

ЗАВИСИМОСТЬ КОЭФФИЦИЕНТА КИСЛОРОДНОГО УСИЛЕНИЯ ОТ ДОЗЫ И СООТНОШЕНИЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОБЛУЧАЕМЫХ КЛЕТОК

В.А. Лисин

Томский НИИ онкологии, Томск

Предложен аналитический способ расчета коэффициента кислородного усиления (ККУ) при исследовании закономерностей кислородного эффекта. Получены аналитические выражения для ККУ на основе многомишенной и линейно-квадратичной моделей клеточной выживаемости. Проведены расчеты зависимостей ККУ от дозы облучения для клеток с конкретными радиобиологическими параметрами. Получено удовлетворительное согласие результатов расчета с известными экспериментальными данными.

Ключевые слова: *кислородный эффект, коэффициент кислородного усиления, многомишенная модель, линейно-квадратичная модель*

Одним из факторов, определяющих свойство облучаемых тканей и влияющих на эффективность лучевой терапии (ЛТ), является кислородный эффект (КЭ). КЭ – это универсальная закономерность, состоящая в том, что при одинаковых поглощенных дозах ионизирующего излучения выживаемость клеток, находящихся в состоянии гипоксии, существенно выше выживаемости оксигенированных клеток [1–4]. Достаточно подробно варианты проявления КЭ и способы его использования для практических целей описаны в работе [1]. В лучевой терапии учет КЭ способствует совершенствованию способов облучения злокачественных новообразований путем защиты нормальных тканей или, напротив, путем создания условий для более эффективного поражения опухоли. Для достижения первой цели применяют турникетную гипоксию или создают зону гипоксии с помощью коллиматоров, плотно прилегающих к облучаемому участку тела. Нормальные ткани, оказавшиеся в зоне гипоксии, способны выдержать большую дозу облучения, что поз-

воляет одновременно подвести и большую дозу к опухоли, повышая тем самым вероятность ее уничтожения.

Для достижения второй цели в опухоли создают повышенную концентрацию кислорода, или используют процесс реоксигенации. При значительных объемах опухолей в них могут образовываться зоны с гипоксическими клетками, что приводит к повышенной резистентности опухолей и, как следствие, к снижению эффективности лечения. Процесс реоксигенации при фракционированном облучении ведет к изменению радиочувствительности опухоли, и возникает вопрос об организации динамического режима фракционирования, в котором бы учитывалось изменение ее радиочувствительности. Так, в работах [5, 6] предложены способы оптимизации режимов фракционирования дозы в ЛТ с учетом процесса реоксигенации. Показано, что оптимальные разовые дозы в первых сеансах, когда опухоль обладает высокой резистентностью за счет наличия большого числа гипоксических клеток,

должны быть существенно больше, чем в последующих [6]. Сказанное относится к ЛТ редкоизирующим излучением – фотонами и электронами. Для плотноизирующего излучения КЭ менее значим, поэтому, например, повышение эффективности ЛТ за счет применения нейтронов связывают как раз с преодолением резистентности гипоксических клеток. Понимание сути КЭ оказывается полезным и в нейтронно-фотонной терапии. Например, при сочетании фотонной и нейтронной терапии врач-радиолог стоит перед выбором последовательности планируемых процедур [7]. Именно знания об особенностях проявления кислородного эффекта указывают на необходимость применять на первом этапе нейтроны, облучение которыми через процессы реоксигенации переводят опухоль в состояние более чувствительное к воздействию редкоизирующим излучением. В работе [8] проведены исследования концентрации кислорода в опухоли при нейтронной терапии на циклотроне У-120. На основе этих исследований разработан способ нейтронно-фотонной терапии, суть которого заключается в том, что на первом этапе применяют нейтроны, а фотоны подключают после того, как в результате процесса реоксигенации концентрация кислорода в опухоли существенно повышается [9].

Необходимость учета КЭ при нейтронно-фотонной терапии обсуждается и в работе [10], где в качестве источника нейтронов применяется нейтронный генератор НГ-12И. При этом в [10] отмечено, что величина КЭ возрастает с увеличением энергии нейтронов.

Таким образом, учету КЭ в настоящее время отводят важное место как в терапии редкоизирующим излучением, так и при ее сочетании с нейтронной терапией.

