

УДК 621.014.481.

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИИ
НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

В. А. Сакович, О. А. Смирнова

Научно-исследовательский испытательный центр
радиационной безопасности космических объектов, Москва

ВВЕДЕНИЕ	1437
СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННОЙ СМЕРТНОСТИ ГОМОГЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ	1438
МОДЕЛИ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННОЙ СМЕРТНОСТИ НЕГОМОГЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ	1447
НАГРУЗОЧНЫЕ МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОГО РИСКА	1460
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1481
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1481

УДК 621.014.481.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В. А. Сакович, О. А. Смирнова

Научно-исследовательский испытательный центр
радиационной безопасности космических объектов, Москва

Обзор посвящен исследованию методами математического моделирования действия ионизирующей радиации на динамику популяций млекопитающих. Основное внимание уделяется моделям, в которых учитывается важный аспект данной проблемы, а именно связь радиационной смертности индивидуумов с поражением так называемых критических систем — радиочувствительных систем организма, выполняющих жизненно важные функции. Структура этих моделей отражает главные уровни формирования радиобиологических эффектов у млекопитающих: критическая система организма, индивидуум, популяция. Именно такие причинно-следственные модели могут быть использованы для предсказания радиобиологических эффектов, которые трудно или принципиально невозможно исследовать экспериментально. Это касается, в первую очередь, прогнозирования влияния пожизненных слабых радиационных воздействий на динамику популяционной смертности крупных млекопитающих и человека. Актуальность данной проблемы обусловлена необходимостью обеспечения радиационной безопасности больших групп населения, проживающего на территориях с повышенным радиационным фоном, а также лиц, подвергающихся хроническому облучению в силу своей профессиональной деятельности. Использование для этих целей причинно-следственных математических моделей позволит давать научно обоснованный демографический прогноз и тем самым объективно оценивать реальную опасность для человека слабых радиационных воздействий.

The survey is devoted to the investigation of ionizing radiation effects on the dynamics of mammalian population by making use of mathematical modeling methods. The basic attention is paid to the models which take into account an important aspect of the problem under study, namely, the relation of radiation mortality of specimens with damage of the so-called critical systems, i. e., radiosensitive vital body systems. The structure of these models reflects the basic levels of radiation effect formation in mammals: critical body system, individual, population. It is these reason-consequence models that can be used for predictions of radiobiological effects which are difficult for laboratory studies or cannot, in principal, be investigated experimentally. First of all, it concerns the prediction of low level radiation effects on the dynamics of population mortality of large mammals and humans. The urgency of this problem is brought about by necessity to ensure the radiation safety of large groups of population residing in areas with elevated radiation background as well as of persons subjected to occupational exposure. The employment for these purposes of reason-consequence mathematical models enables one to do reliable demography predictions and consequently to estimate objectively the real hazard of low level exposures for human.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение эффектов ионизирующей радиации, проявляющихся на популяционном уровне, стало в последние годы актуальной проблемой. Это обусловлено, прежде всего, загрязнением радионуклидами ряда густонаселенных территорий в результате аварий на атомных энергетических установках, а также расширением круга лиц, имеющих по роду своей профессиональной деятельности контакт с источниками ионизирующего излучения. Эффективное решение указанной проблемы предусматривает объединение усилий медиков, радиобиологов, демографов, а также специалистов, работающих в области математической биофизики. Задача последних — разработка математических моделей, в рамках которых можно было бы прогнозировать влияние облучения на динамику популяционной смертности и тем самым давать научно обоснованную оценку радиационного риска.

Большая часть математических моделей, используемых для описания радиационной смертности и оценки риска, — это модели типа «черного ящика» (см., например, [1–7]). Вероятностные характеристики гибели биообъектов представлены в таких моделях в виде набора функций, аппроксимирующих результаты клинических наблюдений или опытные данные. Поэтому предсказательные возможности подобного рода моделей ограничиваются областью условий, близких к уже изученным. Однако в целях прогнозирования наиболее перспективны, на наш взгляд, модели, в которых не игнорируется очень важная часть проблемы, а именно внутренние свойства организма млекопитающих, подвергнутых действию радиации. В соответствии с общепризнанной радиобиологической концепцией радиационной смертности [8] эти модели описывают причинно-следственные отношения между радиационным поражением так называемых критических систем (радиочувствительных систем организма, выполняющих жизненно важные функции) и гибелью отдельных особей популяции. Разумеется, под «причинно-следственными отношениями» здесь подразумевается более широкое понятие, чем классический декартовский детерминизм.

