ФОНД НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
«XXI ВЕК»

БИОСФЕРА

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ НАУЧНЫЙ И ПРИКЛАДНОЙ ЖУРНАЛ
ПО ПРОБЛЕМАМ ПОЗНАНИЯ И СОХРАНЕНИЯ БИОСФЕРЫ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕЕ РЕСУРСОВ

Том 2
№ 3

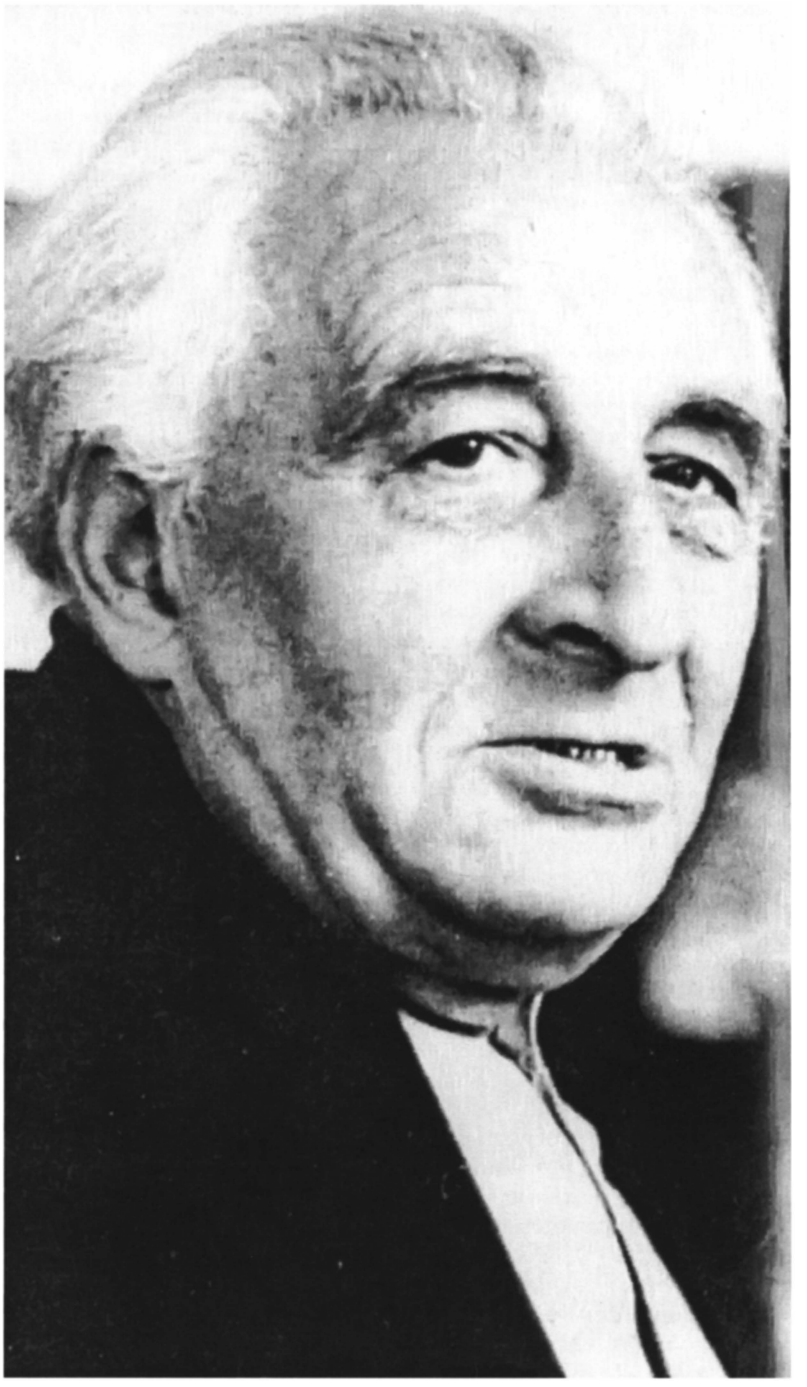
Санкт-Петербург
2010

BIOSPHERE

INTERDISCIPLINARY JOURNAL OF BASIC AND APPLIED SCIENCES
DEDICATED TO COMPREHENSION AND PROTECTION OF THE BIOSPHERE
AND TO USAGE OF RESOURCES THEREOF

Vol. 2
No. 3
Saint-Petersburg
2010

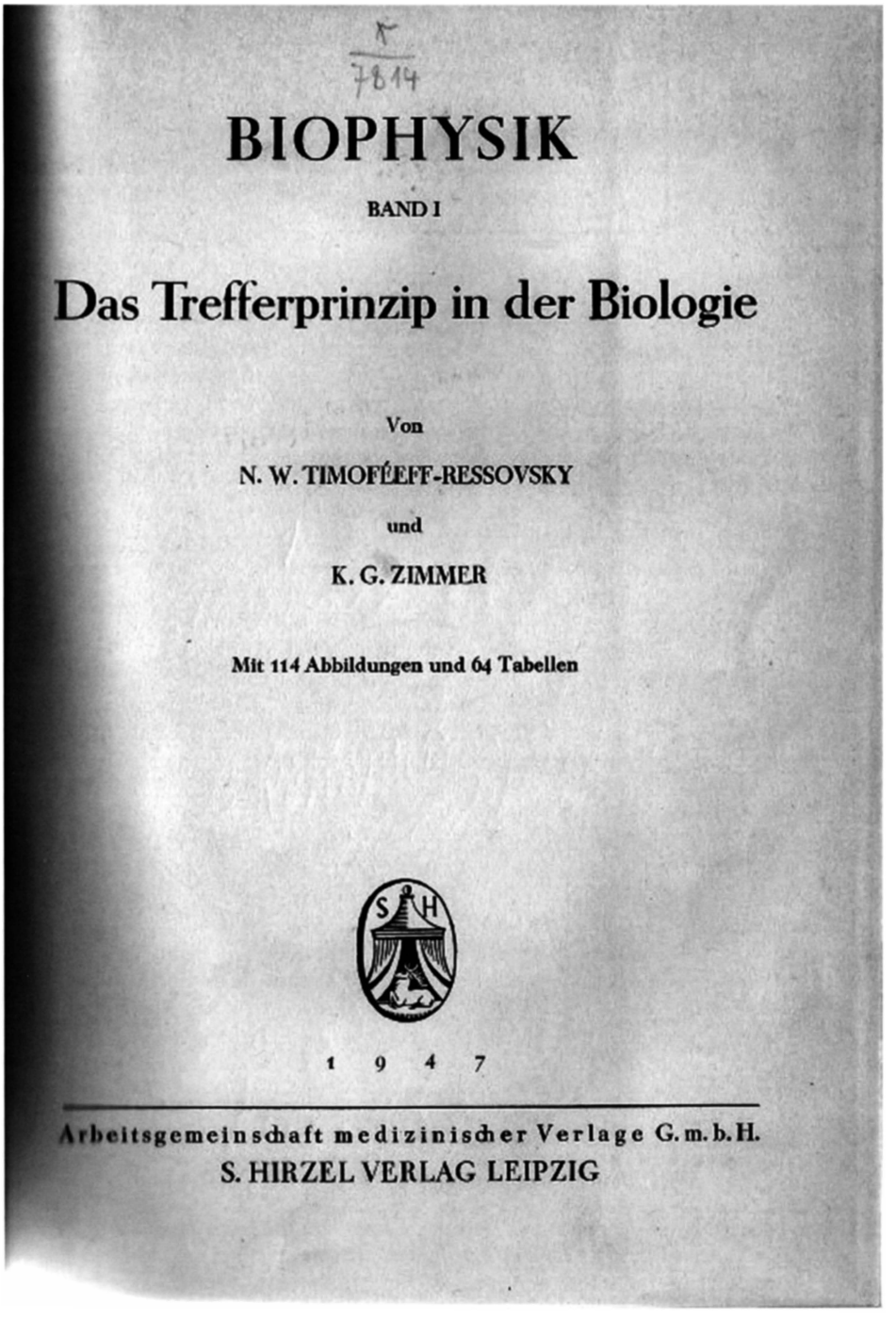
«XXI CENTURY»
RESEARCH FOUNDATION



Н. В. Тимофеев-Ресовский (1910-1981)

Прошло двадцать девять лет со дня ухода Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского. К моему счастью имя его не только не померкло, но как-то более ясно и ярко обозначилось в науке. Он жив не только в науке, а и в истории общественной жизни России. За это время проведено немало научных конференций и в Москве, и в Ереване, и в других городах, посвященных памяти Николая Владимировича. Постепенно перед нами обозначилась объемно эта фигура, на мой взгляд великого ученого нашего времени и в радиобиологии, и в экологии, и даже в таких разделах нашей жизни как история борьбы с лысенковщиной. Я не биофизик, но мне кажется, что публикация его работы по биофизике может быть интересной и не только для историков науки. Я помню споры, которые происходили у Николая Владимировича под Можайском с Львом Александровичем Блюменфельдом и его учениками. Как это было интересно для всех слушателей, даже не специалистов !

Д.А. Гранин, 2010, IX - 21



К
7814

BIOPHYSIK

BAND I

Das Trefferprinzip in der Biologie

Von

N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY

und

K. G. ZIMMER

Mit 114 Abbildungen und 64 Tabellen

1 9 4 7

Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage G. m. b. H.
S. HIRZEL VERLAG LEIPZIG

Все права © перевода и издания предварительного и окончательно редактированного и не редактированного текста книги принадлежат Издательству Вернера Регена.

Все права защищены.

Это произведение, включая все его части, защищено авторским правом. Любое использование материалов перевода книги, выходящее за рамки закона об авторских правах, без согласия Издательства Вернера Регена (русское издание 2008/2010) недопустимо и преследуется законом. Это особенно касается фотомеханической репродукции, переводов, записи на микрофильмы, записи на электронные носители и обработки в электронных системах.

Предварительный текст может цитироваться только со ссылкой на журнал «Биосфера» и © Издательство Вернера Регена (русское издание 2008/2010).

Предисловие

В последние годы все больше заявляет о себе потребность систематизированного представления в биофизической сфере деятельности. С другой стороны, именно эта область находится в состоянии постоянного стремительного развития, ее границы с соседними областями являются пока очень нечеткими, и даже само определение биофизики является очень расплывчатым и совершенно разным у разных авторов. Эта ситуация явилась источником как нашей решимости взяться за систематизацию представления, так и больших трудностей, с которыми мы при этом столкнулись.

