

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОПУХОЛЯХ В ПРОЦЕССЕ ИХ РОСТА

**Н. Пономаренко, В. Книгавко, Л. Батюк, М. Бондаренко**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина*

*e-mail: [vkni@mail.ru](mailto:vkni@mail.ru)*

Сформулирована гипотеза, позволяющая математически описать зависимость скорости деления опухолевых клеток от степени их оксигенации. На основе этой гипотезы и известных формул, определяющих зависимости концентрации кислорода от координаты для опухолей простых форм, построены математические модели роста опухолей сферической и плоской форм в случае нормоксического окружения опухолей. Исходя из построенных моделей, для указанных форм опухолей рассчитаны зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координата поверхности, граничной между нормоксической и гипоксической областями, между пролиферирующей и непролиферирующей областями, между гипоксической областью и зоной некроза.

*Ключевые слова:* злокачественные опухоли, оксигенация опухолей, скорость пролиферации, нормоксия и гипоксия.

УДК: 537.53:616-006.04-036

## ВИЗНАЧЕННЯ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНОЇ РАДІОЧУТЛИВОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПРИ ЇХ РОСТІ

**Н. Пономаренко, Л. Батюк\*, В. Книгавко, С. Протасеня**

*Харківський національний медичний університет,*

*пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна,*

*e-mail: [liliya-batyuk@mail.ru](mailto:liliya-batyuk@mail.ru)*

Описано методику розрахунку зміни інтегрального виживання опромінених клітин пухлини в процесі її росту. Наведено результати розрахунків залежностей логарифму середньої виживаності від дози опромінення для пухлин, що мають форму сфери та плоского шару (що забезпечуються киснем з зовнішньої поверхні), а також циліндру (що забезпечується киснем від капіляру, співвісного з пухлиною).

*Ключові слова:* виживаність опромінених клітин, злоякісні пухлини, оксигенация пухлин.

При променевої терапії злоякісних пухлин загальноприйнятою є методика фракціонування дози, тобто проведення опромінювання в декілька етапів. Якщо для терапії використовується рентгенівське або гамма випромінювання, важливою проблемою є різна радіочутливість пухлинних клітин внаслідок відмінностей у оксигенації різних шарів пухлини (кисневий ефект). У зв'язку з цим, важливим критерієм ефективності тієї чи іншої методики опромінювання є визначення інтегральної радіочутливості пухлини, тобто середнього (по об'єму пухлини) виживання пухлинних клітин. При зростанні пухлин змінюється функціональний стан пухлинних клітин. Якщо невеличкі пухлини можуть бути повністю нормоксичними і тому мати достатньо високу радіочутливість, то при більших розмірах пухлин в них з'являється гіпоксична ділянка, яка характеризується більшою, ніж при нормоксії, радіорезистентністю. При подальшому зростанні пухлини вона досягає таких розмірів, за яких починає утворюватися і зона некрозу.

Отже при зростанні пухлини збільшується її загальна радіорезистентність, причому цей процес залежить ще і від геометричної форми пухлини. Тому математичне моделювання зазначених вище процесів може сприяти визначенню оптимальних методик фракціонування дози при променевої терапії злоякісних пухлин, чим і обумовлюється актуальність такого дослідження.

#### Матеріали та методи

В роботі [5] описана методика розрахунку розподілу кисню у пухлинах простих геометричних форм (куля, циліндр, плоский шар). Виходячи з результатів цієї роботи, можна розрахувати зміни з часом швидкості зростання пухлини [1, 3] і, таким чином, ступеня оксигенації тих чи інших шарів пухлини.