Однако находя повседневное отражение в ЛТ, КЭ изучен далеко не полностью. Это в значительной мере относится к такой его характеристике, как коэффициент кислородного усиления (ККУ), указывающей на количественное различие в степени воздействия излучения на клетки одного и того же типа с различной концентрацией кислорода.

При рассмотрении любой задачи наиболее интересным и важным является ее общее решение, на основе которого при конкретно заданных параметрах можно получить любой частный результат. Однако в работах [1–4], напротив, рассмотрены только частные способы оценки ККУ. В [1] даны рекомендации по опре-

делению ККУ на линейном участке кривых выживаемости, описываемых многомишенной моделью (ММ), однако не определены условия, при которых рекомендованный способ оценки ККУ на линейном участке является корректным.

В работе [4] рассмотрены два способа оценки значений ККУ на линейном участке кривых выживаемости, однако также не определены конкретные условия, при которых корректным является каждый из рекомендованных способов.

В [1, 4] прямо указано на часто возникающую необходимость определения ККУ при любом уровне выживаемости, однако общего математического выражения для расчета ККУ, позволяющего решить такую задачу, не получено. Также в известных работах не изучены особенности поведения ККУ при различных количественных соотношениях радиобиологических параметров оксигенированных и аноксических клеток.

В связи с изложенным, цель данной работы состоит в следующем:

- 1) получить обобщенную зависимость ККУ для любого уровня выживаемости и проанализировать эту зависимость для ММ при различных соотношениях между радиобиологическими параметрами оксигенированных и аноксических клеток;
- 2) определить критерий, при котором является корректным известный способ оценки ККУ на линейном участке кривых выживаемости.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи применена одноударная многомишенная модель (ММ), определяемая выражением:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_0})^n], \quad (1)$$

где S_0 и S – число клеток до и после облучения дозой d ; D_0 – доза, приводящая к уменьшению числа выживших клеток на прямолинейном (в полулогарифмических координатах) участке кривой выживаемости в e раз; n – экстраполяционное число. Экстраполяционное число n равно значению ординаты, в котором продолжение прямолинейного участка кривой выживаемости пересекает ось ординат.

Радиобиологические параметры D_0 и n в совокупности характеризуют радиочувствительность клеток.

На основе ММ рассматриваются основные закономерности КЭ и в [1–4]. В [1, 2] указано, что использование одноударной ММ является довольно удобным для описания кислородного эффекта, так как она дает наглядное представление о характере зависимости “доза–эффект” для изучаемых клеток. ММ удовлетворительно описывает выживаемость клеток различного типа [11] и успешно используется для решения некоторых практических задач лучевой терапии редкоионизирующим излучением [12–15]. Также ММ положена в основу запатентованного способа определения радиочувствительности опухолей [16]. Многомишенная модель применена и в [10] для оценки относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов, полученных на нейтронном генераторе НГ-12И. Из сказанного следует, что ММ достаточно часто применяют в прикладных задачах, и ее использование для исследования закономерностей кислородного эффекта является вполне обоснованным.

В рамках ММ суть кислородного эффекта поясняет рис. 1, на котором изображены графики выживаемости одного и того же типа клеток, находящихся в условиях оксигенации (кривая 1) и в условиях аноксии (кривая 2). Видно, что присутствие кислорода усиливает поражение клеток, поэтому при облучении в условиях оксигенации определенный уровень выживаемости достигается при значительно меньших дозах, чем при облучении в условиях аноксии.

Для количественной характеристики КЭ введен коэффициент кислородного усиления (ККУ). В [1] указано, что при наличии у экспериментатора сведений о выживаемости клеток при облучении в широком диапазоне доз, когда можно построить кривые “доза–эффект”, величину ККУ оценивают по отношению упомянутого выше радиобиологического параметра D_0 :

$$ККУ = D_{0,ан} / D_{0,окс}, \quad (2)$$

где $D_{0,ан}$, $D_{0,окс}$ – радиобиологический параметр соответственно для аноксических и оксигенированных клеток.

По формуле (2) рекомендовано определять значение ККУ и в работах [2–4].

