

Ходоодны хавдрын эсэд рентген цацрагийн үйлчлэх механизм

Ж.Батмыгмар^{1,2*}, Г.Хүүхэнхүү¹, О.Одгэрэл², М.Одсүрэн^{1,2}

Цөмийн Физикийн Судалгааны Төв, Монгол Улсын Их Сургууль

² Хими биологи инженерчлэлийн тэнхим, Хэрэглээний шинжлэх ухаан инженерчлэлийн сургууль, Монгол улсын их сургууль

Энэ ажилд AGS (ходоодны хорт хавдрын эс) эсийг рентген цацрагийн ялгаатай тунгаар үйлчилж, уг эсэд рентген цацрагийн үйлчлэх механизмыг судлах зорилго тавив. AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн 1 мл дээжид рентген цацрагийн 1 Гр, 2 Гр тун өгөхөд хавдрын эсийн хэдэн хувь амьд үлдэж буйг туршлагаар хэмжин, аналитик томьёогоор тооцоолсон утгатай харьцуулав.

Түлхүүр үг: Эсийн дээж, шарсан тун, эсийн амьд үлдэлт, рентген цацраг

I. ОРШИЛ

Монгол улс 2018 оны байдлаар ходоодны хорт хавдрын тохиолдлоор дэлхийд хоёрдугаарт, тус хавдраас шалтгаалсан нас баралтын тоогоор нэгдүгээрт эрэмбэлэгдсэн [1]. Ходоодны хорт хавдрын өвчлөлийг эхний шатанд нь илрүүлж чадвал мэс заслын аргаар нийт тохиолдлын 90% ба түүнээс дээш хувь нь 5 жил амьдрах магадлалтай. Гэвч тус хавдрын бүх тохиолдолд мэсийн аргыг ашиглах боломж хязгаарлагдмал учир туяа эмчилгээ, хими эмчилгээний аргыг сонгох нь үр дүнтэй аргуудад тооцогдож байна.

1960 онд Японы эрдэмтэн Абэ, Такахаши нар II, III, IV дүгээр үедээ орсон ходоодны хавдарт ионжуулагч цацрагийн нэг багц тунгаар үйлчлэх нь өвчтөний эдгэрэлтийг 10% аар нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоосон [2]. Хорт хавдрын туяа эмчилгээний амжилт эсвэл бүтэлгүйтэл нь тухайн хавдрын эсийн амьд үлдэлтийн хэмжээнээс шууд хамааралтай байдаг. Туяа эмчилгээнд бага энергийн фотон, рентген цацрагийн үүсгүүрийг ашиглан хавдрын эсийн хуваагдлыг зогсоох, устгах судалгааны ажил хийгдэж байна [3].

Бид энэ ажлын хүрээнд туяа эмчилгээнд өргөн ашиглагддаг рентген цацрагаар AGS ходоодны хорт хавдрын эсэд үйлчилж, түүний амьд үлдэлтийг ялгаатай цацрагийн тунгаас хэрхэн хамаарч буйг онол болон туршлагын аргаар судалж, харьцуулан анализ хийхээр зорив.

Энэ ажлаар бид AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн 1 мл дээжийг рентген цацрагийн 1 Гр, 2 Гр тунгаар үйлчилж, дээж дэх амьд үлдсэн эсийн агуулгыг аналитик томьёогоор тооцож, үр дүнг туршлагаар хэмжигдсэн утгатай харьцуулав.

II. ОНОЛЫН ХЭСЭГ

Эсэд цацраг туяагаар үйлчилсний дараа дээж дэх амьд үлдсэн эсийн агуулгыг колоногеник амьд үлдэлт [4], WST шинжилгээ (дээж дэх эсийн амьд үлдэлтийг гэрлийн шингээлтээр тодорхойлдог арга), шугаман квадрат ойролцоолол зэрэг хэд хэдэн аргаар тодорхойлдог ба энэ ажилд WST шинжилгээний аргыг ашиглав [5].

