

Одна кинетическая модель повреждения клетки малыми дозами радиации

А.Т. Губин, В.А. Сакович

Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России, Москва, Россия

Для объяснения известных различий в дозовых и возрастных зависимостях радиогенной интенсивности смертности от лейкозов и от солидных раков после однократного облучения разработана модель, являющаяся модификацией теории дуального действия радиации Келлерера – Росси. В модели принято, что в клетке под действием радиации и других канцерогенных факторов образуются как одиночные, так и двойные первичные повреждения, причём скорость восстановления одиночных (φ) много больше скорости восстановления двойных (ψ). По достижении некоторой стадии клеточного цикла (критического возраста клетки – T) двойные повреждения закрепляются и с вероятностью A могут передаваться дочерним клеткам в качестве «предраковых» дефектов. В отличие от этого, в теории Келлерера – Росси закреплённое повреждение образуется сразу после образования второго повреждения при следующем собитии поглощения энергии в клетке, т.е. $\psi=0$.

В предположении, что предраковые дефекты возникают только в результате образования двойных первичных повреждений, т.е. $\varphi \gg \psi$, получены выражения для A , применимые в случаях мгновенного облучения и облучения при постоянной мощности дозы. Они воспроизводят увеличение эффекта с уменьшением T , причём влияние T на линейную компоненту дозовой зависимости в обоих случаях одинаково, тогда как для облучения при постоянной мощности дозы квадратичная компонента с уменьшением T увеличивается быстрее, чем для мгновенного. Таким образом, наличие квадратичной компоненты в дозовой зависимости для лейкозов при почти полном её отсутствии для солидных раков может быть обусловлено меньшим значением T у стволовых кроветворных клеток. Предсказываемое моделью влияние мощности дозы на квадратичную компоненту не зависит от дозы, так что понижающий коэффициент надо применять только к квадратичной компоненте дозовой зависимости. Это следует также из оригинальной версии теории Келлерера – Росси.

Ключевые слова: интенсивность смертности, теория дуального действия излучения, первичные радиационные повреждения.

Введение

Известно, что дозовая и возрастная зависимости радиогенной интенсивности смерти (ИС) от лейкозов после однократного облучения отличаются от подобного рода зависимостей у солидных раков большей долей квадратичной компоненты дозовой зависимости (КВАК) и более быстрым спадом с возрастом. Для объяснения такого отличия в данной статье модифицирована теория дуального действия радиации Келлерера – Росси [1]. Принято, что восстановление первичного повреждения (ПП) в клетке (субповреждение в [1]) прекращается не в момент образования второго ПП на достаточно близком расстоянии от первого, как принято в [1], а по завершении некоторого критического периода клеточного цикла. При этом два близко расположенных ПП восстанавливаются медленнее, чем одиночные ПП. Показано, что с уменьшением длительности критического периода T при равной дозе происходит увеличение квадратичной компоненты дозовой зависимости.

Математические модели дуального действия радиации

Наиболее признанной математической моделью эффектов на клеточном уровне является теория дуального действия радиации Келлерера – Росси [1], основанная на микродозиметрических соображениях. Этой теме посвящены также работы [2–4]. Более ранние математические

модели (многоударные и многомишенные) ставили целью воспроизвести и «объяснить» дозовые зависимости клеточных эффектов. В рамках этих моделей невозможно было воспроизвести наблюдаемое возрастание ОБЭ с ростом ЛПЭ, т.к. они оперируют числом попаданий частиц ионизирующего излучения в клетку, которое в среднем пропорционально флюенсу и поэтому при равной дозе обратно пропорционально ЛПЭ.

Микродозиметрия [5] позволила учесть не только флуктуацию числа событий поглощения энергии ионизирующего излучения в чувствительной области (ЧО) клетки (попаданий), как в многоударных и в многомишенных моделях, но и многие другие причины флуктуации удельной энергии в ЧО. Сочетание микродозиметрических представлений с гипотезой нелинейной зависимости вероятности возникновения клеточного эффекта (того или иного) от величины удельной энергии позволило воспроизвести зависимость ОБЭ от ЛПЭ [1]. Это было основной задачей того периода, прежде всего, применительно к нейтронам, а также к излучениям космического пространства.

