

2. Вплив фотодинамічної модифікації крові на ріст солідних пухлин та метастазування у тварин-пухлиноносців / Завадська Т.С., Штонь І.О. // Матеріали научно-практичної конференції Лазерна хирургія [”Малоінвазивні оперативні втручання в лазерній медицині”], (Черкаси, Україна, 8-9 квітня 2016 р.) Черкаси – Вертикаль, 2016. – С. 150.
3. Гельфонд, М.Л. Предварительные результаты применения фотомодификации крови, сенсibilизированной «Фотодитазином», в лечении распространенных форм злокачественных новообразований / М.Л. Гельфонд // Журнал физической медицины. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 41-63.

## **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОБЛУЧЕННЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛЕЙ ОТ СТЕПЕНИ ИХ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФОТОННЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ**

**Книгавко В.Г., Батюк Л.В., Пономаренко Н.С., Човпан А.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

При решении задачи оптимизации методик лучевой терапии злокачественных опухолей актуальной проблемой является получение аналитического выражения, которое бы одновременно описывало зависимость выживаемости облученных клеток и от дозы излучения, и от степени оксигенации этих клеток. Считается [1-3], что радиационными повреждениями (РП), вызывающими репродуктивную гибель клеток, являются двунитевые разрывы (ДР) ДНК, поскольку именно для РП такого вида доказано наличие достоверной зависимости между их числом и выживаемостью клеток. Известно [4, 5], что при облучении клеток рентгеновским или гамма излучением количество ДР ДНК почти линейно зависит от дозы излучения. Нами предлагается следующее выражение для зависимости выживаемости облученных клеток от дозы излучения:

$$S = \exp(-n_0 D) \cdot \left[ k + (1-k) \left( 1 + \frac{n_0 D}{n_e} \right)^{n_e} \right], (1)$$

где  $S$  – выживаемость клеток;  $D$  – поглощенная доза;  $k$  – параметр, характеризующий вероятность репарации ДР,  $n_e$  – количество структурно-функциональных единиц хроматина, обслуживаемых собственным ком-

плексом ферментов рекомбинационной репарации;  $n_0$  – среднее на клетку количество ДР на 1 Гр поглощенной дозы.

Если в обоих нитях ДНК доступность исходных простых повреждений для взаимодействия с кислородом одинакова, то вероятность образования ДР должна быть равна квадрату вероятности такого взаимодействия. Эта вероятность ( $p_b$ ) описывается выражением:  $p_b = (1 - (1 - \eta)^{\alpha c_b})$ , где  $\eta$  – вероятность того, что одна из молекул кислорода, которая находится от простого повреждения на достижимом расстоянии, достигнет этого повреждения и трансформирует его в разрыв прежде, чем клетка репарирует это простое повреждение;  $c_b$  – концентрация кислорода внутри ядра клетки;  $\alpha$  – коэффициент, который зависит от объема области, находясь в которой молекула кислорода может достичь простого повреждения. Тогда вероятность ( $p_p$ ) образования ДР зависит от концентрации кислорода следующим образом:  $p_p = (1 - (1 - \eta)^{\alpha c_b})^2$ . Очевидно, что количество таких ДР ДНК, которые образуются, прямо пропорциональны вероятности  $p_p$ . В то же время, при облучении, некоторое количество радиационных повреждений в клетке образуется вследствие прямого действия радиации; эти повреждения являются кислородонезависимыми [6] и, с учетом этого, для величины  $n_0$  окончательно можно записать:

$$n_0 = n_{0н} (\beta + (1 - \beta)p_p) = n_{0н} (\beta + (1 - \beta)(1 - (1 - \eta)^{\alpha c_b})^2), \quad (2)$$

где  $n_{0н}$  – это  $n_0$  при нормоксии;  $\beta$  – величина, значение которой лежит в пределах от 0,1 до 0,2 и выражает долю кислородонезависимых РП.

Рассмотрим теперь параметр  $k$  в формуле (1), который, как было сказано выше, определяет вероятность репарации ДНК. В работе [5] параметр  $k$  вводится как отношение длительности ( $T_{нр}$ ) той части клеточного цикла, в течение которой репарации РП не происходит, к общей длительности клеточного цикла, которая, в свою очередь, является суммой  $T_{нр}$  и длительности ( $T_p$ ) той части клеточного цикла, в течение которой репарация может произойти. Таким образом,

$$k = \frac{T_{нр}}{T_p + T_{нр}}$$

Известно, что при уменьшении оксигенации, деление клеток замедляется, а при достаточно низких значениях концентрации кислорода в околочелюточной среде – прекращается, и клетка переходит в состояние  $G_0$ . Рассмотрим причины и характер изменений величины  $k$  при уменьшении концентрации кислорода. Будем исходить из модельных предположений и результатов расчетов приведенных в работе [7], где предпола-

галось, что клетка при подготовке репликации и деления должна выполнять один и тот же объем синтетической работы и тратить на это одинаковое количество кислорода. Поэтому  $v_d \cdot T = \text{const}$ , где  $T$  – длительность той стадии клеточного цикла, при которой происходит подготовка к репликации и делению (главным образом, стадия S),  $v_d$  – скорость потребления кислорода клетками в момент деления клеток.