Структура причинно-следственных моделей отражает главные уровни формирования радиобиологических эффектов у млекопитающих: критическая система, индивидуум, популяция. Будучи идентифицированными с помощью уже имеющихся экспериментальных или клинических данных, такие модели, описывающие реальные процессы в организме облученных особей, способны предсказывать популяционную смертность для режимов облучения, не исследовавшихся ранее. Это особенно важно при прогнозировании эффектов радиационных воздействий, экспериментальное изучение которых затруднено или принципиально невозможно, как, например, популяционные эффекты пожизненного низкоинтенсивного хронического облучения крупных млекопитающих и человека. Вот почему именно причинно-следственным матема-

тическим моделям динамики радиационной смертности млекопитающих и посвящен данный обзор.

1. СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННОЙ СМЕРТНОСТИ ГОМОГЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

1.1. Стохастический подход к моделированию динамики популяционной смертности. В экспериментах по изучению динамики смертности млекопитающих, как правило, измеряют три статистические биометрические функции: вероятность длительности жизни $S(t)$, плотность вероятности длительности жизни $w(t)$ и скорость смертности $\mu(t)$. Последнюю функцию называют также интенсивностью или силой смертности [9]. Функция $S(t)$ определяет отношение числа особей $n(t)$, доживших до возраста t , к исходному их количеству n_0 : $S(t) = n(t)/n_0$. Поэтому в демографии используют еще один термин для ее обозначения — функция дожития. Биометрическая функция $w(t)$ характеризует скорость уменьшения числа особей в результате гибели в возрасте t , отнесенную к исходному их количеству: $w(t) = -(dn/dt)/n_0$. Функция $\mu(t)$ описывает скорость уменьшения числа особей в результате гибели в возрасте t , отнесенную к числу особей, доживших до возраста t : $\mu(t) = -(dn/dt)/n(t)$. Биометрические функции плотность вероятности $w(t)$ и вероятность $S(t)$ длительности жизни связаны с функцией скорости смертности $\mu(t)$ следующими соотношениями:

$$w(t) = \mu(t) \exp \left\{ - \int_0^t \mu(\tau) d\tau \right\}, \quad (1.1)$$

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t \mu(\tau) d\tau \right\}. \quad (1.2)$$

Стохастический подход, позволяющий устанавливать зависимость биометрических функций от состояния организма особей, составляющих популяцию, впервые был предложен в работе [10]. Позднее он получил более глубокое математическое обоснование в работе [11]. В качестве объекта моделирования в [10] рассматривалась гомогенная популяция, каждый член которой характеризуется одинаковыми для всех особей средними значениями и идентичными характеристиками флуктуаций всех физиологических переменных. Данная популяция была описана случайной величиной ξ — показателем физиологического состояния. При этом предполагалось, что отклонение y

величины ξ от своего среднего значения $\bar{\xi}$ ($y = \xi - \bar{\xi}$) подчиняется стохастическому дифференциальному уравнению

$$\frac{dy}{dt} + \omega y = \eta(t), \quad (1.3)$$

где $\eta(t)$ — гауссовский случайный процесс с нулевым средним значением и спектральной плотностью $4\Omega = 4s^2\omega$ (ω^{-1} — среднее время релаксации в системе (1.3); s — среднее квадратичное отклонение случайной величины y).

Распределение случайной величины y $\rho(y_0|y, t)$ удовлетворяет уравнению Фоккера–Планка, которое в рассматриваемом случае имеет вид

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \omega \frac{\partial}{\partial y} (y\rho) + \Omega \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2}. \quad (1.4)$$

Здесь $\rho(y_0|y, t)dy$ представляет собой вероятность наблюдения в системе (1.3) в момент времени t значения между y и $y + dy$, если при $t = 0$ наблюдалось значение y_0 . Стационарное решение уравнения (1.4) определяется следующим образом:

$$\rho(y) = (2\pi s^2)^{-1/2} \exp(-y^2/2s^2). \quad (1.5)$$

Далее считалось, что аналогом гибели может служить ситуация, когда величина ξ , характеризующая некую особь, достигнет или превысит пороговое значение L . Подобные особи «покидают» популяцию. В соответствии с этим предположением распределение $\rho(y)$ было модифицировано:

$$\rho_M(y) = \begin{cases} \frac{(2\pi s^2)^{-1/2} \exp(-y^2/2s^2)}{(2\pi s^2)^{-1/2} \int_{-\infty}^{\lambda} \exp(-y^2/2s^2) dy} & \text{при } y < \lambda, \\ 0 & \text{при } y \geq \lambda, \end{cases} \quad (1.6)$$

