

P19-2014-76

М. М. Комочков

ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
ОТ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ  
В РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ

Комочков М. М.

P19-2014-76

Зависимость биологических эффектов от малых доз  
ионизирующих излучений в различных представлениях

Сущность биологических эффектов при действии малых доз ионизирующих излучений остается неясной, что является причиной декретности линейной беспороговой модели, на которую опираются рекомендации МКРЗ. Одной из основных причин неясности является, на наш взгляд, отсутствие необходимой и достаточной информации о радиочувствительности основных элементов биологических объектов. В различных моделях с разной степенью достоверности фитируются результаты экспериментов и наблюдений, а затем из условия наилучшего согласия рассчитанных и измеренных данных определяется радиочувствительность. Наиболее адекватные результаты фитирования показывает модель двух защитных реакций.

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2014

Komochkov M. M.

P19-2014-76

Low Dose Dependence of the Biological Effects  
of Ionizing Radiation in Different Representations

The essence of the biological effects of low doses of ionizing radiation is still unclear, which determines the decree character of the linear no-threshold model underlying the ICRP recommendations. In our opinion, one of the main causes of this ambiguity is the absence of necessary and sufficient information on the radiosensitivity of the main elements of biological objects. Different models fit results of experiments and observations with a different degree of reliability and themselves evaluate radiosensitivity based on the best agreement between the calculated and measured data. The best fitting results are produced by the model of two protective reactions.

The investigation has been performed at the Laboratory of Radiation Biology, JINR.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2014

Актуальность и цель настоящей работы следуют из анализа данных рис. 1, на котором представлена зависимость *избыточного абсолютного риска смерти от рака* (EAR) жителей Хиросимы и Нагасаки, выживших после атомной бомбардировки, от полученной дозы облучения. Эпидемиологические результаты наблюдений изображены кружками; в случаях солидного рака данные наблюдений скомпилированы на основе двух когорт: при дозах более 10 сЗв в когорту вошли все жители из группы наблюдения [1], а при дозах менее 14 сЗв данные представлены когортой мужчин, которым при облучении было около 30 лет [2]. Стрелками на оси абсцисс указаны пределы доз для населения (слева) и для персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения. Линиями изображены модельные зависимости EAR от дозы. Дополнительные пояснения к рис. 1 можно найти в работе [3]. Как видно

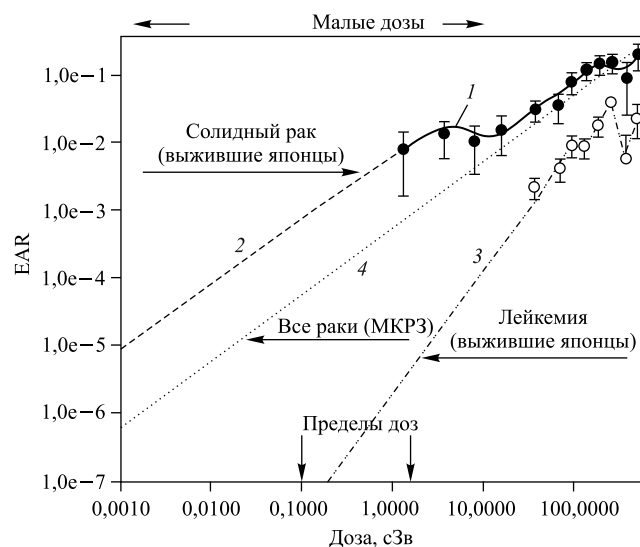


Рис. 1. Превышения абсолютного риска смерти от рака (EAR) выживших после атомной бомбардировки японцев: ●, ○ — по результатам наблюдения за 1950–1990 гг.; 1–3 — результаты аппроксимации данных наблюдения на основе модели двух защитных реакций; 4 — рекомендации МКРЗ 1990 г. (по результатам наблюдения за 1950–1985 гг.)

