

P19-2002-77

М. М. Комочков

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДОЗА — СТОХАСТИЧЕСКИЙ
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
И МОДЕЛЬ ДВУХ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ**

1. Введение

Основой оценки радиационного риска является зависимость стохастических радиобиологических эффектов, в частности рака, от дозы ионизирующего излучения. Результаты эпидемиологических наблюдений и радиобиологические исследования свидетельствуют о разнообразии форм таких зависимостей при малых дозах. Однако официальной формой взаимосвязи доза – эффект, принятой НКДАР при ООН [1] и МКРЗ [2], является линейная беспороговая (ЛБП) зависимость эффекта от дозы. На это представление опирается весь свод ныне действующих норм, стандартов и правил радиационной безопасности. Собирательной формой обоснования ЛБП-зависимости является следующая формулировка НКДАР [1]: " Наиболее простым представлением является линейная зависимость, которая согласуется с большинством имеющихся количественных данных и представлений о механизмах". Бесспорным в этом обосновании является лишь простота представления взаимосвязи доза – эффект, которую комиссия предпочла сложной истинной взаимосвязи. Результаты эпидемиологических наблюдений за японцами, выжившими после атомной бомбардировки, свидетельствуют о нелинейной зависимости превышения относительного риска раковых смертей от дозы [3,4]. Нелинейная взаимосвязь доза – эффект обосновывается и рядом ведущих специалистов (см., например, [5-7]). Возможно, истина взаимосвязи доза – эффект состоит в многообразии форм зависимости наблюдаемых эффектов от дозы, определяемых видом эффектов, различием биологических объектов и условиями их облучения. Единым в этом многообразии могут являться первичные эффекты взаимодействия излучения с клетками – разрывы ДНК, выход которых при малых дозах линейно зависит от дозы [8]. Вероятно, эти первичные эффекты инициируют последующую реакцию клетки на повреждения, в зависимости от их тяжести и возможности защитных систем в момент повреждения и в процессе репарации. Возможности репарационных, защитных систем естественно ограничены, и по этой причине интенсивно действующие в области малых доз процессы репарации и защиты затухают с ростом дозы. Следовательно, эта составляющая взаимосвязи доза – эффект является нелинейной, что приводит к нелинейной взаимосвязи результирующего эффекта. Задержка или отсутствие репарационных, защитных процессов, по каким-либо причинам, приводит к линейной зависимости конечного эффекта от дозы. Этим представлениям лучше всего соответствуют модели работ [9] и [10]. Цель настоящей работы - попытка установить закономерности формирования взаимосвязи доза – стохастический радиобиологический эффект на основе фактов и их интерпретации с позиции модели двух защитных реакций

(ДЗР), формализм которой получил дальнейшее развитие в свете новых данных.

2. Основные результаты наблюдений и их интерпретация

2.1. Клеточный уровень, *in vitro*

2.1.1. Факты

Наиболее близкими к исследованию зависимости первичных повреждений от дозы являются, видимо, результаты работы [8] по измерению относительного выхода одиночных и двойных разрывов ДНК, а также щелочнолабильных сайтов в клетках V79 китайского хомячка, которые представлены на рис. 1. Результаты эксперимента фитированы как прямыми линиями, так и зависимостью, которую дает модель ДЗР. Результаты фитирования обоими способами практически совпали.

Линейная беспороговая зависимость различных эффектов от дозы до определенных ее значений наблюдается также на рис. 2–5.

Рис.2 представляет взаимосвязь доза – выход аберрантных клеток китайского хомячка для двух значений времени фиксации [11], равных интервалам между моментами облучения и моментами фиксации анафазы митоза. Линейная зависимость выхода аберрантных клеток от дозы при времени фиксации 10 часов ограничена интервалом 0 –20 сГр, а при трехчасовом времени фиксации интервал простирается, по крайней мере, до 100 сГр. Линии на рис. 2 представляют результаты фитирования данных наблюдений на основе модели ДЗР. На рис. 3 изображена зависимость частоты аберрантных клеток в проростках ячменя от дозы гамма-излучения цезия-137 [12]. Для сравнения фитирование выполнено на основе двух моделей. Как и в предыдущих случаях, в начале зависимости имеет место линейный рост частоты, в данном случае до дозы ≈ 6 сГр, после чего характер зависимости круто меняется. Аналогичный участок линейной беспороговой взаимосвязи доза – эффект иллюстрируется (рис.4) на примере выхода мутаций в клетках млекопитающего при облучении их точно заданным числом альфа-частиц, проходящих через ядро клетки [13]. Зависимость роста частоты инактивации клеток от дозы фотонов также свидетельствует о наличии начального линейного беспорогового участка. Примером этого являются данные рис. 5, на котором представлены зависимости выживаемости клеток НТ29 опухоли человека от дозы рентгеновского излучения как в отдельных опытах, так и в среднем из пяти опытов [14]. Экспоненциальный характер выживаемости при малых дозах

свидетельствует о прямолинейной зависимости частоты инактивации клеток (показатель экспоненты) от дозы облучения.

Линейная взаимосвязь доза – эффект наблюдается часто при облучении клеток излучением с большой ЛПЭ. Примером такой зависимости могут быть данные работы о выходе аберрантных клеток *Vicia faba* при их облучении быстрыми нейтронами в диапазоне доз от 5 до 80 сГр [15]. Приведенные примеры зависимости эффекта от дозы в совокупности с другими примерами, обсужденными в работах [9, 16-18], могут являться достаточной базой для обоснования модели взаимосвязи доза – эффект во втором приближении.