Ходоодны хорт хавдрын эсэд үйлчилж буй рентген цацрагийн тунгаас эсийн амьд үлдэлт хамаарах тул бага болон өндөр тунгийн дараах хоёр тохиолдолд авч үзье. Бага тунгийн чадал бүхий цацрагаар үйлчлэхэд эсийн амьд үлдэлтийг

$$S = e^{-\eta_{AC}D}, \quad (1)$$

гэж тооцно.

Энд: S -цацрагаар үйлчилсний дараа тухайн дээжид амьд үлдсэн эс, D -цацрагийн тун (Гр), η_{AC} -эсийг шууд үхэлд хүргэх гэмтэл (Гр⁻¹) байна.

Өндөр тунгийн чадал бүхий цацрагаар үйлчлэх үед эсийн амьд үлдэлт

$$-\ln S = (\eta_{AC} + \eta_{AB})D - \varepsilon \ln \left[1 + \frac{\eta_{AB}D}{\varepsilon} (1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r}) \right], \quad (2)$$

байна.

*batmyagmar.j@num.edu.mn

Энд: η_{AB} -эсийг үхэлд хүргэж болохуйц гэмтэл (Гр^{-1}), ε -нөхөн сэргээгдэх болон сэргээх боломжгүй гэмтлийн харьцааны тогтмол, ε_{BA} -эсийг үхэлд хүргэх гэмтлийн засварын тогтмол (засвар/с), t_r -эс нөхөн сэргээгдэх хугацаа (с) байна.

(1) ба (2) илэрхийллээс бага болон өндөр тунгийн чадал бүхий цацрагаар хавдрын эсэд үйлчлэхэд түүний амьд үлдэлтийг шугаман квадрат ойролцоолол ашигласан тэгшитгэлээр илэрхийлэх боломжтой [6].

Тэгвэл

$$-\ln S = (\eta_{AC} + \eta_{AB} e^{-\varepsilon_{BA} t_r}) D + \frac{\eta_{AB}^2}{2\varepsilon} (1 - e^{-\varepsilon_{BA} t_r})^2 D^2, \quad (3)$$

гэж бичигдэнэ.

Энд:

$$\alpha = \eta_{AC} + \eta_{AB} e^{-\varepsilon_{BA} t_r}, \quad (3.1)$$

$$\beta = \frac{\eta_{AB}^2}{2\varepsilon} (1 - e^{-\varepsilon_{BA} t_r})^2, \quad (3.2)$$

байна.

Фотон цацрагаар хавдрын эсийн дээжийг шарахад өгөгдөх тунг

$$\dot{D} = \frac{kAE \frac{\mu_t}{\rho} e^{-\mu D}}{4\pi r^2}, \quad (4)$$

гэж тодорхойлно.

Энд: A -үүсгүүрийн идэвх (зад/с), \dot{D} -эсэд өгөгдөх цацрагийн тун ($\text{Гр}/\text{с}$), E -фотон цацрагийн энерги (кэВ), k -энергийг тунд шилжүүлэх коэффициент, μ -тусгаарлах материал дахь фотоны шугаман сулралын коэффициент (м^{-1}), $\frac{\mu_t}{\rho}$ -масс шингээлтийн коэффициент ($\text{м}^2/\text{кг}$), r -үүсгүүрээс дээж хүртэлх зай (м), D -дээж агуулсан савны зузаан (м) байна.

III. АНАЛИТИК ТОМЬЁОГООР ГАРГАН АВСАН ҮР ДҮН

AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн 1 мл дээжийг шарах рентген цацрагийн тунг,

үүсгүүрийн тунгийн чадлаас хамааруулан тооцоход (4) илэрхийллийг ашиглана.