У роботі [2] побудована математична модель репродуктивної загибелі опромінених клітин, яка базується на уявленнях, про те, що репарація дрониткових розривів (ДР) ДНК (які вважаються основною причиною репродуктивної загибелі клітин) відбувається незалежно у різних структурно-функціональних одиницях (СФО) хроматину, і репарація цих одиниць обслуговується своїм власним для цієї одиниці комплексом ферментів репарації. Найімовірніше, такою одиницею є реплікон, хоча можливо такою одиницею є хромомер. Такі уявлення дозволяють запропонувати таку формулу для обчислення виживання (ймовірності виживання) клітин, опромінених рентгенівським або гамма випромінюванням:

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

де  $S$  - виживаність клітин;  $n_0$  - середнє збільшення числа ДР ДНК при збільшенні дози на 1Гр;  $D$  - поглинута доза;  $k$  величина, що дорівнює відношенню тривалості тієї частини

клітинного циклу, протягом якої не відбувається репарація ДНК, до загальної тривалості клітинного циклу;  $n_e$  – число СФО у клітині.

Вважаємо, що у цій формулі від концентрації кисню залежать параметри:  $n_0$  та  $k$ . Формули, що описують ці залежності, є такими:

$$n_0 = n_{0н} \left( \beta + (1-\beta)(1-\xi^c)^2 \right);$$

$$k = \begin{cases} \frac{T_m}{T_m + T_{нр}}, & c \geq c_r \\ \frac{T_{нр}(c - c_ж)}{T_{нр}(c - c_ж) + T_m(c_r - c_ж)}, & c_r \geq c \geq c_ж \\ 0, & c \leq c_ж \end{cases}$$

де  $c$  – концентрація кисню;  $n_{0н}$  – значення параметра  $n_0$  при нормоксії;  $\beta$  – внесок (частка) прямої дії випромінювання в загальний радіобіологічний ефект;  $\xi$  – параметр, що визначає ймовірність трансформації первинного радіаційного ушкодження ДНК в одностримерний розрив;  $T_m$  – найменше значення тривалості тієї частини клітинного циклу, протягом якої може відбуватися репарація ДР ДНК;  $T_{нр}$  – тривалість тієї частини клітинного циклу, протягом якої не відбувається репарація ДР ДНК;  $c_ж$  – таке значення концентрації кисню, що при  $c < c_ж$  поділ клітин припиняється;  $c_r$  – значення концентрації кисню, яке є граничним між нормоксією та гіпоксією.

### Результати і їхнє обговорення

Виходячи з результатів, наведених у роботах [1–5], для пухлин різних геометричних форм та розмірів розраховувалася величина інтегральної радіочутливості пухлини. Термін «інтегральна радіочутливість» у цій роботі означає середнє значення виживання клітин у пухлині, причому об'єм некротичної зони (якщо вона є) не враховується. Таким чином, якщо інтегральну радіочутливість позначити як  $S_i$ , то ця величина обчислюватиметься за формулою:

$$S_i = \frac{1}{W} \int S(c) dV,$$

де  $W$  – об'єм живої частини пухлини;  $S(c)$  – виживання клітин в об'ємі  $dV$  (виживання розглядається як функція концентрації кисню –  $c$ );  $dV$  – нескінченно тонкий ізоконцентраційний шар пухлини, в якому концентрація дорівнює  $c$ .

Зрозуміло, що інтеграл в останній формулі може обчислюватися лише за допомогою чисельних методів.

При зростанні пухлини, що має гіпоксичну ділянку, радіорезистентність пухлини зростатиме внаслідок збільшення гіпоксичної (а отже, радіорезистентної) ділянки.

Тому доцільно розраховувати значення величини  $S_i$  для таких розмірів пухлини: 1) тільки починається формування гіпоксичної ділянки; 2) гіпоксична ділянка максимально можливого розміру, але зони некрозу ще немає; 3) два розміри, що є проміжними між першими двома.

Пухлини різних простих геометричних форм відрізняються одна від одної, зокрема, ступенем збіжності (чи розбіжності) дифузійних потоків кисню. Для сферичної форми притаманна найбільша збіжність потоків. Найбільша розбіжність таких потоків притаманна пухлині циліндричної форми, яка отримує кисень від прямолінійного капіляра, розташованого вздовж осі пухлини. У пухлині, що має форму плоского шару, дифузійні потоки кисню паралельні один одному, тобто так пухлина є випадком, проміжним між першими двома. Далі наводяться результати розрахунків саме для випадків цих трьох форм пухлини.