2.1.2. Интерпретация фактов и их аналитическое представление

Приведенные на рис. 1-5 результаты экспериментов в совокупности с данными, обсужденными в работах [9, 16-18], могут получить следующее объяснение с позиции предполагаемого механизма поражающего действия излучения и функционирования защитных систем (рис. 6). Для стохастических процессов, подчиняющихся законам теории вероятности, изменение доли клеток df_n при первичном повреждении или разрушении их критических структур (в частности, ДНК) излучением при увеличении дозы на dH , в отсутствие размножения клеток или их источников, справедливо следующее соотношение:

$$df_n = -f_n \mu_n dH. \quad (1)$$

Здесь f_n - доля клеток, избежавших первичного повреждения (поражения ДНК в частном случае рис. 6) при дозе H , благодаря конститутивной (врожденной) защитной способности (реакции) с радиочувствительностью μ_n , которая определяется изменением числа клеток, избежавших первичного повреждения, на одну такую клетку и на единицу дозы H . Под первичным повреждением понимается такое повреждение, которое предшествует или может предшествовать запуску индуцибельной или адаптивной репарации.

Повреждение таких структур, как ДНК, инициирует действие индуцибельной или адаптивной защитной реакции, которая, в частности, приводит в действие репарационный механизм. В результате часть поврежденных (и, может быть, не только ионизирующим излучением) клеток восстанавливается, определяясь как f_a . Одновременно с восстановлением или после него эта доля клеток f_a может инактивироваться в результате вторичных повреждений. Изменение доли клеток df_a , таким образом, находится с помощью следующего дифференциального уравнения:

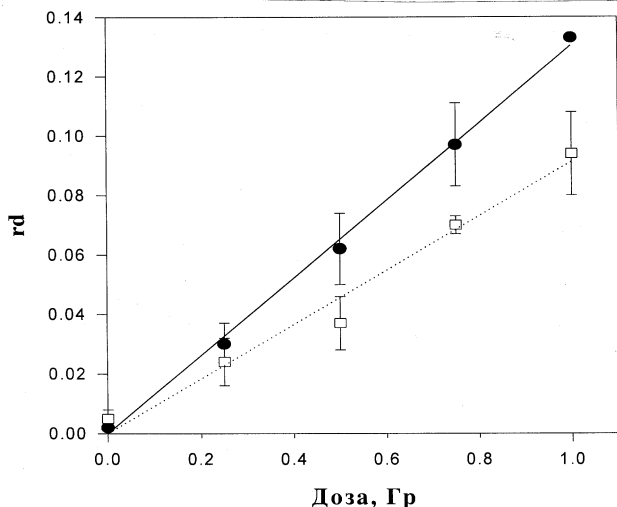


Рис. 1. Относительное число первичных повреждений (rd) в клетках V79 китайского хомячка в зависимости от дозы: — рентгеновское излучение, 250 кВ, излучение в пике Брэгга пи-минус мезонов; к первичным повреждениям отнесены одно и двух нитевые разрывы ДНК, а также щелочнолабильные сайты; результаты получены на основе отдельного эксперимента ●, □ [8].

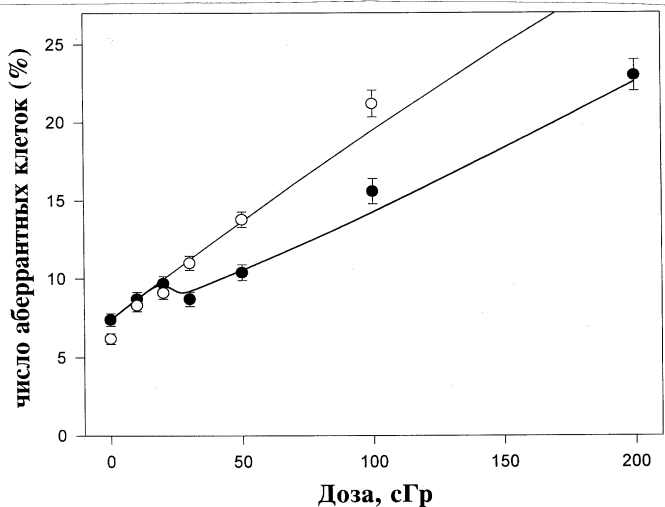


Рис. 2. Зависимость выхода aberrantных клеток китайского хомячка от дозы: ○, ● - результаты эксперимента при времени фиксации 3 ч и 10 ч соответственно [11], — - результаты фитирования.

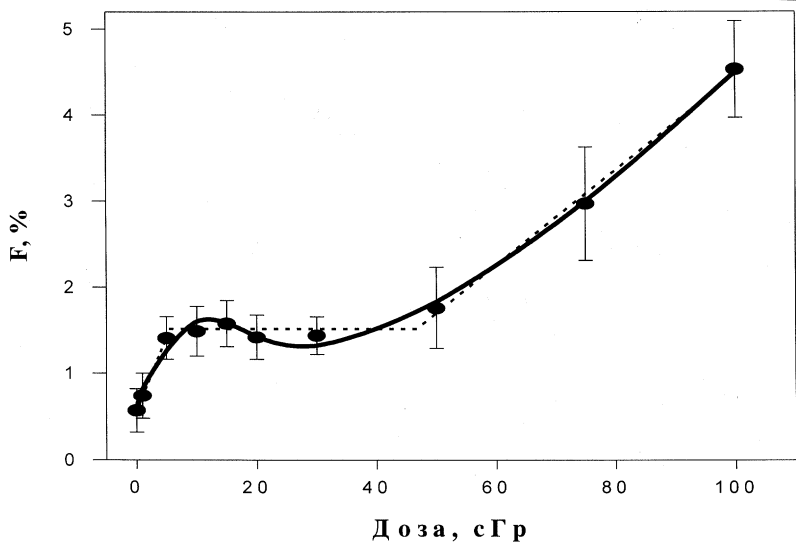


Рис. 3. Взаимосвязь доза – частота aberrантных клеток (F) в проростках ячменя: • - данные эксперимента и результаты их фитирования кусочно-линейной моделью [12](.....) и моделью двух защитных реакций