Определение «биофизики» в нашем понимании и разграничение биофизики с соседними областями мы представляем в общем введении в начале этого тома. Мы хотели бы с самого начала подчеркнуть, что не претендуем на то, чтобы создать «классический» учебник или дать объективное и всеобъемлющее обобщение биофизики. Как при выборе рассматриваемого материала, так и в иерархии этого материала в биофизике мы исходили из нашей собственной, субъективной точки зрения. К этим принципиальным трудностям, которые обусловлены тем фактом, что здесь речь идет о первой попытке определения, разграничения и обобщающего представления (что до настоящего времени проводилось только Н. Рашевским в форме научной системы «Математической биофизики» и А.И. Лотка для специальной главы по математическому описанию популяционно-динамических и селекционных процессов), добавились в настоящее время трудности приобретения новой литературы и полного учета и оценки результатов последних биофизических исследований. Эти трудности должны быть учтены при оценке нашей работы. Тем не менее, мы надеемся, что в области теории мишени, которая составляет содержание выпускаемого в свет первого тома, мы не упустили ничего существенного.

Следует подчеркнуть, что эта книга не может и не должна рассматриваться как элементарное введение для «новичков» в области естественных наук; предполагается наличие у читателя достаточных знаний общей и специальной радиофизики и, в особенности, экспериментальной генетики. Мы также считаем, что книга по биофизике ни в коем случае не может заменить базовые учебники по основам биологии и физики. В гораздо большей степени книга рассматривается как введение для прогрессивных студентов естественных наук, которые интересуются биофизикой и которым эта книга, может быть, поможет разобраться в необозримом хаосе литературы по этой «пограничной» науке. Кроме того, книга послужит ориентиром для тех, кто занят в областях, смежных с физикой, химией и биологией.

Как уже было упомянуто, в настоящем томе описывается принцип мишени в биологии. Успешная разработка теории мишени в последние годы основывается на исключительно «остроумных» работах Ф. Дессауера, И.А. Кровтера и Ф. Холвека, которые заложили основы, посредством и в духе которых мы попытались представить эту область.

Н.М. Тимофеев-Ресовский, К.Г. Циммер

СОДЕРЖАНИЕ

		Стр.
ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ		.....436.....
Теория мишени радиобиологического действия		.....436.....
ГЛАВА 1	*ОСНОВНАЯ ИДЕЯ И ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ*	.....438.....
ГЛАВА 2	*ОБЩАЯ ФОРМАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ МИШЕНИ*	.....440.....
	a) Процессы одиночного и множественного поражения мишени в простой области попадания	.....440.....
	b) Процессы одиночного и множественного поражения мишени в распределенной области попадания	.....443.....
ГЛАВА 3	*ТЕОРИЯ МИШЕНИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ*	.....445.....
	a) Вариабельность области попадания	.....445.....
	b) Вариабельность числа попаданий	.....446.....
	c) Вариабельность числа областей попаданий на единицу	.....448.....
ГЛАВА 4	*ТЕОРИЯ МИШЕНИ И ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ*	.....449.....

Главы 5-18 будут опубликованы в № 4 Т.2 (2010) и №1 Т3 (2011) журнала "Биосфера"

Общее введение

Уже в течение длительного времени для различных исследовательских целей в биологии и, особенно, в медицине применяются некоторые физические методы и различные физические аппараты. Это понятно и потому, что в других научных отраслях происходит то же самое, а именно там, где мы имеем дело с физическими качествами различных организмов или применяем исследовательские методы, которые требуют использования определенных аппаратов. К сожалению, в последнее время термин «биофизика» некритическим образом применяется для различных сфер деятельности.

Нам представляется нецелесообразным применять слово «биофизика» в такой неопределенной и расплывчатой форме. Если мы будем применять этот термин во всевозможных случаях, где более или менее сложные аппаратные средства используются для проведения биологических и, в частности, для медицинских работ, то мы встретимся с большими трудностями в том, чтобы даже в незначительной степени четко определить и разграничить область биофизического исследования. Для биофизики в этом случае невозможно будет ни дать приемлемого определения, ни определить собственный материал, круг задач и методы. Большинство случаев, при которых, особенно в медицине, необходимо применение физических аппаратов, физических методов исследования и сотрудничество с физиками, целесообразно было бы назвать эту сферу , как это уже иногда делается, «медицинской физикой». Это, в сущности, позволило бы выделить очень однородную область, которую будет совершенно четко классифицировать в соответствии с практическими требованиями (применение физических аппаратов, физических методов исследования и привлечение консультантов из рядов физиков).

С другой стороны, уже в течение длительного времени отмечались также отдельные случаи, когда делались попытки физико-механического толкования определенных основных биологических процессов или структур. В качестве первой последовательно предпринятой попытки этого рода можно было бы назвать исследования статики и динамики организма животных и человека ученым Леонардо Да Винчи. Характерным для этого рабочего направления является то, что делаются попытки, свести действительные основные биологические процессы и структуры к физическим закономерностям. В этом смысле для своего времени работы Леонардо Да Винчи являлись «настоящей биофизикой». До недавнего времени подобных случаев было мало; поскольку биология только в последнее время начала медленно двигаться вперед к действительно элементарным структурам и элементарным основным процессам «своих» объектов, растительных и зоологических индивидов. И в тех редких случаях, в которых удалось, открыть элементарные биологические структуры и процессы, по ним еще можно проделать большой объем квалитативно-феноменологической работы, которая не относится к области биофизики. Только там, где по элементарным биологическим структурам и процессам может быть проделана действительная квантитативная работа, начинается действительно биофизическое исследование.

Таким образом, мы хотели бы кратко определить биофизическое исследование в нашем представлении следующим образом: **Биофизика заключается в математико-физическом и теоретическом (причем, «теоретическом» в смысле общей естественнонаучной методологии) анализе элементарных биологических структур и процессов.**

Биофизика, определяемая таким образом, имеет четко очерченный круг задач, хорошо описываемую методику и может быть, как минимум, принципиально отделена от «внешне подобных» рабочих сфер медицинской физики, физиологии и т.д. Круг задач биофизики заключается в математико-физическом толковании биологических процессов и элементарных структур; таким образом, она, разумеется, ограничивается случаями, при которых в биологической сфере элементарные процессы и структуры уже могут быть исследованы экспериментально. Мето-

дика биофизики в основном является математико-физической методикой, но при этом должны учитываться особенности биологического материала и биологических знаний. Поэтому, биофизикой можно заниматься только при тесном сотрудничестве биологов и физиков. Что касается разграничения биофизики и других отраслей, то лучше всего это можно обеспечить при максимальной осторожности включения областей исследования, соответствующих названному определению, в сферу биофизики. Целесообразно, ограничить содержание биофизики до небольшого количества осторожно, в полном соответствии со своим определением выбранных областей, а не обозначать, при некритичном допущении, «внешне» похожие рабочие направления, составляющие хотя и широкий, но искусственно «раздутый» и внутренне однородный комплекс знаний как «биофизику».

Биофизика в вышеназванном смысле образует параллели с некоторыми другими «смежными отраслями» естественнонаучного исследования, которые сформировались за последние десятилетия или только формируются в настоящее время. Многие параллели, в том числе в развитии, можно найти в биофизике и биохимии. Область биохимии в определенный период времени также «грозила» чрезвычайным «разбуханием», т.е. грозила стать, в сущности, очень гетерогенной и потерять всякую возможность разграничения с физиологической химией и некоторыми частями органической химии. В настоящее время, однако, представляется, что биохимия все больше разграничивается и становится все более однородной, причем занимается преимущественно биологически активными веществами и химией основных биологических процессов и структур. В биофизике и биохимии можно, таким образом, ожидать в обозримом будущем возникновения действительно «родственных дисциплин» в рамках точных естественных наук. Далее принципиально аналогичными смежными отраслями являются, например, геохимия, геофизика и астрофизика, где речь также идет о применении химического, или, соответственно, физического анализа основных процессов другой отрасли; эти, более «старые» дисциплины уже можно удовлетворительно классифицировать.

Что касается конкретного содержания биофизики, то с самого начала необходимо отметить следующее. Содержание биофизики не может быть на далекую перспективу представлено как постоянное «оглавление». Из вышеприведенного определения следует, что с открытием новых элементарных биологических структур и процессов, или, соответственно, с предоставлением новых возможностей по экспериментальному изучению таких структур и процессов, создается потенциальный материал для настоящего биофизического исследования. Поскольку биология находится только в начальном периоде открытия элементарных структур и процессов, следует считаться с тем, что в ближайшем будущем будут постоянно открываться новые разделы биофизики. С другой стороны, биофизика, вероятно, потеряет отдельные разделы в связи с тем, что именно биофизическое исследование в определенных случаях показывает, что материал, рассматриваемый как элементарный, фактически не представляет собой элементарные структуры и процессы. Некоторые рабочие отрасли могут быть утрачены также потому, что в процессе исследования они «растворятся» в тривиальных объяснениях.

На основании вышесказанного мы хотели бы в наше представление о биофизике включить еще следующие разделы: Принцип мишени биологического лучевого воздействия с некоторыми его расширениями на другие области, биофизический анализ основных процессов в сфере эмоциональной психологии, некоторые процессы роста и теоретический и математический анализ элементарных структурных единиц (модулей) и процессов эволюции организмов. Настоящий первый том содержит представление принципа мишени, а остальной материал составит содержание двух будущих томов.

ТЕОРИЯ МИШЕНИ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ГЛАВА 1:
ОСНОВНАЯ ИДЕЯ И ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ

Для более глубокого изучения биологических процессов, которые «простираются» до умерщвления клеток, с давних лет использовались различные химикалии, прежде всего, яды. Тем не менее, только в относительно редких случаях механизм действия этих химических факторов на клетку удавалось удовлетворительно и однозначно толковать; в частности, до тех пор, пока речь шла только о качественных попытках. Большая сложность в большинстве таких исследований заключается также в том, что для химических факторов только в редких случаях удается установить, проникают ли они, и в какой форме, внутрь клеток.

В этом смысле открытые в предыдущем веке виды проникающего излучения предоставляют определенные преимущества; прежде всего, благодаря тому, что при их применении в глубину облучаемого объекта можно проникнуть посредством хорошо определяемого физического фактора. Научное применение излучения на биологическом материале началось только в начале этого столетия; особое значение имели при этом попытки обеспечения определенных изменений в клетках или, соответственно, умерщвление определенных клеток. Первые опыты этого рода были проделаны Ц.Р. Бардееном (1907) на сперматозоидах лягушек, Рего и Дюбревилем (1908) на сперматозоидах кроликов и Ск. Гейгером (1908) и Х. Гвиллемино (1908) на клетках растений; с тех пор, как известно, при проведении бесчисленного количества опытов в различных областях биологии и медицины нашли применение рентгеновское излучение и излучение лучами радия.

