

Для цитирования: Лисин В.А. Способы определения относительной биологической эффективности нейтронов в дистанционной нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 36–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-36-41

For citation: Lisin V.A. Methods of assessment of the relative biological effectiveness of neutrons in neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 36–41. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-36-41

СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРОНОВ В ДИСТАНЦИОННОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Лисин

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Важным фактором, влияющим на качество нейтронной терапии, является относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов, поэтому количественной оценке этой величины уделяют значительное внимание. Для получения необходимой информации применяют экспериментальные и клинические исследования, различные математические и радиобиологические модели. Исследования проводят для различных источников нейтронов, отличающихся способом получения частиц, энергией и энергетическим спектром. **Цель исследования** – проанализировать зависимости ОБЭ нейтронов от дозы в дистанционной нейтронной терапии на циклотроне У-120 и генераторе НГ-12И. **Материал и методы.** Рассмотрены известные способы оценки относительной биологической эффективности нейтронов для нейтронной терапии и выбран оптимальный способ решения данной задачи. Для получения зависимости ОБЭ нейтронов от дозы применена многомишенная модель клеточной выживаемости. **Результаты.** Получены зависимости ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 и генератора НГ-12И от дозы для однократного облучения биологических объектов. Показано, что характер функций в области доз, интересующих нейтронную терапию, находится в согласии с характером аналогичных зависимостей, найденных другими авторами в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: нейтронная терапия, относительная биологическая эффективность, доза, многомишенная модель.

Известно, что воздействие на живые организмы различными видами ионизирующих излучений при одинаковых поглощенных дозах приводит к различным по типу и степени выраженности биологическим эффектам. Указанная закономерность в полной мере относится и к нейтронам, которые при условии равенства поглощенных доз более сильно поражают облучаемые биологические объекты по сравнению с редкоионизирующим излучением. Это свойство нейтронов необходимо учитывать при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований.

Нейтронная терапия явилась одной из первых медицинских технологий, при которых было выявлено более сильное воздействие на биологическую ткань нейтронов как плотноионизирующего излучения по сравнению с редкоионизирующим. Вначале при изучении возможности применения нейтронов для терапии злокачественных новообразований были применены дозовые режимы об-

лучения, разработанные ранее для гамма-терапии. В результате пациенты получили серьезные лучевые осложнения, что на долгие годы остановило развитие нейтронной терапии. Только после исследований, в которых была накоплена информация о радиобиологических свойствах быстрых нейтронов и введено понятие «относительная биологическая эффективность» (ОБЭ) излучений, возрождается интерес к нейтронной терапии [1]. То есть с самого начала изучения нейтронной терапии и особенно возникающих при ее использовании лучевых реакций и осложнений была выявлена важность информации об относительной биологической эффективности этих частиц. Поэтому параллельно с исследованиями по нейтронной терапии [2–6] ведутся и работы по определению ОБЭ нейтронов [7–10]. В результате стало известно, что ОБЭ нейтронов различна для различных типов ткани, и она зависит от дозы и энергии частиц. Предприняты попытки выявить различие в ОБЭ при однократном

и фракционированном облучении. Для поиска необходимой информации применяют экспериментальные и клинические исследования, различные математические и радиобиологические модели. Исследования проводят для источников нейтронов, отличающихся способом генерирования частиц, энергией и энергетическим спектром [2, 3, 5]. Также понятие «ОБЭ» в нейтронной терапии применяют для оптимизации режимов фракционирования дозы [11, 12]. Однако сведения об относительной биологической эффективности нейтронов остаются неполными, что затрудняет сравнение результатов клинических исследований, проводимых на различных источниках нейтронов.

Цель исследований – получить и проанализировать зависимости ОБЭ нейтронов от дозы в дистанционной нейтронной терапии на циклотроне У-120 и генераторе НГ-12И.