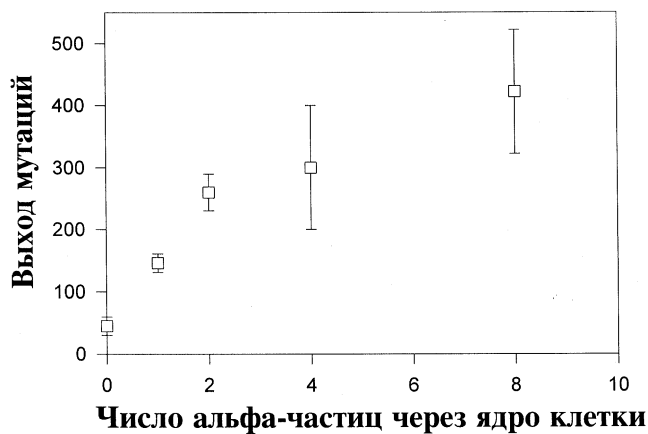


Рис.4. Выход мутаций на 100000 выживших клеток млекопитающего при облучении их альфа-частицами с ЛПЭ 90 кэВ/мкм [13]

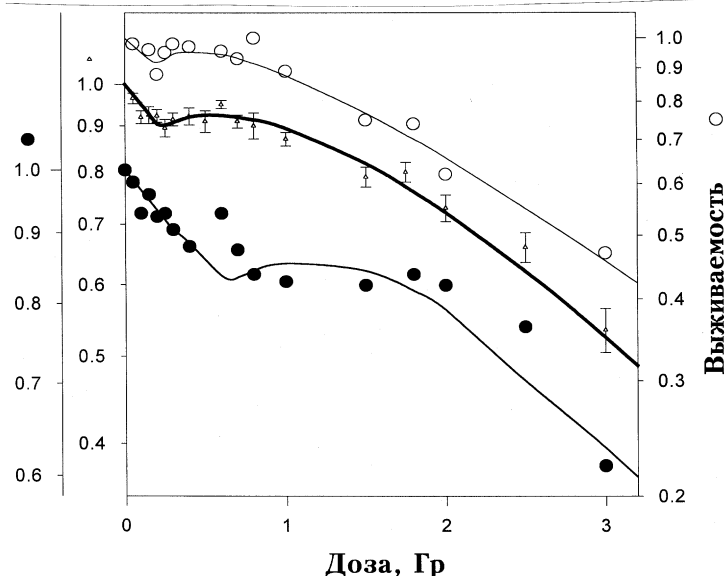


Рис. 5. Зависимость выживаемости клеток HT29 опухоли человека от дозы рентгеновского излучения 240 кВ: ●, ○ – результаты отдельных опытов, Δ – среднее из пяти опытов [14]; линии – результат фитирования с помощью модели ДЗР.

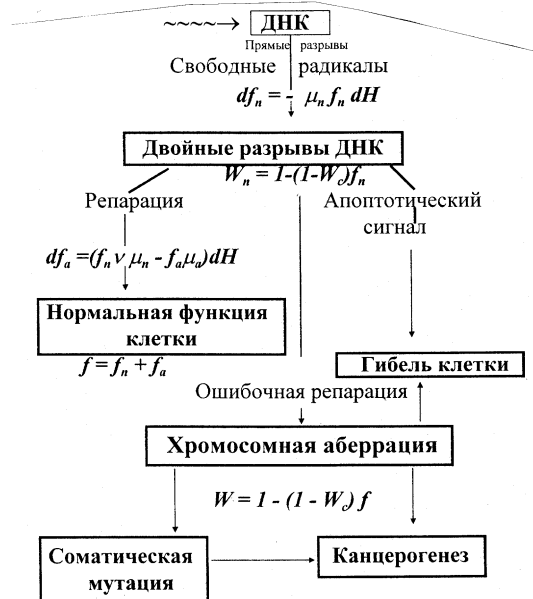


Рис. 6. Упрощенная схема радиобиологических процессов и формализм модели двух защитных реакций (см. пояснения в тексте).

$$df_a = v\mu_n f_n dH - \mu_a f_a dH. \quad (2) \quad \text{Первый}$$

член правой части уравнения описывает изменение восстановленной репарацией виртуальной доли клеток f_a без учета их вторичных повреждений, а второй член описывает уменьшение f_a в результате вторичных повреждений. Величина v – среднее число первичных повреждений, отрепарированных индуцибельной репарацией на одно первичное повреждение, а $\mu_n f$ – число таких повреждений. Радиочувствительность μ_a – изменение числа клеток, избежавших вторичных повреждений на одну такую клетку и на единицу дозы H . В частном случае независимости μ_n , μ_a , v от H решениями (1), (2) являются [10]:

$$f_n = \exp(-\mu_n H), \quad (3)$$

$$f_a = \frac{v\mu_n}{\mu_n - \mu_a} [\exp(-\mu_a H) - \exp(-\mu_n H)]. \quad (4)$$

Общая доля клеток f , избежавших повреждений, в соответствии с изложенным алгоритмом является суммой f_n и f_a .

В некоторых случаях имеет место дозовый порог H_t вступления в действие индуцибельных репараций (на рис. 2–5 этот порог находится в интервале 6 - 50 сГр), что в аналитической форме можно представить следующей формулой для f :

$$f = \exp(-\mu_n H) + G \frac{v\mu_n}{\mu_n - \mu_a} \{ \exp[-\mu_a (H - H_t)] - \exp[-\mu_n (H - H_t)] \},$$

где $G = 1 - \exp[-r(H - H_t)] \sum_{k=0}^{n-1} [r(H - H_t)]^k / k!$

при $(H - H_t) \geq 0$ и $H_{t=0} = 0$. (5)

Назначение триггерной функции G – плавный (сигмоидной формы) запуск индуцибельной или адаптивной защитной системы. Регуляторами плавности запуска являются свободные параметры r и k , которые определяются из условия наилучшего согласия рассчитанных и измеренных результатов при $n=8$, являющейся достаточным приближением в настоящей работе. Таким же образом определяются неизвестные значения величин μ_n , μ_a , v , которые, в принципе, не являются свободными параметрами, однако определение их значений на основе процессов молекулярного уровня сегодня представляется практически невозможным.