Очевидно, что формула (2) справедлива только для линейного участка кривой выживаемости, поскольку параметры $D_{0,ан}$, $D_{0,окс}$, по определению, являются характеристиками ММ

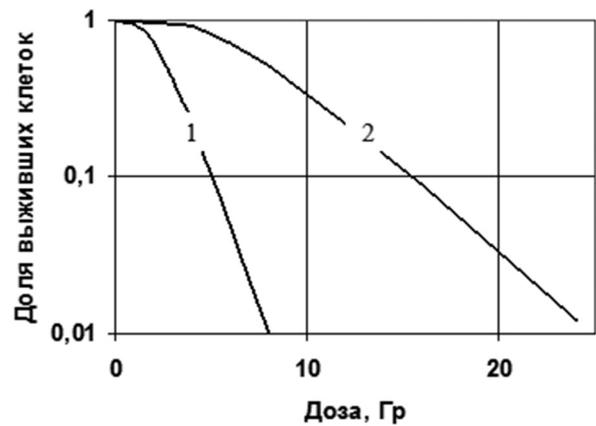


Рис. 1. Кривые выживаемости в условиях оксигенации (1) и аноксии (2)

именно для линейного участка таких зависимостей.

В то же время в работах [1, 4] отмечено, что в условиях разнообразия стоящих перед радиобиологией и лучевой терапией задач часто возникает необходимость определения ККУ не только для линейного участка кривых выживаемости, но и на уровнях, находящихся на нелинейном участке кривых. Однако в известных нам работах общее выражение для ККУ, по которому можно было бы рассчитывать его значение при любом уровне выживаемости клеток, не получено. С целью вывода такого выражения формулу для ККУ запишем в виде:

$$ККУ = d_{ан} / d_{окс}, \quad (3)$$

где $d_{ан}$ и $d_{окс}$ – дозы, облучение которыми приводит к одинаковой степени выживаемости аноксических и оксигенированных клеток при рассматриваемом уровне выживаемости.

При анализе рис. 1 нетрудно видеть, что, с учетом (3), для одинаковых уровней выживаемости клеток имеет место уравнение:

$$\begin{aligned} [1 - \exp(-\frac{d_{окс}}{D_{0,окс}})]^{n_{окс}} &= \\ &= [1 - \exp(-\frac{d_{ан}}{D_{0,ан}})]^{n_{ан}}. \end{aligned} \quad (4)$$

Из (4) можно выразить величину $d_{ан}$ в явном виде:

$$d_{ан} = -D_{0,ан} \ln \left\{ 1 - \left[1 - \exp\left(-\frac{d_{окс}}{D_{0,окс}}\right) \right]^{\frac{n_{окс}}{n_{ан}}} \right\}. \quad (5)$$

С учетом (3) и (5), зависимость ККУ от дозы $d_{\text{окс}}$ будет иметь вид:

$$\text{ККУ}(d_{\text{окс}}) = -\frac{D_{0,\text{ан}}}{d_{\text{окс}}} \times \ln \left\{ 1 - \left[1 - \exp\left(-\frac{d_{\text{окс}}}{D_{0,\text{окс}}}\right) \right]^{\frac{n_{\text{окс}}}{n_{\text{ан}}}} \right\}. \quad (6)$$

По выражению (6) при известных радиобиологических параметрах для оксигенированных и аноксических клеток значение ККУ как функцию дозы $d_{\text{окс}}$ можно определить при любом уровне выживших клеток.

Полученное выражение (6) было использовано для расчета и анализа функции ККУ($d_{\text{окс}}$) при $n_{\text{окс}} = n_{\text{ан}}$; $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$ и $n_{\text{окс}} < n_{\text{ан}}$. При расчетах в качестве примера использованы данные работ [1, 3] о выживаемости клеток с различными радиобиологическими параметрами.

Также представляет интерес определение граничных условий, при которых справедливо соотношение (2), рекомендованное в [1–4] для оценки ККУ на линейных участках кривых выживаемости.

Рассмотрим подробнее смысл соотношения (3) для линейных участков кривых выживаемости, установив связь доз $d_{\text{ан}}$ и $d_{\text{окс}}$ с радиобиологическими параметрами соответствующих клеток.