Материал и методы

Несмотря на то, что понятие ОБЭ применяют уже в течение достаточно длительного времени, существует неопределенность, проявляющаяся значительным числом подходов к способу расчета этой величины. Не останавливаясь детально на всех известных определениях ОБЭ, отметим, что только, например, в работе А.В. Савича и В.К. Мазурика [13] приведено шесть формул для расчета ОБЭ в зависимости от того, какая информация получена в проводимом радиобиологическом эксперименте.

В работе В.Н. Зырянова и соавт. [8], где изложено экспериментальное обоснование нейтронной терапии на циклотроне У-120, ОБЭ нейтронов определена как отношение эффектов при равных поглощенных дозах, т.е. при $d_\gamma = d_n = d$:

$$ОБЭ = \frac{\alpha_n + \beta_n d}{\alpha_\gamma + \beta_\gamma d}, \quad (1)$$

где α и β – параметры линейно-квадратичной модели для нейтронов и гамма-излучения.

Ситуация, когда в различных источниках предлагаются различные подходы к вычислению ОБЭ излучений, создает неопределенность и трудности в практической работе с ОБЭ, в том числе и при сравнении результатов клинических исследований, проводимых на различных источниках нейтронов. По этой причине в данной работе за основу взято классическое определение ОБЭ, которое рекомендовано в работе В.И. Иванова и соавт. [14] и применено в большинстве работ, касающихся оценки ОБЭ различных излучений:

$$ОБЭ = \frac{D_{cm}}{D_x}, \quad (2)$$

где $D_{ст}$ и D_x – поглощенные дозы стандартного и исследуемого излучения соответственно, воздействие которых на биологический объект приводит к одному и тому же эффекту.

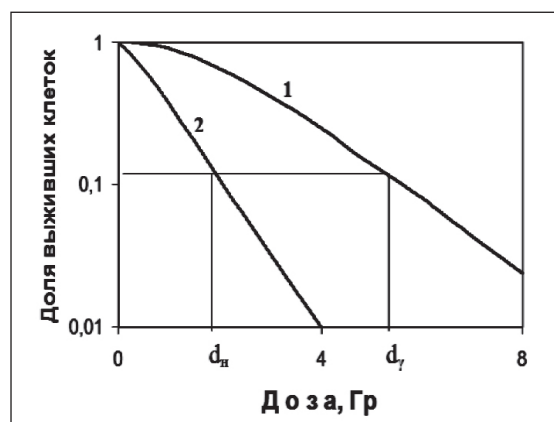


Рис. 1. Выживаемость клеток при фотонном и нейтронном облучении

В работе S. Matschke et al. [7] установлено, что ОБЭ является функцией дозы. Поскольку в нейтронной терапии могут применяться разнообразные дозовые режимы, создаваемые методы дозиметрического планирования должны учитывать зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, для чего необходимо математическое описание такой зависимости. Получим такую зависимость на основе многомишенной модели клеточной выживаемости, которая в общем виде описывается уравнением:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-D/D_0})^n], \quad (3)$$

где S_0 и S – число клеток до и после облучения дозой d соответственно; D_0 и n – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток. D_0 – это доза, снижающая число клеток в e раз на линейном участке кривой доза – эффект. Параметр n называют экстраполяционным числом и определяют значением координаты точки пересечения оси ординат с прямой, получаемой при экстраполяции прямолинейного участка функции выживаемости.

Для вывода уравнения, описывающего зависимость ОБЭ быстрых нейтронов от дозы, применим подход, основанный на сравнении доли выживающих клеток исследуемой биологической ткани при облучении ее нейтронами и фотонами. Способ определения значений ОБЭ нейтронов при таком подходе поясняет рис. 1, на котором приведены зависимости доли выживающих опухолевых клеток некоторой гипотетической ткани при однократном облучении фотонами (1) и нейтронами (2).