Тэгвэл

$$\dot{D} = \frac{5.76 \times 10^{-7} \times 2.56 \times 10^{-14} \text{ Ж} \times 0.025651 \text{ м}^2 / \text{кг}}{12.56} \times \frac{0.099 \times 3.7 \times 10^{10} \text{ с}^{-1} \times 2.7 \times 10^6 \text{ Ки}}{0.0661 \text{ м}^2},$$

$$\dot{D} = \frac{0.00003866}{0.0548} = 7.05 \times 10^{-4} \frac{\text{Ж}}{\text{кг} \times \text{с}},$$

гэж шарсан тунг тодорхойлно.

Аналитик томьёогоор тооцоолсон тунгийн утгаа ашиглан 1мл ходоодны хорт хавдрын эсэд 1 Гр ба 2 Гр тунг өгөхөд шаардагдах хугацаа (t)-г

$$t = \frac{D}{\dot{D}},$$

гэж олно.

Тэгвэл 1 Гр тун 1 мл дээжид өгөгдөх хугацаа

$$t = \frac{1 \text{ Гр}}{7.05 \times 10^{-4} \text{ Гр}/\text{с}} = 1418 \text{ с},$$

ба 2 Гр тун 1 мл эсийн дээжид өгөгдөх хугацаа

$$t = 2836 \text{ с},$$

байна.

Энд: $k=5.76 \times 10^{-7}$, $r=6.61$ см, $S=2.7 \times 10^6$ Ки, $E=160$ кэВ, $D=0.1$ см байна.

$\frac{\mu_t}{\rho}=0.0265$ $\text{м}^2/\text{кг}$, $\mu=0.00596$ м^{-1} тогтмол утгуудыг [7] ажлаас авав.

Дээр тооцоолон гаргасан хавдрын эсийг рентген цацрагаар шарах тунг ашиглан цацрагт өртсөн эсийн амьд үлдэлтийг тодорхойлсон.

1 Гр цацрагийн тунгаар үйлчлэхэд эсийн амьд үлдэлт

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2,$$

ба $\alpha=0.63$ Гр^{-1} , $\beta=0.0245$ Гр^{-2} гэдгийг тооцвол

$$-\ln S = 0.63 \Gamma p^{-1} \times 1 \Gamma p + 0.0245 \Gamma p^{-2} \times 1 \Gamma p^2,$$

гэж олдох ба дээрх илэрхийллийг хялбарчилбал

$$S = e^{-0.63 \Gamma p^{-1} \times 1 \Gamma p - 0.0245 \Gamma p^{-2} \times 1 \Gamma p^2},$$

болно.

Эндээс

$$S = 0.514,$$

гэж олдож байна.

Аналитик томьёо ашиглаж 1 Гр цацрагийн тунгаар 1 мл хавдрын эсийг үйлчилбэл 51.9% нь амьд үлдэхээр гарч байна. 2 Гр цацрагийн тунгаар үйлчлэх үед эсийн амьд үлдэлтийг 1 Гр тунгаар хавдрын эсэд үйлчлэхтэй адил аргаар тооцоолбол

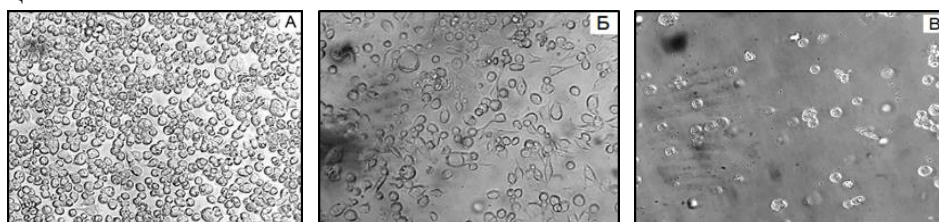
$$S = 0.257,$$

байна.

2 Гр цацрагийн тунгаар 1 мл хавдрын эсийг үйлчилбэл 25.7% нь дээжид амьд үлдэхээр гарч байна.

