

СООБЩЕНИЯ
ОБЪЕДИНЕННОГО
ИНСТИТУТА
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

P19-96-323

М.М.Комочков

ФОРМУЛЫ ЗАВИСИМОСТИ
ДОЗА — СТОХАСТИЧЕСКИЙ
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
(ПЕРВОЕ ПРИБЛИЖЕНИЕ)

1996

Формулы зависимости доза — стохастический радиобиологический эффект (первое приближение)

Представлена аналитическая модель зависимости доза — стохастический эффект для биологических систем, способных к самозащите при действии на них опасных факторов. Формулы зависимости являются решениями соответствующих дифференциальных уравнений предполагаемого процесса защиты организма иммунной системой. Решения опираются на три параметра. Модель проверена на результатах эпидемиологических наблюдений за людьми, облученными ионизирующей радиацией со смертельным исходом в результате раковых заболеваний.

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 1996

Formulas of Dose — Stochastic Radiobiological Effect Relationship (the First Approach)

The analytical model of dose — stochastic effect relationship for biological systems capable of self-defense by the action on them of dangerous factors is presented. The formulas of the relationship are the solutions of the corresponding differential equations assuming an organism protective process by the immune system. The solutions are based on three parameters. The model is verified on the results of epidemiological control for men exposed by ionizing radiation with mortal result in consequence of cancer.

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

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 1996

1. ВВЕДЕНИЕ

В работе [1] в результате краткого анализа состояния проблемы определения возможных последствий облучения людей малыми дозами ионизирующих излучений была показана необходимость объяснения широкого спектра значений коэффициентов радиационного риска, представляемых различными авторами. Такое объяснение вряд ли возможно без теории, адекватной происходящим радиобиологическим процессам, в основе которых лежат стохастические явления. Тогда метод случайных испытаний является наиболее подходящим для описания наблюдаемых результатов. Однако его применение предусматривает наличие количественной информации об элементарных радиобиологических явлениях в канцерогенезе, являющегося основной составляющей стохастических последствий облучения.

Канонизированные международными комиссиями формулы описания доза — эффект [2—4] являются подходящим (визуально) к фактам средством, достоинством которых являются простота и общепринятость. Однако с их помощью вряд ли можно рассчитывать на определенный критический анализ наблюдаемых эффектов и их правильное понимание; проблематичным является выбор формулы описания доза — эффект (линейная, линейно-квадратичная или квадратичная) с целью определения коэффициентов радиационного риска при малых дозах.

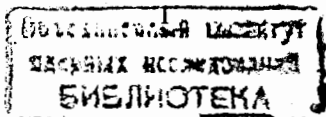
В настоящей работе предлагается новый алгоритм и формула зависимости доза — стохастический радиобиологический эффект (в частности, рак), которые опираются на следующие общие представления об описываемом процессе:

— его природа стохастическая, т.е. для описания явлений применимы законы теории вероятности;

— облучение ионизирующим излучением популяции уменьшает или увеличивает частоту или вероятность эффекта (образования рака), не создавая новый вид его — радиационно-индуцированный рак;

— защитные способности организма складываются из основных (номинальное состояние) и резервных.

Определенности ради наделим такими способностями только иммунную систему, номинальное состояние свяжем с внутренними факторами организма (пол, возраст в момент облучения, генетический статус, этническая принадлежность и др.), а резервные способности свяжем с внешними факторами (курение, стрессовые ситуации и др.).



2. ВЫВОД ФОРМУЛ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА — ЭФФЕКТ

В основу описания зависимости доза — эффект положим функцию выживаемости f , которая для стохастических эффектов будет обозначать обусловленную действием излучения вероятность избежать поражения (смерти от рака) при облучении дозой H . Вероятность смерти от спонтанного рака (рак без облучения, фон) обозначим W_c ; тогда вероятность избежать смерти от спонтанного рака $(1 - W_c)$ с учетом облучения будет $(1 - W_c)f$, а вероятность смерти от рака

$$W = 1 - (1 - W_c)f. \quad (1)$$

Превышение вероятности смерти от рака над фоном или вероятность летального эффекта от рака только в результате облучения (абсолютное превышение радиационного риска) получим как разность W и W_c :