Исследования механизмов действия этого излучения удалось с некоторым успехом провести только после того, как опыты были оценены квантитативно, и, прежде всего, после того, как были установлены кривые зависимости эффекта от дозы излучения. При этом обнаружилось, что при использовании даже более высоких доз проникающего излучения не все клетки уничтожаются или, соответственно, повреждаются. При применении ядов результат является немного другим, поскольку при очень слабых дозах мы не получаем эффекта, при более высоких дозах мы получаем Поражение, а при еще более высоких – умерщвление всех исследуемых индивидов. В некоторых случаях, разумеется, и при опытах с ядами мы наблюдаем заметное непостоянство в реакции исследованного биологического материала, что в большинстве случаев может быть отнесено на разное сопротивление отдельных клеточных индивидов (в связи с различиями как механизмов проникновения, так и механизмов действия ядов). Сначала напрашивался вывод о том, что даже не стопроцентное умерщвление клеток из-за излучения может быть отнесено на «биологическую вариабельность» материала. Однако при этом проблема рассматривалась в некотором смысле однобоко, только с биологической точки зрения, значение физических свойств действующих факторов прояснялось недостаточно. Особой заслугой Ф. Дессауера, а также И.А. Кровтера и Ф. Холвека является обоснование «Принципа мишени биологического действия излучения» на основе непостоянной природы передачи энергии при облучении вещества. С тех пор это рабочее направление развилось в хорошо обоснованную теорию мишени биологического действия излучения, которая, как мы увидим в следующих главах, в отдельных случаях привела к глубоким открытиям о механизмах лучевого воздействия на биологический материал, а также стала плодотворной для некоторых других областей биологии.

Отправной точкой теории мишени биологического лучевого воздействия стал анализ кривых зависимости эффекта от дозы; эти кривые мы получаем, когда подвергаем большое число более или менее одинаковых биологических объектов действию повышенной дозы облучения и по каждой дозе регистрируем соответствующее процентное отношение объектов, проявляющих определенную реакцию. Дессауер, Блау и Альтенбургер (1922) сначала указывали на то, что обнаруженный во многих исследованиях характерный вид этих кривых мог бы иметь причину, в общем или частичном порядке, в том, что абсорбция излучаемой энергии является не непрерывной, а происходит согласно статистическим законам вероятности так, что число процессов абсорбции, происходящих в различных, одновременно облучаемых биологических объектах в определенный момент времени, может быть совершенно различным. Если для приведения в действие наблюдаемой реакции требуется определенное число абсорбционных событий на единицу, при увеличении облучения все большее число единиц будет получать требуемое число попаданий и проявлять реакцию. Точный ход зависимости эффекта от дозы, ожидавшийся после этого наблюдения, был рассчитан Блау и Альтенбургером (и позднее, отчасти независимо от других авторов) и дал в первом приближении хорошее соответствие с экспериментально полученными кривыми. Эта теория мишени сначала была в большой степени формальной, поскольку авторы избегали делать ответственные высказывания о «событии попадания» при введении «коэффициента влияния».

Разработанная Кровтером (1924, 1926) на основе совершенно аналогичных рассуждений формулировка теории мишени сделала шаг вперед, причем попадание (hit - поражение) было идентифицировано как определенное, физическое событие: Образование ионной пары, или, соответственно, быстрого электрона. Это немедленно привело к конкретизации формального коэффициента влияния, как произведения дозы (измеряемой как число событий поражения мишени на единицу объема) и формального объема, а именно, объема, в котором согласно вероятностному рассмотрению использованной дозой обеспечивается требуемое число попадания. Таким образом, наряду с понятием попадания (hit - поражение), появилось понятие «области попадания» (target - мишень) которое привело к возникновению вопроса о том, можно ли идентифицировать этот математически формальный объем с биологической структурой. Этому вопросу были посвящены работы Холвека (1928, 1929), который, исходя из аналогичных предположений, пришел к теории мишени биологического действия облучения.

В это же время началась острая критика против теории мишени со стороны медиков, поскольку теория сначала рассматривала соответствующее общее число облученных биологических объектов как совершенно одинаковых, не принимая в расчет неизбежную биологическую вариабельность. Эта критика была обоснована лишь отчасти, поскольку авторы теории мишени не игнорировали и не оспаривали биологическую вариабельность, они просто пренебрегли ею в первом приближении. Поэтому критиками даже очень приветствовалось, когда Мейсснер и Цуппингер (1928) попытались, включить биологическую вариабельность в математическую формулировку теории мишени, хотя результаты этих расчетов и не упростили оценку имеющихся в то время экспериментальных результатов.

Критика основных идей теории мишени привела, таким образом, к усилиям по доказательству правильности принципа мишени в специфической форме. Это произошло при проведении опытов по исследованию воздействия определенной длины волны применяемого излучения на биологическую реакцию. Экспериментально устанавливаемое изменение зависимости эффекта от дозы при изменении длины волны должно было расцениваться как важное указание на значение статистического характера абсорбционных процессов для существования зависимости эффекта от дозы, поскольку изменение биологической вариабельности в зависимости от длины волны, и, прежде всего, в таком размере, при котором как раз имеет место квантитативное соответствие с физическим ожиданием, практически исключено. Эти возможности проверки были использованы Кондоном и Террилом (1927), Брауном и Хольтхузеном (1929), Холвеком и Лакассо (1928-1934), а также Глокером (1929, 1932). Одновременно с этим проводились дальнейшие исследования вопросов события и области попадания. Кондон и Террил, Холвек и Лакассо, в отличие от Кровтера, рассматривали абсорбцию фотона (кванта) как поражение мишени; но они также «пришли» к областям попадания, которые гораздо меньше, чем биологическая единица. Исходя из дискутируемой до настоящего времени принадлежности цитологически наблюдаемых структур к расчетным областям поражения мишени, Холвек и Лакассо постулировали биологические структуры для обнаруженных ими областей попадания даже тогда, когда эти области не обнаруживались под микроскопом, и рекомендовали толкование зависимостей эффекта от дозы на основе теории мишеней как «ультрамикроскопическую статистику» (ultramicroscope statistique).

В смысле подтверждения или опровержения основной идеи теории мишени, очень важными явились работы Глокера и Брауна, а также Хольтхузена. Глокер на зародышах бобов убедительно подтвердил значение статистического характера процессов абсорбции для зависимости эффекта от дозы; поскольку эти опыты показали не только значительную зависимость кривых от длины волны, но удалось также оценить эти зависимости физически квантитативно и даже предварительно рассчитать их ход для других значений длины волны. Браун и Хольтхузен, напротив, обнаружили у исследованных ими яиц аскарид лошадей (Ascaris megalocephala) настолько большую биологическую вариабельность, что влияние статистического характера событий поражения мишени не смогло быть подтверждено. Эти на первый взгляд противоречивые результаты в свете имеющихся сегодня данных выглядят совершенно удовлетворительными. Они впервые показали, что в определенном смысле слишком альтернативные возможности толкования возникших факторов «статистического распределения процессов абсорбции» и «биологической вариабельности» в принципе могут одновременно иметь значение для хода экспериментально полученных зависимостей эффекта от дозы; хотя они и значительно различаются по методу, объекту опыта и исследованной реакции.

Следующий, очень важный вклад в создание основ теории мишени внес Выков (1930), который получил у бактерий *Bacterium coli* безупречные «кривые одиночного попадания», толкование которых на основе биологической вариабельности невозможно без предположения исключительно «невероятных» вспомогательных гипотез. Опыты Выкова также предоставили данные по очень малым формальным областям поражения мишени, величина которых, хотя и в малопонятном виде, была установлена как зависящая от длины волны. Этот результат особенно ясно подтвердил подчеркнутую Раевским (1931, 1934) необходимость, придать математически формализованной теории мишени физико-биологическое содержание; в частности, путем соотнесения определенного физического события формальному событию попадания и обсуждения образующейся в результате этого формальной области попадания с биологической и физической точек зрения. В этой связи, как было вскоре установлено, собственно кривые зависимости эффекта от дозы не дали достаточных основных сведений. Поэтому в работах Тимофеева-Ресовского, Циммера и Делбрюка (1935-1938) и фон Леа, Ханеса и Коулсона (1936-1937) были также проверены и приобщены к толкованию зависимости эффекта от временного фактора, температуры и концентрации (возникновение генных мутаций, или, соответственно, умерщвление бактерий). Анализ в соответствии с теорией мишени, таким образом, значительно продвинулся от исходной точки, которая соответствовала как раз исследованиям кривых зависимости эффекта от дозы. Однако надежность достигнутых результатов была гораздо выше, что привело к тому, что результаты можно было рассматривать не только как безупречное подтверждение правильности основной идеи, но и как важное подтверждение для многих последующих тезисов, выдвинутых Иорданом (1938, 1939, 1941) (например, теория усиления организмов и квантовой биологии). Однако следует подчеркнуть, что при прямом микрокинематографическом наблюдении облученных клеток в культурах тканей (из неопубликованных работ Раевского) удалось показать «статистический характер» повреждающего или, соответственно, умерщвляющего влияния лучей.

Из только что кратко описанного развития теории мишени биологического действия облучения в общих чертах уже видны содержание и очертания теории и объем явлений, которые подлежат объяснению. Их можно обобщить следующими несколькими пунктами, подробному представлению которых посвящены следующие разделы:

1. Анализ кривых зависимости эффекта от дозы облучения с учетом обусловливающих факторов (статистическое распределение событий абсорбции, биологическая вариабельность, зависимость биологического эффекта от временных факторов);

2. Соотнесение определенного физического процесса с понятием события поражения мишени (попадания);

3. Обсуждение первоначально формирующейся формальной области попадания с биологической и физической точек зрения и

4. Биофизический анализ некоторых благоприятных биологических реакций на основе принципа мишени, а также рассмотрение вытекающих из этого общих последствий.

ГЛАВА 2:
ОБЩАЯ ФОРМАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ МИШЕНИ

После того как мы в предыдущей главе сообщили об основных идеях и историческом развитии теории мишени в форме относительно краткого обзора, в этой и следующих главах необходимо рассказать о нынешнем состоянии теории. При этом представляется целесообразным сначала принять чисто формальный подход: не делать специальных предположений об облученных «единицах» и не конкретизировать понятия «события попадания (поражения мишени)» и «области попадания». Основная идея теории мишени в общем случае может быть выражена следующим образом: Исследуемая «реакция» наступает при определенном, большом числе облученных «единиц», если в единице имеет место определяемое число («число попаданий») «событий поражения мишени». Поскольку область, в которой должны происходить «события поражения мишени», не обязательно идентична «единице», каждой «единице» можно приписать одну (или несколько) «областей поражения мишени». Благодаря этим, чисто формальным понятиям, как мы увидим позднее, можно построить общую формальную теорию мишени, которая пригодна для описания многих радиобиологических опытов и, в частности, для исследования влияния определенных факторов, которыми в основополагающем представлении еще пренебрегали: биологическая вариабельность и временной фактор (глава 3 и 4). С другой стороны, только последующая конкретизация формальных понятий с физической и биологической точек зрения обеспечивает более глубокое проникновение в механизм реакции: биофизический анализ, который мы подробно рассмотрим на примере некоторых, особенно хорошо изученных реакций. Однако сначала мы должны обсудить основу всех последующих исследований, общую формальную теорию мишени.