Согласно определению ОБЭ (2), ее значение при некоторой произвольной дозе нейтронов d_n равно отношению к ней такой поглощенной дозы фотонного излучения d_γ , при которой выживает такое же число клеток s , что и при облучении их дозой d_n . Поэтому по определению (2) и рис. 1:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{d_\gamma(s)}{d_n(s)}, \quad (4)$$

видно, что для случая, иллюстрируемого рис. 1, с учетом формулы (3) имеет место соотношение

$$[1 - \exp(-\frac{d_\gamma}{D_{ог}})]^{n_\gamma} = [1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}})]^{n_n}. \quad (5)$$

Из выражения (5) можно выразить величину d_γ в явном виде:

$$d_\gamma = -D_{ог} \ln[1 - (1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}}))^{\frac{n_n}{n_\gamma}}]. \quad (6)$$

С учетом (4) и (6) зависимость ОБЭ от поглощенной дозы нейтронов при однократном облучении будет иметь вид:

$$ОБЭ = -\frac{D_{ог}}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-\frac{d_n}{D_{он}}))^{\frac{n_n}{n_\gamma}}]. \quad (7)$$

По формуле (7), записанной в общем виде, можно рассчитать зависимости ОБЭ от дозы для любого вида излучения и любого типа ткани с известными радиобиологическими параметрами.

Результаты и обсуждение

Для расчетов по формуле (7) необходимы значения радиобиологических параметров для исследуемой ткани. В терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 наиболее часто в качестве критической ткани проявляет себя кожа. Поэтому здесь рассмотрены зависимости ОБЭ нейтронов от дозы именно для кожи. Соответствующие параметры взяты в работе [15] и равны: $n_\gamma = 3$; $D_{ог} = 1,66$ Гр; $n_n = 1,3$; $D_{он} = 0,82$ Гр. С учетом этого зависимость (7) может быть записана в виде уравнения с конкретными цифровыми параметрами:

$$ОБЭ(d_n) = -\frac{1,66}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,22d_n))^{0,43}]. \quad (8)$$

На рис. 2 показана зависимость ОБЭ для терапевтического пучка нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи, рассчитанная по (8). Точки на графике – данные работы [7], полученные в клинических исследованиях также для нейтронного пучка циклотрона У-120. Видно, что теоретический результат удовлетворительно согласуется с результатом клинических исследований.

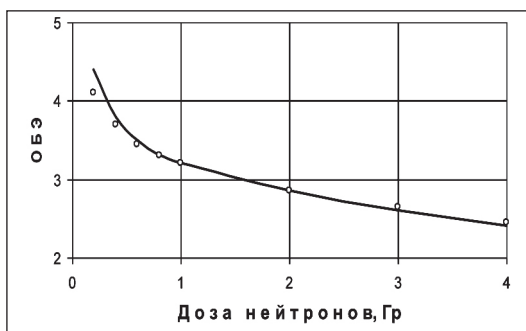


Рис. 2. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, рассчитанная по (8); точки – данные работы [5]

Представляет интерес сравнение характера зависимости ОБЭ от дозы для нейтронного пучка циклотрона У-120 и соответствующей зависимости для генератора НГ-12И, применяемого для нейтронной терапии. Циклотрон У-120 дает нейтроны сплошного спектра при средней энергии 6,3 МэВ, а НГ-12И – моноэнергетический поток нейтронов с энергией ~14 МэВ [3, 10].

В работе Е.Ю. Кондаковой [10] проведены оценки значений ОБЭ нейтронов генератора НГ-12И на основе экспериментальных исследований выживаемости колонеобразующих клеток костного мозга в селезенке от дозы нейтронов и гамма-излучения при однократном и фракционированном облучении. Поиск различий в значениях ОБЭ нейтронов при однократном и фракционированном облучении является отдельной проблемой. Здесь обратим внимание лишь на оценку ОБЭ нейтронов НГ-12И, проведенную для однократного облучения [10].