из рис. 1, в зону экстраполяции попадает практически весь жизненно важный диапазон доз, которыми облучается население Земли. Из рис. 1 также следует значимость модели экстраполяции, так как область экстраполяции простирается более чем на три порядка как по дозе, так и по эффекту. К настоящему времени предложено значительное количество моделей аппроксимации доза–эффект (например, [4, 5]). Рассмотрим наиболее актуальные из них.

### МОДЕЛИ ЗАВИСИМОСТИ ЭФФЕКТА ОТ ДОЗЫ

Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) сочла целесообразным опереться в своих рекомендациях на *линейную беспороговую (ЛБП) модель* [4]. Согласно этой модели любое сколь угодно малое количество ионизирующего излучения может привести к опасным последствиям в соответствии с прямолинейной зависимостью эффекта от дозы. До конца прошлого столетия в этой парадигме практически не сомневались. Лишь после открытия таких явлений, как гиперчувствительность клеток, нестабильность генома, эффект наблюдателя, адаптивный ответ, резко возросла критика ЛБП-модели [6] с целью ее поправки. К настоящему времени стало очевидно, что ЛБП-модель обоснована более декретно, чем научно.

В области малых доз нет достаточных оснований считать подходящей *линейно-квадратичную (ЛК) модель*. Одним из подтверждений этому являются данные работы [7] о зависимости выживаемости клеток линии НТ29 опухоли человека при дозах менее 1 Гр. В этой области доз рентгеновского излучения отношение наблюдаемой доли погибших клеток к ожидаемой доле согласно ЛК-зависимости доходит до порядка величины. В связи с этим авторы [7] предложили два варианта *изменения* канонизированной МКРЗ *формы ЛК-зависимости*. В первом варианте предполагается существование *двух популяций (ДП)* клеток в общей популяции. Соотношение между двумя популяциями определяется соответствующим параметром. Всего в зависимости введены четыре свободных параметра. Во втором варианте коэффициент  $\alpha$  в линейной составляющей ЛК-модели представляется зависящим от дозы, что, по замыслу авторов, должно учесть действие *индуцибельных репараций (ИР)*.

В качестве универсальной зависимости индукции цитогенетических повреждений от дозы предлагается *кусочно-линейная (КЛ)* [8], обоснованная данными о выходе аберрантных клеток в корневой меристеме проростков ячменя в диапазоне доз менее 100 сГр [9].

Принципиально отличным подходом к описанию связи доза–эффект как на клеточном и тканевом уровнях, так и для оценки риска является *модель дуальной вероятности* [10]. Модель основана на результатах экспериментов и общих соображениях о предполагаемом механизме повреждающих и репарационных процессов. В результате принятого алгоритма феноменологическая

формула связи доза–эффект состоит из двух функций: прямолинейной функции (для описания первичных молекулярных повреждений, особенно ДНК) и нелинейной (для описания индуцированных дефектов или защиты от повреждений от каких-либо факторов в облучаемой ткани или клетках). Результирующая функция отлична от линейной и при определенных условиях описывает явления гормезиса, что авторы и демонстрируют в работе [10]. Результирующая функция представлена, к сожалению, не в явном виде, что не позволяет провести всестороннее сравнение этой модели с другими.

Модель дуальной вероятности близка по алгоритму модели двух защитных реакций (ДЗР) [11–13]. Однако модель ДЗР выгодно отличается от [10] явной формой зависимости эффекта от дозы на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Модель опирается на представление о том, что реакция клетки на повреждения, чинимые, в частности, ионизирующим излучением, складывается в общем случае из двух составляющих: конститутивной и индуцибельной. На организменном уровне, где функционирует иммунная система, в представлениях модели также действуют две составляющие: врожденная защитная реакция, или врожденный иммунитет, и индуцибельный иммунитет.