$$\Delta W = W - W_c = (1 - W_c)(1 - f). \quad (2)$$

Относительный риск RR определим как отношение:

$$RR = \frac{W}{W_c} = \frac{1 - (1 - W_c)f}{W_c}. \quad (3)$$

Формулы (1)—(3) понадобятся при сравнении результатов расчета с результатами эпидемиологических наблюдений. Для доз около 1 Гр и более следует учитывать снижение числа клеток вследствие их гибели [4]. Функцию выживаемости найдем путем решения дифференциальных уравнений, которые в соответствии с изложенными в разделе 1 представлениями в общих чертах могут описывать баланс чисел пораженных и избежавших поражения особей при дозе H в процессе канцерогенеза:

$$df_n = -\mu_n f_n dH, \quad (4)$$

$$df_p = (\mu_n \nu f_n - \mu_p f_p) dH. \quad (5)$$

Здесь f_n — число особей (в долях от единицы), избежавших поражения с номинальной радиочувствительностью μ_n ; f_p — дополнительное число особей, избежавших поражения благодаря действию резерва иммунной системы с коэффициентом дееспособности резерва иммунной системы ν , μ — наблюдаемая радиочувствительность, которая есть μ_n при $\nu = 0$ (резерва в иммунной системе нет). Решениями (4) и (5) являются соответственно формулы (6) и (7):

$$f_n = \exp(-\mu_n H), \quad (6)$$

$$f_p = \frac{\nu \mu_n}{\mu_n - \mu} \left[\exp(-\mu H) - \exp(-\mu_n H) \right]. \quad (7)$$

Суммарное число особей (в долях от единицы), избежавших поражения, или функция выживания f , является суммой f_n и f_p :

$$f = \exp(-\mu_n H) + \frac{\nu \mu_n}{\mu_n - \mu} \left[\exp(-\mu H) - \exp(-\mu_n H) \right]. \quad (8)$$

Решая уравнения (4), (5), полагали, что параметры μ_n , μ и ν не зависят от H ; значения параметров должны удовлетворять условию

$$f \leq \frac{1}{1 - W_c}, \quad (9)$$

которое вытекает из того, что вероятность W не может быть отрицательной. Таким образом, (8) и условие (9) допускают существование гормезиса (см., например, [5—7]), т.к. f может быть больше единицы, а $W < W_c$ при $\nu > 1$. Коэффициент дееспособности резерва иммунной системы ν может принимать и отрицательные значения, что будет свидетельствовать о ее угнетенном состоянии, когда наблюдаемая сопротивляемость — резистенция ($1/\mu$) — становится меньше номинальной ($1/\mu_n$). При малых дозах, когда $\mu_n H \ll 1$ и можно ограничиться первыми двумя членами разложения в ряд экспонент, получим

$$f = 1 + \mu_n (\nu - 1) H \text{ при } \mu_n H \ll 1. \quad (10)$$

Подставляя это значение f в формулу (2), получим

$$\Delta W = (1 - W_c)(1 - \nu)\mu_n H, \quad (11)$$

а для производной

$$\Delta W' = (1 - W_c)(1 - \nu)\mu_n. \quad (12)$$

Формула (11) показывает, что при малых дозах абсолютное превышение риска прямо пропорционально дозе, как это постулируется Международной комиссией по радиологической защите (МКЗР) [3,8]. В этом случае для производной $\Delta W'$ МКЗР рекомендует наименование коэффициент вероятности стохастических эффектов. Из (12) видно, что его значение может изменяться в широких пределах, что и отмечено в работе [1]. Отрицательные значения ΔW и $\Delta W'$ ($\nu > 1$) будут соответствовать гормезису.

3. ПРОВЕРКА МЕТОДА

Проверка метода прогноза возможных последствий облучения людей малыми дозами ионизирующих излучений в настоящее время возможна лишь в способности метода описывать различные по виду зависимости доза — эффект с помощью предложенных в разделе 2 формул, параметры которых находятся из

условия согласия рассчитанных и наблюдаемых величин. В качестве наблюдаемых величин мы ограничимся здесь RR и W из работ [5,7,9], как наиболее показательных, на наш взгляд.