IV. ТУРШЛАГААР ХЭМЖИГДСЭН ҮР ДҮН

1 мл AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн 2 дээжийг Мал эмнэлэгийн хүрээлэн дэх RS-1800 Q4 загварын рентген цацрагаар шарах төхөөрөмж дээр 23.6 минут (1 Гр тун өгөгдөх) ба 47.2 минут (2 Гр тун өгөгдөх) хугацаанд тус тус шарав. 23.6 минут ба 47.2 минут рентген цацрагаар шарагдсан 1 мл AGS эсийн хоёр дээж болон хяналт (цацрагаар шарагдаагүй)-ын 1 мл AGS эсийн дээжийн агуулгыг 1-р зурагт үзүүлэв.



1-р зураг. а) Хяналтын AGS эсийн дээж, б) 1 Гр рентген цацрагийн тунгаар үйлчилсэн AGS эсийн дээж, в) 2 Гр рентген цацрагийн тунгаар үйлчилсэн AGS эсийн дээж.

Ялгаатай хугацаанд рентген цацрагаар үйлчилсэн AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн дээжүүдийг эс ургуулах 96 үүртэй тавганд 12 цагийн турш өсгөвөрлөж WST шинжилгээгээр дээж тус бүрт эсийн амьд үлдэлтийг тодорхойлсон. Уг шинжилгээ нь эсийн митохондрийн дээр WST-1 химийн бодисыг задалж формазан (будаж бодис) болгон хувиргадаг. Энэ нь нэг эсэд явагдах

биологийн процесс бөгөөд нийт эсийн хувьд уг бодис их хэмжээгээр задрах ба будаж бодисын хэмжээ эсийн тоотой шугаман хамааралтай байна. Үүнд үндэслэн 450 нм урттай гэрлийн долгионыг эсээр нэвтрүүлэн нэвтрэн гарсан энергийг спектрофотометрээр хэмжиж дээж дэх эсийн амьд үлдэлтийг тодорхойлсон (Хүснэгт 1).

1-р хүснэгт. WST шинжилгээгээр 450 нм-т гэрлийн шингээлтийг хэмжиж, эсийн амьд үлдэлтийн хувийг тодорхойлсон үр дүн.

Эсийн дээж	Амьд үлдсэн эсийн хувь				
	Хэмжилтийн үр дүн [%]			Дундаж [%]	Стандарт хазайлт [%]
	1	2	3		
1-р дээж	71.9	72.8	78.9	74.5	3.1
2-р дээж	27.7	28.7	28.7	28.4	0.47
Хяналтын эсийн дээж	99.7	100	100	99.9	0.14

Хяналтын эсийн дээжид цөмийн цацрагаар үйлчлээгүй буюу рентген цацрагийн нөлөөгөөр хорогдсон эс байхгүй тул тухайн хяналтын эсийн дээж дэх нийт эсийн агуулга 100% болно (хүснэгт 1). AGS ходоодны

хавдрын 1 мл эсийн дээжийг 1 Гр тунгаар үйлчлэхэд дээж дэх (1-р дээж) эсийн амьд үлдэлт 74.5%, 2-р дээжийг 2 Гр тунгаар үйлчлэхэд амьд үлдсэн эс 28.4% байгаа нь туршлагаар хэмжигдэв.

2-р хүснэгт. 1 мл AGS эсийн дээж дэх амьд үлдсэн эсийн агуулгыг аналитик томьёогоор тооцсон болон туршлагаар гарган авсан үр дүн

Эсийн дээж	Цацрагийн тун [Гр]	Шарлагын хугацаа [мин]	Эсийн амьд үлдэлт [%]		Стандарт хазайлт [%]
			Аналитик томьёогоор тооцоолсон	Туршлагаар хэмжигдсэн	
1-р дээж	1	23.6	51.9	74.5	11.3
2-р дээж	2	47.2	25.7	28.4	1.35
Хяналтын эсийн дээж	0	0	100	100	0