При моделировании вероятности различных радиационных эффектов на клеточном уровне в работах [2–4] рассматривали процесс, состоящий из двух стадий. На первой происходило образование ПП, число которых зависит от дозы и ЛПЭ, и быстрое взаимодействие ПП, рас-

положенных на близких расстояниях порядка размеров ДНК, с образованием закреплённых (невосстановимых) повреждений (ЗП). На второй протекали внутриклеточные процессы, приводящие к зависимости вероятности исследуемого эффекта от числа ЗП в чувствительной области клетки порядка размеров клеточного ядра.

Не касаясь математических аспектов указанных моделей, подчеркнём в контексте данной статьи, что в [1] с использованием понятия скорости восстановления одиночных ПП рассматривалась также зависимость вероятности образования ЗП от мощности дозы. Было получено уменьшение эффекта с увеличением длительности облучения, что при равных дозах эквивалентно уменьшению мощности дозы. Такой результат очевиден, если длительность облучения меньше длительности клеточного цикла.

Нас интересует другой эффект: зависимость радиогенной ИС от длительности клеточного цикла в двух случаях: при мгновенном облучении и при протяженном облучении, когда с изменением мощности изменяется и доза облучения клетки. Этот эффект в [1] не рассматривался.

Предлагаемая гипотеза

Для объяснения вышеуказанных особенностей лейкозов предположим другую последовательность событий, которая не противоречит названным теориям. Будем считать, что близко расположенные ПП в течение некоторого периода клеточного цикла длительностью T (критический период) могут восстанавливаться, причём медленнее (с меньшей вероятностью), чем одиночные, и, сохранившись к концу T , они, в общем случае, с вероятностью $A_2 > A_1$, фиксируются как закреплённое повреждение (ЗП), которое передаётся дочерней клетке в виде предракового дефекта и способно в последующем привести к её трансформации в раковую клетку и дать начало процессу развития опухоли (здесь A_1 – это вероятность образования ЗП из одиночного ПП). В этом случае взаимодействие или, точнее, взаимовлияние ПП происходит не до, а после периода возможного восстановления. Но чем дольше этот период (т.е. чем больше T), тем больше времени для восстановления и тем меньше роль дуального взаимодействия, так что квадратичная компонента дозовой зависимости уменьшается (и наоборот).

Модель образования ПП

Для количественного доказательства правдоподобности предлагаемой гипотезы сконструируем соответствующую ей математическую модель. При этом попытаемся воспроизвести не всю дозовую зависимость, т.е. в широком диапазоне значений дозы, а только линейно-квадратичный её участок. Для этого в случае гамма-излучения достаточно рассматривать не более двух событий передачи энергии веществу ЧО. Поскольку подразумевается дуальное взаимодействие ПП на расстояниях порядка поперечных размеров ДНК, то для моделирования дуальности достаточно рассматривать образование не более двух ПП в одном или двух событиях поглощения.

В общем случае вероятность образования одного ПП при дозе D равна:

$$p_{01}(D, z_F) = \left(1 - e^{-\frac{D}{z_F}}\right) \int_0^\infty f(D, z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \quad (1)$$

где z – удельная энергия в ЧО; z_F – частотное среднее удельной энергии; $f(D, z)$ – плотность распределения удельной энергии в ЧО при дозе D ; w – энергия, приходящаяся на одно ПП (не путать с энергией ионизации); m – масса вещества ЧО.

Предполагается, что участки ДНК, повреждение которых может привести к раку, достаточно редки и значение w достаточно велико, чтобы принять $zm/w \ll 1$. В связи с этим далее (2)-(4) и (6) являются приближёнными соотношениями. По этой же причине рассматривается ситуация образования в ЧО не более двух ПП.

Итак, вероятности образования одного и двух ПП в результате одного события поглощения при дозе D равны соответственно

$$p_{11}(D, z_F) = \frac{D}{z_F} e^{-\frac{D}{z_F}} \int_0^\infty f_1(z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \approx \frac{Dm}{z_F w} e^{-\frac{D}{z_F}} \quad (2)$$

$$p_{12}(D, z_F) = \frac{D}{z_F} e^{-\frac{D}{z_F}} \int_0^\infty f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w}\right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz \sim \frac{1}{2} \frac{Dm}{z_F w} \frac{z_F m}{w} \quad (3)$$

Здесь $f_1(z)$ – спектр удельной энергии в событии поглощения.