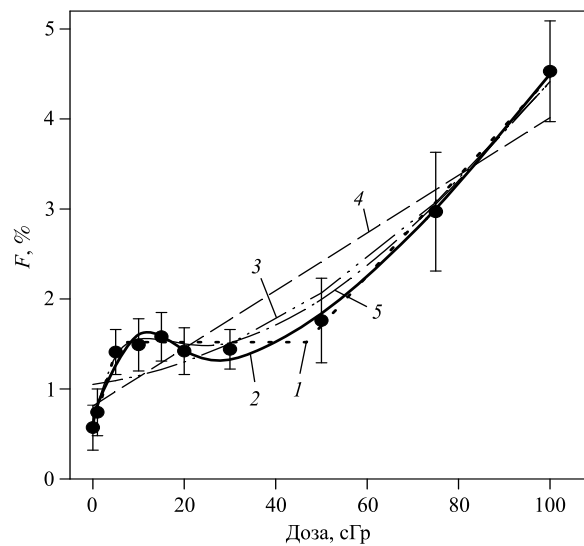


Рис. 2. Сравнение качества аппроксимации частоты абберрантных клеток ( $F$ ) в проростках ячменя различными моделями: ● — данные эксперимента (Гераськин С. А. и др.); 1 — кусочно-линейная модель, ДУ = 90 %; 2 — модель двух защитных реакций, ДУ = 96 %; 3 — линейно-квадратичная зависимость, ДУ = 33 %; 4 — линейная зависимость, ДУ = 35 %; 5 — модель индуцибельных репараций, ДУ = 95 %. ДУ — доверительный уровень на основе теста  $\chi^2$

Под индуцибельной составляющей здесь понимаются следующие возможные эффекты: гиперчувствительность клеток, нестабильность генома, эффект наблюдателя, а также адаптивный ответ. Дифференциальные уравнения предполагаемого процесса взаимодействия этих двух составляющих системы как на клеточном уровне, так и на организменном одинаковы. Кривые, представленные на рисунках в настоящей работе и относящиеся к модели ДЗР, являются решениями системы из двух дифференциальных уравнений. Возможности модели иллюстрируются рис. 2.

### СРАВНЕНИЕ МОДЕЛЕЙ

В раздел для сравнения не вошел ряд моделей, представление и анализ которых выполнен в работе [14]. Алгоритм этих моделей был завершён до того как исследователи обнаружили в области малых доз явление перехода от так называемой гиперчувствительности к повышенной резистентности, что снизило актуальность [14]. Из сравнения выпали бимодальная [15] и полимодальная модели [16], которые возникли на основе измерений биохимических и биофизических характеристик биообъектов и популяций. Эти исследования венчались весьма общими закономерностями и графиками, на которых эффект в зависимости от дозы представлен в относительных единицах, что не позволило провести количественное сравнение с другими моделями. Качественное же сравнение не приводит к явному противоречию ни с одной из моделей. В сравнительный анализ не вошла также взаимосвязь доза–эффект, представленная в обзоре [17], которая является модификацией линейно-квадратичной зависимости с неявно выраженной дополнительной функцией от дозы как множителя [17]. Результаты сравнения моделей представлены на рис. 3–6. На рис. 3 демонстрируются качественные и количественные результаты сравнения шести моделей на основе данных о выходе цитогенетических повреждений в проростках ячменя. Высокий доверительный уровень (ДУ) показывают модели ДЗР, ИР и КЛ ( $\geq 90\%$ ). Остальные модели демонстрируют низкий ДУ ( $\leq 35\%$ ). Аналогичное сравнение представляет рис. 4 на основе данных о выходе дицентриков в культуре лимфоцитов человека. В этом случае получены иные данные о возможностях моделей. Наихудшие возможности демонстрирует кусочно-линейная модель (ДУ  $< 4\%$ ) из-за наличия трех кусочно-линейных участков и, как следствие, отсутствия степеней свободы, играющих важную роль в тесте  $\chi^2$ , с помощью которого определяли ДУ [14]. Наивысшее число степеней свободы (5) имеет линейная зависимость, и поэтому ДУ = 50%. Модель ДЗР с тремя степенями свободы имеет ДУ = 60%. Модели ЛК, ИР и ДП неразличимы на рис. 4, однако ЛК-зависимость имеет больший доверительный уровень (38%) из-за большего числа степеней свободы (4). На рис. 5 представлены результаты сравнения моделей по качеству фитирования данных наблюдения выживаемости клеток

