

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

P19-85-822

С.Козубек, В.И.Корогодин, К.Лазэр, Н.Л.Шмакова,*
С.П.Ярмоненко*

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ
ВОЗНИКНОВЕНИЯ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ
ЭРЛИХА
ИЗ КЛЕТОК, ВВОДИМЫХ МЫШАМ-РЕЦИПИЕНТАМ

Направлено в журнал "Neoplasma", ЧССР.

* Всесоюзный онкологический научный центр
АМН СССР, Москва

1985

Клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) образуют в мышцах-реципиентах опухоли, приводящие их к гибели. С увеличением количества инокулируемых клеток увеличивается смертность мышей и сокращается средняя продолжительность жизни погибающих животных. На клетки АКЭ, после извлечения их из мышей-доноров, можно воздействовать разными агентами, а затем определять их способность образовывать опухоли у мышей-реципиентов ¹¹⁷.

Такую схему экспериментов можно использовать для исследования разных противоопухолевых средств. В наших опытах клетки АКЭ подвергали облучению в разных дозах и/или обрабатывали глюкозой как в присутствии кислорода, так и в условиях аноксии ¹²¹. Выявленные закономерности, однако, было трудно понять без соответствующей математической интерпретации.

В этой работе описана простая математическая модель, довольно хорошо отражающая реальную ситуацию. Эту модель мы и будем использовать в последующих сообщениях для более детального анализа наших экспериментальных данных.

Вероятность образования опухоли из клеток АКЭ

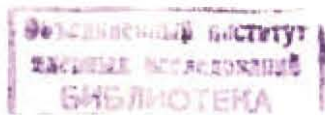
Наиболее простую зависимость между количеством клеток АКЭ (M_1) и смертностью мышей-реципиентов (P) можно получить при допущении, что:

(I) Если количество инокулируемых клеток АКЭ достаточно мало, а количество мышей-реципиентов — достаточно велико, то число мышей, погибающих от опухолей, увеличивается пропорционально числу клеток АКЭ.

Это допущение можно обобщить для любого числа клеток АКЭ и любого числа экспериментальных животных. Действительно, если количество инокулированных АКЭ возрастет от M_1 до $M_1 + \Delta M_1$, то количество выживших мышей уменьшится от N до $N - \Delta N$, т.е. пропорционально количеству выживших мышей (N) и увеличению количества АКЭ (ΔM_1):

$$\Delta N = -qN \Delta M_1 \quad (Ia)$$

Параметр q можно интерпретировать как "злокачественность" АКЭ в расчете на одну клетку. Если количество АКЭ, инокулированных мышам, достаточно мало, параметр q будет представлять собой вероятность гибели одной мыши в расчете на одну клетку АКЭ. Допущение (I) означает,



что вероятность гибели мыши возрастает прямо пропорционально количеству инокулированных АКЗ. Это допущение позволяет описывать смертность мышей-реципиентов как

$$P = 1 - \exp(-qM_1). \quad (16)$$

Очевидно, что уравнения (1а) и (1б) представляют собой простейшую аппроксимацию реальной ситуации. Допущение (I), однако, можно обобщить так, чтобы получить нелинейные зависимости между P и M_1 , что и будет рассмотрено в Приложении А.

Из уравнения (1б) можно вывести связь между количеством АКЗ, приводящим к гибели 50% мышей (M_{50}), и параметром q :

$$q = \frac{\ln 2}{M_{50}}. \quad (2)$$

Наклон зависимости $P(M_1)$ на графике, где по оси абсцисс отложен логарифм M , а по оси ординат — смертность мышей P , будем определять как величину, обратную количеству АКЗ, увеличивающую смертность от 0 до 1 на прямой, соответствующей участку возрастания зависимости $P(M_1)$: $1/\Delta \ln(M_1)$. Из уравнения (1б) получаем:

$$1/\Delta \ln M_1 = \frac{\ln 2}{2} = 0.346 \quad (3)$$

и, следовательно, $\Delta \ln M_1 = 2.89$. Это означает, что наклон кривой $P(M_1)$ не зависит от значения q . Если $\Delta \ln M_1 = \ln M_1 - \ln M_2 = -\ln(M_1/M_2) = 2.89$, то $M_1/M_2 = 18$. Пример зависимости P от M приведен на рис.1.