3.1. Наблюдаемая смертность среди жителей Хиросимы и Нагасаки

Шимизу (цитируется в работе [5]) выделил из когорты жителей Хиросимы и Нагасаки тех, кому было менее 40 лет в момент бомбардировки, и представил зависимость относительного риска смерти RR от полученной дозы для случая твердых раков (рис.1) и лейкемии (рис.2). Указанные ошибки составляют 95% доверительного интервала. Пунктирными линиями отмечены результаты аппроксимации данных наблюдений Шимизу ($H < 0,5$ Зв): на рис.1 — линейная зависимость, а на рис.2 — линейно-квадратичная. Сплошными линиями указаны результаты расчета с помощью формулы (3), параметры которой определены из условия согласия результатов расчета и наблюдений при дозе 33 сЗв (рис.1), а для рис.2 — по положению экстремума при дозе 12 сЗв; в этом случае принимали во внимание результаты наблюдений при дозе более 40 сЗв. Значения W_c , необходимые при расчете с помощью (3), определены на основании данных наблюдений [5] равными 0.072 для твердых раков и 0.0018 — для лейкемии (число смертей на одного из группы наблюдения с возрастом менее 40 лет во время бомбардировки и дозой менее 1 сЗв); для твердых раков приведенное значение относится к периоду наблюдения с 1965 по 1985 г., а для лейкемии значение близко к пожизненному.

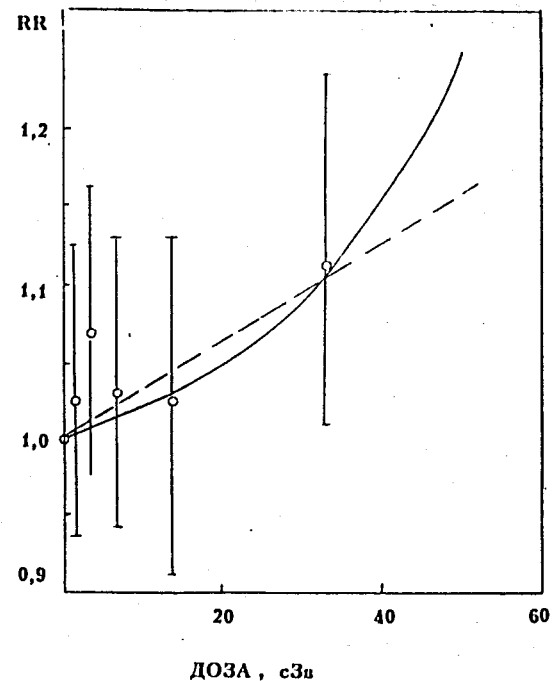


Рис.1. Относительный риск RR жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку (твердый рак): \circ — результаты эпидемиологических наблюдений, --- — линейная аппроксимация, — — расчет.

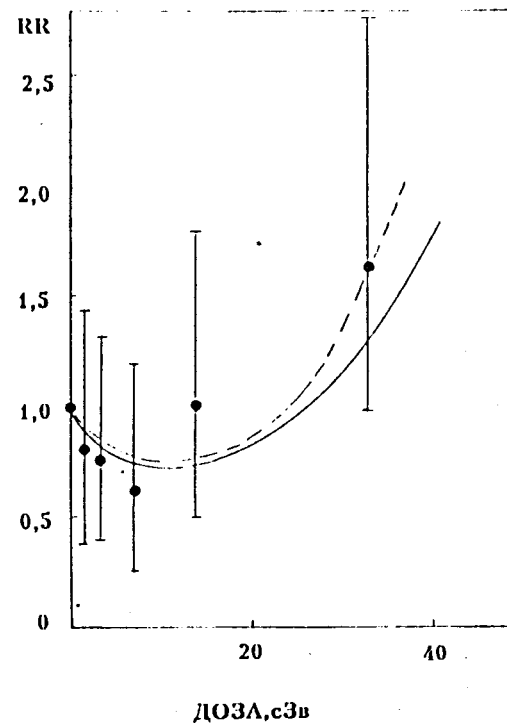


Рис.2. Относительный риск RR жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку (лейкемия): \bullet — результаты эпидемиологических наблюдений, --- — аппроксимация, — — расчет

За основу данных наблюдения примем среднюю плотность вероятности смерти от рака легкого \bar{W} в зависимости от эффективной дозы H_E , обусловленной вдыханием радона в шахтах и домах [7]; эти зависимости для мужчин представлены на рис.3. Результаты расчета получены при следующих условиях:

