

# ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ РИШЕНЬ

*Исследуются вопросы определения наиболее информативных параметров иммунной системы организма при воздействии на нее малых доз ионизирующего излучения и математического моделирования влияния радионуклидов на гуморальной иммунный ответ организма. Приведены результаты численного моделирования задач динамики.*

© Т.А. Лазебная, 2013

*Теорія оптимальних рішень. 2013*

УДК 519.6

Т.А. ЛАЗЕБНАЯ

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ НА ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

**Введение.** Серьезной нерешенной проблемой радиационной гигиены является уточнение количественных закономерностей между дозой и эффектом в области излучений малой мощности и изучение механизма канцерогенного действия на все системы организма, в частности, на иммунную систему. В настоящей работе уделено внимание первому аспекту этой проблемы, хотя будет частично затронут и второй аспект, как логическое продолжение первого.

Чувствительность, или резистентность, лимфоцитов к облучению связана с их функциональным состоянием, фазой митотического цикла, наличием антигенной стимуляции и другими факторами. Например, после взаимодействия с антигеном чувствительность лимфоцитов к интерфазной гибели под воздействием облучения через 5 суток падает в 10–100 раз [1]. Число лимфоцитов в крови человека уменьшается даже при дозах порядка 0,25 Гр. Снижение быстрое, минимум достигается за 2–3 суток, а при больших дозах – за несколько часов. Эти сроки соответствуют периоду циркуляции лимфоцитов 19 часам и влиянию интерфазной гибели, наблюдающейся уже при небольших дозах. Циркуляция лимфоцитов нарушается и содержание их падает до нуля при дозах порядка 6 Гр и более, а при меньших дозах – до конечного низкого уровня, сохраняющегося в течение 1,5 месяцев.

Существуют разные варианты кривых доза-эффект: линейная зависимость, экспоненциальная, двухфазная экспоненциальная, экспоненциальная с плечом. НКДАР и другие учреждения пользуются допущением о линейной зависимости [2]. В настоящих исследованиях придерживаемся той точки зрения, что между количеством пораженных лимфоидных клеток и уровнем лучевого воздействия существует экспоненциальная зависимость.

Средняя летальная доза для *B*-лимфоцитов составляет 0,6–1,2 Гр, для *T*-лимфоцитов – 0,99–1,37 Гр, либо соответственно 1,0–1,5 Гр и 2,0 Гр [3]. Особой радиочувствительностью отличается запуск процесса дифференцировки *B*-клеток, который повреждается при дозах 0,6–1,0 Гр [4]. При этом конечные продукты такой дифференцировки – плазматические клетки – радиорезистентны.

При рассмотрении влияния ионизирующих излучений на функциональные возможности *T*- и *B*-лимфоцитов необходимо подчеркнуть положение о большей радиочувствительности гуморального иммунного ответа по сравнению с реакциями клеточного типа. Отмечено, что первые подавляются при дозах  $(129–516) \cdot 10^{-4}$  Кл/кг [5].

Многочисленными исследованиями также установлено значительное нарушение митотического цикла при воздействии ионизирующего излучения, так как основной мишенью для радиации являются пролиферирующие клетки [2]. Кроме того, ионизирующее излучение в 1,5 раза сильнее повреждает способность *B*-лимфоцитов продуцировать IgG-антитела, чем IgM-антитела [6].

Таким образом, можно отметить, что наибольшее значение при оценке ионизирующего излучения на иммунный ответ имеют:

- 1) доза облучения;
- 2) вид антигена;
- 3) функциональное состояние лимфоцита;
- 4) вид синтезируемых антител.

Существует два подхода к прогнозу канцерогенного действия малых доз радиации, а именно: линейная беспороговая концепция и теоретический подход [7].

Строгая оценка коэффициента риска по линейной беспороговой концепции  $\tilde{K}_L$  основана на аппроксимации эпидемиологической (эмпирической) зависимости  $I(D)$  линейным уравнением  $I(D) = \tilde{K}_L D$ :

$$\tilde{K}_L = \sum_{i=1}^n \omega_i I_i(D) / \sum_{i=1}^n D_i,$$

где  $n$  – число дозовых групп, в которых избыточная частота рака достоверно выявляется;  $I_i(D)$  – избыточная частота новообразований в  $i$ -й дозовой группе;  $D_i$  – средняя доза в  $i$ -й группе;  $\omega_i$  – статистический вес  $i$ -й группы.