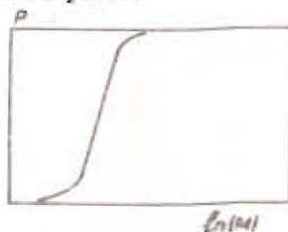


Рис.1 Зависимость смертности мышей-реципиентов (P) от числа инокулируемых им клеток АКЗ (M). Схема. Пояснения в тексте.

Кинетика роста клеток АКЗ в организме мышей-реципиентов

Судьба клеток АКЗ в брюшной полости мышей-реципиентов может быть различной. Некоторая часть АКЗ неспособна образовывать клоны клеток; можно, однако, допустить, что доля делящихся клеток является постоянной $1/3$. Когда количество АКЗ достигнет критического значения (M_k), спустя некоторое время животное погибнет $1/4$.

При достаточно малом числе инокулированных АКЗ часть экспериментальных животных погибает, а часть выживает и оказывается без опухолей. Время, необходимое для достижения критического числа M_k , зависит от исходного количества АКЗ и скорости роста опухоли. Поэтому продолжительность жизни (τ) мышей с инокулированными клетками АКЗ уменьшается с увеличением числа этих клеток.

Зависимость $\tau(M_1)$ можно интерпретировать на основании следующих допущений (более полный анализ приводится в Приложении Б):

(II) Деление клеток АКЗ начинается сразу после их инокуляции независимо от их количества (т.е. объема инокулята); скорость размножения клеток АКЗ есть величина постоянная;

(III) После достижения некоторого критического числа клеток АКЗ (M_k) гибель мышей наступает спустя фиксированное время (τ).

Допустим, что популяция АКЗ растет с постоянной скоростью в соответствии с уравнением (см. допущение (II)):

$$M(t) = M_1 \exp(\beta t), \quad (4)$$

где $M(t)$ — число клеток АКЗ в момент времени t после инокуляции; β — постоянная роста, связанная с временем удвоения популяции (T_d):

$\beta = \ln 2/T_d$. В соответствии с допущением (III), продолжительность жизни мышей можно описать как

$$\tau(M_1) = \tau_0 + \frac{1}{\beta} \ln M_k - \frac{1}{\beta} \ln M_1 \quad \text{для } M_1 > M_k \quad (5a)$$

и

$$\tau(M_1) = \tau_0 \quad \text{для } M_1 \leq M_k \quad (5b)$$

Наклон и начало прямой (5а) определяются как

$$a_0 = \tau_0 + \frac{1}{\beta} \ln M_k, \quad b = -\frac{1}{\beta}. \quad (6)$$

Уравнения (5а) и (5б) описывают зависимость τ от M_1 . Очевидно, что τ должно линейно зависеть от $\ln(M_1)$. Значения a_0 и b_0 можно определить из экспериментальных данных. Следует заметить, что интерпретация этих параметров несколько отличается от той, которая описана выше, и определяется уравнением (6), что специально обсуждается в Приложении Б. Сформулированные выше допущения (I), (II) и (III), однако, вполне достаточны для всего последующего изложения. Пример зависимости $\tau(M_1)$ приведен на рис.2.

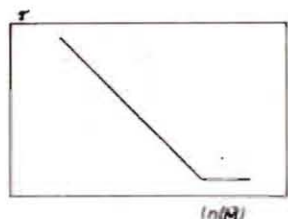


Рис.2 Зависимость средней продолжительности жизни погибавших от опухолей мишей-реципиентов (τ) от числа инъеклируемых им клеток АКЭ (M). Схема. Пояснения в тексте.

Выживаемость клеток АКЭ после действия повреждающих агентов

Доля выживающих клеток АКЭ после действия повреждающих агентов может быть определена путем сравнения значений P и τ в опыте и в контроле; при этом в качестве калибровочных можно использовать кривые, показанные на рис.1 и 2. Для определения выживаемости (S) можно использовать обе величины — и P , и τ . Вероятность P прямо связана с выживаемостью (клетка АКЭ "выживает", если не изменяется ее способность образовывать опухоль). Продолжительность жизни мишей-реципиентов, однако, связана не только с числом жизнеспособных клеток АКЭ, но и со скоростью их роста. В этом случае выживаемость можно вычислить при предположении, что скорость роста выживающих клеток не изменяется, независимо от величины S ; эту выживаемость обозначим S_{τ} .