— $\bar{W} = W/70, \text{ лет}^{-1}$, где 70 — продолжительность жизни в годах, а W вычисляется согласно (1) при $W_c = 0,056$ [3,8,10] — вероятность смерти от спонтанного рака легких за время жизни мужчин;

— нижняя кривая описывает результаты наблюдения за белыми американцами и рассчитана с параметрами $\mu_n = 0,667 \text{ Зв}^{-1}$, $\mu = 0,333 \text{ Зв}^{-1}$ и $\nu = 1,227$;

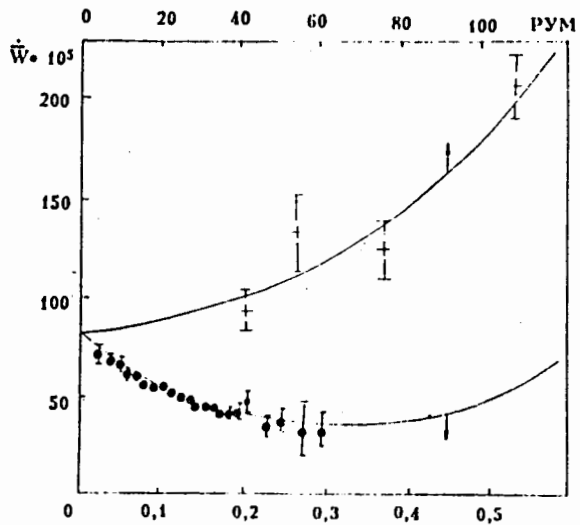


Рис. 3в

Рис.3. Средняя плотность вероятности смерти от рака легкого \bar{W} в зависимости от эффективной дозы H_E , обусловленной вдыханием радона: \bullet — в домах; \blacksquare — в шахтах (в зависимости от РУМ, 1 РУМ = 5 мЗв); — — расчет.

— верхняя кривая рассчитана с параметрами $\mu_n = 0,741 \text{ Зв}^{-1}$, $\mu = 0,667 \text{ Зв}^{-1}$ и $\nu = 0,9$.

Причину различия двух зависимостей одного и того же эффекта в одном и том же диапазоне доз автор [7] видит в различной мощности дозы в домах и рудниках: в рудниках

мощность дозы выше, а потому и смертность выше, а гормезис отсутствует. Такое объяснение [7] не находит подтверждения в результатах работы [9], часть которых представлена на рис.4. Здесь с ростом мощности дозы, которая выражается в числе рабочих уровней

WL , относительный риск RR_L не растет, а падает. Величина RR_L связана с RR из формулы (3) следующим образом $RR_L = RR / RR(WL = 2,2)$.

При расчете W_c полагали равным 0,056, а нормировку с данными на-

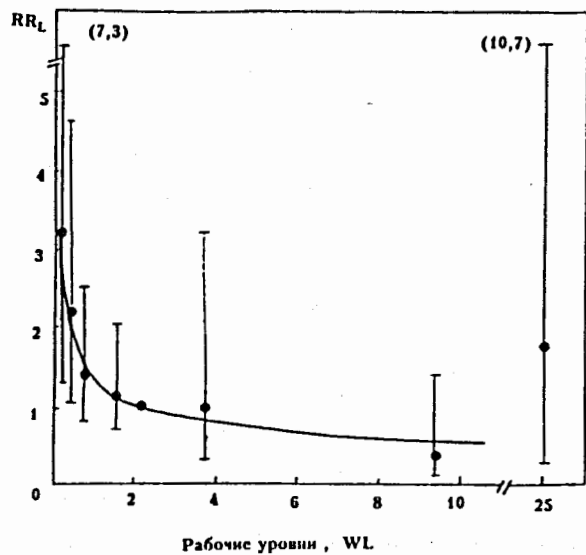


Рис.4. Относительный риск смерти шахтеров от рака легкого RR_L в зависимости от мощности дозы (числа рабочих уровней), обусловленной радонам: \bullet — результаты эпидемиологических наблюдений, — — расчет