а) Процессы одиночного и множественного поражения мишени в простом диапазоне попадания

Чтобы обеспечить основу для понимания, мы хотим начать с гипотетического воображаемого эксперимента: Если число N_0 одинаковых биологических единиц (из-за неизбежной биологической вариабельности не реализуемый воображаемый эксперимент!) подвергается действию макрофизически однородного облучения, которое вызывает в облучаемой среде некоторые микрофизические события («поражения мишени», например, ионизации), то можно ожидать, что в биологической единице объема V в см^3 после облучения с дозой D (измеренной в «попаданиях на см^3») произойдет V x D поражений мишени. Однако, поскольку облучение не является микрофизически однородным, и абсорбционные явления (события поражения мишени) распределены статистически и не зависят друг от друга, для этого случая можно применить Закон распределения Пуассона. Тогда вероятность того, что в объеме V произойдет точное число n попаданий в мишень, если ожидаемое число поражений составляет V x D,

$$\frac{(VD)^n e^{-VD}}{n!}. \qquad 2;1$$

Отсюда вероятность того, что в единице не произойдет поражения мишени (n = 0), равна:

$$e^{-VD}, \qquad 2;2$$

и, следовательно, число N из числа N_0 облученных единиц, которые после облучения D не были поражены, составляет:

$$N=N_0 e^{-VD}. \qquad 2;3$$

При суммировании аналогичных выражений для единиц, которые имели n = 1, 2, 3 и т.д. поражений, определяем для числа тех единиц, которые получили не более n-1 поражений,

$$N=N_0 e^{-VD}\left(1+VD+\frac{(VD)^2}{2!}+\frac{(VD)^3}{3!}+\ldots\frac{(VD)^{n-1}}{(n-1)!}\right) \qquad 2;4$$

или

$$N=N_0 e^{-VD}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(VD)^k}{k!}. \qquad 2;5$$

Число N* единиц, которые после дозы D получили минимум n поражений, соответствует, таким образом:

$$N^*=N_0\left(1-e^{-VD}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(VD)^k}{k!}\right). \qquad 2;6$$

Для числовой оценки (2;6), т.е. для построения формальных кривых мишени можно воспользоваться таблицами неполной Г-функции (Пирсон, 1922), поскольку вместо (2;6) можно также записать:

$$N^*=N_0\frac{\Gamma_{VD}(n)}{\Gamma(n)} \qquad 2;7$$

где

$$\Gamma_x(n)=\int_0^x e^{-x}x^{n-1}dx \qquad 2;8$$

$$\Gamma(n)=\int_0^\infty e^{-x}x^{n-1}dx \qquad 2;9$$

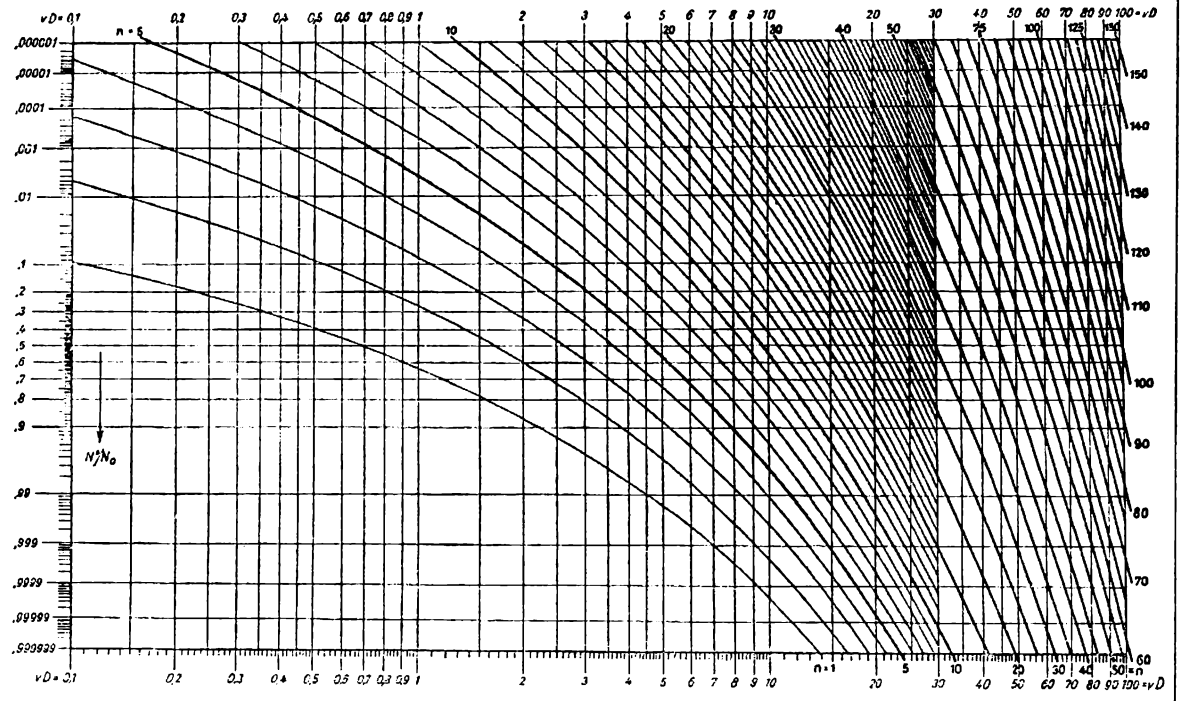


Abb. 1.

Рис. 1.

Более простым, чем этот отнимающий много времени расчет, является применение разработанной Торндике (1926) таблицы, которая дает кривые Пуассона для очень большого диапазона значений V x D и n, и представлена на рис. 1.

Ход кривых, рассчитанных согласно (2;6), показывает большое сходство многих кривых, которые мы получаем, если представляем зависимость квантитативно измеренного биологического действия облучения от дозы. Поэтому напрашивалась мысль о том, чтобы проверить, справедливо ли статистическое распределение абсорбционных событий, лежащее в основе уравнения (2;6), также для хода кривых зависимости эффекта от дозы. Предпосылкой квантитативной проверки являются, однако, более точные данные о заданных в (2;6) параметрах. Эксперимент дает для определенной дозы излучения сначала долю реакций N^*/N_0, тогда как число поражений мишени n и объем V должны быть выведены из формы кривых, поскольку n и V, как мы увидим в главе 7, в общем случае не совпадает с объемом облученной биологической единицы. В связи с этим давайте сначала рассмотрим чисто формальный объем, V заменим на ϑ и запишем

$$N^*/N_0 = 1 - e^{-\upsilon D}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(\upsilon D)^k}{k!} \qquad 2;10$$

При этом мы принимаем, что не каждое поражение мишени, произошедшее в объеме V облученной единицы, действует как таковое, а действует поражение в объеме ϑ, который мы, вследствие его чисто формального значения, обозначаем как «формальную область попадания (поражения мишени)». (С физической точки зрения формальная область попадания ϑ - это пространственный аналог понятия эффективного поперечного сечения, т.е. «эффективный объем».)

Таким образом, наша задача – на основе образующегося из (2;10) ряда пар значений определить число поражений мишени n и формальную область попадания ϑ. Для этого целесообразно сначала ознакомиться с характером формы кривых поражения мишени, представленных на рис. 2.

Для числа поражений мишени n = 1, как это видно из уравнения (2;3), имеется чисто экспоненциальная кривая, тогда как при большем числе поражений мишени (n > 1) кривая имеет форму S. В полулогарифмической сетке кривая одиночного поражения мишени представляет собой прямую линию (рис. 3), кривые множественных поражений, напротив, изогнуты вверх. Для определения числа и формальной области попаданий мы пользуемся двумя точками кривой, одна из которых является точкой поворота абсциссы Dω, хорошо определяемой математически, но трудно устанавливаемой практически. Вторая точка – это точка, в которой $N^*/N_0 = ½$, и абсцисса которой обозначается как D½ (половинная доза), практически всегда может быть легко определена, и также с математической точки зрения, как показал Фурх (1939), имеет определенное значение.

В самом «старом» способе, который был предложен госпожой Кюри (1929) для определения n и ϑ, применяется доза точки поворота Dω и направление касательной в точке поворота. Поскольку полученное за счет

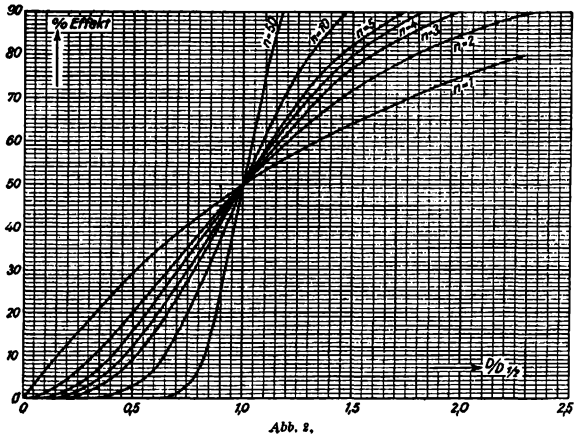


Рис. 2.
Ось Y: эффект (%).

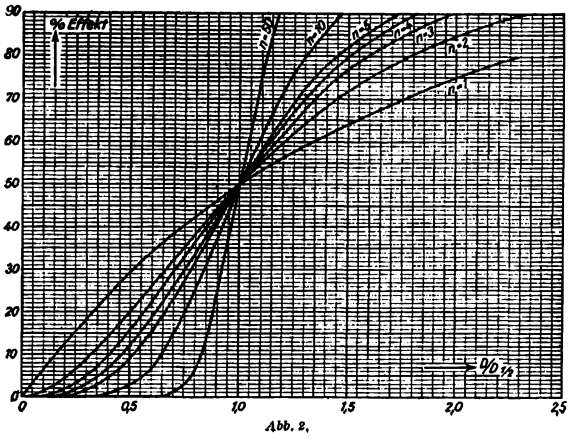


Рис. 3.
Ось Y: эффект (%).