Вероятность образования одного ПП в результате двух событий поглощения при дозе D равна сумме произведения вероятности образования одного ПП в первом попадании и вероятности отсутствия ПП во втором и вероятности обратного сочетания событий:

$$p_{21}(D, z_F) = \frac{1}{2} \left(\frac{D}{z_F}\right)^2 e^{-\frac{D}{z_F}} \cdot 2 \int_0^\infty f_1(z) e^{-\frac{zm}{w}} dz \cdot \int_0^\infty f_1(z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \approx \frac{D}{z_F} \frac{Dm}{w} e^{-\frac{D}{z_F}} \quad (4)$$

Вероятность образования двух ПП в результате двух событий поглощения при дозе D выражается как:

$$p_{22}(D, z_F) = \frac{1}{2} \left(\frac{D}{z_F}\right)^2 e^{-\frac{D}{z_F}} \int_0^\infty f_2(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w}\right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz \quad (5)$$

где $f_2(z) = \int_0^z f_1(z-z_1) \cdot f_1(z_1) dz_1$ – однократная свёртка функции $f_1(z)$.

Очевидно, что свёртка создаёт неудобство, но можно обойтись и без неё, если учесть, что два ПП в результате двух событий поглощения образуются в двух случаях, когда либо по одному ПП образуется при каждом событии поглощения, либо два ПП образуются при одном событии поглощения и не образуются при другом. Соответственно, имеем

$$p_{22}(D, z_F) = \frac{1}{2} \left(\frac{D}{z_F}\right)^2 e^{-\frac{D}{z_F}} \times \left\{ \left[\int_0^\infty f_1(z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \right]^2 + 2 \int_0^\infty f_1(z) e^{-\frac{zm}{w}} dz \cdot \int_0^\infty f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w}\right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz \right\} \approx \quad (6)$$

$$\approx \frac{1}{2} \left(\frac{D}{z_F}\right)^2 e^{-\frac{D}{z_F}} \times \left\{ \left(\frac{z_F m}{w}\right)^2 + z_1^2 \left(\frac{m}{w}\right)^2 \right\} = \frac{1}{2} \frac{Dm}{z_F w} \frac{z_F m}{w} e^{-\frac{D}{z_F}} \times \{z_F + z_1\}.$$

где $z_e = z^2 / z_f$ – энергетическое среднее локальной энергии.

Судьба ПП и модель возникновения ЗП

Будем считать, что одиночное ПП, образовавшееся при мгновенном облучении (МГО) или при равномерном облучении с постоянной мощностью дозы Р (РВО), может восстанавливаться с вероятностью φ в единицу времени, а в присутствии на близком расстоянии второго ПП – с вероятностью ψ , которая меньше φ . Введём следующие вероятности того, что до окончания критического периода Т «доживут» одно или два ПП (рис.):

$q_{11}(T)$ – вероятность того, что до Т «доживёт» один ПП, образовавшийся в одиночном попадании;

$q_{21}(T)$ – вероятность того, что до Т «доживёт» один из двух ПП, одновременно образовавшихся при МГО или в одиночном попадании при РВО;

$q_{22}(T)$ – вероятность того, что до Т «доживут» оба ПП, одновременно образовавшиеся при МГО или в одиночном попадании при РВО;

$\tilde{q}_{21}(T)$ – вероятность разных вариантов того, что до Т «доживёт» один из двух ПП, образовавшихся в разных попаданиях при РВО;

$\tilde{q}_{22}(T)$ – вероятность того, что до Т «доживут» оба ПП, образовавшиеся в разных попаданиях при РВО.

Если считать, как сказано ранее, что вероятность образования ЗП из одного ПП равна A_1 , а из двойного ПП – A_2 , то окончательная вероятность передачи дефекта дочерней клетке равна в случае МГО

$$A_{\Sigma} = [A_1 p_{11} q_{11} + A_1 p_{12} q_{21} + A_2 p_{12} q_{22}] + [A_1 p_{21} q_{11} + A_1 p_{22} q_{21} + A_2 p_{22} q_{22}] \equiv DB_1(T) + D^2 B_2(T) \quad (8)$$