Для адекватности представленного формализма результатам наблюдений (рис. 1 – 5) в формулах должна содержаться возможность в начале дозовой шкалы описывать линейную (или близкую к ней) взаимосвязь доза – эффект. Такая возможность реализуется при условии $\mu_n H \ll 1$ в случаях, когда имеет место дозовый порог ($H_t \neq 0$) для начала действия

индуцибельной репарации. При отсутствии порога ($H_t = 0$) условием будет $\mu_n H \ll 1$ и $\mu_a H \ll 1$. При малых дозах для реализации этих условий препятствий нет, а следовательно, в разложении экспонент в ряды можно ограничиться первыми двумя членами разложений, описывающими долю избежавших повреждений клеток:

$$f \cong 1 - \mu_n H \quad (H_t \neq 0, H < H_t), \quad (6)$$

$$f \cong 1 + \mu_a(1 - \nu)H \quad (H_t = 0). \quad (7)$$

Очевидно, для доли клеток с повреждениями получим

$$1 - f_n = \mu_n H, \quad (8)$$

при наличии порога для индуцибельной репарации и

$$1 - f = \mu_n(1 - \nu)H \quad (9)$$

при отсутствии порога. Другая возможность описывать взаимосвязь доза – эффект линейной функцией, при отсутствии индуцибельной репарации и независимости μ_n от H , вытекает из определения показателя экспоненты, описывающей функцию выживаемости (формула (3)), как среднюю частоту первичных эффектов повреждения F_n [2]:

$$F_n = \mu_n H. \quad (10)$$

Фитирование результатов рис. 1 выполнялось с помощью формул (10) и (11), а рис. 2 и рис. 3 - с помощью (11)

$$F = 100 [1 - (1 - F_c) f] \%, \quad (11)$$

где F - средняя частота aberrантных клеток, f описывается формулой (5), а F_c - средняя спонтанная частота aberrантных клеток. Формула (11) получена на основе формул (1)-(3) из работы [10], которые описывают эффект в величинах его вероятности W : $W_n = 1 - (1 - W_c)f_n$, и $W = 1 - (1 - W_c)f$, где W_c - вероятность спонтанного эффекта (см. рис. 6). Результаты фитирования данных рис. 5 получены с помощью (5).

До сих пор представлены два вида зависимостей эффекта от дозы: линейная беспороговая (ЛБП) на рис. 1 и зависимость с переменным значением эффекта на единицу дозы после некоторого значения H , изображенная на рис. 2 – 5. Этими двумя видами не исчерпываются все возможные взаимосвязи доза – эффект. В работах [18, 19] представлены другие виды взаимосвязи доза – эффект, которые могут быть описаны изложенным формализмом, исключая частный случай независимости ν от H , а следовательно, и формулы (4) – (9).

Как уже отмечалось в разделе 1, возможности репарационных защитных систем естественно ограничены. По этой причине следует учитывать зависимость ν от дозы излучения. Количественные данные по такой зависимости в доступной нам литературе отсутствуют, однако качественная зависимость "активации контроля повреждений" от дозы в работе [9] приводится. Активация контроля повреждений является, по

существо, аналогом v . В этой связи подходящей зависимостью v от H следует считать

$$v = Q \text{Hexp}(-qH). \quad (12)$$

Зависимость (12) обеспечивает начальный рост v от H , прохождение через максимум при $H_m = q^{-1}$ и затем спад v с ростом H , переходящий в асимптотическое приближение к нулю при больших дозах. Формула (12) является подходящей еще и потому, что позволяет получить решение уравнения (2) в явном виде:

$$f_a = \frac{\mu_n Q}{\mu^2} \exp(-\mu_a H) [\mu H \exp(\mu H) - \exp(\mu H) + 1], \quad (13)$$

где $\mu = \mu_a - \mu_n - q$. Как и в частном случае,

$$f = f_n + f_a, \quad (14)$$

а f_n определяется (3). Параметры Q и q в формуле (12), так же, как и величины μ_n и μ_a в формуле (13), определяются из условия наилучшего согласия рассчитанных и измеренных величин F или f .

Формулы (12)-(14) использовались для расчета изображенных на рис. 7 пяти типов зависимостей эффекта от дозы, которые, пожалуй, исчерпывают все возможные виды наблюдаемой взаимосвязи доза – эффект на клеточном уровне *in vitro*. В качестве величины эффекта выбрана наиболее обобщающая – превышение относительной средней частоты ожидаемого эффекта

$$\text{ERF} = (F - F_c) / F_c = (1 - F_c)(1 - f) / F_c, \quad (15)$$

где F_c – спонтанная средняя частота ожидаемого эффекта (контроль, фон). Величина ERF является аналогом превышения относительного риска (ERR), используемого в эпидемиологии и разделе 2.3 настоящей работы. Формула (15) логически вытекает из формул (1) - (4) работы [10] при $F \ll 1$. При построении кривых рис. 7 путем расчета в качестве "типичных" были выбраны следующие значения величин: $F_c = 0,01$, $\mu_n = 0,2 \text{ Гр}^{-1}$, $\mu_a = 2 \text{ Гр}^{-1}$, $q = 10 \text{ Гр}^{-1}$ (для всех линий), $Q = 0$ (линия из точек), $Q = 27 \text{ Гр}^{-1}$ (штрихпунктирная линия), $Q = 67 \text{ Гр}^{-1}$ (линия из последовательности штрихов и двух точек), $Q = -67 \text{ Гр}^{-1}$ (штриховая линия). Для сплошной линии $H_i = 0,2 \text{ Гр}$.