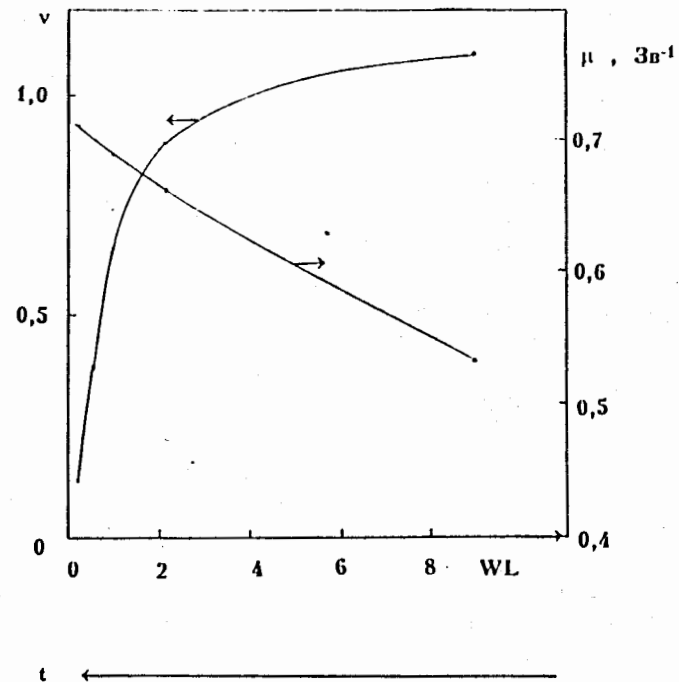


Рис.5. Зависимость параметров ν и μ от WL или $t \sim 1/WL$

блюдения выполняли при $WL = 0,2$; $WL = 2,2$ и $WL = 9$. Согласие результатов расчета с данными наблюдения находили, варьируя значениями μ и ν при $\mu_n = 0,74 \text{ Зв}^{-1}$ и $H = 0,37 \text{ Зв}$, что соответствует приблизительно среднему значению эффективной дозы в интервале значений WLM , равных 50—99. Найденные таким образом значения μ и ν представлены на рис.5 в зависимости от числа рабочих уровней WL . Результаты рис.5, не претендуя на наилучшие значения, показывают рост коэффициента дееспособности резерва иммунной системы ν и падение радиочувствительности μ с ростом числа WL , а следовательно, сокращения времени пребывания в шахтах t .

4. РАЗМЫШЛЕНИЯ НАД РЕЗУЛЬТАТАМИ

Представленные в разделе 3 результаты эпидемиологических наблюдений и расчетов показывают возможность описания весьма различных данных с позиций единого алгоритма, в основе которого лежит представление о

реализации возможностей иммунной системы организма в зависимости от внутренних и внешних факторов, которые определяют значения номинальной радиочувствительности μ_n и коэффициента дееспособности резерва иммунной системы ν , а последний, в свою очередь, определяет наблюдаемую радиочувствительность μ .

Определенные из условия согласия рассчитанных и наблюдаемых данных W , ΔW и RR параметры μ_n , μ и ν будут являться эффективными значениями, полученными по наблюдаемому эффекту. В силу того, что наблюдаемых эффектов (например, лейкемии) может быть множество, то и значений параметров также будет множество. Приведение наблюдаемых эффектов к каким-то стандартным условиям (например, к пожизненной вероятности конкретного эффекта и стандартным внутренним и внешним факторам) даст возможность получить «стандартные» значения параметров μ_n , μ и ν . При этом важно эти значения связать с какими-либо контролируруемыми параметрами, определяющими состояние и степень дееспособности иммунной системы, например, с числом лимфоцитов и их составляющих в крови. Но это уже тема другой работы. Формулы (11), (12) могут указывать на то, что все живое с «девственной» иммунной системой ($\nu > 1$) способно обнаруживать гормезис. Однако «девственность» иммунной системы при этом может быть нарушена, а резерв дееспособности снижен. С гормезисом тесно связан так называемый порог стохастических эффектов; с точки зрения предложенной модели порог может быть определен как значение дозы, при которой величина ΔW , выходя из области гормезиса (области отрицательных значений ΔW), меняет свой знак на положительный, проходя через значение ноль в точке «порогового» значения H . Таким образом теряется первоначальный смысл, который иногда закладывался в определение порога — значение дозы, ниже которой эффект отсутствует.