и в случае РВО

$$\tilde{A}_{\Sigma} = [A_1 p_{11} q_{11} + A_1 p_{12} q_{21} + A_2 p_{12} q_{22}] + [A_1 p_{21} q_{11} + A_1 p_{22} \tilde{q}_{21} + A_2 p_{22} \tilde{q}_{22}] \equiv D\tilde{B}_1(T) + D^2 \tilde{B}_2(T) \quad (9)$$

Если строго следовать теории дуального действия, т.е. принять $A_1=0$, то:

$$A_{\Sigma} = A_2 q_{22} (p_{12} + p_{22}), \text{ при этом } B_1(T) = A_2 q_{22} p_{12} \text{ и } B_2(T) = A_2 q_{22} p_{22}. \quad (10)$$

$$\tilde{A}_{\Sigma} = A_2 (p_{12} q_{22} + p_{22} \tilde{q}_{22}), \text{ при этом } \tilde{B}_1(T) = A_2 q_{22} p_{12} \text{ и}$$

$$\tilde{B}_2(T) = A_2 \tilde{q}_{22} p_{22}. \quad (11)$$

Как и следовало ожидать в рамках принятой модели, при образовании ЗП только за счёт дуальности линейные компоненты дозовой зависимости совпадают, хотя следует иметь в виду, что при РВО доза равна: $D = P \cdot T$.

Что касается квадратичных компонент, то их соотношение при РВО и МГО равно:

$$\tilde{B}_2(T) / B_2(T) = \tilde{q}_{22} / q_{22}$$

Но это соотношение имеет практическое значение только для радиобиологических экспериментов. В практике обеспечения радиационной безопасности вероятность двух попаданий в ЧО клетки пренебрежимо мала.

Возможное образование ЗП не только за счёт двойных, но и одиночных ПП, из-за громоздкости соответствующих выражений рассмотрено в Приложении, где показано, что выводы сохраняются теми же.

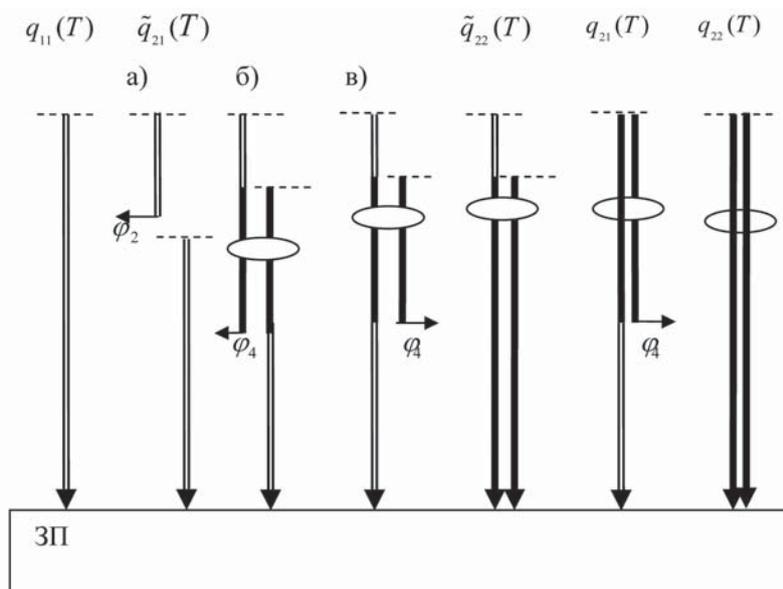


Рис. Схема вариантов судеб первичных повреждений

Оценка роли критического возраста клетки

Предварительно необходимо определить q_{ij} , для чего обозначим:

- t_1 – возраст клетки во время образования первого ПП;
- t_2 – возраст клетки во время образования второго ПП;
- t_3 – возраст клетки во время восстановления одного из ПП.

В случае МГО:

$$q_{22}(T) = \frac{1}{T} \int_0^T q_{22}(t_1, T) dt_1 = \frac{1}{T} \int_0^T e^{-2\psi(T-t_1)} dt_1 = \frac{1}{2\psi T} (1 - e^{-2\psi T}), \quad (12)$$

так что

$$B_1(T) = \frac{D}{z_F} e^{-\frac{D}{z_F}} \int_0^{\frac{z_E m}{w}} f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w} \right)^2 dz \approx A_2 \frac{D}{4\psi T} (1 - e^{-2\psi T}) \frac{z_E m}{w^2}. \quad (13)$$

Отсюда, как и ожидалось при построении модели, следует, что эффект слабее при большой длительности критического периода клетки T и, наоборот, сильнее – при малой. При этом подразумевается, что T тем меньше, чем короче клеточный цикл.