Особый случай взаимосвязи доза – эффект может представлять штриховая кривая рис. 7. Обычно подобные зависимости интерпретируются как результат наличия в популяции исследуемых клеток субпопуляций с различной радиочувствительностью. Однако возможна и другая причина: авторы работы [20] обосновывают наблюдаемую форму кривой (в работе [20] демонстрируется выживаемость сперматогониев) спецификой использованного излучения – пи-минус мезонов. При разрушении таким излучением клеточных структур, в частности ДНК, на наш взгляд, могут

возникать сигналы, которые запускают в соседних клетках различные процессы (подобное явление получило название bystandor), и в частности, апоптоз [21]. В результате клеток погибает больше, чем непосредственно поражается ионизирующим излучением с большим ЛПЭ. С ростом дозы интенсивность апоптоза (в данном случае) через эффект bystandor ослабевает, проходя через максимум. Это мнение находит подтверждение в обзоре по эффекту bystandor [22]. В изложенном выше формализме это выражается в отрицательных значениях величины v , а кривая выживаемости имеет отрицательное плечо [20]. Средняя же частота инактивации, соответствующая такой кривой выживаемости, имеет форму штриховой линии рис. 7.

Из приведенных на рис. 7 "типичных" зависимостей эффекта от дозы, у трех типов не просматривается, по крайней мере в явной форме, линейность при малых дозах в начале шкалы. Это происходит вследствие того, что индуцибельная репарация вступает в действие при самых малых дозах. В качестве примера можно привести результаты анализа зависимости частоты выхода дицентриков в культуре лимфоцитов человека от дозы их облучения, представленные в работе [18]. В результате анализа на составные компоненты с использованием модели ДЗР выявляется линейная составляющая, которая несет информацию о первичных повреждениях при малых дозах. В формуле (5) и (14) эту линейную составляющую несет показатель экспоненты первого слагаемого. Линейная составляющая имеет место также и в канонизированной МКРЗ линейно- квадратичной (ЛК) зависимости [2], способной описать большую часть полученных ранее данных наблюдений. Однако доверительный уровень ЛК-модели в области малых доз низкий. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты работы [14], из которой следует, что при дозах менее 1 Гр отношение наблюдаемой доли инактивируемых клеток к ожидаемой доле согласно ЛК-модели доходит до порядка величины. Оценка доверительного уровня (ДУ) ЛК-зависимости на основе теста хи-квадрат с использованием экспериментальных данных при дозах менее 1 Гр показала [23], что он не превышает 40 % при ДУ модели ДЗР более 60 %. Полезно определить с помощью модели ДЗР на основе экспериментальных данных [8] отношение доли инактивированных клеток (1-f) китайского хомячка к относительному числу первичных повреждений (rd). В работе [8] измеряли выживаемость клеток V79 (f) и относительное число первичных одонитевых разрывов, дунитевых разрывов ДНК и щелочнолябильных сайтов (rd). Эти результаты представлены на рис. 8. Они демонстрируют нелинейный характер взаимосвязи конечного эффекта и первичных повреждений, наиболее ярко выраженный для рентгеновского излучения.

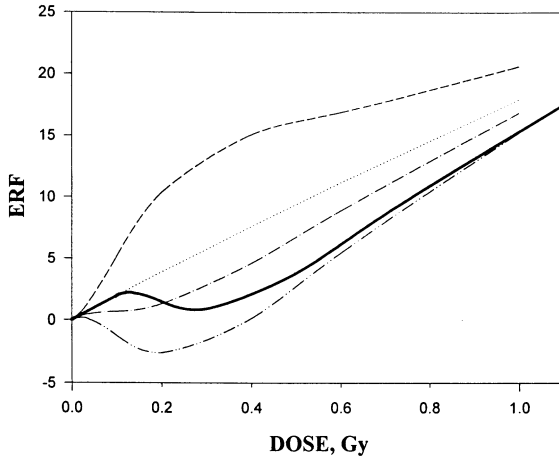


Рис. 7. Различные типы взаимосвязи доза – эффект на клеточном уровне *in vitro*.

ERF - превышение (над фоном) относительной средней частоты эффекта:
 - без индуцибельных репараций,
 ---- - число индуцибельных репараций меньше числа первичных повреждений,
 -.-.- - число индуцибельных репараций больше числа первичных повреждений (эффект гормезиса),
 — - эффективные индуцибельные репарации начинаются с некоторого порога по дозе (здесь $\cong 20$ сГр),
 - - - частота эффекта больше частоты непосредственных повреждений ионизирующим излучением (байстендерный эффект)

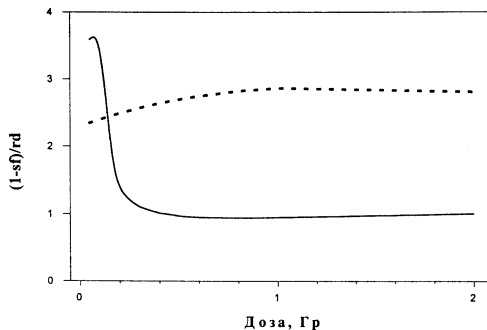


Рис. 8. Отношение доли инактивированных клеток V79 (1-sf) к относительному числу первичных повреждений (rd) в зависимости от дозы:

— рентгеновское излучение, 250 кВ,
 излучение в пике Брэгга пи-минус мезонов.

Некоторые соображения о данных рис. 5. Они представлены таким образом, чтобы обратить внимание на различные диапазоны участков т. н. гиперчувствительности для одной и той же популяции клеток и вида облучения. Одной из возможных причин этого явления является облучение популяции клеток в различных средних фазах митотического цикла. Средних потому, что популяции в опытах не синхронизированы по фазам митотического цикла, а различие в средних фазах является, возможно, следствием изменений фазового распределения, вызванных, например, спонтанными эффектами. В рамках этой версии верхняя кривая рис. 5 соответствует условиям облучения, когда средняя фаза митотического цикла популяции клеток ближе к фазе g_2 , а нижняя кривая – ближе к фазе g_1 . Изменение радиочувствительности при малых дозах вследствие перераспределения фаз митотического цикла в клеточной популяции обосновывается в работе [24].