линии НТ29 опухоли человека [7]. Здесь наилучший доверительный уровень показали модели двух популяций и индуцибельных репараций, которые и были предложены по результатам этого эксперимента. Кусочно-линейная модель в сравнении не участвовала, так как ее авторы предложили модель для описания выхода цитогенетических повреждений.

В работе [18] обстоятельно исследовали зависимости индукции aberrаций хромосом в культуре лимфоцитов крови человека *in vitro* при воздействии малых доз (30–600 мГр) при мощности дозы 0,7, 5,05 и 59,2 мГр/мин) гамма-излучения кобальта-60. Обнаружено, что нелинейный эффект на дозовой кривой в диапазоне 30–250 мГр явно проявляется только для общей частоты aberrаций хромосомного типа при одной мощности дозы 59,2 мГр/мин. При этих условиях превышение над линейно-квадратичной зависимостью составляет несколько раз.

Модели, нацеленные на экстраполяцию результатов эпидемиологических наблюдений в область малых доз для оценки радиационного риска, жела-

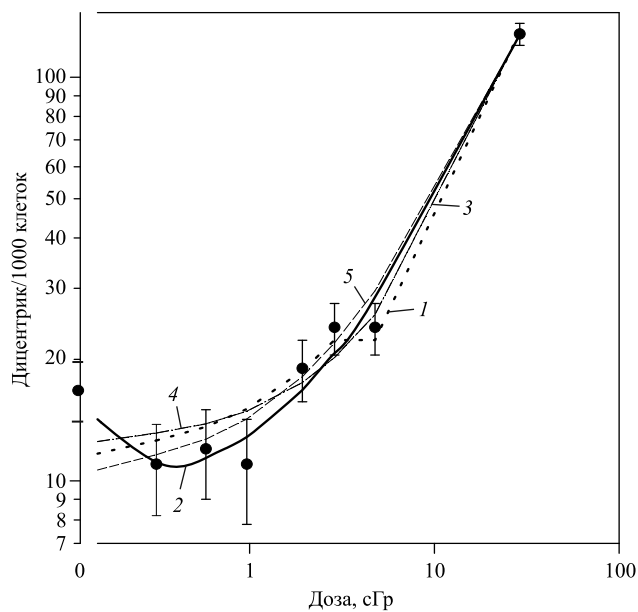


Рис. 3. Сравнение качества воспроизведения выхода дицентриков в культуре лимфоцитов человека различными моделями: ● — данные эксперимента (Lloyd D.C. et al.); 1 — кусочно-линейная зависимость, ДУ < 4 %; 2 — модель двух защитных реакций, ДУ = 60 %; 3 — линейно-квадратичная зависимость, ДУ  $\cong$  38 %; 4 — модель двух популяций, модель индуцибельных репараций, ДУ  $\cong$  14 %; [5] — линейная зависимость, ДУ = 50 %. ДУ — доверительный уровень на основе теста  $\chi^2$