В случае РВО следует учесть, что, согласно модели, ПП, образующиеся после завершения критического периода, не влияют на судьбу клетки. В этом случае $D=P_T$

и $B_1(T) \approx A_2 \frac{1 - e^{-2\psi T}}{4\psi} P \frac{z_E m}{w^2}$, т.е. вероятность передачи

«предракового» дефекта дочерней клетке только за счёт дуальных взаимодействий пропорциональна мощности дозы. Поэтому при сравнении вероятности заболевания или смерти от рака при МГО и РВО существенно, какое принимать значение дозы РВО. Если иметь в виду дозу за всю жизнь индивида t_{max} , т.е. $D=P t_{max}$, то меньшим значениям T должно соответствовать более частое образование дочерних клеток с «предраковым» дефектом, обратно пропорциональное T , так что общее количество таких клеток при равных дозах РВО и МГО будет одинаково. Для линейных эффектов этого следовало ожидать априори.

До получения выражений $\tilde{q}_{22}(T)$ заметим, что среднее значение вероятности «дожития» до окончания критического периода одного или двух ПП, образовавшихся при одном попадании в течение жизни клетки в условиях РВО, и аналогичная вероятность после МГО популяции клеток (равновесной), усреднённая по их возрастам, выражаются одним и тем же интегралом по t_1 :

$$\begin{aligned} \tilde{q}_{22}(T) &= \frac{2}{T^2} \int_0^T \int_0^{t_1} q_{22}(t_1, t_2, T) dt_1 dt_2 = \frac{2}{T^2} e^{-2\psi T} \int_0^T e^{-(\varphi-2\psi)t_1} \int_0^{t_1} e^{\varphi t_2} dt_2 dt_1 = \\ &= \frac{2e^{-2\psi T}}{\varphi T^2} \int_0^T (e^{\varphi t_1} - 1) e^{-(\varphi-2\psi)t_1} dt_1 = \frac{2e^{-2\psi T}}{\varphi T^2} \left(\frac{e^{2\psi T} - 1}{2\psi} - \frac{1 - e^{-(\varphi-2\psi)T}}{\varphi - 2\psi} \right) = \\ &= \frac{1}{\varphi\psi(\varphi - 2\psi)T^2} \left[\varphi(1 - e^{-2\psi T}) - 2\psi(1 - e^{-\varphi T}) \right]. \end{aligned} \quad (14)$$

В результате получается:

$$\frac{\tilde{B}_2(T)}{B_2(T)} = \frac{\tilde{q}_{22}}{q_{22}} = \frac{2}{(\varphi - 2\psi)T} \left[1 - \frac{(1 - e^{-\varphi T})2\psi}{(1 - e^{-2\psi T})\varphi} \right]. \quad (15)$$

Таким образом, для соотношения квадратичных компонент при равных дозах РВО и МГО мощность дозы не имеет значения. Всё определяется соотношением скоростей восстановления одиночных и двойных ПП. Если считать, что скорость восстановления у одиночных ПП – φ много больше, чем у двойных, т.е. $\varphi \ll \psi$, а это также может служить причиной исключительной роли двойных ПП в образовании ЗП, то отношение квадратичной компоненты при РВО к квадратичной компоненте при МГО стремится к

$$\tilde{B}_2(T) / B_2(T) \approx 2 / \varphi T \quad (16)$$

Обсуждение результатов

Итак, предположение о зависимости квадратичной компоненты дозовой зависимости от длительности критического периода клетки (T) представлено в виде математической модели. Если принять $\psi \rightarrow 0$, то получится модель Келлерера – Росси (как частный случай рассмотренной модели).

Существенным элементом предложенной здесь модели является само понятие критического периода клетки, по завершении которого прекращаются процессы восстановления и закрепления ПП, а возникающие после этого периода ПП не имеют значения для судьбы клетки (т.е. действие ионизирующего излучения на клетку как бы прекращается). В действительности при РВО излучение продолжает действовать, но уже на дочерние клетки. Однако, если и допустить взаимодействие ПП, образовавшегося в дочерней клетке, с дефектом, переданным ей родительской облучённой клеткой, то вероятность образования ПП в клетке с дефектом при профессиональных дозах облучения пренебрежимо мала.