В заключение раздела 2.1. следует отметить, что

– линейная беспороговая взаимосвязь доза – эффект имеет место в случаях:

а) первичных повреждений основных структур клеткок (ДНК);
б) бездействия репарационной системы по причине тяжелых повреждений в клетках (излучение с большой ЛПЭ), при облучении клеток в фазе митотического цикла g_2 , при действии ингибиторов или при дозах меньше порога запуска индуцибельных репараций;

– нелинейная взаимосвязь доза – эффект обусловлена действием индуцибельной репарации как с порогом по дозе для начала ее действия, так и без порога. В последнем случае могут наблюдаться два противоположных явления: гормезис, если число отрепарированных повреждений (включая клетки со спонтанным эффектом) больше числа первичных повреждений, или повышенная поражаемость, если число клеток с наблюдаемым эффектом больше числа клеток, непосредственно поврежденных ионизирующим излучением с выходом наблюдаемого эффекта.

2.2. Клеточный уровень, *in vivo*

В области малых доз работой, соответствующей поставленной цели и доступной нам, является исследование апоптоза тимоцитов [24]. На рис. 9 представлена зависимость фрагментации ДНК тимоцитов, приводящая к апоптозу, в зависимости от дозы облучения тела мыши. Данные измерений заимствованы из работы [24], а линии – результаты их фитирования на основе модели ДЗР в двух вариантах. Первый вариант моделирует как клеточный, так и организменный уровень защиты. Он представлен сплошной линией. Второй вариант (точечная линия)

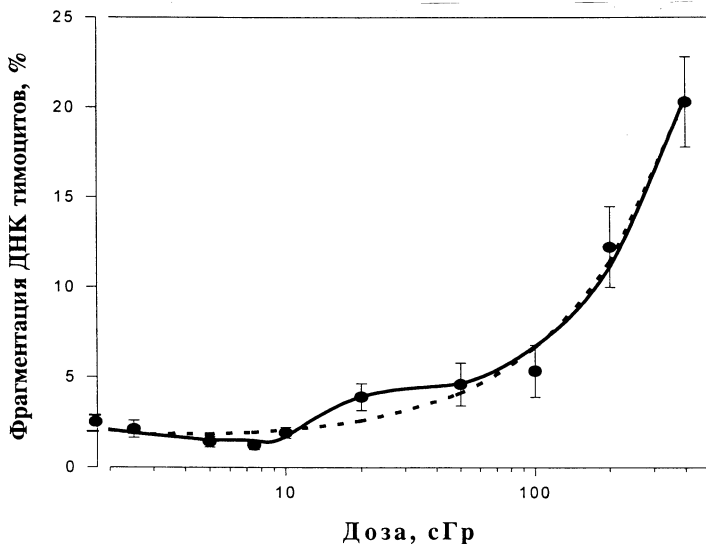


Рис. 9. Апоптоз тимоцитов в зависимости от дозы облучения всего тела мыши рентгеновским излучением: • - результаты измерений [27], —, - результаты фитирования данных измерений на основе модели ДЗР в двух вариантах (см. текст)

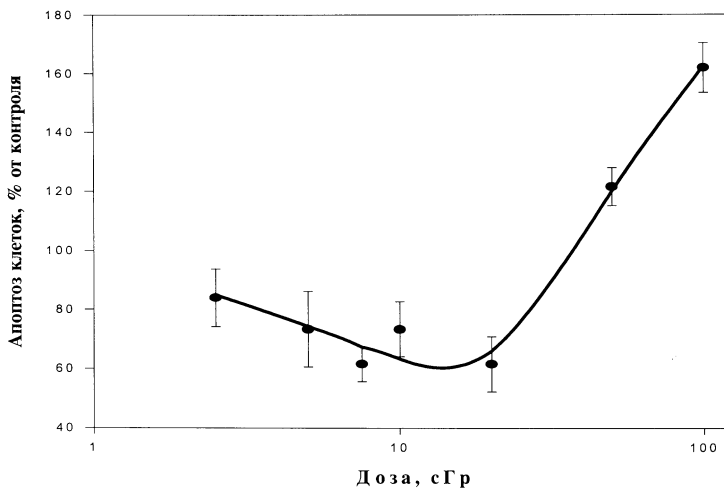


Рис. 10. Апоптоз клеток EL4 в культуре в зависимости от дозы облучения рентгеновским излучением: • - результаты измерений после облучения клеток в культуре [27], — - результаты фитирования на основе модели ДЗР.

моделирует взаимосвязь доза – эффект без включения организменного (или тканевого) уровня адаптивной защитной реакции. Предпочтительным оказывается первый вариант, что говорит в пользу двухуровневой защитной системы в наблюдениях *in vivo*. Это подтверждается сравнением с апоптозом тимоцитов в исследованиях *in vitro*, результаты которых представлены на рис. 10. Здесь отсутствуют признаки второго уровня защиты. Анализ зависимостей эффекта от дозы как *in vivo*, так и *in vitro* на основе модели ДЗР показывает наличие линейной составляющей, представляющей первичные эффекты повреждения ионизирующим излучением. Формализм описания второго и последующих (i) уровней защиты (организменного и тканевого) опирается на предположение об идентичности форм их действия с действием индуцибельной составляющей клеточного уровня. В общем случае действия нескольких (i) уровней защиты формула для f запишется следующим образом:

$$f = f_n + \sum_i f_a(H-H_i), \quad (16)$$

при $(H-H_i) \geq 0$ и $H_0 = 0$.

В формуле (16) частота первичных повреждений остается линейной независимо от уровня (i).