На рис. 3. приведены зависимости, полученные в экспериментальных исследованиях [10] при однократном облучении фотонами (1) и нейтронами (2). По графикам видно, что закономерности соответствуют многомишенной модели выживаемости, в общем случае описываемой выражением (3). Необходимо отметить, что зависимость (2) полностью соответствует функции выживаемости при облучении клеток нейтронами, а зависимость (1) получена путем экстраполяции линейного участка функции выживаемости до пересечения с осью ординат. Зависимость «1» в данном конкретном случае может быть представлена формулой

$$s_\gamma = n_\gamma \times \exp(-d_\gamma / D_{ог}). \quad (9)$$

Поскольку, как видно по графику «2» рис. 3, $n_n = 1$, соответствующая зависимость для нейтронов будет иметь вид

$$s_n = \exp(-d_n / D_{он}). \quad (10)$$

Анализ графиков рис. 3 совместно с формулами (9) и (10) позволяет определить радиобиологические параметры клеток при облучении их фотонами и нейтронами. Так, для фотонов на основании

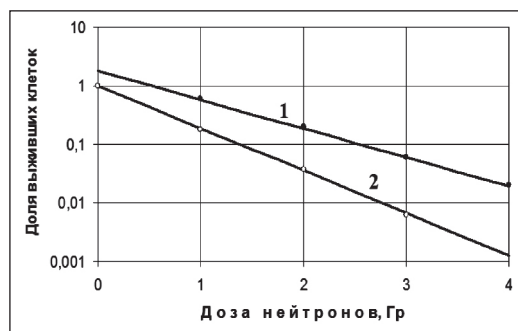


Рис. 3. Выживаемость клеток [17] при облучении фотонами (1) и нейтронами (2)

экспериментальных данных, соответствующих графику «1», и соотношения (9) можно записать

$$\begin{aligned} n_\gamma \times \exp\left(-\frac{2,5}{D_{\text{ог}}}\right) &= 0,1; \\ n_\gamma \times \exp\left(-\frac{4,5}{D_{\text{ог}}}\right) &= 0,01. \end{aligned} \quad (11)$$

Решая систему (11), получим $n_\gamma = 1,8$; $D_{\text{ог}} \approx 0,88$ Гр.

По соотношению (10) можно найти параметр D_o , характеризующий клетки при нейтронном облучении, который оказывается равным $D_{\text{он}} = 0,6$ Гр. Значения $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$, найденные рассмотренным способом, совпадают с соответствующими значениями, полученными в [10] методом регрессионного анализа экспериментальных данных.

В работе Е.Ю. Кондаковой [10] при постановке задачи определить значение ОБЭ для нейтронов генератора НГ-12И высказано намерение использовать для этого классическое определение ОБЭ, соответствующее формуле (2), и сказано: «Коэффициент ОБЭ рассчитывали по отношению равноэффективных доз гамма-облучения и нейтронного облучения». Однако фактически для расчета ОБЭ в [10] применено соотношение

$$\text{ОБЭ} = D_{\text{ог}} / D_{\text{он}}, \quad (12)$$

в котором $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$ – радиобиологические параметры, характеризующие радиочувствительность облучаемых клеток при фотонном и нейтронном облучении, физический смысл которых указан в комментариях к формуле (3). Расчет по формуле (12) дает постоянное значение ОБЭ нейтронов, равное $\sim 1,47$, т.е., согласно формуле (12), ОБЭ не зависит от значения однократной дозы. Однако выше показано, что ОБЭ нейтронов описывается выражением (7), из которого следует, что соотношение (12), примененное в [10], справедливо только в случае, когда $n_\gamma = n_n$. В эксперименте получено, что $n_\gamma > n_n$, поэтому соотношение (12) не может быть применено для вычисления ОБЭ нейтронов для любой дозы однократного облучения, поскольку оно не отражает всей действительной картины поведения ОБЭ в диапазоне доз, представляющих интерес для нейтронной терапии. Кроме того, расчет по соотношениям (9) и (10) показывает, что доля выживших клеток при облучении дозой $D_{\text{ог}} \approx 0,88$ Гр равна 0,66, а при облучении дозой

$D_{\text{он}} \approx 0,6$ Гр – 0,37. То есть дозы $D_{\text{ог}}$ и $D_{\text{он}}$ не являются, как это полагают в [10], «равноэффективными дозами».