В общем случае облучению подвергаются клетки на всех стадиях дифференцировки, и значение T на этих стадиях различно. Если считать, что на всех стадиях образуются «предраковые» ПП, то реализуется некоторая усреднённая зависимость квадратичной компоненты от T .

В модели предполагается, что значение T постоянно. Однако известно, что после облучения, например, стволовых кроветворных клеток в дозе около 1 Зв значительная часть из них погибает, а скорость деления выживших увеличивается, чтобы восполнить гибель. Поэтому при дозах МГО, которому подверглись члены LSS-когорты, в системе кроветворения могли происходить процессы регулирования, которые отсутствуют в условиях контролируемого облучения. Иначе говоря, модель радиогенной ИС от лейкозов, построенная для LSS-когорты, может не работать в обычных для практики радиационной безопасности условиях. Результатом этих процессов может быть не только изменение T , но и скорости восстановления ПП – ψ (см. (12)). Это может быть, в принципе, причиной наличия КЭДМД (DDREF) в линейной компоненте дозовой зависимости (без явного нарушения линейности), чего в строгом соответствии с теорией дуального действия не должно быть.

В быстро обновляющихся тканях следует ожидать при делении и более быструю выбраковку клеток с дефектами. Этим, может быть, объясняется и более быстрый спад относительной радиогенной ИС с возрастом.

В изложенной выше модели образования и преобразования ПП остался открытым вопрос о том, к какой стадии дифференцировки клеток относится модель. Сама модель

не связана с какими-либо предположениями на этот счёт. Но тот факт, что рак может возникнуть через десятки лет после облучения, а это дольше цикла обновления клеток почти всех тканей, говорит в пользу стволовых клеток. При этом повреждение ДНК может быть не большим (как предполагают, «кластерным»), а тонким, нарушающим лишь умение клетки правильно дифференцироваться на основании информации, поступающей от ткани. При воспроизводстве стволовой клетки эта функция не требуется, и поэтому, возможно, дефект сохраняется или такая клетка выбраковывается.

Литература

1. Kellerer, A.M. The theory of dual radiation action / A.M. Kellerer, H.H. Rossi // Curr. Topics Radiat. Res. Quart. – 1972. – V. 8. – P. 85–158.

2. Gunther, K. Microdosimetric Approach to Cell Survival in Dependence on Radiation Quality / K. Gunther, W. Schulz, W. Lester // Studia Biophysica. – 1977. – V. 61. – P. 163.
 3. Губин, А.Т. Сравнительный анализ математических моделей влияния качества излучения на биологическую эффективность / А.Т. Губин [и др.] // Вопросы биологического действия и дозиметрия тяжёлых заряженных частиц высокой энергии. – Пушино, 1984. – С. 161–175.
 4. Губин, А.Т. Обобщённая кинетическая модель радиационного поражения клетки / А.Т. Губин, Ю.Л. Минаев, В.А. Сакович // Биофизические основы действия космической радиации и излучения ускорителей. – Л.: Наука, 1989. – 255 с.
 5. Иванов, В.И. Справочное руководство по микродозиметрии / В.И. Иванов, В.Н. Лысов, А.Т. Губин ; под общ. ред. В.И. Иванова. – М.: Энергоатомиздат, 1986. – 184 с.

Приложение

Для рассмотрения МГО с допущением образования ЗП из одиночного ПП вернёмся к (8), преобразовав его следующим образом:

$$\begin{aligned}
 A_z &= A_1 q_{11} \left\{ p_{11} \left[1 + \frac{p_{12} A_1 q_{21} + A_2 q_{22}}{p_{11} A_1 q_{11}} \right] + p_{21} \left[1 + \frac{p_{22} A_1 q_{21} + A_2 q_{22}}{p_{21} A_1 q_{11}} \right] \right\} \equiv \\
 &\equiv A_1 q_{11} \left\{ p_{11} \left[1 + \frac{p_{12}}{p_{11}} Q(T) \right] + p_{21} \left[1 + \frac{p_{22}}{p_{21}} Q(T) \right] \right\} = \\
 &= A_1 q_{11} [p_{11} + p_{12} Q(T)] \left\{ 1 + p_{21} \left[1 + \frac{p_{22}}{p_{21}} Q(T) \right] / p_{11} \left[1 + \frac{p_{12}}{p_{11}} Q(T) \right] \right\},
 \end{aligned}
 \tag{П1}$$