На прямолинейном участке кривой выживаемости формулу (1) можно заменить уравнением:

$$S = S_0 \times n \times \exp(-d/D_0). \quad (7)$$

На основании (7) для равных уровней выживаемости s аноксических и оксигенированных клеток можно получить систему уравнений:

$$\begin{aligned} d_{\text{ан}} &= D_{0,\text{ан}} \times \ln(n_{\text{ан}}/s), \\ d_{\text{окс}} &= D_{0,\text{окс}} \times \ln(n_{\text{окс}}/s). \end{aligned} \quad (8)$$

Откуда:

$$\text{ККУ} = \frac{D_{0,\text{ан}}}{D_{0,\text{окс}}} \times \frac{\ln(n_{\text{ан}}/s)}{\ln(n_{\text{окс}}/s)}. \quad (9)$$

Сравнение (2) и (9) позволяет определить условие корректного применения соотношения (2) для оценки ККУ на линейных участках кривой выживаемости.

Результаты

Анализ выражения (6) показывает, что при $n_{\text{окс}} = n_{\text{ан}}$ оно обращается в формулу (2). То есть при $n_{\text{окс}} = n_{\text{ан}}$ для линейной и нелинейной области кривых выживаемости ККУ = const. Вывод подтвержден прямыми расчетами для случая рис. 1 из [1], для которого $n_{\text{окс}} = n_{\text{ан}} = 5$, $D_{0,\text{окс}} = 1,3$ Гр; $D_{0,\text{ан}} = 4$ Гр. Установлено, что в этом случае для любого уровня выживаемости ККУ ≈ 3 .

Проведено сравнение результатов расчета по (6) с результатами эксперимента, описанного в работе [1]. Результаты эксперимента в [1] представлены там же в табл. 1 и на рис. 4. При анализе рис. 4 из [1] были определены радиобиологические параметры оксигенированных и аноксических клеток, использованных в эксперименте. Эти параметры оказались следующими: $D_{0,\text{окс}} = 1,3$ Гр; $n_{\text{окс}} = 4,3$; $D_{0,\text{ан}} = 4,1$ Гр, $n_{\text{ан}} = 1$. Как видно, данный вариант соответствует случаю, когда $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$. При найденных радиобиологических параметрах по (6) проведен расчет ККУ(d). Результаты расчета в сравнении с экспериментальными результатами из табл. 1 в [1] представлены на рис. 2. Сплошная линия – расчет, точки – эксперимент.

Проведены расчет и анализ функции ККУ(d) для случая, рассмотренного в работе [3, рис. 8.6], где так же, как и в предыдущем случае, $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$, а именно: $D_{0,\text{окс}} = 1,16$ Гр; $n_{\text{окс}} = 3,2$; $D_{0,\text{ан}} = 3,7$ Гр; $n_{\text{ан}} = 1,5$. При указанных радиобиологических параметрах получена зависимость ККУ(d), рис. 3.

Рассмотрен также случай, при котором $n_{\text{окс}} < n_{\text{ан}}$. В качестве примера для анализа данного варианта взяты данные из [1], рис. 9б, для которого в [1] проведена оценка ККУ при облучении клеток нейтронами. Определены радиобиологические параметры взятых для исследования клеток: $D_{0,\text{окс}} = 0,76$ Гр; $n_{\text{окс}} = 1,9$; $D_{0,\text{ан}} = 1,02$ Гр; $n_{\text{ан}} = 2,7$. На основе этих параметров рассчитана зависимость ККУ = $f(d)$, которая приведена на рис. 4.

На рис. 5 с целью наглядно показать количественное различие результатов расчета по (2) и (9) приведены графики, определяемые этими формулами.

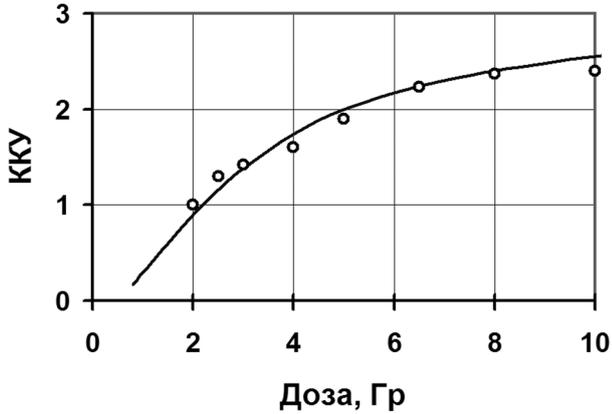


Рис. 2. Зависимость ККУ от дозы при $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$; сплошная кривая – расчет по (6), точки результаты эксперимента из [1]