Найденные выше радиобиологические параметры, характеризующие выживаемость клеток при фотонном и нейтронном облучении на генераторе НГ-12И, дают возможность получить зависимость ОБЭ во всем диапазоне доз, применяемых в нейтронной терапии.

При найденных радиобиологических параметрах для клеток костного мозга при фотонном и нейтронном облучении общее выражение для ОБЭ нейтронов (7) примет следующий вид:

$$\text{ОБЭ} = -\frac{0,87}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,66d_n))^{0,56}]. \quad (13)$$

На рис. 4 показана зависимость ОБЭ нейтронов от дозы при однократном облучении для генератора НГ-12И, рассчитанная по выражению (13).

Видно, что значения ОБЭ возрастают с уменьшением дозы, что согласуется с характером подобных зависимостей, найденных как в клинических, так и в теоретических исследованиях [7, 11]. Разовая очаговая доза (РОД), преимущественно применяемая в работе [10], равна 0,3 Гр. Для такой РОД при однократном облучении, согласно выражению (13) и рис. 4, ОБЭ $\approx 2,63$, а не 1,47, как это следует из соотношения (12).

Как уже отмечено, характер зависимости ОБЭ от дозы для НГ-12И соответствует таковому для зависимости для циклотрона У-120, однако при одинаковых поглощенных дозах, как показывает сравнение графиков рис. 2 и рис. 4, ОБЭ для нейтронов НГ-12И существенно меньше, чем ОБЭ для нейтронов циклотрона. Различие может быть объяснено тем, что зависимости определены для различного типа клеток, а также тем, что энергия нейтронов НГ-12И больше энергии нейтронов циклотрона У-120 – с ростом энергии нейтронов значения ОБЭ уменьшаются [5].

Заключение

Получены зависимости относительной биологической эффективности нейтронов циклотрона У-120 и генератора НГ-12И от дозы для однократного облучения биологических объектов. Показано, что характер функций в области доз, интересующих нейтронную терапию, находится в согласии с характером аналогичных зависимостей, найденных другими авторами в экспериментальных и клинических исследованиях. Также показано, что существует несколько подходов к оценке ОБЭ, что приводит к различным результатам при расчете допустимых суммарных курсовых доз в нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. Данное обстоятельство затрудняет сравнение результатов лечения, получаемых в различных центрах, и требует согласованного подхода к определению ОБЭ в нейтронной терапии.

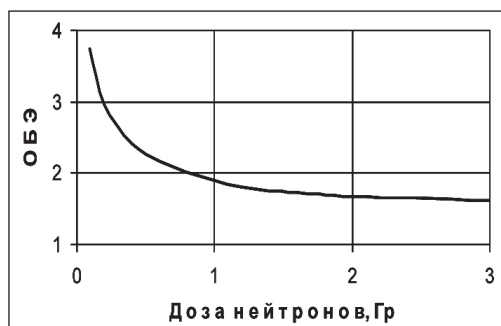


Рис. 4. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы для генератора НГ-12И

ЛИТЕРАТУРА

1. Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982; 8 (12): 2141–44.
2. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск, 2003; 199.
3. Важеннин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. М.: Изд-во РАМН, 2008; 124.
4. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy. Advanced Materials Research. 2015; 1084: 467–470.
5. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–11.
6. Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 88–94.
7. Matschke S., Welker K. Neutronentherapie in der DDR. Ermittlung der Dosisverteilung im Phantom. Arsh. Geschwulstforsch. 1975; 45 (8): 737–745.
8. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. Изд. ТГУ. 1991; 48–103.