при замене V на ϑ из (2;5) уравнение

$$N/N_0 = e^{-\upsilon D}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(\upsilon D)^k}{k!} \qquad 2;11$$

имеет 1-ю производную

$$\frac{d(N/N_0)}{dD} = -\upsilon\frac{(\upsilon D)^{n-1}}{(n-1)!}e^{-\upsilon D} \qquad 2;12$$

и 2-ю производную

$$\frac{d^2(N/N_0)}{dD^2} = \upsilon^2\cdot\frac{(\upsilon D)^{n-2}}{(n-2)!}\cdot e^{-\upsilon D}\,\frac{(\upsilon D-n+1)}{1-n} \qquad 2;13$$

то, т.к. в точке поворота d2 (N^*/N_0)/ dD2 = 0, то

$$D_\omega = (n-1)/\upsilon \qquad 2;14$$

и

$$D_\omega\left[d(N/N_0)/dD\right]_{D_\omega} = -(n-1)^{n-1}e^{-(n-1)}/(n-2)! \qquad 2;15$$

При n > 20 может быть применена формула Штирлинга:

$$n! \approx n^n e^{-n}\sqrt{2n\pi} \qquad 2;16$$

и вместо (2;15) можно использовать приближение

$$D_\omega\left[d(N/N_0)/dD\right]_{D_\omega} \approx -\sqrt{(n-1)/2\pi}$$

Более новый способ, эмпирически полученный Глокером (1932) и обоснованный Фурхом (1939), определения n и ϑ использует половинную дозу D1/2 и дозу точки поворота Dω , а также соотношения

$$\upsilon D_\omega = n-1 \qquad 2;17$$

$$\upsilon D_{1/2} = n - 1/3,\ n \geq 2, \qquad 2;18$$

откуда следует

$$n = (D_{1/2} - 1/3\,D_\omega)/(D_{1/2} - D_\omega) \qquad 2;19$$

$$\upsilon = 2/3\,(D_{1/2} - D_\omega). \qquad 2;20$$

Поскольку, как уже было упомянуто, точку поворота кривых эффективности дозы на практике определить очень трудно и даже невозможно, способ, предложенный Иорданом (1938) для определения n и ϑ из половинной дозы D1/2 и направления касательной, обеспечивает значительное упрощение. Справедливо следующее выражение:

$$D_{1/2}\left[d(N/N_0)/dD\right]_{D_{1/2}} = -(n-1/3)^n e^{-(n-1/3)}/(n-1)! = -f(n). \qquad 2;21$$

Для	n =	2	3	4	5	6
	f (n) =	0,53	0,66	0,76	0,89	0,97

тогда как при n ≥ 7 приближение Штирлинга (2;16) является достаточно точным и составляет:

$$f(n) \approx -\sqrt{n/2\pi} \qquad 2;22$$

Для расчета ϑ справедливо следующее:

$$\upsilon = (n - 1/3)/D_{1/2}. \qquad 2;23$$

Для кривых с ординатой $N^*/N_0 = 1 - N/N_0$ справедливо следующее:

$$D_{1/2}\left[d(N^*/N_0)/dD\right]_{D_{1/2}} = +f(n). \qquad 2;24$$

Определение n по методу Иордана, в связи с его практическим значением, следует пояснить на примере рис. 4.

Наряду с этим математическим методом определения n (а затем ϑ), очень удобным является графический метод, согласно которому в сетку с предварительно начерченными кривыми попадания (поражения мишени) наносят опытные точки и устанавливают, для какого числа попаданий согласование является наилучшим. Предпосылкой для успешного применения этого метода является предложенный Глокером (1932) прием, согласно которому в качестве абсциссы принимаются не дозы облучения D, а ее отношение к половинной дозе D1/2, как это показано на рис. 2 и рис. 3, поскольку только при этом делении абсциссы можно точно сравнить искривление.

На кривых одиночного попадания число поражений мишени видно из кривой сразу же, и формальная область попадания ϑ может быть непосредственно определена согласно уравнению:

$$\upsilon = -(\ln N/N_0)/D \qquad 2;25$$

для каждой опытной точки. При этом большую помощь оказывают составленные Хольтаппелем (1938) очень подробные таблицы ex и e-x.

b) Процессы одиночного и множественного поражения мишени в распределенном диапазоне попадания

По выводам предыдущих разделов мы сделали предположение о том, что каждая из облучаемых биологических единиц обнаруживает только единственный формальный диапазон попадания, поражение которого одним или несколькими попаданиями (в зависимости от того, идет ли речь об одиночном или множественном поражении) вызывает исследуемую реакцию. В принципе, однако, возможны и другие, менее специфические допущения, которые отчасти имеют очевидные биологические основания.

При исследовании этих общих допущений мы исходим из уравнения (2;10), которое характеризует зависимость между долей N^*/N_0, которая после «выдачи» дозы D характеризует проявляющее реакцию число (N^*) из N_0 облученных единиц, при предположении, что для получения реакционной единицы в формальном диапазоне поражения мишени ϑ должно состояться число n попаданий:

$$N^*/N_0 = 1 - e^{-\upsilon D}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(\upsilon D)^k}{k!}.$$

Для упрощения запишем это математическое выражение следующим образом:

$$N^*/N_0 = 1 - B, \qquad 2;26$$

при этом подставим:

$$e^{-\upsilon D}\sum_{k=0}^{n-1}\frac{(\upsilon D)^k}{k!} = B.$$

Если мы предположим, что каждая биологическая единица в целом обнаруживает m формальных областей попаданий, каждая из которых, вероятно, имеет (формальный) объем ϑ, и что каждая из этих областей попаданий m должна иметь n попаданий с тем, чтобы единица реагировала, то согласно Глокеру (1932) число N^* после получения дозы D на число N_0 единиц составляет:

$$N^*/N_0 = (1-B)^m \qquad 2;27$$

В качестве примера можно было бы представить себе, что мы хотим исследовать умерщвление популяции N_0 колонии дрожжей, причем каждая колония состоит из m клеток дрожжей и считается мертвой только в том случае, если все m отдельных клеток, принадлежащих к одной колонии, умерщвлены n попаданий на каждую колонию. Точно так же, как и приведенный в предыдущем разделе воображаемый эксперимент, и предложенный опыт в этой форме не может быть реализован, поскольку вследствие неизбежной биологической вариабельности не все колонии имеют требуемое одинаковое число отдельных клеток (m). Число клеток m на колонию будет, скорее всего, колебаться около опреде-

Таблица 1. *Возможность замены в m-раз увеличенных кривых попадания простыми кривыми с более высоким числом попаданий -n (Глокер, 1932)*

Представляемая функция		Функция замены	
Число областей попадания	Число попаданий	Число областей попадания	Число попаданий
m = 4	n = 2	m = 1	n = 5
4	5	1	12
4	10	1	23
4	20	1	50
m = 16	n = 2	m = 1	n = 10
16	5	1	22
16	10	1	48

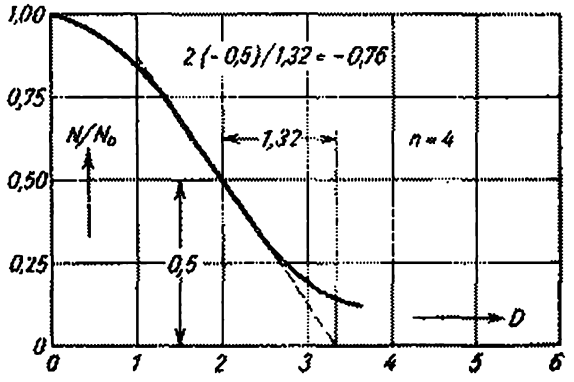


Рис. 4.

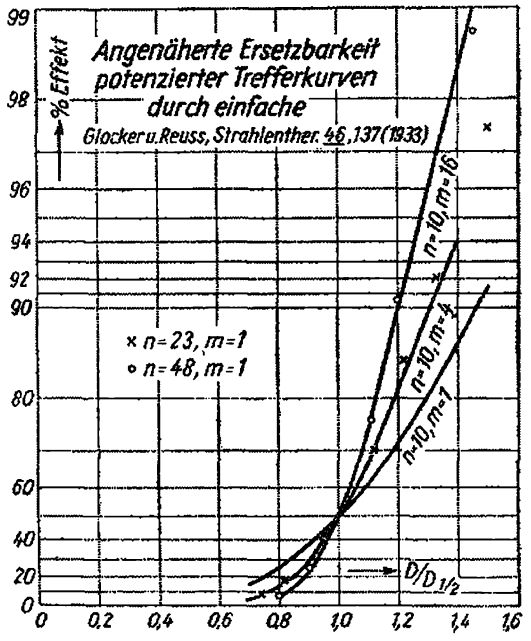


Рис. 5. Приближенная возможность замены увеличенных кривых попаданий простыми (Глокер и Реусс, Strahlenther., 46, 1933)
Ось Y: эффект (%).

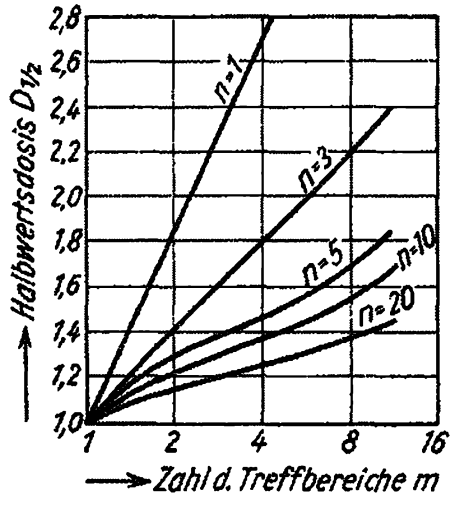


Рис. 6.

ленного среднего значения, которым в данном случае, при чисто формальном выводе, сначала можно пренебречь.

Но и помимо этих, скорее практических трудностей вследствие биологической вариабельности, чисто формальная оценка уравнения (2;27) едва ли возможна. Соответствующие (2;27) кривые зависимости эффекта от дозы обнаруживают большую схожесть с кривыми, соответствующими простому математическому выражению (2;26), хотя и используются различные числа попаданий. Как видно из рис. 5, кривая, построенная согласно (2;27) с указанным допущением, что на m = 4 областей попаданий должно быть получено по n = 10 попаданий, очень точно совпадает с кривой, рассчитанной согласно (2;26), для которой было предположено, что m = 1 (одна) область попадания должна иметь n = 23 попадания. Точно такие же соотношения получаются при допущении m = 16 при n = 10, а также при m = 1 при n = 48. Дополнительные примеры возможности замены увеличенных кривых попаданий согласно (2;27) на простые согласно (2;26) с более высоким значением n представлены в табл. 1. Исходя из этого, путем чисто формальной оценки кривых зависимости эффекта от дозы, невозможно различить допущения, лежащие в основе (2;26) и (2;27), и поэтому сложное математическое выражение (2;27) берется за основу анализа только в тех случаях, когда для этого есть основания, например, чисто биологические обстоятельства. Поскольку эти другие основания, по-видимому, в ряде случаев имеются, следует кратко остановиться и на более сложных математических выражениях.