Пусть в результате воздействия повреждающего агента начальное количество АКЭ уменьшается от M до M_1 . Тогда количество инокулированных живых клеток АКЭ будет

$$M_1 = M \cdot S, \quad (7)$$

где S — "выживаемость". В таком случае зависимости (1) и (2) должны соответствовать в S^{-1} раз меньшему количеству клеток. Из (1) получаем:

$$P = 1 - \exp(-qSM). \quad (8)$$

Наклон кривой $P(\ln M)$ не должен изменяться, поскольку он не зависит от q (см. уравнение (3)); однако соответствующие кривые будут смещаться к большим значениям M . Значение выживаемости (S) можно определить из уравнения

$$S = \frac{\ln 2}{q \cdot M S_0}. \quad (9)$$

Аналогичное уравнение можно получить и для более общего случая, рассматриваемого в Приложении А.

Зависимость $\tau(M_1)$, заданная уравнением (5), при использовании уравнения (7) можно записать как

$$\tau(M) = a_0 - b_0 \cdot \ln(M \cdot S_{\tau}), \quad (10a)$$

и, следовательно, значение S_{τ} для любого значения $M = M_K$ можно считать как

$$S_{\tau} = \frac{1}{M} \exp \frac{a_0 - \tau(M)}{b_0}. \quad (10b)$$

Будут ли значения S и S_{τ} одинаковыми? Ответить на этот вопрос можно, сравнив между собой соответствующие экспериментальные данные; сейчас же, однако, выскажем на этот счет некоторые предварительные соображения.

Значение τ , как уже упоминалось, связано со скоростью роста АКЭ, между тем как величины τ_0 и M_K являются, скорее, отражением особенностей экспериментальных животных. Воздействие на АКЭ повреждающего агента в условиях *in vitro* может повлиять и на скорость роста непогибших клеток. Как, однако, может измениться функция $\tau(M)$ по сравнению с функцией $\tau(M_1)$? Поскольку $\tau(M_1)$ имеет перегиб в точке $[M_K, \tau_0]$, то $\tau(M)$ должно иметь перегиб в точке $[M_K/S_{\tau}, \tau_0]$. Это свойство зависимости $\tau(M)$ не зависит от значения β . Поэтому из зависимости $\tau(M)$ можно определить как долю способных размножаться клеток, так и, не зависимо от этого, скорость их роста. Медленнее растущие клетки будут обуславливать более крутой наклон кривой, описывающей эту зависимость. Выживаемость $S = S_{\tau}$ для $\tau = \tau_0$ будет:

$$S = S_{\tau = \tau_0} = \frac{1}{M} \exp \frac{a_0 - \tau_0}{b}, \quad (11)$$

где M — минимальное количество АКЭ (перед обработкой), приводящее к $\tau = \tau_0$.

Выживаемость АКЭ после гамма-облучения

Одним из наиболее широко применяемых по отношению к опухолевым клеткам повреждающих агентов являются ионизирующие излучения. Поэтому рассмотрим, как зависит выживаемость АКЭ после действия гамма-лучей.

Выживаемость (S) клеток после гамма-облучения в дозе D обычно описывает при помощи "многомишенной одноударной" формулы (см., например, /5/):

$$M_1/M = S = 1 - [1 - \exp(-D/D_0)]^m, \quad (12)$$

хотя существует много других формул, которые описывают кривые выживания примерно с такой же или даже более высокой точностью /6/.

Параметры уравнения (12) известны под названием "радиочувствительность" (D_0^{-1}) и "экстраполяционное число" (m). Линейная область функции (12) в полулогарифмическом масштабе описывается уравнением

$$S = m e^{-D/D_0} \quad (13)$$

Уравнение (12) не описывает достаточно хорошо выживаемости клеток в области малых доз облучения, когда плечо кривой выживания быстро переходит в экспоненциальный участок; здесь более подходящими могут оказаться другие формулы.

Из уравнений (1) и (13) можно получить зависимость $P(M, D)$ для больших доз облучения. Начальное количество АКЭ уменьшается после облучения до M_1 :

$$M_1 = M \cdot S \quad (14)$$

и, следовательно,

$$P = 1 - \exp[-q M m e^{-D/D_0}] \quad (15)$$

Если значение q известно, то при постоянстве $M = M_0$ функция $P(D)$ зависит только от двух параметров: m и D_0 . Зависимость $P(D)$ можно охарактеризовать значением дозы облучения, когда опухоли образуются лишь в 50% случаев (TLD50), и наклоном функции $P(D)$, которая определяется величиной $1/\Delta D$, аналогичной величине $1/\Delta \ln M_1$ (см. выше). Этот наклон прямо связан с радиочувствительностью