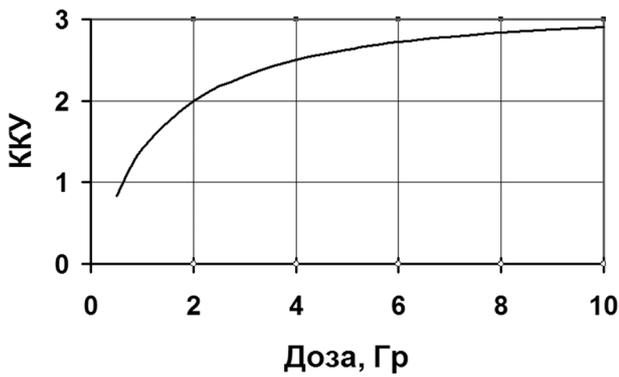


Рис. 3. Зависимость ККУ от дозы при $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$ для рис. 8.6 из [3]

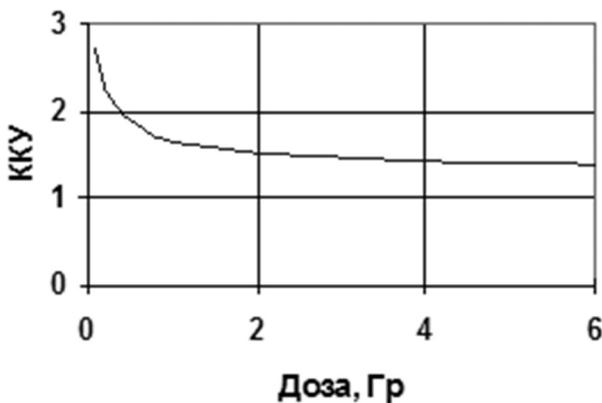


Рис. 4. Зависимость ККУ от дозы при $n_{\text{окс}} < n_{\text{ан}}$ для рис. 9б из [1]

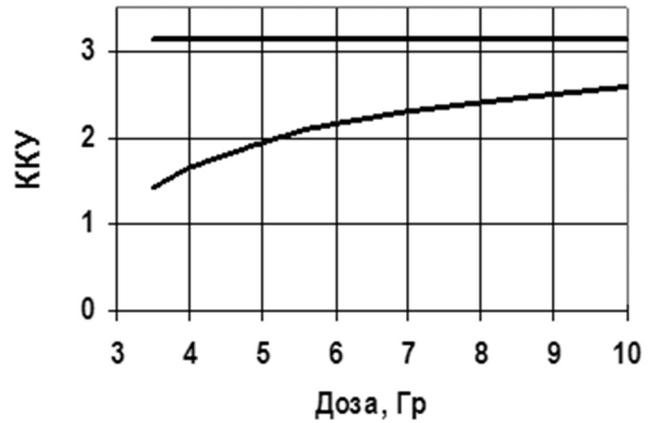


Рис. 5. Зависимости ККУ от дозы, соответствующие формулам (2) и (9)

Обсуждение

При анализе результатов расчета, представленных на рис. 2–4, можно высказать следующие суждения. По рис. 2 видно, что при $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$ ККУ уменьшается с уменьшением однократной дозы облучения. При этом результаты расчета удовлетворительно совпадают с экспериментальными данными, что говорит об адекватности предлагаемого аналитического подхода к оценке значений ККУ для разных уровней выживаемости облучаемых клеток.

Рассматриваемый пример из [3], где также, как и в предыдущем случае $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$, привлек наше внимание тем, что при оценке значений ККУ для зависимостей рис. 8.6 в [3] утверждается, цитата: “ККУ на всех уровнях выживаемости равен 2,5”. Однако наши расчеты по (6), результаты которых приведены на рис. 3, показывают, что данное утверждение не соответствует действительности, поскольку из анализа графика видно, что с уменьшением дозы значение ККУ уменьшается. Действительно, визуально трудно судить о количественном поведении ККУ по виду кривых выживаемости, в то время как расчетная зависимость наглядно демонстрирует действительную закономерность в поведении исследуемого коэффициента. Отметим, что зависимость рис. 3 находится в полном согласии с зависимостью рис. 2, то есть в обоих случаях ККУ уменьшается с уменьшением дозы облучения, поскольку для обоих вариантов $n_{\text{окс}} > n_{\text{ан}}$.

Совершенно иная зависимость ККУ от дозы наблюдается при $n_{\text{окс}} < n_{\text{ан}}$, рис. 4. Видно, что в этом случае, в отличие от графиков рис. 2

и рис. 3, с уменьшением дозы ККУ возрастает. По нашим данным, такого рода зависимость ККУ от уровня выживаемости облучаемых клеток ранее в литературе не отмечена.