9. Моисеев А.Н., Климанов В.А., Морозова Н.И. Вычисление ОБЭ нейтронов на основе данных по спектрам ЛПЭ протонов отдачи. Медицинская физика. 2010; 3: 11–13.
10. Кондакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи [дис. ... д-ра мед. наук]. [Москва]; 2015. 197.
11. Dale R.G., Jones B. The Assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. Int. J. Radiation Oncology Biol. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999 Feb 1; 43 (3): 639–45.
12. Лисин В.А. Оценка терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии на основе линейно-квадратичной модели. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62 (1): 65–70.
13. Савич А.В., Мазурик В.К. Особенности механизмов действия плотно ионизирующих излучений. М.: Медицина. 1985; 230.
14. Иванов В.И., Машикович В.П., Центер Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике: справочное руководство. М.: Энергоиздат. 1981; 196.
15. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. Медицинская физика. 2010; 4: 5–11.

Поступила 29.11.16
Принята в печать 1.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

METHODS OF ASSESSMENT OF THE RELATIVE BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF NEUTRONS IN NEUTRON THERAPY

V.A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

The relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons is an important factor influencing the quality of neutron therapy therefore, the assessment of RBE is of great importance. Experimental and clinical studies as well as different mathematical and radiobiological models are used for assessing RBE. Research is conducted for neutron sources differing in the method of producing particles, energy and energy spectrum. **Purpose:** to find and analyze the dose-dependence of fast neutron RBE in neutron therapy using the U-120 cyclotron and NG-121 generator. **Material and methods:** The optimal method for assessing the relative biological effectiveness of neutrons for neutron therapy was described. To analyze the dependence of the RBE on neutron dose, the multi-target model of cell survival was applied. **Results:** The dependence of the RBE of neutrons produced from the U-120 cyclotron and NG-120 generator on the dose level was found for a single irradiation of biological objects. It was shown that the function of neutron dose was consistent with similar dependencies found by other authors in the experimental and clinical studies.

Key words: neutron therapy, relative biological effectiveness, dose, multi-target model.

REFERENCES

1. Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982; 8 (12): 2141–44.
2. Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Slonimskaya E.M., Lisin V.A. Current approaches to radiation therapy for breast cancer. Tomsk, 2003; 199. [in Russian]
3. Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural Center of Neutron Therapy: history, treatment strategies, current status. Moscow: RAMS press, 2008; 124. [in Russian]
4. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy. Advanced Materials Research. 2015; 1084: 467–470.

5. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Current state of fast neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 5–11. [in Russian]
6. Musabaeva L.I., Golovkov V.M. Fast neutron therapy for cancer. Siberian Journal of Oncology. 2015; 2: 88–94. [in Russian]
7. Matschke S., Welker K. Neutronentherapie in der DDR. Ermittlung der Dosisverteilung im Phantom. Arsh. Geschwulstforsch. 1975; 45 (8): 737–745.
8. Zyryanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Neutron therapy. TSU press. 1991; 48–103. [in Russian]

9. *Moiseev A.N., Klimanov V.A., Morozova N.I.* Calculation of RBE neutrons on the basis of data on the recoil proton LET spectra. *Medical Physics*. 2010; 3: 11–13. [in Russian]
10. *Kandakova E.Yu.* Clinical-experimental rationale for increasing the effectiveness of combined photon-neutron therapy of head and neck tumors. [Doctoral thesis]. [Moscow]; 2015; 197. [in Russian]
11. *Dale R.G., Jones B.* The Assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Feb 1; 43 (3): 639–45.
12. *Lisin V.A.* Evaluation of the therapeutic gain factor in neutron therapy based on a linear-quadratic model. *Radiology and Radiation Safety*. 2017; 62 (1): 65–70. [in Russian]
13. *Savich A.V., Mazurik V.K.* The mechanisms of action of densely ionizing radiations. *Moscow: Medicine*. 1985; 230. [in Russian]
14. *Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Tsenter E.M.* International system of units in atomic science and technology: reference manual. *Moscow: Energoizdat*. 1981; 196. [in Russian]
15. *Lisin V.A.* Estimation of the parameters of a linear-quadratic model in neutron therapy. *Medical Physics*. 2010; 4: 5–11. [in Russian]

Received 29.11.16

Accepted 1.06.17

ABOUT THE AUTHOR

Lisin Valeriy A., DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Author declare lack of the possible conflicts of interests