$$1/\Delta D = \frac{\ln 2}{2} \cdot 1/D_0 \quad (16)$$

Согласно уравнению (16), величина наклона прямой $P(D)$ увеличивается с увеличением радиочувствительности клеток АКЭ. Так, например, при облучении этих клеток в условиях аноксии можно ожидать, что наклон будет в два-три раза меньше по сравнению с облучением при хорошей оксигенации. Величина наклона не зависит от начального количества инокулированных клеток АКЭ, а также от параметров q и m . К сожалению, достаточно точное определение наклона зависимости $P(D)$ является трудной задачей. На основании реальных экспериментальных данных можно оценить лишь предельные значения D_0 .

Для определения D_0 можно использовать также следующее уравнение:

$$D_0 = \frac{TLD50}{\ln(qM_0) - \ln(\ln 2) + \ln(m)} \quad (17)$$

Здесь единственным параметром, который не поддается оценке в условиях наших экспериментов, является экстраполяционное число m . Поскольку, однако, уравнение (17) использует логарифмическую зависимость от m , точное значение этого параметра (m) не влияет существенно на оценку

D_0 . Например, для TLD50 = 15 Гр, $q = 0,002$ и $M_0 = 5 \cdot 10^6$ клеток, для $m = 10$ получаем: $D_0 = 1,26$ Гр. Если же величина m изменяется от 100 до 1, значения D_0 будут изменяться всего от 1,06 до 1,57 Гр. Если D_0 изменяется при постоянстве значений q и m (влияние дозomodифицирующего фактора), то значения TLD50 и D_0 должны пропорционально увеличиваться или уменьшаться. Это означает, что кислородный эффект можно определить как отношение значений TLD50 (если m не изменяется). Значение D_0 можно легко рассчитать из зависимости величины TLD50 от логарифма количества облучаемых клеток АКЭ:

$$TLD50 = D_0 \ln\left(\frac{q m}{\ln 2}\right) + D_0 \ln(M) \quad (18)$$

Наклон этой зависимости равен D_0 , а смещение определяется величиной экстраполяционного числа.

Зависимость $P(M)$ при постоянном значении дозы (D_0) также позволяет, по аналогии с уравнением (17), провести оценку D_0 :

$$D_0 = D_c / [\ln(q M 50) - \ln(\ln 2) + \ln(m)] \quad (19)$$

Уравнения (17) и (19) можно также использовать для определения D_0 и m :

$$D_0 = \frac{TLD50 - D_c}{\ln(M_c/M50)} \quad (20)$$

а

$$m = (M_c/M50)^{D_c/(TLD50 - D_c)} \cdot \frac{\ln 2}{q M 50} \quad (21)$$

Зависимость τ от (M, D) можно получить из уравнений (5), (13) и (14):

$$\begin{aligned} \tau &= \tau_0 + \frac{1}{\beta} \ln(M) - \frac{1}{\beta} \ln(m) - \frac{1}{\beta} \ln(M) + \frac{1}{\beta D_0} D = \\ &= a_1 + b_0 \ln(M) + c_0 D, \end{aligned} \quad (22)$$

где постоянные a_1 , b_0 и c_0 можно получить из экспериментальных данных. Значения τ_0 , β и M_c , использованные для построения рис. 2, были определены из контрольных кривых.

Если количество клеток АКЭ вначале остается постоянным ($M = M_0$), значения D_0 и m можно оценить по зависимости $\tau(D)$. Параметры кривой выживания в этом случае будут определены точнее, чем из зависимости $P(M, D)$, где значения TLD50 можно оценить с достаточной точностью лишь при $P = 0,5$. Значения D_0 и m определяются из зависимости $\tau(M, D)$ по уравнениям:

$$D_0 = \frac{1}{c_0 \beta}, \quad m = (M_c/M_0) \exp\{\beta[\tau_0 - a_1 - b_0 \ln(M_c)]\} \quad (23)$$