Выражение (9) и графики рис. 5 позволяют определить критерий корректного применения формулы (2), предложенной для оценки ККУ в [1–4]. В работе [4] считается возможным определение ККУ на линейном участке кривых выживаемости двумя способами – по формулам (2) и (3). При этом отмечено, что расчет дает, цитата: “несколько различающиеся значения ККУ”. Однако данное заключение делается без сравнительного анализа соотношений (2) и (3), который необходим, несмотря на простоту этих выражений. Выше показано, что для линейного участка кривых выживаемости выражение (3) трансформируется в выражение (9). Из сравнения выражений (2) и (9) следует, что вывод, сделанный в [4] о том, что расчет по (2) и (9) дает “несколько различающиеся значения ККУ”, не вполне корректен.

С одной стороны, судя по представленному в работе [4] графическому материалу, в ней рассмотрен только случай, когда $n_{ан} = n_{окс}$. Однако для этого случая ККУ, найденные по (2) и (3, 9), не приблизительно, а строго равны между собой. То есть при $n_{ан} = n_{окс}$.

$$ККУ = D_{0,ан} / D_{0,окс} = d_{ан} / d_{окс}. \quad (10)$$

С другой стороны, известны варианты [1, 3], когда $n_{ан} \neq n_{окс}$. На рис. 5 приведены зависимости, соответствующие формулам (2) и (9), для клеток с радиобиологическими параметрами, для которых получена зависимость рис. 2, то есть для случая, когда $n_{окс} > n_{ан}$. Рис. 5 отражает поведение зависимостей ККУ от дозы только в пределах линейного участка кривых выживаемости. Верхний график соответствует соотношению (2), а нижний – (9). Наблюдается существенное различие зависимостей во всем интервале доз, причем на левой границе интервала значения ККУ различаются в ~2,2 раза, что явно не согласуется с тезисом из [4] “несколько различающихся значениях ККУ”. Поэтому соотношение (2) для оценки ККУ даже на линейных участках кривых выживаемости можно применять только в случае, когда $n_{ан} = n_{окс}$. Если $n_{ан} \neq n_{окс}$, то ККУ для линейного участка следует вычислять по формулам (6) и (9).

Известно, что для описания выживаемости клеток и для планирования ЛТ часто, особенно в последнее время, применяют линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [17]:

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (11)$$

где α и β параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Гр^{-1} , а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Гр^{-2} .

Зависимость (11), изображенная в тех же координатах, что и зависимость (1), не имеет прямолинейного участка с постоянным наклоном. Поэтому при исследованиях, в которых выживаемость клеток описывается ЛКМ, способ оценки ККУ по соотношению (3) становится единственно возможным. Именно такие рекомендации по определению ККУ для ЛКМ даны и в работе [1]. Для расчета ККУ на основе ЛКМ нами получено соответствующее выражение:

$$ККУ(d_{окс})_{ЛКМ} = \frac{-\beta_{ан} + [\beta_{ан}^2 + 4\alpha_{ан} d_{окс} (\alpha_{окс} + \beta_{окс} d_{окс})]^{0.5}}{2\alpha_{ан} d_{окс}}. \quad (12)$$

В данном сообщении мы не ставили своей целью найти зависимости, рассчитанные по (12), однако анализ таких зависимостей при различных количественных соотношениях между $\alpha_{ан}$, $\beta_{ан}$ и $\alpha_{окс}$, $\beta_{окс}$ также представляет существенный интерес.

Таким образом, с применением ММ и ЛКМ получены аналитические выражения для расчета ККУ при любом уровне выживания облучаемых клеток. Для ММ впервые в совокупности показано, что при $n_{окс} = n_{ан}$ ККУ не зависит от дозы, при $n_{окс} > n_{ан}$ уменьшается, а при $n_{окс} < n_{ан}$ возрастает с уменьшением дозы облучения исследуемых клеток. Для случая $n_{окс} > n_{ан}$ проведено сравнение результатов расчета с результатом эксперимента. Получено удовлетворительное согласие результатов, что подтверждает корректность полученного математического выражения.