где $Q(T) = (A_1 q_{21} + A_2 q_{22}) / A_1 q_{11}$ (П2)

Получить выражение с подобными свойствами для случая РВО затруднительно, но анализ влияния T на квадратичную компоненту достаточно провести для случая МГО, т.к. именно он соответствует LSS-когорте, результаты наблюдения за лейкозами у которой послужили поводом для данной работы.

Как видно, доля квадратичной компоненты зависит от поведения Q(T) при изменении T и от соотношения $\frac{p_{22} / p_{21}}{p_{12} / p_{11}}$, которое определяет роль Q(T) в изменении этой доли.

Квадратичная компонента монотонно зависит от Q(T), если $(p_{22}/p_{21}) \geq (p_{12}/p_{11})$. Последнее почти очевидно, поскольку в каждом из двух попаданий реализуется (p_{12}/p_{11}) , но кроме того, каждое одиночное ПП в разных попаданиях также образует пару ПП.

То же самое можно доказать строго:

$$\begin{aligned}
 \frac{p_{22} / p_{21}}{p_{12} / p_{11}} &= \frac{\left\{ \int_0^\infty f_1(z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \right\} z^2 + 2 \int_0^\infty f_1(z) e^{-\frac{zm}{w}} dz \cdot \int_0^\infty f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w} \right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz}{2 \int_0^\infty f_1(z) e^{-\frac{zm}{w}} dz \cdot \int_0^\infty f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w} \right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz} = \\
 &= 1 + \left\{ \frac{\left[\int_0^\infty f_1(z) \frac{zm}{w} e^{-\frac{zm}{w}} dz \right]^2}{2 \int_0^\infty f_1(z) e^{-\frac{zm}{w}} dz \cdot \int_0^\infty f_1(z) \frac{1}{2} \left(\frac{zm}{w} \right)^2 e^{-\frac{zm}{w}} dz} \right\} > 1.
 \end{aligned}
 \tag{П3}$$

Для того чтобы далее анализировать поведение Q(T) в зависимости от T, надо определить соответствующие q_{ij} .

$$q_{11}(T) = \frac{1}{T} \int_0^T q_1(t_1, T) dt_1 = \frac{1}{T} \int_0^T e^{-\varphi(T-t_1)} dt_1 = \frac{1}{\varphi T} (1 - e^{-2\psi T}). \quad (\text{П4})$$

$$q_{21}(T) = \frac{1}{\varphi T} (1 - e^{-\varphi T}) - e^{-\varphi T} - \frac{24(\varphi - \psi)(1 - e^{-\varphi T})}{\varphi^2 (\varphi - 2\psi)^2 T^3} + \frac{6(1 - e^{-2\psi T})}{\psi (\varphi - 2\psi)^2 T^3} + \frac{12e^{-\varphi T}}{\varphi^2 (\varphi - 2\psi) T^3} \left(1 + \frac{12}{\varphi \psi T^2} \right) - e^{-2\psi T} \frac{6}{\psi (\varphi - 2\psi)^2 T^3} - e^{-\varphi T} \left[1 + \frac{1}{\varphi T} + 12 \frac{2\psi^2 - \varphi 2\psi + \varphi \psi (\varphi - 2\psi) T}{\varphi^2 \psi (\varphi - 2\psi)^2 T^3} \right] \quad (\text{П5})$$

В результате получается:

$$\frac{A_1 q_{21} + A_2 q_{22}}{A_1 q_{11}} = \left\{ \frac{[\varphi(1 - e^{-2\psi T}) - 2\psi(1 - e^{-\varphi T})]}{\psi(\varphi - 2\psi)T} + \frac{A_2 \varphi(1 - e^{-2\psi T})}{A_1 2\psi} \right\} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-2\psi T})} = \frac{1}{\psi T} - \frac{2e^{-\varphi T}}{(\varphi - 2\psi)T} - \frac{\varphi e^{-2\psi T}}{\psi(\varphi - 2\psi)T} + \frac{A_2 \varphi}{A_1 2\psi} (1 - e^{-2\psi T}). \quad (\text{П6})$$

Видно, что и при допущении образования ЗП из одиночного ПП с ростом T соотношение $Q(T) = (A_1 q_{21} + A_2 q_{22}) / A_1 q_{11}$ также уменьшается, соответственно уменьшая долю КВАК.