2.3. Организменный уровень

Из многочисленных работ по взаимосвязи доза – эффект на организменном уровне (см., например, [19]), остановимся лишь на двух [3,4], которые наиболее близко находятся на пути к поставленной цели. На рис. 11 представлены результаты эпидемиологических наблюдений за выжившими после атомной бомбардировки японцами, заимствованные из этих работ. Здесь же представлены результаты фитирования различными моделями, которые показывают, что как линейная, так и линейно-квадратичная модель уступает модели двух защитных реакций по качеству аппроксимации данным наблюдения. Модель ЛК, к тому же, представляет результаты, противоположные рекомендациям МКРЗ [2] о способе использования коэффициента эффективности дозы и мощности дозы (DDREF). Наличие линейной составляющей у моделей ЛК и ЛБП не спасает от существенного несоответствия ожидаемых и наблюдаемых результатов. Поэтому линейная составляющая в моделях необходима, но не достаточна для надлежащей достоверности ожидаемых результатов. Данные рис. 11 могут означать, что на организменном уровне имеются, по крайней мере, два индуцибельных или адаптивных защитных уровня: клеточный при дозах менее 180 сЗв и собственно организменный при

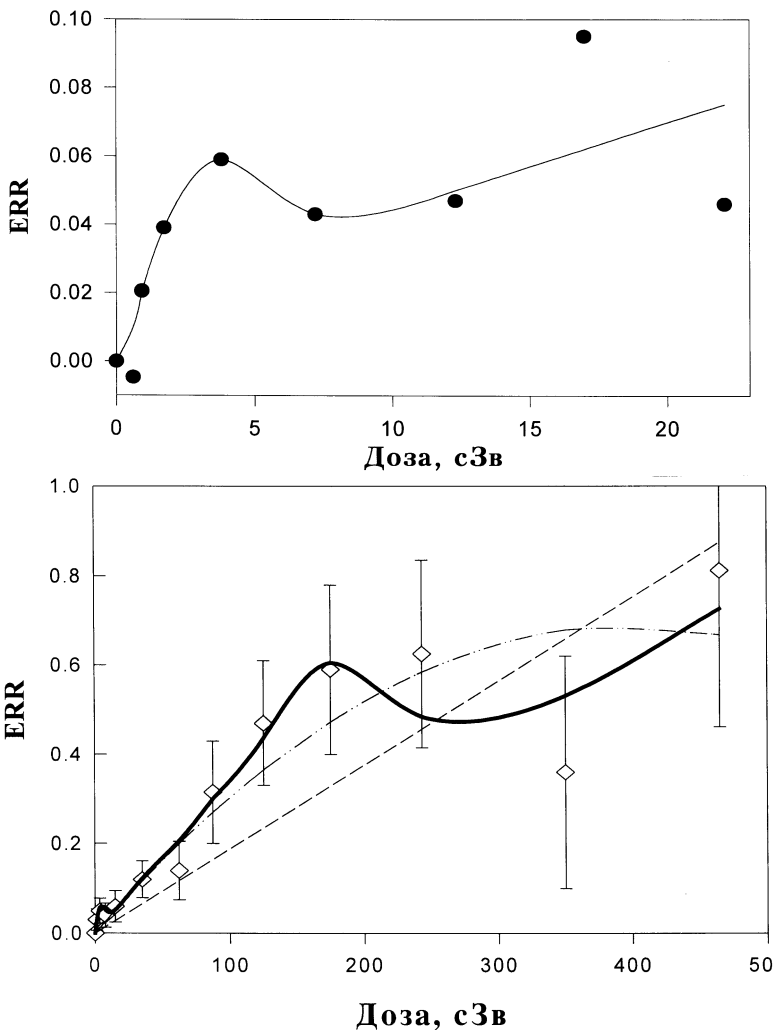


Рис. 11. Зависимость от дозы превышения относительного риска (ERR) смерти от всех видов рака, кроме лейкемии, выживших японцев (мужчин), которым в момент бомбардировки было 20-40 лет: результаты эпидемиологических наблюдений в верхней части рисунка (черные кружки) заимствованы из работы [4], а в нижней части рисунка - из работы [3]. Линии - результаты фитирования различными моделями:
 — модель двух защитных реакций,
 ---- линейная беспороговая модель,
 -·-·- линейно-квадратичная модель

дозах более 180 сЗв. Тканевый защитный уровень (возможно, при дозах 40 – 80 сЗв) слабо выражен, вероятно, из-за различия в порогах запуска индуцибельной защитной реакции для различных органов. Результаты фитирования эпидемиологических данных были получены с использованием формулы (15), но для ERR вместо ERF.

3. Заключение

В условиях дефицита достаточных данных о взаимосвязи доза – эффект в области малых доз ионизирующего излучения не представляется возможным сделать бесспорное заключение о зависимостях стохастических радиобиологических эффектов от дозы, а также о механизмах и закономерностях их формирования. Поэтому предлагаемые ниже выводы являются результатом субъективного анализа автором настоящей работы доступных данных на основе модели двух защитных реакций.

1. Взаимосвязь доза – эффект при малых дозах формируется прежде всего реакцией (откликом) уникальных структур, таких, как ДНК, на первичные повреждения, производимые ионизирующим излучением. Выход таких повреждений следует линейной беспороговой зависимости от дозы и является, как правило, одной из составляющих конечного эффекта. При отсутствии репарационных процессов или их подавленности, например, излучением с большой ЛПЭ, конечный эффект также описывается ЛБП-моделью.

2. В результате первичных повреждений уникальных структур запускаются репарационные и защитные механизмы различных уровней в зависимости от дозы облучения. Интенсивность действия защитных систем и их возможности естественно ограничены. По этой причине с ростом дозы действие их снижается, проходя через максимум. Вследствие этого составляющая эффекта, определяемая подобными индуцибельными или адаптивными процессами, является нелинейной. В результате и итоговая взаимосвязь доза – эффект в общем случае нелинейна.

3. В зависимости от типа биологического объекта, тяжести повреждения уникальных структур, условий облучения, уровня спонтанных эффектов реализуется та или иная форма взаимосвязи доза – эффект: от нелинейной кривой выпуклостью вверх до не-линейной зависимости эффекта от дозы выпуклостью вниз (см. рис. 6).