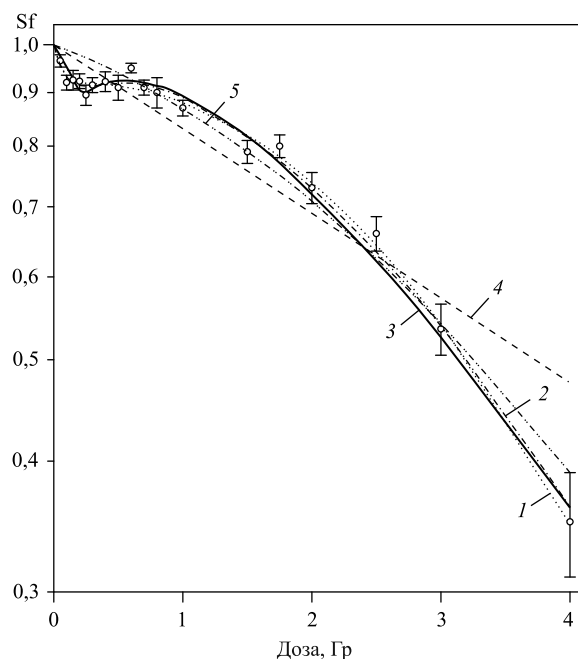


Рис. 4. Сравнение качества фитирования выживаемости клеток опухоли человека ( $S_f$ ) в зависимости от дозы рентгеновского излучения 240 кВ с помощью различных моделей:  $\circ$  — данные эксперимента (Lambin P. et al.); 1 — модель двух популяций, ДУ = 85%; 2 — модель индуцибельных репараций, ДУ = 85%; 3 — модель двух защитных реакций, ДУ = 65%; 4 — линейная беспороговая модель, ДУ < 1%; 5 — линейно-квадратичная модель, ДУ < 1%. ДУ — доверительный уровень на основе теста  $\chi^2$

тельно и тестировать на таких данных. Однако, не располагая необходимыми для тестирования по  $\chi^2$  данными, ограничимся качественным сравнением моделей, предназначенных для фитирования и экстраполяции данных эпидемиологических наблюдений (рис. 4). Из рисунка видно, что в области малых доз (менее 10 сЗв) расхождение между ожидаемыми по моделям ЛБП, ЛК и наблюдаемыми данными доходит до порядка величины превышения относительного риска. Этого недостатка лишена модель ДЗР.

В заключение следует отметить следующее.

При малых дозах все модели представлены линейной (или близкой к ней) беспороговой составляющей выхода повреждений, которая для линейной беспороговой модели является и результирующей. Этот факт отражает закономерность в том, что первопричина всех стохастических радиобиологических эффектов (видимо, разрывы ДНК) линейно и беспорогово зависит



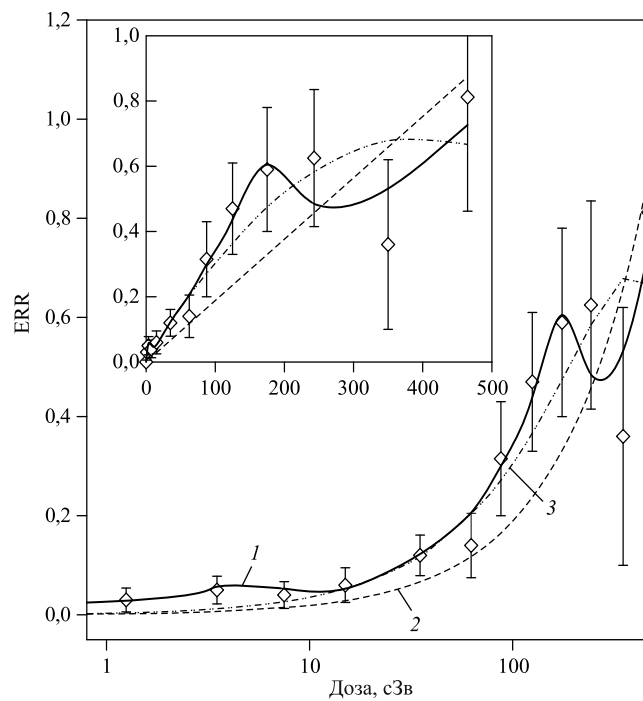


Рис. 5. Сравнение моделей фитирования результатов эпидемиологических наблюдений ( $\diamond$ ) за японцами, выжившими после атомной бомбардировки: ERR — превышение относительного риска смерти от всех раков, кроме лейкемии; 1 — модель двух защитных реакций; 2 — линейная беспороговая модель; 3 — линейно-квадратичная модель