Например, существуют случаи, когда имеется повод для предположения о том, что каждая единица обнаруживает m областей попадания, что уже достаточно для достижения реакции, если одна область получает одно и то же число n попаданий. Поскольку B представляет собой долю областей попаданий, которые после дозы D получили не n попаданий, B^m – это доля единиц, в которых ни одна из m областей не получила n попаданий и

$$N^*/N_0 = 1 - B^m \qquad 2;28$$

очевидно доля единиц, облученных дозой D, из которых минимум каждая из m областей попадания получила минимум n попаданий и, таким образом, согласно нашему допущению проявила реакцию.

Еще более общим является исследованное Дэнцером (1934) допущение о том, что каждая единица обнаруживает m областей попаданий, из которых должно быть получено определенное количество r (рентген) на n попаданий, чтобы реакция наступила. Можно показать, что доля N^*/N_0 реагирующих единиц в этом случае задается следующим уравнением:

$$N^*/N_0 = 1 - \sum_{x=0}^{r-1} \binom{m}{x} B^{m-x} (1-B)^x \qquad 2;29$$

Как уже было отмечено применительно к выражению (2;27), с точки зрения более сложных выражений (2;28) и (2;29) только на основе формального анализа невозможно отличить экспериментально определенную кривую зависимости эффекта от дозы, поскольку кривые согласно уравнениям (2;28) и (2;29) слишком похожи на кривые, полученные из простого математического выражения (2;26). Если, однако, по другим (например, биологическим) основаниям имеется причина для предположения о том, что следует применять одно из более сложных выражений, то полезными для анализа могут быть рассчитанные Зоммермейером семейства кривых, в которых для различного числа попаданий n представлена зависимость половинной дозы D 1/2 от числа областей попадания m на единицу для допущений (2;27) (рис. 6) и (2;28) (рис. 7).

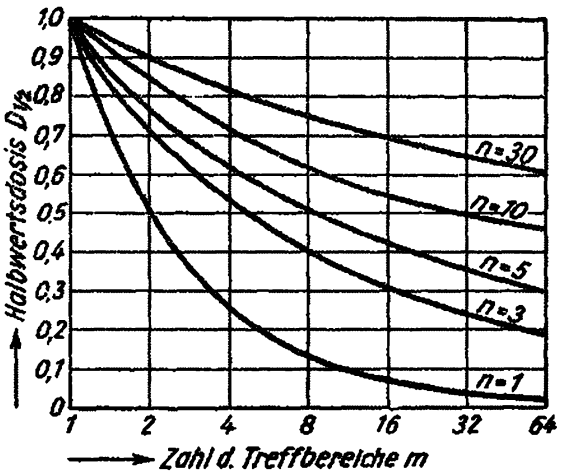


Рис. 7.
Ось Y: половинная доза $D_{1/2}$
Ось X: число областей попадания m) .

ГЛАВА 3:
ТЕОРИЯ МИШЕНИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ

Теория мишени биологического действия лучей, как мы показали, при объяснении обнаруженной во время опытов зависимости между дозой облучения и долей тех единиц из большого числа облученных единиц, которые проявляют исследуемый эффект, исходит из предположения о том, что возникновение именно этой зависимости, вероятно, в значительной степени обусловлено статистической природой процесса абсорбции энергии излучения. В первых, чисто формальных выражениях мы пренебрегли неизбежной неоднородностью опытного материала с точки зрения возраста, размера, стадии деления и аналогичных биологических факторов. Это постоянно и по праву критиковалось с биологической и медицинской сторон (Холтхузен, 1925, 1927), так же как и делавшийся в отдельных случаях вывод о том, что теория мишени в связи с этим является вообще неверной, и уж ни в коем случае не является обоснованной. И тот факт, что в некоторых случаях мы получаем один из обнаруженных видов зависимости между дозой и эффектом, когда не рассматриваем статистическую природу лучевой абсорбции, а учитываем только биологическую вариабельность, не свидетельствует против теории мишени. Однако это, с другой стороны, не уменьшает необходимость учета кратко обобщаемых термином «биологическая вариабельность» факторов, напротив, они приобретают большее значение, если мы от формальной теории мишени хотим прийти к толкованию, соответствующему действительным соотношениям (биофизический анализ) в биологическом действии лучей (Циммер, 1941).

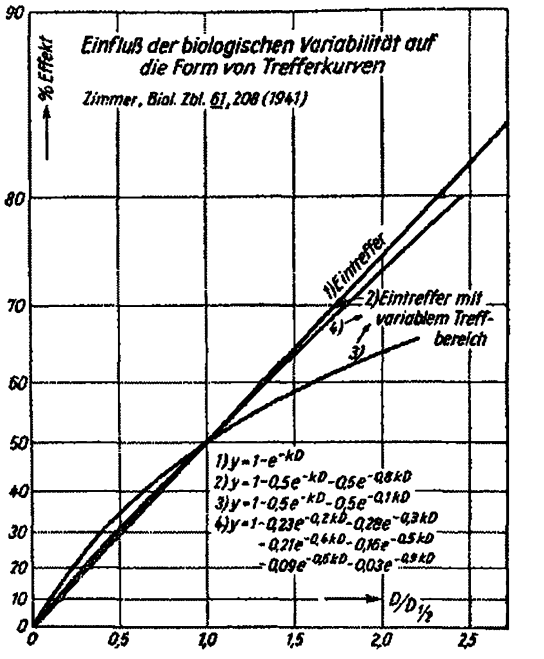


Рис. 8. Влияние биологической вариабельности на форму кривых попаданий (Циммер, Biol. Zbl. 61, 208 1941)
1) Одиночные попадания
2) Одиночные попадания с переменной областью попаданий
Ось Y: эффект (%)
Ось X: $D/D_{1/2}$.

а) Вариабельность области попадания

В основополагающей формулировке теории мишени рассматривается множество N_0 идентичных биологических единиц, и для всех доз облучения D указывается доля N^*/N_0 облученных единиц, которая обнаруживает наблюдаемый эффект. В предыдущей главе мы уже указывали на то, что область, в которой число n попаданий, требуемое для возникновения эффекта согласно теории мишени (формальная область попаданий), не всегда идентично объему биологической единицы. Чтобы освободиться от всех специфических условностей, рассмотрим в целях нашего исследования область попадания как чисто формальную величину и обозначим ее как k. Тогда основное уравнение будет иметь следующий вид:

$$N^*/N_0 = 1 - e^{-kD}\left[1 + kD + (kD)^2/2 + \ldots + (kD)^{n-1}/(n-1)!\right] \qquad 3;1$$

Нет никакого сомнения в том, что k в общем случае не будет строго постоянной величиной, а скорее будет у всех реальных биологических объектов обнаруживать большую или меньшую вариабельность. В качестве примера предположим, что k равно объему V

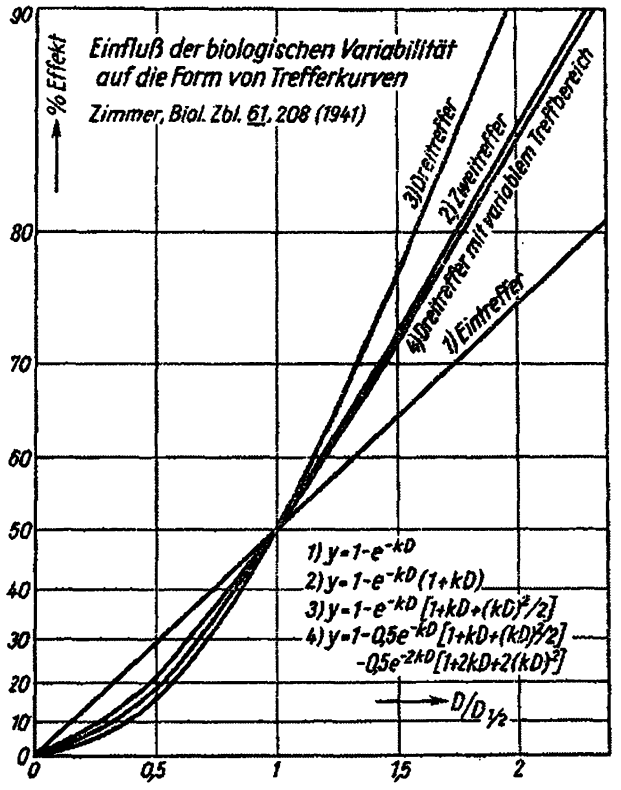


Рис. 9. Влияние биологической вариабельности на форму кривых попаданий (Циммер, Biol. Zbl. 61, 208 1941)
1) Одиночные попадания
2) Двойные попадания
3) Тройные попадания
4) Тройные попадания с переменной областью попаданий
Ось Y: эффект (%)
Ось X: $D/D_{1/2}$.

биологического объекта или представляет собой его постоянную долю; тогда постоянно имеющаяся вариабельность объема единиц будет обусловливать соответствующее k.

Влияние биологической вариабельности k на форму кривых попадания (точно так же, как и влияние других, также подверженных вариабельности факторов) не требуется в общем случае рассматривать. Достаточно уяснить себе значение вариабельности на некоторых примерах. Хотя выражения для общей математической обработки в некоторых случаях и имеются, но они являются очень сложными в реализации и до настоящего времени имеют лишь небольшое значение для биофизического анализа, так что мы здесь ограничимся только краткими ссылками на них.

Сначала рассмотрим влияние вариабельности области попаданий k на кривую одиночного попаданий (n = 1). Рис. 8 показывает на примере Кривой 1 ход кривой попаданий при не изменяющейся области попадания (n = 1, k = const.) На примере Кривой 2 при прочих равных характеристиках предполагается, что половина единиц имеет область попаданий, меньшую на 20% (n = 1, k ≠ const.) Как мы видим, при этом предположении отклонение Кривой 1 настолько мало, что не может быть отражено графически и подтверждено экспериментально при помощи достижимой в настоящее время точности экспериментов. Уже больше отклонения у Кривой 4, при расчете которой была принята действительно многообразная вариация формальной области попадания (23% единиц должны иметь область попаданий размера 0,2 k; 21% - 0,4 k; 16% - 0,5 k; 9% - 0,6 k и 3% - 0,9 k). Хотя отклонения при допущении такой значительной вариации можно уже хорошо представить графически, экспериментально их пришлось бы подтверждать только при обработке очень обширного материала, поскольку они составляют всего лишь приблизительно 2% (по сравнению с Кривой 1). Только при допущении, что половина единиц имеет уменьшенную на коэффициент 10 область попаданий (50% с k; и 50% с 0,1 k, Кривая 3 на рис. 8), получаем более значительное отклонение.