Величины D_0 , полученные из уравнения (17) и, независимо, из уравнения (23), можно сопоставлять между собой. Это сопоставление даст нам существенную информацию, если выживаемость, определяемая двумя описанными методами, совпадает. Первый метод определения выживаемости клеток АКЭ связан с их способностью формировать клоны, второй метод основан на оценке скорости роста выживших клеток (напомним, что "выживающими" считаются такие клетки, которые при скорости роста, равной скорости роста интактных клеток, обуславливают такую же среднюю продолжительность жизни мышей-реципиентов, какая наблюдается при инъекции им соответствующего числа интактных клеток АКЭ). Если после облучения значение λ будет иное, чем у необлученных клеток, наклон зависимости $\tau(D)$ нельзя использовать для определения D_0 . D_0 , однако можно оценить (даже если m неизвестно) из уравнения:

$$D_0 = D / (\ln(M_c/M_k) + \ln(m)), \quad (24)$$

где D - максимальная доза, соответствующая $\tau = \tau_0$. Подобным же образом можно оценить значение λ .

При постоянной дозе облучения D_0 функция $\tau(M)$ будет смещаться на $\Delta\tau = C_0 \cdot D_0$. Величину D_0 можно также определить по значению коэффициента C_0 . В принципе, можно из зависимости $\tau(M)$ определить и экстраполяционное число: $m = \lambda \tau \cdot (a_0 - a_1)$. Если кривые, описывающие зависимости $\tau(M)$ и $\tau(M_1)$, не параллельны, это означает, что скорость роста облученных клеток отличается от скорости роста интактных клеток. В этом случае для оценки D_0 можно воспользоваться уравнением:

$$D_0 = D_c / (\ln(M/M_k) + \ln(m)), \quad (25)$$

где M - минимальное количество облученных клеток АКЭ, приводящее к $\tau = \tau_0$. Этот подход позволяет также найти измененное значение скорости роста λ . Уравнения (24) и (25) можно использовать и для более точной оценки параметров кривой выживания:

$$D_0 = (D - D_c) / \ln(M_c/M) \quad (26)$$

$$m = (M_c/M)^{D/(D-D_c)} \cdot (M_c/M_k). \quad (27)$$

Факторы, рассматриваемые в Приложении Б, не должны влиять существенно на полученные результаты.

Мы уже упоминали, как должен меняться характер кривой в зависимости от того, происходит ли облучение в аноксии или в присутствии кислорода, - при допущении, что кислород является модифицирующим дозу

фактором. В таком случае значение TD_{50} должно увеличиться в K_3 раз (где K_3 - величина "кислородного эффекта"), а наклон $1/\Delta D$ должен быть в K_3 раз меньше. Наклон зависимости TD_{50} ($1/m$) должен быть в K_3 раз больше, а кривая TD_{50} ($1/m$) - в K_3 раз должна быть сдвинута выше. Зависимость $\tau(D)$, напротив, после облучения в присутствии кислорода должна приобрести наклон в K_3 раз больший.

Выживаемость клеток АКЭ после совместного действия двух агентов

При действии на клетки АКЭ двух повреждающих агентов может возникнуть несколько ситуаций. Если одним из повреждающих агентов является радиация, то второй фактор может повлиять на АКЭ несколькими путями:

1. Некоторая доля АКЭ этим агентом убивается, выживающие же клетки сохраняют свойства интактных клеток.
2. Некоторая доля АКЭ оказывается убитыми, выживающие же клетки изменяют свои характеристики:
 - а) D_0 для них увеличивается или уменьшается;
 - б) m увеличивается или уменьшается;
 - в) изменяются оба параметра кривой выживания.
3. Изменяется только кривая выживания, причем сенсбилизация проявляется в уменьшении D_0 и/или m .

В нашей экспериментальной системе независимость влияния двух повреждающих факторов и полная аддитивность их действия может быть легко проверена. В этом случае доля выживающих клеток после облучения (S_Y) и после действия другого агента (S_X) должна подчиняться следующему условию:

$$S_Y \cdot S_X = S_{YX}, \quad (28)$$

где S_{YX} - доля клеток, выживающих после комбинированного воздействия. В общем случае можем получить два неравенства: $S_Y \cdot S_X \geq S_{YX}$ и, кроме того, соотношение $S_Y \cdot S_X / S_{YX}$, которое может зависеть от дозы облучения (если предполагается только один способ воздействия другим агентом). Значения выживаемостей можно вычислять по уравнениям (9), (10б) или (11) при определенной дозе. Будет, однако, полезным рассмотреть экспериментально получаемые зависимости после комбинированного воздействия. Что здесь можно ожидать?