от дозы. Однако линейная составляющая эффекта необходима, но не достаточна для адекватности модели в общем случае результатам наблюдения. Линейно-квадратичная модель может быть адекватна результатам наблюдений на клеточном уровне при дозах более 1 Гр, однако при меньших дозах адекватность часто нарушается. Кусочно-линейная модель [8] хорошо описывает выход aberrantных клеток проростков ячменя при дозах ниже 1 Гр. Модель индуцибельных репараций адекватна результатам наблюдений на клеточном уровне [7]. Доверительный уровень модели двух популяций клеток [7] избирательно адекватен данным экспериментов. Полуколичественная модель [10], обладая высоким научным уровнем, не позволяет, однако, выполнить количественное сравнение с другими моделями. Доверительный уровень модели двух защитных реакций [11–13] по совокупности результатов — наибольший из сравненных и пригоден для всех уровней организации организма. Однако в последнем случае модель самая сложная из сравниваемых. Для убедительного

и бесспорного определения доверительного уровня моделей достаточность большинства экспериментальных данных при дозах менее 50 сГр оставляет желать лучшего.

В настоящее время практически отсутствует возможность заменить линейную беспороговую модель *на любую* из доступных нам моделей, как из рассмотренных здесь, так и не включенных в настоящий обзор. Однако следует ввести изменения в алгоритм использования ЛБП-модели в области малых доз излучения, изменив значение DDREF (Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor — коэффициент, учитывающий эффективность и мощность дозы).

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Pierce D.A. et al.* // Rad. Res. 1996. V. 146. P. 1.
2. *Preston D.L.* Low Dose Radiation and Human Health. Risk estimates // Proc. of An International Conf. on Low Doses of Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. Invited Papers and Discussions. IAEA, Vienna, 1998. P. 217.
3. *Комочков М.М.* Препринт ОИЯИ Р19-2000-237. Дубна, 2000.
4. *Рождественский Л.М.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 5. С. 576–594.
5. *Feinendegen L.E., Brooks A.L., Morgan W.F.* Modeling of dose-risk functions // Health Phys. 2011. V. 100. P. 331.
6. *Газиев А.И.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 5. С. 512–529.
7. *Lambin P. et al.* // Intern. J. Radiat. Biol. 1993. V. 63. P. 639.
8. *Гераськин С.А., Севанькаев А.В.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. С. 35.
9. *Гераськин С.А. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. С. 373.
10. *Feinendegen L.E., Neumann R.D., Pollicove M.* // Health Phys. 2011. V. 100. P. 274.
11. *Комочков М.М.* Сообщ. ОИЯИ Р16-96-323. Дубна, 1996.
12. *Kotomochkov M.M.* // Proc. of the NATO Advanced Research Workshop on Fundamentals for the Assessment of Risks from Environmental Radiation. Brno, Czech Republic, 6–10 Oct. 1997. NATO Sci. Ser.: 2. Environmental Security. V. 55. P. 25–34. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1999.
13. *Комочков М.М.* Сообщ. ОИЯИ Р19-2002-77. Дубна, 2002.
14. *Филлошкин И.В., Петоян И.М.* Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. М.: Энергоатомиздат, 1988.
15. *Бурлакова Е.Б. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. С. 610.
16. *Бурлакова Е.Б. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. С. 26.
17. *Рябухин Ю.С.* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45. С. 5.
18. *Nikasa K. et al.* // Phys. Rev. D. 1992. V. 45. P. III.34.
19. *Севанькаев А.В., Хвостунов И.К., Потетня В.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. С. 11.

Получено 11 сентября 2014 г.

Редактор *Е. В. Сабеева*

Подписано в печать 13.10.2014.

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

Усл. печ. л. 0,7. Уч.-изд. л. 0,8. Тираж 205 экз. Заказ № 58351.

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

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)