По-другому выглядят соотношения в кривых с множественными попаданиями. На рис. 9 на примере Кривых 1, 2 и 3 представлены случаи, в которых при неизменной области попаданий (k = const.) число попаданий n имеет значения 1, 2 и 3. Если мы примем, что для реакции тройного попадания одна половина единиц имеет область попаданий k, а другая - 2k (Кривая 4), то получим уже более значительные отклонения от кривой тройного попадания с постоянным значением k. При этом особенно важно то, что обусловленные биологической вариабельностью отклонения означают то, что кривая тройного попадания 4 очень близка к кривой двойного попадания 2. Таким образом, в этом случае биологическая вариабельность «симулирует» другое, а именно более низкое число попаданий.

b) Вариабельность числа попаданий

Влияние биологически обусловленной вариабельности числа попаданий n на форму кривых попадания было исследовано Майсснером и Цуппингером (1928), которые исходили из того, что большинство из числа N_0 облученных единиц требуют h попаданий, однако число требуемых попаданий на единицу колеблется согласно распределению Пуассона:

$$e^{-h}\frac{h^p}{p!} \qquad 3;2$$

Это выражение приводит к очень сложной зависимости между дозой облучения D и долей N^*/N_0 проявляющих реакцию единиц. Форму таких кривых попаданий можно (с большим трудом) рассчитать на основе уравнения:

$$N^*/N_0 = e^{-(kD+h)}\left[1+\frac{kD}{1!}\left(1+\frac{h}{1!}\right)+\frac{(kD)^2}{2!}\left(1+\frac{h}{1!}+\frac{h^2}{2!}\right)+\frac{(kD)^3}{3!}\left(1+\frac{h}{1!}+\frac{h^2}{2!}+\frac{h^3}{3!}\right)+\ldots\right] \qquad 3;3$$

Она отличается от простых кривых попаданий (но с другими числами попаданий) относительно незначительно. Для определения соответствующих обоим выражениям чисел попаданий n и h из экспериментально полученной кривой Майсснер и Цуппингер предложили графический способ, который представлен на рис. 10.

Здесь следует также упомянуть предложенное Глокером (1932) выражение, в основе которого лежит предположение о том, что единицы проявляют колеблющуюся согласно распределению Пуассона «лучевую чувствительность» εϖ, и в качестве меры этого можно

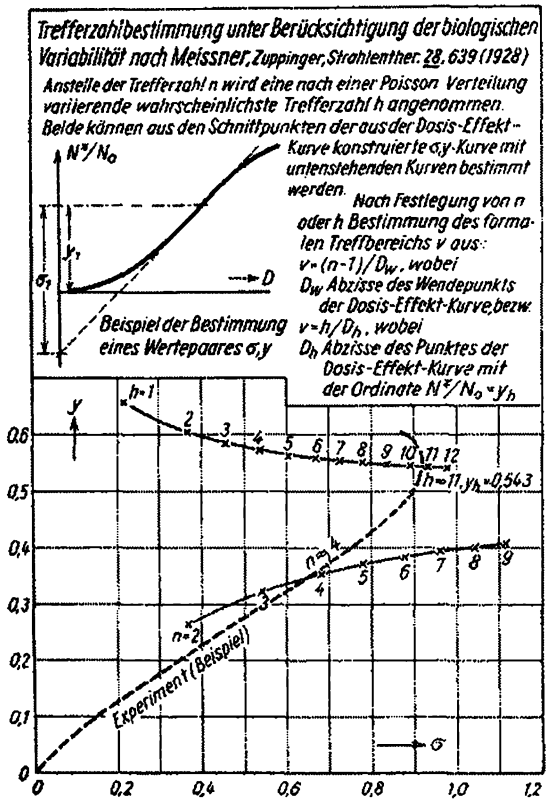


Рис. 10. Определение числа попаданий с учетом биологической вариабельности по Майсснеру, Цуппингеру, Strahlenther.28 (1928) Вместо числа попаданий n принимается самое вероятное согласно распределению Пуассона, переменное число попаданий h. Оба значения могут быть определены из точек пересечения построенной на кривой зависимости эффекта от дозы кривой y с ниже расположенными кривыми. После определения n или h формальной области попаданий v из выражения $v = (n - 1)/D_W$, где абсцисса D_W точки поворота кривой зависимости эффекта от дозы, т.е.
$v = h/D_h$, где D_h абсцисса точки поворота кривой зависимости эффекта от дозы с ординатой $N^*/N_0 = y_h$. Пример определения пары значений σ, y. Эксперимент (пример).

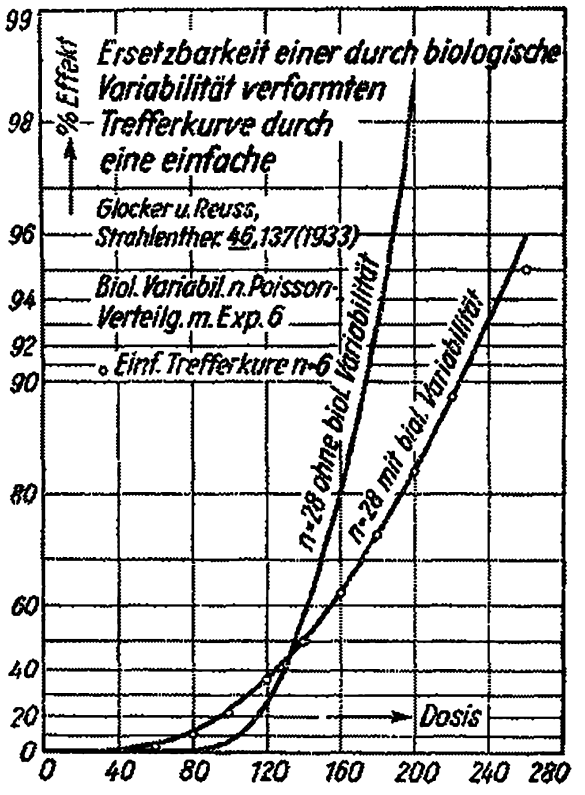


Рис. 11. Возможность замены кривой попаданий, откорректированной с учетом биологической вариабельности, на простые кривые (Глокер и Реусс. Strahlenther.46,137 (1933) Биологическая вариабельность согласно распределению Пуассона с эксп. 6
Ось Y: эффект (%)
Ось X: доза
n = 28 без учета биологической вариабельности
n = 28 с учетом биологической вариабельности.

было бы считать минимальное число попаданий n, которое, должно быть, требуется для возникновения реакции в определенной единице. Тогда доля пораженных индивидов составляет:

$$N^*/N_0 = \frac{\sum_0^\infty \varepsilon_n \frac{\Gamma_{kD}(n)}{\Gamma(n)}}{\sum_0^\infty \varepsilon(n)}, \qquad 3;4$$

где

$$\varepsilon_n = e^{-m_0} \frac{m_0^{nm_0/n_0}}{(nm_0/n_0)!} \qquad 3;5$$

Как уже было упомянуто, n означает минимальное число попаданий на единицу, m_0 – это среднее значение распределения Пуассона, n_0 означает минимальное число попаданий на единицу без учета биологической вариабельности получаемой функции мишени (попадания). И кривые, полученные согласно (3;4), можно «округлить» посредством простых кривых попаданий с другим числом попаданий n. Рис. 11 показывает, что кривая, для которой было принято число попаданий n = 28 согласно распре-

Таблица 2: Возможность замены кривых попаданий, которые откорректированы с учетом биологической вариабельности, на простые кривые попаданий с меньшим числом попаданий (Глокер, 1932)

Представляемая функция		Функция замены без учета биологической вариабельности Число попаданий
Среднее число по распределению Пуассона	Число попаданий	
6	14	4
6	28	6
12	7	4
12	14	6
12	28	9
24	7	6
24	14	9
24	28	15

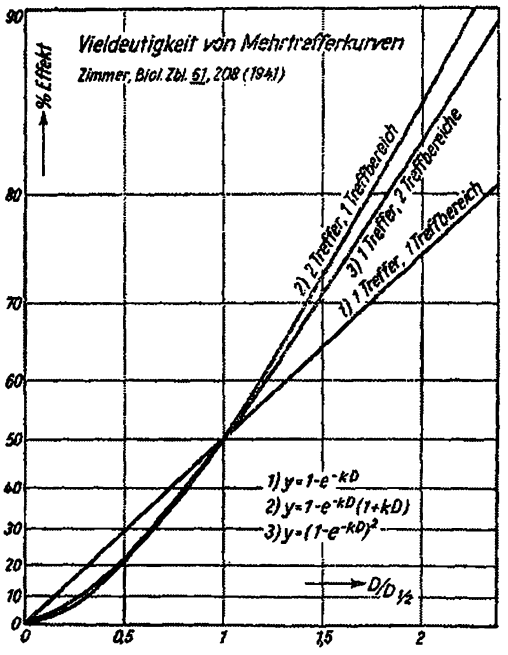


Рис. 12. Многозначность кривых множественных попаданий (Циммер, Biolog. Zbl. 61, 208 (1941)
1) 1 попадание, 1 область попадания
2) 2 попадания, 1 область попадания
3) 1 попадание, 2 области попадания
Ось Y: эффект (%).

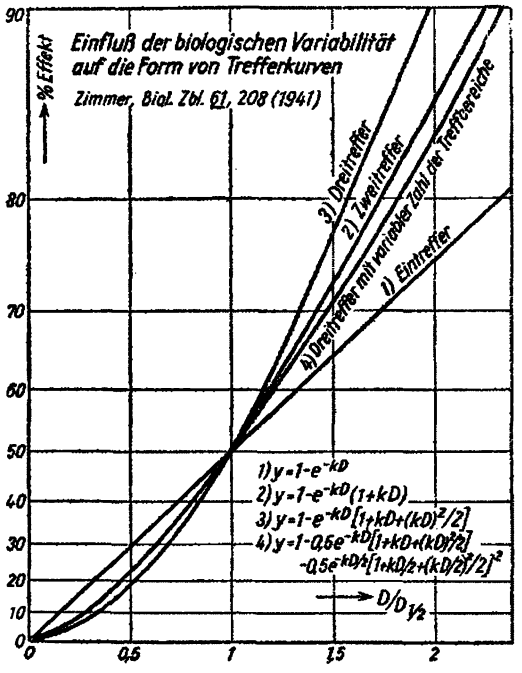


Рис. 13. Влияние биологической вариабельности на форму кривых попаданий (Циммер, Biolog. Zbl. 61, 208 (1941)
1) одиночное попадание
2) двойное попадание
3) тройное попадание
4) тройное попадание с переменным числом областей попадания
Ось Y: эффект (%).

делению Пуассона, была принята с экспонентом 6, может быть превосходно воспроизведена простой кривой попаданий с числом попаданий n = 6. Другие примеры возможности замены обобщены в табл. 2.