Канцерогенный риск  $I_n(D)$  воздействия излучения при достаточно малой мощности дозы в рамках теоретического подхода прогнозируется по соотношению  $I_n(D) = \tilde{K}_T D$ , в котором

$$\tilde{K}_T = \alpha_0 \beta_0 \cdot \left[ \frac{1 - \exp(-\tilde{\beta}_0)}{\tilde{\beta}_0} \right] \cdot \left[ \frac{\delta\gamma}{\tilde{D}_{0\gamma} \ln \tilde{m}_\gamma} + 2k \right] \cdot \frac{1}{\tilde{D}_{0\gamma}} \quad (1)$$

есть начальный наклон теоретической зависимости «доза-эффект» в отношении радиационно-индуцированного рака при однократном облучении:

$$I(D_j) = 1 - \exp \left\{ \alpha_0 V(D_j) \ln [V(D_j)] \cdot \left\{ 1 - \exp \left[ -\beta_0 / V(D_j) \right] \right\} \right\}. \quad (2)$$

В уравнении (1) сомножитель  $\left[ \frac{\delta\gamma}{\tilde{D}_{0\gamma} \ln \tilde{m}_\gamma} + 2k \right] \cdot \frac{1}{\tilde{D}_{0\gamma}}$  отражает роль быстрых процессов инициации рака на клеточном уровне, а сомножитель

$$\alpha_0 \beta_0 \cdot \left[ \frac{1 - \exp(-\tilde{\beta}_0)}{\tilde{\beta}_0} \right] \approx \alpha_0 \beta_0 \quad (\beta_0 \leq 0,01)$$

нормирует дозовую зависимость входа двухтрековых эффектов в клетках-мишенях  $f(D)$  к исходным эпидемиологическим данным. При необходимости он учитывает и роль медленных процессов канцерогенеза при их достаточно высокой эффективности.

Если  $\tilde{K}_L$  и  $\tilde{K}_T$  оценивать по одним и тем же эпидемиологическим данным, то их отношение  $\tilde{P} = \frac{\tilde{K}_L}{\tilde{K}_T}$  будет играть роль того поправочного коэффициента к прогнозу по линейной беспороговой концепции, который обосновывается теоретическим подходом исключительно и обусловлен только отличиями в процедуре экстраполяции к малым дозам.

В уравнении (1)  $\tilde{D}_{0\gamma}$ ,  $\tilde{m}_\gamma$  – параметры кривых инактивации клеток-мишеней с интервалами неопределенностей (индекс  $\gamma$  указывает на то, что мы имеем дело с  $\gamma$ -излучением),  $k$  – митотический индекс ткани-мишени,  $\delta_\gamma$  – микродозиметрический параметр,  $\alpha_0$ ,  $\beta_0$  – свободные параметры аппроксимирующей зависимости частоты лейкозов у людей, определяемой как  $I_L(D) = \sum_i I_i[V(D)]$ , где  $I_i[V(D)]$  – уравнение (2), в котором значения  $V(D)$  соответствуют дозе и составу излучения в  $i$ -м участке ткани-мишени (костного мозга) «условного» человека, принадлежащего к дозовой группе  $D$ ,  $\tilde{\beta}_0$  – верхняя оценка  $\beta_0$ .

В уравнении (2)  $V(D_j)$  – дозозависимая кривая радиационной инактивации клеток-мишеней. Кроме этого в уравнение (2) входят также два свободных параметра  $\alpha_0$  и  $\beta_0$ , которые имеют конкретный биологический смысл, а именно:  $\alpha_0$  – параметр, который представим в виде произведения нормальной численности клеток-мишеней на отношение частоты преканцерогенных двухтрековых эффектов к частоте двухтрековых эффектов, инактивирующих клетку при той же дозе;  $\beta_0$  – параметр, определяющий вероятность того, что в ходе пострадиационных медленных процессов канцерогенеза клон потомков единственной неопластически измененной клетки-мишени разовьется в диагностицируемое новообразование.

Наиболее легко наблюдаемые эффекты радиации – это гибель клеток или подавление их роста. В первом случае оценивают долю выживших форм, во втором – время митотического цикла клеток. Для количественного анализа радиопоражаемости данной клеточной популяции строят кривую доза-эффект [8]. Долю интактных клеток изображают в логарифмическом масштабе. Наклон линейного участка кривой тем круче, чем больше выражен эффект радиации. Обычной характеристикой подобной экспоненциальной кривой является  $D_0$  – доза, при которой остаются интактными 37 % ( $1/e$ ) исследуемых клеток. Эта величина обоснована радиобиологической теорией попаданий и соответствует так называемой одноударной модели [9]. В том случае, когда по этой теории, требуются два и более попаданий для инактивации мишени, кривая доза-эффект имеет «плечо». Его биологический смысл, очевидно, отражает способность клеток к репарации лучевых повреждений при малых дозах. Размеры «плеча» оценивают экстраполяционным числом  $n$  или же величиной  $D_q$ , которая определяется как  $D_q = D_0 \ln n$ , или  $n = \exp(D_q / D_0)$ . Для клеток организма человека значения  $D_0$  лежат в пределах 0,1 – 4 Гр, а  $n = 1 – 3$  [10].

С учетом вышеприведенных данных было проведено исследование влияния радионуклидов на гуморальный иммунный ответ в зависимости от дозы полученного  $\gamma$ -облучения. Прежде всего, учитывались комбинации двух факторов действия радионуклидов:

- 1) изменение концентраций иммунокомпетентных В-клеток, свободных антител;
- 2) изменение удельной скорости пролиферации клеток.