Нехай  $X_1$  – максимальний розмір повністю нормоксичної пухлини, а  $X_4$  – максимальний розмір пухлини без зони некрозу. Нехай також  $\Delta X = \frac{X_4 - X_1}{3}$ ,  $X_2 = X_1 + \Delta X$ ,  $X_3 = X_1 + 2\Delta X$ .

Розрахунок значень величини  $S_i$  для всіх трьох форм пухлин проводився для вказаних чотирьох значень розмірів пухлин. Результати розрахунків наведені на рис. 1–4.

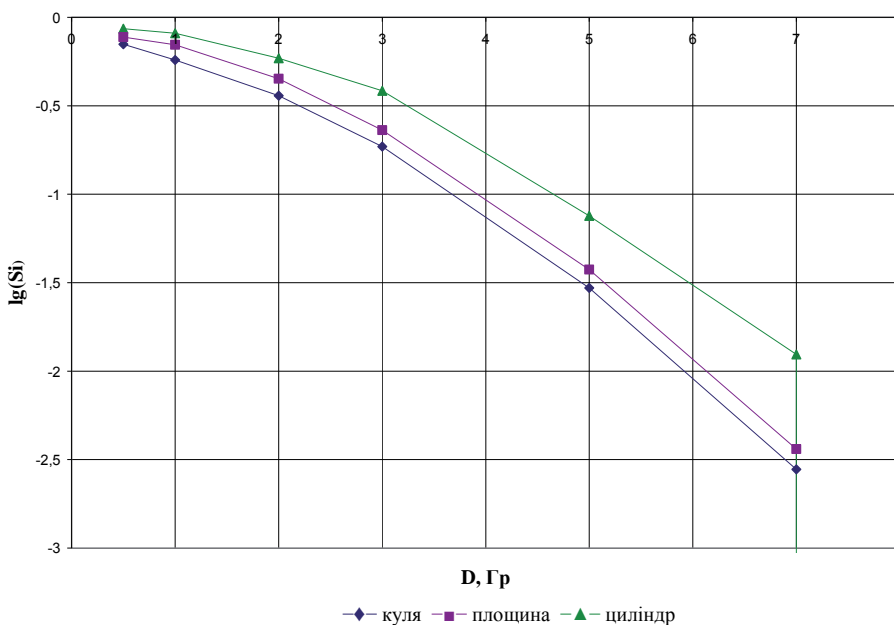


Рис. 1. Залежності логарифму інтегральної радіочутливості  $lg(S_i)$  від дози опромінення ( $D$ ) для трьох геометричних форм пухлин (куля, площина, циліндр) при  $X=X_4$ .