Зависимость $P(M)$ после комбинированного воздействия должна иметь одинаковый наклон в полулогарифмическом масштабе (уравнение (3)), а значение M_{50} должно быть смещено вправо (в область больших значений). Значение S_{YX} можно вычислить из уравнения (9) или (14). Зависимость $\tau(M)$ в полулогарифмическом масштабе также должна быть смещена; S_{YX} можно вычислить из уравнения (10б) или (11).

Наклон зависимости $P(D)$ определяется уравнением (16), и это можно использовать для оценки D_0 . Измерение наклона с достаточной точностью является довольно трудной задачей. Зависимость $P(D)$ после комбинированного воздействия должна быть смещена влево. Единственная достаточно точная информация, которую можно получить из этой зависимости, это — $TLD50_f$, т.е. величина облучения, которая приводит к 50%-ной выживаемости мышей после комбинированного воздействия на АКЭ. Уравнение

$$D_{0f} \ln(q S_f M_c m_f / \ln 2) = TLD50_f \quad (29)$$

содержит три неизвестных: D_{0f} , m_f (параметры кривой выживания) и S_f . Если значение S_f определено в независимом эксперименте, среднюю летальную дозу D_0 можно получить из уравнения

$$D = TLD50_f / [\ln(q S_f M_c / \ln 2) + \ln(m_f)], \quad (30)$$

предполагая, что $m = m_f$ (что не повлияет существенно на значения D_{0f}).

Кривая, описывающая зависимость $\tau(D)$ после комбинированного воздействия также должна быть смещена влево. Если значение λ не изменяется и параметры кривой выживания сходны с параметрами интактных клеток, зависимость $\tau(D)$ должна быть смещена параллельно как зависимость $\tau(M_1 D)$, так и контролю. Это позволит вычислить значение S_f . При измененных параметрах кривой выживания зависимость $\tau(D)$ для постоянного значения $M = M_c$ не будет параллельной контрольной кривой.

Если в разных экспериментах были использованы разные количества клеток M_c , то может оказаться полезным рассмотреть разницу

$$\Delta \tau = \tau(M_c S_f D) - \tau(M_c D) = -\frac{1}{\beta} \ln(S_f) - \frac{1}{\beta} \ln(m_f / m) + \frac{1}{\beta} \ln \frac{1}{D_{0f}} - \frac{1}{\beta} \ln \frac{1}{D_0} \quad (31)$$

где $\Delta \tau$ не зависит от M_c . Изменения экстраполяционного числа не должны существенно влиять на $\Delta \tau$. Если экспериментальные значения $\Delta \tau$ не зависят от дозы, то, вероятнее всего, $D_0 = D_{0f}$. Эта независимость может быть объяснена компенсирующим друг друга изменением значений β и D_0 : $\beta \cdot D_0 = \beta_f \cdot D_{0f}$, что, однако, маловероятно.

Величину S_f можно определить из уравнения (29), а также, зная $\Delta \tau$, — из уравнения (31) (так как изменения экстраполяционного числа невозможно отличить от изменений суммарного количества клеток АКЭ, и поэтому можно допустить, что $m_f = m$):

$$S_f = \frac{\ln 2}{q M_c m} e^{TLD50_f / D_0} \quad \text{из (29)} \quad (32)$$

и

$$S_f = e^{-\Delta \tau / \beta} \quad \text{из (31)} \quad (33)$$

Поскольку дозы, используемые в соответствующих экспериментах, могут приходиться на область плеча кривой выживания, то в таких случаях для описания кривых доза-эффект следует использовать формулу (12).

Заключение

Предлагаемая математическая модель отражает принятую нами схему экспериментов и предназначена для статистического анализа получаемых в подобных экспериментах результатов. Модель описывает ряд экспериментальных зависимостей и объясняет их характер. Она помогает получить ответ на многие вопросы, относящиеся к наблюдаемым закономерностям, и позволяет предсказывать результаты в ряде экспериментов. Модель можно также использовать для вычисления экспериментально измеряемых количеств выживающих клеток на основании процедур минимализации функций, что позволяет одновременно определять и ошибки этих величин. Параметры соответствующих уравнений можно определять из экспериментальных данных разного характера, в ряде случаев — из независимых экспериментов, что существенно повышает надежность соответствующей информации. Степень соответствия модели экспериментальным данным, таким образом, может служить для нас критерием, определяющим, насколько хорошо мы понимаем реальную ситуацию.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Зависимость $P(M_1)$ должна быть возрастающей функцией. Чтобы описать эту функцию без дополнительных допущений, можно использовать уравнение