Учитывая, что стадия цикла во время которой происходит подготовка к репликации и делению, и стадия, при которой происходит рекомбинационная репарация ДР ДНК, совпадают, можно считать, что  $T_p = T$ . Тогда  $T_p \cdot v_d = \text{const}$ .

При нормоксии величина  $T_p$  приобретает минимальное значение ( $T_{\min}$ ), а  $v_d = v_m - v_{ж} = \frac{v_m(c_r - c_{ж})}{c_r}$ , где  $v_m$  – скорость потребления кислорода клетками при нормоксии, а  $v_{ж}$  – та часть  $v$ , которая тратится на обеспечение текущей жизнедеятельности,  $c_r$  – концентрация кислорода, граничная между нормоксией и гипоксией,  $c_{ж}$  – такая концентрация кислорода, что при  $c < c_{ж}$  клетки живы, но деление клеток не происходит и при этом  $v_d = 0$ . При этом величина  $c_r$  приблизительно соответствует напряжению кислорода в 14 мм рт. ст. В общем случае:  $T_{\min} v_m \left( \frac{c_r - c_{ж}}{c_r} \right) = T_p v_m \left( \frac{c - c_{ж}}{c_r} \right)$ , откуда  $T_{\min} (c_r - c_{ж}) = T_p (c - c_{ж})$ . Таким образом, при  $c > c_r$

$$k = \frac{T_{np}}{T_{np} + T_{\min}}, \quad (3)$$

а при  $c_r \geq c \geq c_{ж}$

$$k = \frac{T_{np}}{T_{np} + \frac{T_{\min}(c_r - c_{ж})}{c - c_{ж}}}. \quad (4)$$

Из последней формулы видно, что при  $c \rightarrow c_{ж}$  величина  $k$  приближается к нулю, что в соответствии с формулой (1) ведет к увеличению выживаемости облученных клеток.

Более сложным является вопрос о радиочувствительности клеток в условиях оксигенации, соответствующей условию  $c_n < c < c_{ж}$ , где  $c_n$  – такая концентрация кислорода, что при  $c < c_n$  клетка гибнет. Мы считаем, что  $c_{ж}$  – это концентрация кислорода, равная приблизительно 3 мм рт. ст. При такой оксигенации деление клеток не происходит. Поэтому при облучении эти клетки могут существовать неопределенно долго. Проявиться указанные повреждения могут после улучшения оксигенации и восста-

новления деления клеток. При лучевой терапии погибает большое количество опухолевых клеток (особенно в нормоксичной части опухоли) и начинается процесс реоксигенации опухолевой ткани. Однако, учитывая, что клетки гибнут не сразу после облучения, и часть клеток до гибели успевает совершить несколько делений, можно сделать вывод о том, что процесс реоксигенации опухоли в целом, и особенно, ее наиболее гипоксических участков, протекает значительно медленнее, чем процесс репарации ДР ДНК в области опухоли, в которой происходит деление клеток. Поэтому, можно считать, что, перейдя за счет реоксигенации опухоли из состояния  $s < c_{ж}$  в состояние  $c_{ж} < s < c_{г}$ , клетки довольно долго находятся при концентрациях кислорода несколько больших, чем  $c_{ж}$  и, следовательно, для них также выполняется формула (4).

### Литература

1. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. 1988. – М.: Высшая школа, 424 с.
2. Lavin M.F. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2008. – V. 9. – P. 759–769.
3. Москалева Е.Ю., Илюшина Н.А. Повреждение ДНК при действии ионизирующих излучений и их репарация // *Итоги науки и техники. Радиационная биология.* – 1990. – V. 9. – P. 1–113.
4. Mothersill C., Seymour C. Changing paradigm in radiobiology. *Mutat. Res.* // 2012. – V. 750. – P. 85–95.
5. Книгавко В.Г., Пономаренко Н.С., Мещерякова О.П., Протасеня С.Ю. Математична модель репродуктивної загибелі опромінених клітин еукаріот, яка враховує насичення системи репарації ДНК // *Український Радіологічний Журнал.* – 2009. – Т. XVII (4). – С. 497–502.
6. Березовский В.А., Сушко Б.С. Профиль концентрации кислорода в клетке и некоторые спорные вопросы перемещения свободного кислорода в биологических объектах // *Физиологический журнал.* – 1984. – Т. 30. – С. 345–354.
7. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А., Пахомов В.И., Проценко Е.В. Математическое моделирование процессов роста злокачественной опухоли сферической формы // *Біофізичний вісник.* – 2004. – № 637. – С. 88–93.