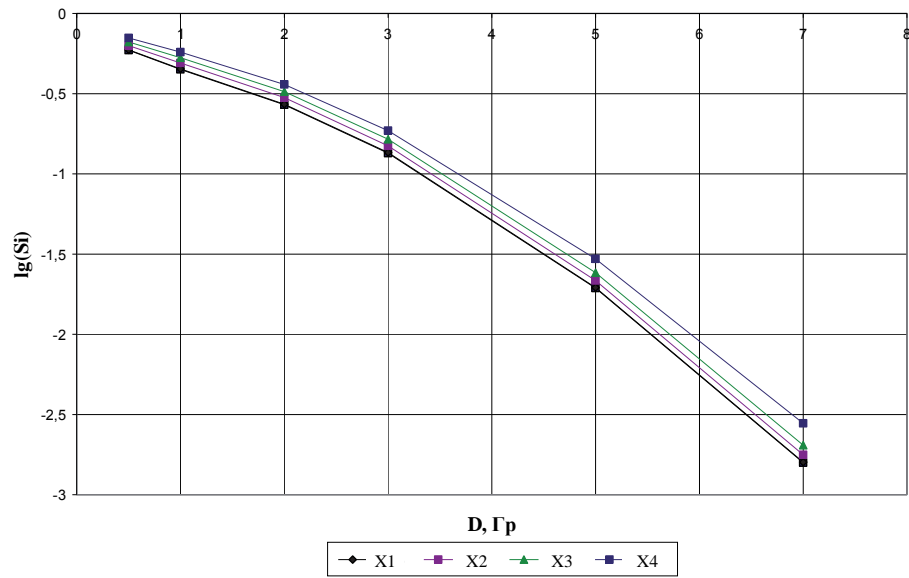


Рис. 2. Залежності логарифму інтегральної радіочутливості  $\lg(Si)$  від дози опромінення (D) для сферичних пухлин різних розмірів (X1, X2, X3, X4).

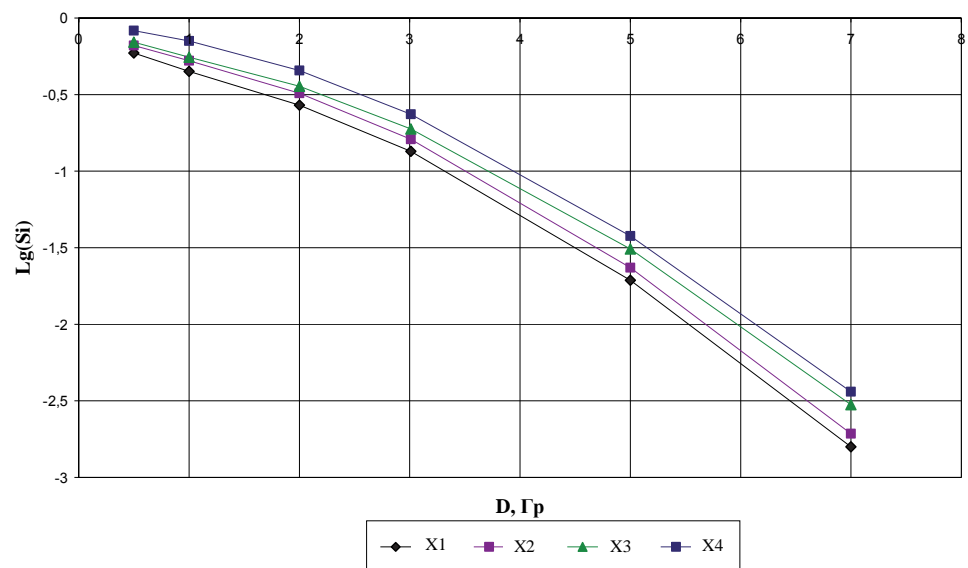


Рис. 3. Залежності логарифму інтегральної радіочутливості  $\lg(Si)$  від дози опромінення (D) для плоских пухлин різних розмірів (X1, X2, X3, X4).