Предложенный алгоритм позволяет объяснить казалось бы парадоксальные результаты [7] рис.3, не прибегая к несостоятельному (см., рис.4) предположению о роли мощности дозы в объяснении этих результатов [7]. Работа в шахтах отнесена к категории опасных работ и это не может не сказываться на состоянии иммунной системы; значения μ и ν , приведенные в разделе 3, показывают понижение значения коэффициента резерва дееспособности иммунной системы в шахтах по сравнению с домами, а радиочувствительность шахтеров в этой связи выше, чем у жителей в домах.

О коэффициентах вероятности. Наиболее важным итогом эпидемиологических наблюдений за облученными людьми является определение коэффициентов вероятности стохастических эффектов W' или $\Delta W'$, которое не обходится без экстраполяции результатов наблюдения в сторону малых доз. Такая экстраполяция с помощью приведенных в разделе 2 формул и значений параметров, определенных на основе данных рис.1—4, дает следующее.

4.1. Результаты, основанные на данных наблюдения о смертности от рака среди переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, кому было менее 40 лет при бомбардировке.

4.1.1. Твердые раки (без лейкемии).

4.1.1.1. Без поправки на пожизненный риск:

— согласно (12) $\Delta W' = 1,4 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$;

— согласно линейной модели при $H < 0,5 \text{ Зв}$ (Шимизу, 1992 г, представлено в работе [5]) $\Delta W' = 2,1 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

4.1.1.2. С поправкой на пожизненный риск, выполненный на основе данных Шимизу [5] и работы [10]:

— согласно (12) $\Delta W' = 3,4 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$;

— согласно линейной модели при $H < 0,5 \text{ Зв}$ [5] $\Delta W' = 4,96 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

4.1.2. Все раки (в том числе и лейкемия [8,10]) и с поправкой на пожизненный риск:

— согласно (12) $\Delta W' = 3,9 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$,

— согласно линейной модели при $H < 0,5 \text{ Зв}$ [5] $\Delta W' = 5,46 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$,

— согласно рекомендациям МКЗР [8] $\Delta W' = 5 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

4.2. Результаты, основанные на данных о смертности от рака легкого горнорудных рабочих без поправки на пожизненный риск [7]:

— согласно (12) $\Delta W' = 7 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$;

— согласно линейной модели по данным работы [7] $\Delta W' = 14 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

Как видно из представленных значений $\Delta W'$, линейная модель дает результаты на 40—100% выше, чем предлагаемая в настоящей работе.

О коллективной дозе. Последствия облучения группы или популяции людей принято определять с помощью коллективной дозы S [8,11]. Такое определение обосновано лишь в том случае, если коэффициент риска $\Delta W'$ не изменяется в рассматриваемом диапазоне доз. При малых дозах таким условием является $\mu_n H \ll 1$. Предлагаемая в настоящей работе модель позволяет количественно определить погрешность применения коллективной дозы в зависимости от значений индивидуальной дозы H с помощью данных рис.6.

На этом рисунке представлены отношения производной зависимостей доза — эффект ($\Delta W'(H_E)$ или $W'(H_E)$) к их значениям при $H_E = 0$ для различных значений эффективной дозы в случаях жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку, и горнорудных рабочих. Эффектом для японцев является смерть от рака (кроме лейкемии), а для горнорудных рабочих — смерть от рака легкого. Данные рис.6 показывают, что использование коллективной дозы для определения ожидаемого эффекта сопряжено с погрешностью, которая может достигать до 180% в диапазоне доз 0—0,5 Зв.

О коэффициенте $DDREF$ (коэффициент, учитывающий эффективность дозы и мощности дозы). Этот коэффициент является, в сущности, отношением $\Delta W'(H) / \Delta W'(H = 0)$ и может быть определен с помощью данных рис.6. Из них следует, что при $H_E > 0,3 \text{ Зв}$ (диапазон доз, при которых получены статистически значимые результаты) значения $DDREF$ превышают цифру 2, используемую МКЗР для установления номинальных коэффициентов вероят-