Хүснэгт 2-с харахад AGS ходоодны хавдрын эсийн 1 мл дээжийг рентген цацрагаар 47.2 минут хугацаагаар шарж, 2 Гр тунг өгөхөд дээжид амьд үлдсэн эс туршлагаар хэмжигдсэн (28.4%) болон аналитик томьёогоор тооцоолсон (25.7%) үр дүнгүүд хоорондоо ойролцоогоор таарч байна. Харин 23.5 минут хугацаанд рентген цацрагаар 1 мл AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн дээжийг шарахад дээжид 1 Гр тун өгөгдөх үед эсийн амьд үлдэлт туршлагаар хэмжигдсэн нь 74.5% байхад аналитик томьёогоор тооцоолсон утга 51.4% байна. 1 Гр тун дээжид өгөгдөхөд хэмжигдсэн болон аналитик томьёогоор бодогдсон утга зөрүүтэй гарч байна. Энэ зөрүү нь туршлагын нөхцөл сонголттой холбоотой байх боломжтой. Үүнийг шалгаж үзэх шаардлагатай.

V. ДҮГНЭЛТ

AGS ходоодны хорт хавдрын эсийн 1 мл дээжийг рентген цацрагийн 1 Гр, 2 Гр тунгаар үйлчилж, дээж дэх эсийн амьд үлдэлтийг аналитик томьёогоор тооцоолоход 51.4% ба 25.7% гэж гарав. Эдгээр аналитик томьёогоор тооцоологдсон утгыг туршлагаар хэмжсэн үр дүнтэй харьцуулан үзэхэд рентген цацрагийн 2 Гр тунгаар AGS ходоодны хорт хавдрын эсийг шарсан үр дүнгүүд хоорондоо таарч байна. Харин 1 Гр

рентген цацрагийн тунгаар үйлчилсэн үеийн аналитик томьёогоор тооцоолсон болон туршлагаар хэмжсэн утгуудын зөрүү 20 % байв. Иймд цаашдын судалгаагаар туршлагын арга зүйг улам боловсронгуй болгож, аналитик томьёогоор тооцоолол гүйцэтгэхээс гадна нээлттэй сангийн тооцооллын код ашиглан (GEANT4) симмуляци хийн гарсан үр дүнгүүдийг харьцуулан анализ хийх шаардлагатай байгаа нь харагдаж байна.

VI. ТАЛАРХАЛ

Мал эмнэлгийн хүрээлэнгийн ЭША Б. Лхам, эсийн өсгөвөр бэлтгэх болон амьд үлдэлтийг тодорхойлох ажилд гүн туслалцаа үзүүлсэн Генийн инженерчлэлийн лабораторийн хамт олон тэр дундаа А. Номин нарт талархал илэрхийлье.

VII. НОМ ЗҮЙ

1. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre & Ahmedin Jemal, (2018), Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. A Cancer Journal of clinicians. v.68. pp. 415-417
2. Abe M & Takahashi M, (1981), Intraoperative radiotherapy: The Japanese

- experience. *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* v.7, pp.863-868
3. Folkard M, Prise K. M, (2006), Investigating Mechanisms of Radiation-Induced DNA Damage Using Low-Energy photons. *Acta Physica Polonica*, v.3, pp.108-109
 4. Anupama M, Marvette H, & Raymond E. M, (2005), Colonogenic Cell Survival Assay. *Methods in Molecular Medicine*. vol.110, Chemosensitivity: Vol. 1, pp.21-28
 5. Francois Denizot and Rita Lang, Rapid (1986) Colorimetric assay for cell growth and survival Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *Journal of Immunol. Methods*. v.89 pp.271-277
 6. Edward L. Alpen, (1990), Department of Biophysics, Emeritus University of California Berkeley, California and Department of Radiology, Emeritus University of California School of Medicine San Francisco, California; *Radiation biophysics 2nd edition*. California, pp.164-165
 7. Hubbell J H & Stephen M S, (1995), Tables of x-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z=1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest, table.3.