Для представления полной картины следует упомянуть, что Ребоул (1939) исследовал предположение о том, что определенная единица не реагирует с вероятностью β, хотя она получает достаточное число n попаданий, а реагирует после того, как она получит дополнительно число q попаданий. Это также приводит к действительно сложной формуле, тогда как форма кривой едва ли отличается от простых кривых попаданий (с другим n).

c) Вариабельность числа областей попаданий на единицу

Если мы исследуем биологические единицы, которые обнаруживают несколько (m) на n раз поражаемые области попадания, может также иметь место колебание числа областей попадания на единицу, другими словами, биологическая вариабельность m. Влияние вариабельности на кривую попаданий представлено на рис. 12. Мы видим, что Кривая 3, для которой m =2 областей попадания на единицу должны получать n = 1 попаданий на каждую область, находится между простой кривой одиночных попаданий 1 и простой кривой двойных попаданий 2, но очень похожа на последнюю кривую. Напротив, если мы примем, что из числа облученных единиц 50% имеют n = 3 попаданий в m = 1 областей попадания, другие 50%, тем не менее, требуют по n = 3 попаданий на каждые m = 2 областей попадания (Кривая 4 на рис. 13). Т.е. эта кривая приближается к простой кривой двойных попаданий 2.

В этой связи исследования о влиянии биологической вариабельности на форму кривых попаданий можно свести к тому, что помимо кривых одиночных попаданий откорректированные кривые настолько аналогичны простым кривым попаданий с другим числом попаданий n, что при экспериментально определенных кривых множественных попаданий невозможно сделать различия между возможностями для толкования. Поскольку, с другой стороны, на что мы уже много раз указывали, при исследовании всех биологических объектов необходимо принципиально считаться с вариабельностью, этот вывод означает значительную ненадежность при определении числа попаданий для экспериментально определенной кривой множественных попаданий. Как мы увидим, знание числа попаданий является важной предпосылкой для определения события и области попадания и, следовательно, для биологического анализа радиобиологических опытов. Переход от чисто формального описания формы кривых к биофизическому анализу, вследствие имеющейся, но плохо количественно оцениваемой вариабельности для кривых множественных попаданий, до настоящего времени является гораздо менее надежным, чем для кривых с одиночным попаданием, у которых, независимо от размера биологической вариабельности, число попаданий сохраняется и, таким образом, образует безупречную основу для последующего анализа.

В этой связи следует упомянуть также о виде представления кривых зависимости эффекта от дозы, которое при обсуждении влияния биологической вариабельности часто оказывается полезным (см. главу 15). Теория мишени, как мы показали, исходит из предпо-

ложения о том, что попадания являются независимыми событиями и, поэтому, их распределение может быть представлено суммой вероятностей Пуассона. Если мы при представлении используем сетку, в которой ордината подразделяется согласно интегралу Гаусса, а абсцисса – линейно или логарифмически, то кривые Пуассона при малых числах попаданий всегда образуют изгибы (рис. 14 и рис. 15). Только при высоких числах попаданий, при которых представление мишени едва ли является целесообразным, кривые Пуассона, могут быть по форме перепутаны с прямыми линиями. Если целый ряд экспериментальных точек в уже описанной сетке даст прямую линию, можно сделать вывод о том, что при образовании формы кривой событие попадания в мишень вообще не повлияло или повлияло на ход событий вряд ли тем образом, который интересен для нас. Разумеется, при обращении с этим выводом надо проявлять большую осторожность; поскольку подтверждение возможности представления ряда экспериментальных точек в соответствии с кривой Пуассона, как таковое еще не есть подтверждение взаимодействия события попадания; поскольку и биологическая вариабельность может соответствовать распределению Пуассона.

В общем случае кривые все же следуют распределению Гаусса или аналогичному биноминальному распределению и, поэтому, в большинстве случаев образуют на одной из приведенных на рис. 14 и рис. 15 сеток прямую линию. Этот способ представления обеспечивает также в случае необходимости исключение события попадания, однако сам по себе является не доказательством этого события, а скорее только указанием на возможность его существования.

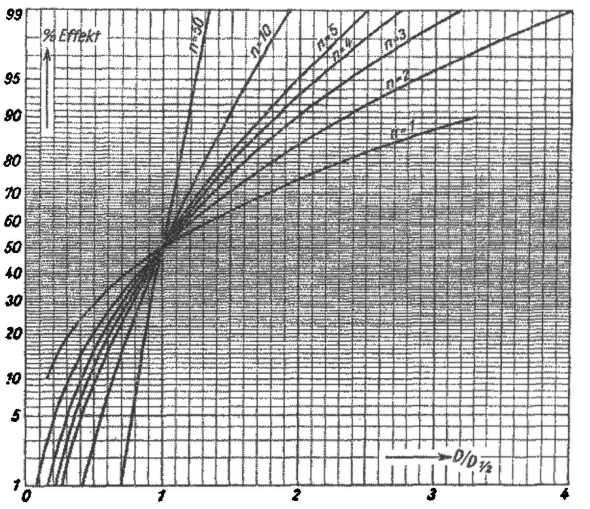


Рис. 14.
Ось Y: эффект (%).

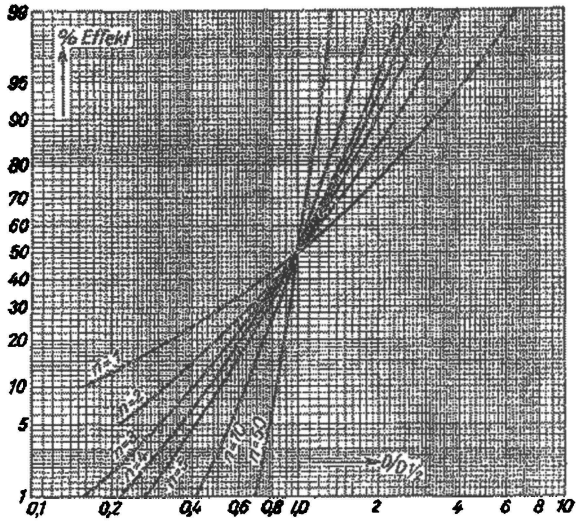


Рис. 15.
Ось Y: эффект (%).

ГЛАВА 4:
ТЕОРИЯ МИШЕНИ И ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ

Гораздо менее наглядным, чем рассмотренный в предыдущей главе «учет» биологической вариабельности, является исследование влияния интенсивности излучения на форму кривых попаданий (временной фактор). Такое влияние могло бы быть вызвано, например, тем, что облученные объекты сохраняют способность к восстановлению (реституции). Это могло бы при реакциях множественных попаданий привести к дополнительному условию, что все попадания или часть требуемых на единицу попаданий должны состояться в течение определенного временного интервала, поскольку в противном случае эффекты более ранних попаданий до наступления следующих попаданий могут реституировать. Хотя, помимо восстановления, и другие причины могли бы стать определяющими для наступления временных факторов (см., например, Лангендорф и Зоммермейер, 1940, которые указывали на время облучения и продолжительность развития объекта), до настоящего времени с точки зрения формальной теории мишени было исследовано только влияние восстановления на форму кривой зависимости эффекта от дозы. И для этого случая имеются только ограниченные количественные данные; поскольку общее решение, вследствие множества возможных допущений, очень сложно. Даже относительно простые отдельные случаи приводят к очень сложным выражениям для модифицированных формул мишеней.

Подход Свана и Дель Росарио (1931) основывается на том предположении, что единица требует для возникновения реакции n =2 (два) попадания, но реакция только тогда будет иметь место, когда второе попадание настолько быстро следует за первым, что между ними, вследствие экспоненциально нарастающей во времени релаксации, эффект первого попадания не сможет быть восстановлен. Если обозначить экспоненциально нарастающую релаксацию как «постоянную релаксации» λ, а время от начала облучения как t, то доля N^*/N_0 после получения дозы D во времени t проявляющих реакцию единиц:

$$N^*/N_0 = 1 + \frac{(\beta+\lambda/2)(\beta-\alpha)}{2\beta(\beta-\lambda/2)}\left[\frac{e^{-(\alpha-\beta)t}}{(\alpha-\beta)} - \frac{e^{-(\alpha+\beta)t}}{\alpha+\beta}\right] \qquad 4;1$$

где $\alpha = kD + \lambda/2$ и $\beta = (k D \lambda + \lambda^2/4)^{1/2}$.

Числовая оценка (4;1) приводит к кривым, которые почти идентичны кривым, которые Раевский и Дэнцер (1934) и, независимо от этих авторов, также Леа (1938) получили при более простом выражении. Эти авторы предполагают, что, вероятно, требуется n = 2 (два) по-

падания на единицу, и первое попадание не будет иметь эффекта, если в течение определенного времени τ не последует второе попадание. Это приводит к следующему выражению:

$$N^*/N_0 = 1 - e^{-\alpha t}\left[1 + \alpha t + \sum \frac{(\alpha t)^r}{r!}\left\{1 - (r-1)\frac{\tau}{t}\right\}^r\right], \qquad 4;2$$

где α – мера интенсивности излучения, которая определяется так, что αdt является вероятностью того, что в интервале dt в определенной единице имеет место одно попадание. При этом между r = 2 и максимальным значением r должно быть суммировано, для которого 1 – (r – 1 (τ/ t)) является положительным. К сожалению, до настоящего времени отсутствует точная числовая оценка уравнения (4;2). Представленное Леа семейство кривых, в которых N^*/N_0 представлено в виде зависимости от αt и для различных ατ, показывает, что при меньших значениях ατ (низкая интенсивность) кривые являются более плоскими, т.е. для достижения определенной доли реакции требуются все большие значения ατ (большие дозы), чего следует ожидать при основном допущении. С другой стороны, преобразование (мало удовлетворительное из-за неточной документации) кривых с масштабом абсциссы $\alpha\tau/\alpha\tau_{1/2}$ указывает на то, что собственно изменение формы кривых из-за влияния временного фактора является относительно незначительным.

В дополнение к сказанному Раевский и Дэнцер (1934) рассмотрели также случай, когда эффект вызывался либо группой из трех следующих с определенным временным интервалом друг за другом попаданий, либо двумя произвольно распределенными группами, причем каждая состоит из двух попаданий, тогда как Ребоул (1939) и Миндер (1939) занимались выражениями по общей формулировке проблемы.

В качестве обобщения можно сказать, что исследование влияния временного фактора на форму кривых зависимости эффекта от дозы с точки зрения теории мишени, поскольку до настоящего времени речь шла только о таких формально-теоретических кривых, находится еще в самой начальной стадии. Для толкования кривых множественных попаданий это означает дополнительную сложность, помимо того, что говорилось в главах 2 и 3. С другой стороны, для анализа кривых одиночных попаданий исследование влияния временного фактора не имеет значения, поскольку при фактических реакциях одиночного попадания временной фактор исключается по определению. По этой же причине реакции одиночного попадания являются более доступными для биофизического анализа, чем реакции множественных попаданий. Тем не менее, дальнейшее выявление влияния временного фактора на форму кривых попаданий было бы очень желательно, поскольку оно могло бы стать отправной точкой для дальнейшего развития теории, а также для анализа реакций множественных попаданий.