Таким образом, в рамках предложенной модели показано, что при МГО, независимо от значений параметров модели A_1, A_2, φ и ψ (а по сути, от точного моделирования законов восстановления ПП во времени) уменьшение критического возраста приводит к увеличению КВАК.

Поступила: 03.12.2014 г.

✉ **Губин Анатолий Тимофеевич** (Gubin Anatolij Timofeevich) – кандидат физико-математических наук, заместитель директора по науке, заведующий лабораторией Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России. Адрес: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40. Телефон: 8(499)193-74-12. E-mail: atgubin@rambler.ru

Сакович Вадим Алексеевич (Sakovich Vadim Alekseevich) – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России. Адрес: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40. Телефон: 8(499)193-74-12. E-mail: sakvapin1@rambler.ru

A.T. Gubin, V.A. Sakovich

The one kinetic model damage of cell by small doses of radiation

FSE Scientific and technical center radiation-chemical safety and hygiene of FMBA of Russia, Moscow, Russia

To explain the known differences in the dose and age dependences of radiogenic mortality from leukemia and solid tumors after single exposure, a model was developed, which is a modification of the Kellerer-Rossi theory of dual radiation action. The model assumes formation in a cell of both single and double primary damages due to radiation and other carcinogens, while the recovery rate of single damages (φ) significantly exceeds that for double ones (ψ). Upon achieving a certain stage of the cell cycle (the critical age of cell – T), double damages become permanent and with probability of A can be inherited to daughter cells as “pre-malignant” defects. In contrast, in the Kellerer-Rossi theory, permanent damage is formed immediately after formation of the second damage at the next energy absorption event in the cell, i.e. $\psi=0$.

On the assumption that the pre-malignant defects only occur based on the double primary damages, i.e. $\varphi \gg \psi$, the expressions for A were derived for the prompt radiation exposure and radiation exposure at a constant dose rate. They reproduce the effect increasing with decreasing of T , whereas the influence of T on the linear term of the dose expression in both cases is the same, but with decreasing of T the quadratic term increases faster for exposure at a constant dose rate than that for the prompt one. Thus, presence of the quadratic term in the dose expression for leukemia and its virtual complete absence for solid tumors may be due to lower T -value for hemopoietic stem cells. Predicted by the model dose rate influence on the quadratic term does not depend on the dose, so the reduction factor should be only applied to the quadratic term of the dose expression. This follows as well from the original version of the Kellerer-Rossi theory.

Keywords: mortality rate, dual radiation action theory, primary radiation damages.

References

1. Kellerer, A.M. The theory of dual radiation action / A.M. Kellerer, H.H. Rossi // Curr. Topics Radiat. Res. Quart. – 1972. – V. 8. – P. 85–158.
2. Gunther, K. Microdosimetric Approach to Cell Survival in Dependence on Radiation Quality / K. Gunther, W. Schulz, W. Lester // Studia Biophysica. – 1977. – V. 61. – P. 163.
3. Gubin, A.T. Sravnitelnyj analiz matematicheskix modelej vliyaniya kachestva izlucheniya na biologicheskuyu effektivnost / A.T. Gubin [et al.] // Voprosy biologicheskogo dejstviya i dozimetriya tyazhyolyx zaryazhennyx chastic vysokoj energii. – Pushhino, 1984. – S. 161–175.
4. Gubin, A.T. Obobshhonnaya kineticheskaya model radiacionnogo porazheniya kletki / A.T. Gubin, Yu.L. Minaev, V.A. Sakovich // Biofizicheskie osnovy dejstviya kosmicheskoy radiacii i izlucheniya uskoritelej. – L.: Nauka, 1989. – 255 s.
5. Ivanov, V.I. Spravochnoe rukovodstvo po mikrodozimetrii / V.I. Ivanov, V.N. Lyscov, A.T. Gubin ; pod obshh. red. V.I. Ivanova. – M.: Energoatomizdat, 1986. – 184 s.