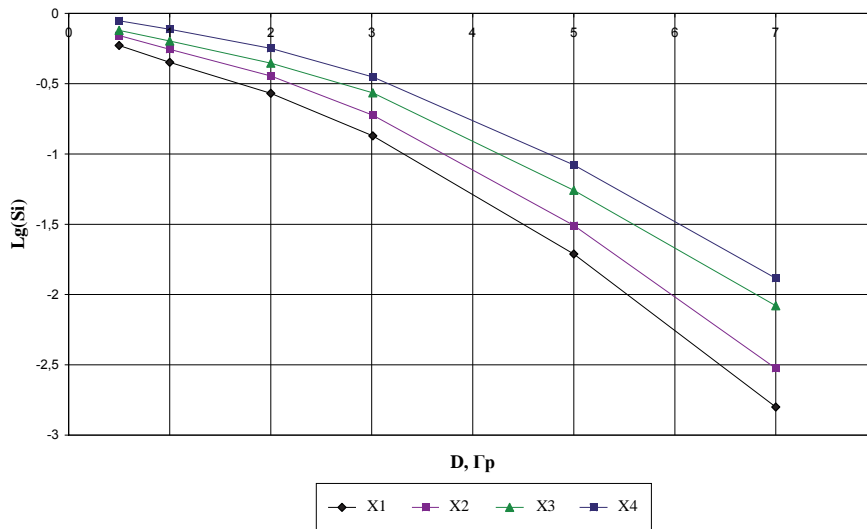


Рис. 4. Залежності логарифму інтегральної радіочутливості  $\lg(S_i)$  від дози опромінення ( $D$ ) для циліндричних пухлин різних розмірів (X1, X2, X3, X4).

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А., Пономаренко Н.С., Радзішевська С.Б. Математичне моделювання процесів дифузії та споживання кисню в злоякісній пухлині плоскої форми // Український радіологічний журнал. 2008. Т. 16. № 1. С. 61–65.
2. Книгавко В.Г., Пономаренко Н.С., Мещерякова О.П., Протасеня С.Ю. Математична модель репродуктивної загибелі опромінених клітин еукаріот, яка враховує насичення систем репарації ДНК // Український Радіологічний Журнал. 2009. Т. XVII. Вип. 4. С. 497–502.
3. Книгавко В.Г., Протасеня С.Ю., Гордієнко Н.О., Шуба І.В. Математичне моделювання процесів, що визначають залежність виживаності опромінених клітин пухлини від ступеня їх оксигенації // Український радіологічний журнал. 2011. Т. XIX. Вип.1. С. 54–58.
4. Волошина Е.А., Мещерикова В.В. Кислородный эффект и адаптационные реакции клеток. Сообщение 6. Кинетика дыхания клеток, культивируемых при различной оксигенации и различающихся по модифицируемой радиочувствительности // Радиобиология. 1979. Т. XIX. Вып.2. С. 283–285.
5. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А. Математическое моделирование диффузии и потребления кислорода в злокачественной опухоли // Биофизика. 2005. Т.50. Вып. 3. С.544–549.

Стаття: надійшла до редакції 12.05.14

доопрацьована 21.09.14

прийнята до друку 22.09.14

**DETECTING CHANGES OF CUMULATIVE RADIOSENSITIVITY OF TUMORS IN THE  
PROCESS OF THEIR GROWTH****N. Ponomarenko, L. Batyuk\*, V. Knigavko, S. Protasenja**

*Kharkiv National Medical University,  
4 Lenina ave., Kharkiv, 61022, Ukraine,  
e-mail: [liliya-batyuk@mail.ru](mailto:liliya-batyuk@mail.ru)*

The design procedure of changes of integral survival rate of exposed cells in the course of tumor growth is described. Results of calculations of dependences of the logarithm of integral survival rate on a dose of radiation for tumors having the form of sphere and a flat layer (supplied with oxygen from an external surface), and also the cylinder (supplied from a capillary, coaxial tumors) are resulted.

*Keywords:* survival rate of exposed cells, malignant tumor, tumor oxygenation.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕГРАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ ИХ РОСТЕ****Н. Пономаренко, Л. Батюк\*, В. Книгавко, С. Протасеня**

*Харьковский национальный медицинский университет  
пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина,  
e-mail: [liliya-batyuk@mail.ru](mailto:liliya-batyuk@mail.ru)*

Описана методика расчета средней выживаемости облученных клеток опухоли в процессе ее роста. Приведены результаты расчетов зависимостей логарифма средней выживаемости от дозы облучения для опухолей, имеющих форму сферы и плоского слоя (снабжается кислородом с внешней поверхности), а также цилиндра (обеспечивается кислородом от капилляра, соосного с опухолью).

*Ключевые слова:* выживаемость облученных клеток, злокачественная опухоль, оксигенация опухолей.