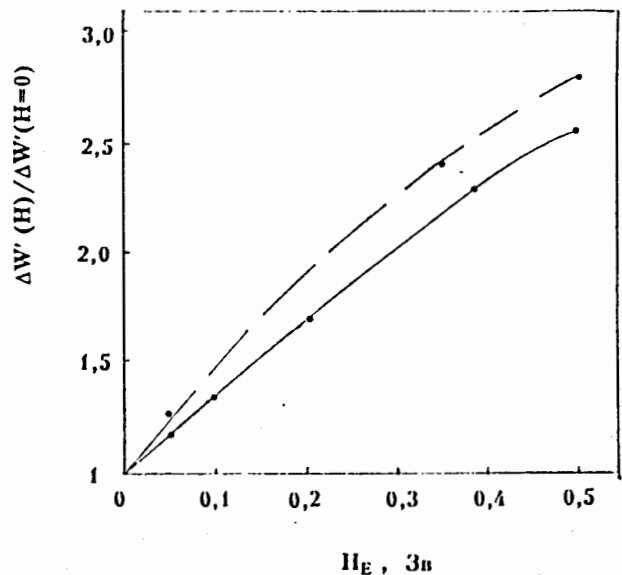


Рис.6. Зависимость относительного коэффициента риска от дозы H_E :
 ---- горнорудные рабочие; — японцы.

ности стохастических эффектов $\Delta W'$. Это подтверждает предположение МКЗР о консервативности выбора значений $\Delta W'$ [8] и свидетельствует о переоценке риска облучения малыми дозами.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана модель описания зависимости доза — стохастический эффект для биологических систем, способных к самозащите при действии на них опасных факторов. Модель апробирована на результатах эпидемиологических наблюдений за людьми, облученными ионизирующей радиацией со смертельным исходом в результате раковых заболеваний. В отличие от общепринятых моделей предлагаемое аналитическое описание является решением дифференциального уравнения предполагаемого процесса защиты организма иммунной системой. Решение опирается на три параметра, два из которых интерпретируются как номинальная (μ_n) и наблюдаемая (μ) радиочувствительности, а третий — как коэффициент резерва дееспособности иммунной системы (ν). Значения параметров определены из условия согласия рассчитанных и наблюдаемых результатов эпидемиологических наблюдений. Прогноз последствий облучения

возможен с помощью факторов, характеризующих состояние иммунной системы (например, удельной концентрации лимфоцитов в крови) в интересующем нас случае и в подходящем случае, для которого имеются данные эпидемиологических наблюдений. Коэффициенты вероятности смертельных исходов от рака в результате облучения, оцененные на основе предлагаемой модели, на 50—100% меньше коэффициентов, определенных с помощью линейной модели. Представленные данные показывают, что использование коллективной дозы для определения ожидаемого эффекта сопряжено с погрешностью, которая может достигать до 180% в диапазоне доз 0—0,5 Зв.

Автор благодарен Е.А.Красавину и В.И.Корогодину за постановку задачи и поддержку работы, а В.Л.Корогодиной за полезные замечания при подготовке рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комочков М.М. — ОИЯИ, Р16-96-70, Дубна, 1996.
2. Рекомендации НКРЗ США. Рекомендации Национальной комиссии США по радиационной защите и измерениям. Публикация 96 НКРЗ. Перевод с английского. М.: Энергоиздат, 1992.
3. Рекомендации МКРЗ. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ, часть 2. Перевод с английского. М.: Энергоиздат, 1994.
4. UNSCEAR. Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. E 86.IX.9, United Nations, New York, 1986.
5. Sugahara T. et al. — Panel Discussion on Health Effects of Low-Dose Ionizing Radiation: Scientific Findings and Non-Threshold Hypothesis. JAERI — Conf. 95-010, Tokyo, 1995.
6. Кузин А.М. — Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995.
7. Кеирим-Маркус И.Б. — Атомная энергия, 1995, т.79, с.279.
8. Рекомендации МКРЗ. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ, часть 1, 61. Перевод с английского. М.: Энергоиздат, 1994.
9. Lubin J.H. et al. — Health Physics, 1995, v.69, p.494.
10. Kellerer A.M. — Kerntechnik, 1990, v.55, No.4, p.198.
11. NCRP. Report No.121. Principles and Application of Collective Dose in Radiation Protection. Recommendation of the National Council on Radiation Protection and Measurements of the USA. Bethesda, 1995.

Рукопись поступила в издательский отдел
 6 сентября 1996 года.