4. Модель двух защитных реакций непротиворечиво описывает все доступные нам данные и имеет наибольший доверительный уровень по сравнению с общепринятыми моделями по совокупности результатов наблюдений.

Автор благодарен Е. А. Красавину за поддержку работы.

Литература

1. МКДАР. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной Ассамблее. Медицинская радиология и радиационная безопасность 46, 28, 2001.
2. Рекомендации МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ, часть 1 и 2. Перевод с английского. М.: Энергоиздат, 1994 г.
3. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K., Radiation Research 146, 1, 1996.
4. Preston D. L. "Low dose radiation and human health. *Risk estimates*." Proceedings of An International Conference on Low Doses of Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. Invited papers and discussions. IAEA, Vienna, 1998, p.217.
5. Кеирим-Маркус И.Б., Атомная энергия 79, 279, 1995.
6. Paterson H.W., Health Physics 72, 450, 1997.
7. Ильин Л.А., Медицинская радиология и радиационная безопасность 43, 8, 1998.
8. Marples B. et al., Int. J. Radiat. Biol. 70, 429, 1996.
9. Feinendegen L.E., Bond V.P., Sondhaus C.A., Altman K.I., C. R. Acad. Sci. Paris. Sciences de la vie / Life Sciences 322, 245, 1999.
10. Комочков М.М., Сообщение ОИЯИ Р16-96-323, Дубна, 1996.
Komochkov M.M.: In Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Fundamentals for the Assessment of Risks from Environmental Radiation. Brno, Czech Republic, 6-10 October 1997. NATO Science Series: 2. Environmental Security - Vol. 55, p. 25-34. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1999.
11. Шмакова Н.Л., Фадеева Е.А., Красавин Е.А. Радиационная биология. Радиоэкология 38, 841, 1998.
12. Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А., Дикарева Н.С. Радиационная биология. Радиоэкология 39, 373, 1999.
13. Hei T.K., Wu L.-J., Su-Xian L., Vanais D., Waldren C.A., Randers-Person G. Proc. Natl. Acad. Sci. 94, 3765, 1997.
14. Lambin P. et al., Int. J. Radiat. Biol., 63, 639, 1993.

15. Geard C.A., Health Physics, 70, 804, 1996.
16. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P., Robson T., Arrand J.I., Skov K.A., Marples B. Mutation Res. 358, 171, 1996.
17. Эйдус Л.Х., Радиационная биология. Радиоэкология 39, 177, 1999.
18. Комочков М.М., Препринт ОИЯИ Р19-2000-237, Дубна, 2000.
19. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1986 Report to the General Assembly. United Nations, New York, 1986.
20. Lloyd D.C. et al. Int. J. Radiat. Biol. 61, 335, 1992.
20. Baarly J., Bianchi M., Sallivan A.H., Di Paola M. / Proceedings of a symposium on "Biological and environmental effects of low-level radiation", Chicago, 3-7 November 1975, IAEA, Vienna. 1976. V. 1. P. 195-204.
21. Belyakov O. V. et al. Abstracts of the 13th symposium on microdosimetry. An interdisciplinary meeting on radiation quality, molecular mechanisms, cellular effects and health consequence of low level ionising radiation. May 27 - June 1, 2001, Stresa (Lago maggiore) Italy, 2001.
22. Mothersil C. and Seymour C., Radiat. Res. 155, 759, 2001.
23. Lloyd D.C. et al. Int. J. Radiat. Biol. 61, 335, 1992.
24. Pohl-Ruling J. et.al. Mutation Res. 110, 82, 1983
25. Комочков М.М., Взаимосвязь доза – стохастический эффект в различных представлениях. В трудах II Международного симпозиума "Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии", публикуется.
26. Wouters B.G. and Skarsgard L.D., Radiat. Res. 148, 435, 1997.
27. Liu Shu-Zheng et al. Mutation Research, 1996, 358, 185-191.

Получено 12 апреля 2002 г.

Комочков М. М.

P19-2002-77

Взаимосвязь доза — стохастический радиобиологический эффект и модель двух защитных реакций

Выполнен анализ результатов наблюдения стохастических радиобиологических эффектов при малых дозах облучения различных биологических объектов. Анализ проведен на основе модели двух защитных реакций. Модель опирается на общепринятую схему основных стохастических радиобиологических процессов и непротиворечиво описывает доступные данные. Анализ показал, что выход первичных повреждений в таких структурах, как ДНК, следует линейной беспороговой (ЛБП) зависимости. При отсутствии репарационных процессов или их подавленности результирующий эффект также следует ЛБП-зависимости. Действие индуцибельных или адаптивных защитных механизмов, имеющих ограниченные возможности, приводит к нелинейности взаимосвязи доза–эффект. Степень нелинейности определяется природой биологического объекта, тяжестью повреждения, условиями облучения и уровнем спонтанного эффекта.

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2002

Перевод автора

Komochkov M. M.

P19-2002-77

Dose — Stochastic Radiobiological Effect and Two-Protection Reaction Model

An analysis of stochastic radiobiological effects of low-dose exposure of different biological objects has been carried out. The analysis has been carried out on the basis of the two-protection reaction model. The model leans upon the accepted scheme of the principal stochastic radiobiological process and uncontradictorily describes accessible data. The analysis shows that the yield of initial damages, in such structures as DNA, follows the linear no-threshold (LNT) relationship dose–effect. The resulting effect also follows the LNT relationship, provided that there is no reparation process or its suppress. The action of inducible or adaptive protective mechanisms, having restricted possibilities, leads to non-linear relationship dose–effect. The power of non-linearity is determined by the nature of the biological object, degree of damage, exposure conditions and level of the spontaneous effect.

The investigation has been performed at the Division of Radiation and Radiobiological Research, JINR.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2002

Редактор *М. И. Зарубина*
Макет *Н. А. Киселевой*

ЛР № 020579 от 23.06.97.

Подписано в печать 23.05.2002.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,12. Уч.-изд. л. 1,35. Тираж 230 экз. Заказ № 53302.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.