Определен критерий для применения рекомендованного во многих литературных источниках способа оценки ККУ по отношению радиобиологических параметров D_0 . Показано, что названный способ может быть применен только в случае, когда $n_{окс} = n_{ан}$.

Известно, что экспериментальные исследования зачастую достаточно трудоемки и дорогостоящи. Привлечение аналитического метода для оценки ККУ могло бы сократить затраты при проведении работ, связанных с исследованиями некоторых закономерностей КЭ. Например, для аналитического определения ККУ на всех уровнях выживаемости нет необходи-

мости снимать всю кривую выживаемости, как это рекомендовано в [1], а достаточно определить лишь радиобиологические параметры клеток в условиях аноксии и оксигенации. Радиобиологические параметры n и D_0 для каждой из кривой можно найти расчетным путем с помощью запатентованного способа [16], получив значения доли выживших клеток лишь в двух точках каждой кривой выживаемости. При такой информации можно рассчитать ККУ как функцию дозы для любого уровня выживаемости. Для сравнения укажем, что в [1] для получения такой информации необходимо было провести шестнадцать измерений.

КЭ интересен не только как фундаментальная закономерность радиобиологии, но и является важным фактором, который следует учитывать при организации режимов облучения как в традиционной [5, 6, 18], так и в нейтронной терапии [8–10] злокачественных новообразований. Проведенные исследования приносят новые элементы в создание общего представления о таком важном явлении как кислородный эффект и могут быть полезны в теоретическом и практическом плане при разработке методов планирования лучевой терапии злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. – М.: Медицина. 1980. 248 с.
2. Эйдус Л.Х., Корыстов Ю.Н. Кислород в радиобиологии. – М.: Энергоиздат. 1984. 177 с.
3. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. – М.: Энергоиздат. 1986. 183 с.
4. Платонов А.Г. Кислородный эффект в радиобиологии. – М.: МГУ. 2015. 30 с.
5. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. – М.: Энергоатомиздат. 1986. 145 с.
6. Лисин В.А., Шевелев Г.Е. Применение модели ВДФ для пошагового управления лучевой терапией злокачественных опухолей // Мед. радиол. 1989. Т. 34. № 4. С. 63–66.
7. Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона U-120 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1991. Т. 36. № 1. С. 26–28.
8. Musabajeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A. Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120 // Radiobiol. Radiother. 1990. Bd. 31. N. 1. S. 61–67.
9. Мусабаева Л.И., Лавренков К.А., Ланцман Ю.В., Подоплекин М.В. Способ лечения поверхностно расположенных злокачественных опухолей. – Авт. свид. № 1672639 от 22 апреля 1991.
10. Кандакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи. Дисс. докт. мед. наук. – М. 2015. 197 с.
11. Особенности механизмов действия плотнoионизирующих излучений. Под ред. А.В. Савича, В.К. Мазурика, – М.: Медицина. 1985. 230 с.
12. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров // Мед. радиол. 1983. Т. 28. № 12. С. 30–34.
13. Лисин В.А. Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса // Мед. радиол. 1984. Т. 29. № 12. С. 83–87.
14. Лисин В.А. Теоретическая оценка эффективности фракционирования облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Мед. радиол. 1986. Т. 31. № 10. С. 13–18.
15. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы для некоторых тканей человека в интраоперационной лучевой терапии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. № 2. С. 155–159.
16. Лисин В.А., Летов В.Н., Аверин С.А. Способ определения радиочувствительности опухоли. Патент России № 2021833 от 30 октября 1994 г.
17. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. – М. 2005. 67 с.
18. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Гребенюк А.Н. Модификация радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей при лучевой терапии злокачественных новообразований. // Радиобиол. основы лучевой терапии опухолей. Тезисы докладов междунар. научн. конф. – М. 2013. С. 16.

**THE OXYGEN ENHANCEMENT RATIO DEPENDENCE ON THE ABSORBED DOSE
AND RADIOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF IRRADIATED CELLS**

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

The paper presents the analytical method for calculating the oxygen enhancement ratio (OER) in the study of oxygen effect mechanisms. The analytical expressions for OER based on multitarget and linear-quadratic models of cell survival were obtained. The relationship between OER and radiation dose was assessed for cells with specific radiobiological parameters. A satisfactory agreement between calculated results and experimental data was obtained.

Keywords: *oxygen effect, oxygen enhancement ratio, multitarget mode, linear-quadratic model*

E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru