрациях. Так как для Gd-НЗТ достаточной считается концентрация  $^{157}\text{Gd}$  в опухолях  $< 1000$  ppm (200 ppm  $^{157}\text{Gd}$ ) [38], то можно считать, что такие количества Gd в опухолях после однократного введения магневиста недостаточны для существенного влияния на поглощенную дозу, но значимы для интерпретации различных неожиданных клинических эффектов. Но у пациентов с наследственными опухолевыми синдромами, которые проходят периодический МРТ скрининг с гадолиниевым контрастом (16 МРТ) [39], эти концентрации нужно учитывать при GdНЗТ.

Работа была выполнена в рамках проектов ФА-Атех-2018-168 “Разработка метода индивидуальной оценки радиорезистентности глиомных опухолей головного мозга человека для клинической нейроонкологии” и ОТ-Ф2-24 “Изучение характеристик вторичных частиц возникающих при взаимодействии фотонов с элементами Sm, Gd, Au, Bi” Республики Узбекистан.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G.* // Cancer Res. 1990. V. 50. P. 1061.
2. *Barth R.F., Vicente M.G.H., Harling O.K. et al.* // Radiat. Oncol. 2012. V. 7. Art. No. 146.
3. *Miyatake S., Kawabata S., Hiramatsu R. et al.* // Proc. ICNCT17. (Missouri, 2016). P. 63.
4. *Takeuchi K., Kawabata S., Hiramatsu R. et al.* // Proc. ICNCT17. (Missouri, 2016). P. 74.
5. *Shiba H., Futamura G., Kawabata Sh. et al.* // Proc. ICNCT17. (Missouri, 2016). P. 73.
6. *Kondo N., Barth R. F., Miyatake S.-I. et al.* // Proc. ICNCT17. (Missouri, 2016). P. 71.
7. *Stepanek J.* // Med. Phys. 2003. V. 30. P. 41.
8. *Kulabdullaev G.A., Abdullaeva G.A., Kim A.A. et al.* // J. Health Sci. 2016. V. 4. P. 35.
9. *De Stasio G., Casalbone P., Pallini R. et al.* // Cancer Res. 2001. V. 61. P. 4272.
10. *De Stasio G., Rajesh D., Casalbone P. et al.* // Neurol. Res. 2005. V. 27. P. 387.
11. *Shikata F., Tokumitsu H., Ichikawa H., Fukumori Y.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002. V. 53. P. 57.
12. *Tokumitsu H., Hiratsuka J., Sakurai Y. et al.* // Cancer Lett. 2000. V. 150. P. 177.
13. *Watanabe T., Ichikawa H., Fukumori Y.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002. V. 54. P. 119.
14. *Le U.M., Cui Z.* // Int. J. Pharm. 2006. V. 312. P. 105.
15. *Le U.M., Cui Z.* // Int. J. Pharm. 2006. V. 320. P. 96.
16. *Oyewumi M.O., Mumper R.J.* // Int. J. Pharm. 2003. V. 251. P. 85.
17. *Salt C., Lennox A.J., Takagaki M. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2004. V. 53. P. 1871.
18. *Franken N.A.P., Bergs J.W.J., Kok T.T. et al.* // Oncol. Rep. 2006. V. 15. P. 715.
19. *Martin R.F., D’Cunha G., Pardee M., Allen B.J.* // Int. J. Radiat. Biol. 1988. V. 54. P. 205.
20. *Martin R.F., D’Cunha G., Pardee M., Allen B.J.* // Pigment Cell Res. 1989. V. 2. P. 330.
21. *Enger S.A., Giusti V., Fortin M.-A. et al.* // Radiat. Meas. 2013. V. 59. P. 233.
22. *Наврузов С.Н., Ходжаева Н.Х., Кулабдуллаев Г.А. и др.* // Злокач. опухоли. 2015. № 1. С. 10.
23. *Кулабдуллаев Г.А., Коблик Ю.Н., Абдуллаева Г.А. и др.* // Мед. физ. 2011. № 3(51). С. 31.
24. *Abdullaeva G.A., Djuraeva G.T., Kim A.A. et al.* // Open Phys. 2015. V. 13. P. 183.
25. *Mednis I.V.* Gamma-radiation of radionuclides, used in neutron activation analysis. Reference book. Riga: Zinatne, 1987.
26. <https://nds.iaea.org>.
27. *McDonald R.J., McDonald J.S., Kallmes D.F. et al.* // Radiology. 2015. V. 275. P. 772.
28. *Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H. et al.* // Radiology. 2014. V. 270. P. 834.
29. *SPC Magnevist.* Summary of product characteristics. Bayer Limited, 2010.
30. *White G.W., Gibby W.A., Tweedle M.F.* // Invest. Radiol. 2006. V. 41. P. 272.
31. *Grobner T.* // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. V. 21. P. 1104.
32. *High W.A., Ayers R.A., Chandler J. et al.* // J. Amer. Acad. Dermatol. 2007. V. 56. P. 21.
33. *Amet S., Launay-Vacher V., Clement O. et al.* // Invest. Radiol. 2014. V. 49. P. 109.
34. *ACR Committee on Drugs and Contrast Media.* ACR manual on contrast media. Reston: ACR, 2013.
35. *Moreau J.F., Droz D., Sabto J. et al.* // Radiology. 1975. V. 115. P. 329.
36. *Errante Y., Cirimele V., Mallio C.A. et al.* // Invest. Radiol. 2014. V. 49. P. 685.
37. *Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H. et al.* // Radiology. 2014. V. 270. P. 834.
38. *Shih J.L., Brugger R.M.* // Med. Phys. 1992. V. 19. P. 733.
39. *Vergauwen E., Vanbinst A.-M. et al.* // Cancer Clin. Pract. 2018. V. 16. P. 2.

## Study of the accumulation of gadolinium in glioma tumors of the human brain for gadolinium-neutron capture therapy

G. A. Kulabdullaev<sup>a,\*</sup>, A. A. Kim<sup>a</sup>, G. A. Abdullaeva<sup>a</sup>, G. T. Djurayeva<sup>a</sup>, I. I. Sadikov<sup>a</sup>, B. Kh. Yarmatov<sup>a</sup>,  
M. I. Salimov<sup>a</sup>, R. T. Kadirbekov<sup>b</sup>, N. R. Kadirbekov<sup>b</sup>, I. R. Mavlyanov<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan*

<sup>b</sup> *Republican Scientific Center of Neurosurgery, Tashkent, Uzbekistan*

<sup>c</sup> *Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan*

\*e-mail: kulabdullaev@inp.uz

The accumulation of gadolinium in glioma tumors of the human brain after a single intravenous injection of Magnevist was directly measured. The study was carried out on samples removed during standard surgeries for glioma human brain tumors. In all five studied samples, gadolinium was present at a concentration from 0.0093 to 0.2384 ng · mg<sup>-1</sup> (ppm) of tumor tissue.