Изменения концентраций иммунокомпетентных В-клеток и свободных антител, циркулирующих в организме, описываются следующим образом [3, 11]:

$$N = N_0 \left\{ 1 - \left[ 1 - \exp(-D / D_0) \right]^n \right\},$$

где  $D_0$  – средняя поражающая (инактивирующая клетки, антитела) доза (отлична для каждого типа клеток);  $D$  – полученная доза;  $n$  – экстраполяционное число, характеризующее репарационную способность клеток;  $N_0$  – первоначальное число клеток (антител);  $N$  – число клеток (антител), оставшихся при воздействии радионуклидов.

Учитывая выше указанную формулу, справедливую при средних и летальных дозах ионизирующего излучения, время митотического цикла  $B$ -клеток  $t_1$  в условиях действия ионизирующего излучения при полученной дозе  $D$  определяется из следующего соотношения:

$$t_1 = \frac{\ln 2 - \ln \left\{ 1 - [1 - \exp(-D / D_0)]^n \right\}}{\alpha_5},$$

где  $\alpha_5$  – удельная скорость пролиферации  $B$ -клеток при нормальном иммунном ответе при отсутствии действия радионуклидов. Теперь найдя новое время митотического цикла в условиях действия радиации, новый пролиферативный индекс клеток  $x_1$  при полученной дозе радиации  $D$  будет  $x_1 = \ln 2 / t_1$ .

Учитывая вышеизложенное выполнены соответствующие расчеты математической модели [12, 13] на компьютере при различных значениях полученных доз  $D$ . Численное исследование задачи динамики иммунной системы организма при действии радиации показало, что для доз до 0,5 Гр мы имеем стимуляцию гуморального ответа, однако при дальнейшем увеличении дозы – подавление его.

**Заключение.** Использование математических методов оценки риска развития патологии позволяет прогнозировать динамику изменения состояния организма на стадии, когда еще нет заметных изменений биомедицинских параметров в сторону развития патологии. Модельные расчеты основываются на определении сбалансированности отдельных регуляторных звеньев иммунной системы, изменениям которых предшествуют количественные изменения иммунологических и гематологических параметров. Результаты разработки внедрены в гематологических отделениях для детей и взрослых Института клинической радиологии Национального центра радиационной медицины Украины.

*Т.О. Лазебна*

#### МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ РАДІОНУКЛІДІВ НА ПАРАМЕТРИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Досліджуються питання визначення найбільш інформативних параметрів імунної системи організму при дії на неї малих доз іонізуючого випромінювання та математичного моделювання впливу радіонуклідів на гуморальну імунну відповідь організму. Наведені результати числового моделювання задач динаміки.

*T.A. Lazebna*

## MODELLING OF RADIONUCLIDES INFLUENCE ON IMMUNE SYSTEM PARAMETRES

The definition problem of the most informative parametres of an organism immune system under influence of small ionising radiation doses are investigated. Mathematical modelling of radionuclides influence on the humoral immune response of an organism are discussed. Numerical results of dynamic problems are presented.

1. *Ярилин А.А.* Нарушение и восстановление взаимосвязей популяций лимфоцитов после облучения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Л., 1981. – 25 с.
2. *Радиация. Дозы, эффекты, риск: Пер. с англ. Ю.А. Банникова / Ed. by G. Lean.* – М.: Мир, 1988. – 79 с.
3. *Шубик В.М.* Иммунологические исследования в радиационной гигиене. – М.: Энергоатомиздат, 1987. – 143 с.
4. *Duplan J.F.* Antibody formation after irradiation and its cellular background // *Fortschr. Geb. Rontgenstr u Nuclarmed.* – 1974. – N 11. – P. 35.
5. *Yarilin A.A., Anokhin G.N., Polyshkina E.T.* Radioresistant T-Lymphocytes in Mice: Distribution in Organs, Thy-1 Antigen Content and Helper Activity // *Immunology.* – 1980. – Vol. 40. – P. 565 – 569.
6. *Мальцев В.Н.* Количественные закономерности радиационной иммунологии. – М.: Энергоатомиздат, 1983. – 137 с.
7. *Флююшкин И.В., Петоян И.М.* Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. – М.: Энергоатомиздат, 1988. – 161 с.
8. *Жербин Е.А., Чухловин А.Б.* Радиационная гематология. – М.: Медицина, 1989. – 176 с.
9. *Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И.* Введение в молекулярную радиобиологию. – М.: Медицина, 1981. – 320 с.
10. *Elkind M.M., Whitmore G.E.* The radiobiology of culture mammalian cells. – N.Y. – London-Paris: Gordon and Breach Sci. Publ. – 1967.
11. *Гозенбук В.Л., Кеурич-Маркус И.Б.* Дозиметрические критерии тяжести острого облучения человека. – М.: Энергоатомиздат, 1988. – 183 с.
12. *Лазебная Т.А.* О некоторых вопросах моделирования иммунной реакции гуморального типа // *Теорія оптимальних рішень.* – 2009. – № 8. – С. 154–160.
13. *Лазебная Т.А.* Задачи динамики иммунного процесса при вторичном введении антигена // *Теорія оптимальних рішень.* – 2012. – С. 144–150.

Получено 02.04.2013