$$P = 1 - \exp\{-q M_1^r\} \quad (A1)$$

Параметры этого уравнения q и r связаны с основными характеристиками $P(M_1)$ следующим образом: количеством $M50$ клеток АКЭ, инокуляция которых приводит к гибели 50% мышей-реципиентов; наклоном функции $P(M_1)$, характеризуемым величиной $I / \Delta \ln M$ (см. текст). Величины $M50$ и $I / \Delta \ln M$ можно легко определить из экспериментальных данных, а параметры q и r вычислить из уравнений

$$q = 1 / M50 (\ln 2)^{\Delta \ln M / 2.89} \quad (A2)$$

и

$$r = 2.89 \Delta \ln M \quad (A3)$$

Описание зависимости $P(M_1)$ функцией (AI) достаточно простое и точное, и его можно использовать для статистической обработки экспериментальных данных (см. Приложение В). Кроме того, уравнение (AI) не только описывает результаты опытов, но позволяет также предложить интерпретацию входящих в него параметров. Так, параметр φ можно интерпретировать как "злокачественность" АКЭ в расчете на одну клетку (см. текст). В случае $r = 1$ клетки АКЭ не должны влиять друг на друга в процессе опухолеобразования. При $r > 1$ можно ожидать взаимодействий между этими клетками, способствующих образованию опухоли. При $r < 1$ взаимодействие между клетками АКЭ должно способствовать "самоизлечиванию", что, по-видимому, реализуется через какие-то особенности организма животного.

После воздействия повреждающего агента на клетки АКЭ их количество (точнее, число живых клеток) уменьшается до значения $M_1 = M \cdot S$, где M — количество обработанных клеток, а S — их "выживаемость". Значение s можно вычислить из величины $M50$, используя для этого зависимость $P(M)$, которая должна иметь такой же характер, что и зависимость $P(M_1)$ (если r не изменяется), только будет смещена вправо:

$$S = (ln 2)^{1/r} / (q \cdot M50). \quad (A4)$$

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Рост АКЭ можно описать логистической функцией

$$M(t) = \frac{M_1 \cdot L}{M_1 + (L - M_1) \exp(-\beta t)} \quad (B1)$$

где L — предел роста. Уравнение (B1) получено при допущении, что размножение клеток ингибируется "эффектом плотности популяции". Количество клеток в популяции в таком случае стремится к пределу $M(\infty) = L$. Начальный рост, как и в уравнении (4), остается экспоненциальным.

Кроме ограничения роста АКЭ неким пределом L , следует еще допустить, что в начальном периоде роста в течение некоторого времени (лаг-фаза, τ_1) клетки не делятся. Более того, необходимо допустить, что только некоторая часть клеток АКЭ способна формировать клоны, что связано с потерями части этих клеток во время лаг-фазы, а также после ее завершения, и вообще такие потери следует ожидать на всем протяжении периода роста. Поэтому время удвоения популяции АКЭ может значительно превышать время клеточного цикла индивидуальных клеток. В результате этого количество клеток АКЭ к концу логарифмической фазы роста будет меньше, чем следовало бы ожидать на основании скорости

размножения отдельных клеток. Если предположить, что такие потери происходят случайно, то количество клеток АКЭ спустя время t будет

$$M(t) = M_1 \exp(-\gamma t) \quad \text{для } t > \tau_1, \quad (B2)$$

где γ — "постоянная потеря" клеток. Последующий рост можно описать уравнением

$$M(t) = \frac{M_1 \exp(-\gamma \tau_1) \cdot L}{M_1 \exp(-\gamma \tau_1) + (L - M_1 \exp(-\gamma \tau_1)) \exp(-\beta(t - \tau_1))} \quad \text{для } t > \tau_1. \quad (B3)$$

На основании допущения (III) (см. текст) получаем:

$$\tau = \tau_0 + \tau_1 + \frac{1}{\beta} \ln \left(1 - \frac{M_1 e^{-\gamma \tau_1}}{L} \right) - \frac{1}{\beta} \ln \left(\frac{L - M_{K_1}}{L - M_{K_0}} \right) - \frac{1}{\beta} \ln (M_1 e^{-\gamma \tau_1}). \quad (B4)$$

Если предел роста L существенно больше, чем критическое количество клеток АКЭ M_K , то уравнение (B4) можно записать как

$$\tau = \tau_0 + \tau_1 + \frac{1}{\beta} \ln (M_{K_1} e^{\gamma \tau_1}) - \frac{1}{\beta} \ln (M_1). \quad (B5)$$

Уравнение (B5) имеет такую же структуру, как уравнение (5), но интерпретация параметров здесь несколько иная:

- а) значение τ_0 , определяемое из (5), является на самом деле суммой $\tau_0 + \tau_1$;
- б) критическое количество клеток M_K оказывается меньшим, чем определяемое из (5), на фактор $\exp(\gamma \tau_1)$.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Из уравнений (AI), (8) и (9) получаем:

$$P = 1 - \exp[-(qMm)^r \cdot e^{-rD/D_0}] \quad (B1)$$

Это уравнение имеет такой же характер, как и (10), и поэтому, по аналогии с уравнениями (11) и (12), может быть использовано для вычисления D_0 и $1/\Delta D$:

$$D_0 = \frac{TL D50}{\ln(qM) - \ln(\ln 2) + \ln(m)} \quad (B2)$$

и

$$1/\Delta D = \frac{\ln 2}{2} \cdot \frac{r}{D_0} \quad (B3)$$

Эти уравнения можно использовать для тех же целей, что и уравнения (11) и (12). Параметры φ и r можно определить из контрольной (калибровочной) кривой, приведенной на рис. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмакова Н.Л., Лазер К., Ушанова Г.С., Фадеева Т.А. Проблема усиления биологического действия ионизирующих излучений. Глюкоза как средство повышения радиочувствительности клеток асцитной карциномы Эрлиха. Радиобиология, 1984, т.24, в.4, с.172-175.
2. Яромоненко С.П., Шмакова Н.Л., Лазер К., Корогодин В.И. Роль гипоксии в действии глюкозной нагрузки на облученные опухолевые клетки. Радиобиология, 1985, т.25, в.2, с.196-199.
3. Frindell E., Valleron A.J., Vassort F., Tubiana M. Proliferation kinetics of an experimental ascites tumor of the mouse. Cell Tissue Kinet., 1969, v.2, p.51.
4. Кузьмин С.Д. Биохимия митотического цикла опухолевых клеток. Киев, "Наукова думка", 1984.
5. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G. Biophysik. I. Das Tref-ferprinzip in der Biologie. S.Hirzel, Leipzig, 1947.
6. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа псадания в радиобиологии. М., Атомиздат, 1968.

Рукопись поступила в издательский отдел
18 ноября 1985 года.

Внимание организаций и лиц, заинтересованных в получении публикаций Объединенного института ядерных исследований

Принимается подписка на препринты и сообщения Объединенного института ядерных исследований.

Установлена следующая стоимость подписки на 12 месяцев на издания ОИЯИ, включая пересылку, по отдельным тематическим категориям:

ИНДЕКС	ТЕМАТИКА	Цена подписки на год
1.	Экспериментальная физика высоких энергий	10 р. 80 коп.
2.	Теоретическая физика высоких энергий	17 р. 80 коп.
3.	Экспериментальная нейтронная физика	4 р. 80 коп.
4.	Теоретическая физика низких энергий	8 р. 80 коп.
5.	Математика	4 р. 80 коп.
6.	Ядерная спектроскопия и радиохимия	4 р. 80 коп.
7.	Физика тяжелых ионов	2 р. 85 коп.
8.	Криогеника	2 р. 85 коп.
9.	Ускорители	7 р. 80 коп.
10.	Автоматизация обработки экспериментальных данных	7 р. 80 коп.
11.	Вычислительная математика и техника	6 р. 80 коп.
12.	Химия	1 р. 70 коп.
13.	Техника физического эксперимента	8 р. 80 коп.
14.	Исследования твердых тел и жидкостей ядерными методами	1 р. 70 коп.
15.	Экспериментальная физика ядерных реакций при низких энергиях	1 р. 50 коп.
16.	Дозиметрия и физика защиты	1 р. 90 коп.
17.	Теория конденсированного состояния	6 р. 80 коп.
18.	Использование результатов и методов фундаментальных физических исследований в смежных областях науки и техники	2 р. 35 коп.
19.	Биофизика	1 р. 20 коп.

Подписка может быть оформлена с любого месяца текущего года.

По всем вопросам оформления подписки следует обращаться в издательский отдел ОИЯИ по адресу: 101000 Москва, Главпочтамт, п/я 79.