где

$$\lambda = L - \bar{\xi}. \quad (1.7)$$

Исходя из (1.6) было найдено, что скорость, с которой особи «покидают» популяцию, т. е. скорость смертности, описывается формулой

$$\mu = \omega (2\pi s^2)^{-1/2} \lambda \exp(-\lambda^2/2s^2) / \Phi(U). \quad (1.8)$$

Здесь $U = \lambda/s$ — безразмерная константа; $\Phi(U)$ — нормальная функция распределения стандартизованной нормальной величины $u = y/s$:

$$\Phi(U) = (2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^U e^{-u^2/2} du. \quad (1.9)$$

При $\lambda \geq 2s$ для расчета скорости смертности может использоваться приближенное соотношение

$$\mu = \omega (2\pi s^2)^{-1/2} \lambda \exp(-\lambda^2/2s^2). \quad (1.10)$$

Как следует из таблицы функции $\Phi(U)$ [12], неточность в оценке μ будет составлять при этом менее 2,3 %.

Смысл показателя физиологического состояния в работе [10] не был конкретизирован. Поэтому формула (1.10) была использована в [10], по существу, лишь для аппроксимации экспериментальных данных.

1.2. Радиационная смертность и критические системы. Дальнейшее развитие изложенный выше стохастический подход к моделированию популяционной смертности [10] получил в работах [13–18]. Разработанная в [13] и детально представленная в [14] стохастическая модель динамики радиационной смертности млекопитающих базируется на общепринятой радиобиологической концепции критической системы [8]. Согласно этой концепции для определенных интервалов доз радиации можно выделить жизненно важную (критическую) систему организма, поражение которой играет ключевую роль в развитии лучевой патологии и, в конечном счете, в летальном исходе. В свою очередь, радиационное поражение критической системы проявляется в снижении концентрации ее функциональных клеток ниже уровня, необходимого для обеспечения жизнедеятельности.

В соответствии с экспериментальными наблюдениями выделяют три главные критические системы. При сублетальных дозах радиации ($D = 2 \div 7$ Гр) наиболее сильно поражается система костно-мозгового кроветворения. Гибель наступает через 14–20 сут после облучения. При более высоких летальных дозах ($D = 10 \div 200$ Гр) в первую очередь поражается желудочно-кишечная система. Это вызывает потерю организмом жидкости, сгущение крови и коллапс. Смерть наступает через 3–5 сут после облучения, когда последствия поражения кроветворения и других систем еще не успевают развиваться. При сверхвысоких дозах радиации ($D > 200$ Гр) происходит поражение центральной нервной системы в результате разрушения нейронов коры головного мозга и нарушения кровообращения в нем. В зависимости от дозы смертельный исход наступает через несколько часов или даже минут после облучения. Эти три разных механизма, приводящих к гибели облученных млекопитающих в течение трех не перекрывающихся временных интервалов, получили название костно-мозгового, желудочно-кишечного синдромов и синдрома центральной нервной системы.

В работе [13], как и в [10], в качестве объекта моделирования рассматривалась гомогенная популяция млекопитающих, описываемая случайной величиной ξ — показателем физиологического состояния. Аналогом гибели, как и в [10], считалась ситуация, когда величина ξ , характеризующая некую

особь, достигнет или превысит некоторое пороговое значение L . В отличие от модели [10], в работе [13] смысл показателя физиологического состояния был конкретизирован на основе радиобиологической концепции критической системы. В качестве данного показателя была выбрана величина, характеризующая отклонение от уровня нормы концентрации функциональных клеток критической системы. Ведь именно при пороговом (критическом для жизни) значении этого отклонения и наступает, как правило, гибель организма [8]. В качестве причин, приводящих к отклонению концентрации функциональных клеток критической системы от уровня нормы, в работе [13], помимо случайных флуктуаций, рассматривались радиационное воздействие и процесс естественного старения.

На основе изложенных выше предположений и развитом в [10] математическом формализме (см. п. 1.1) в работе [13] была предложена математическая модель, в которой описана связь статистических биометрических функций со статистическими характеристиками и динамикой критической системы организма облученных млекопитающих. При разработке этой модели была введена величина z_0 , определяющая уровень нормы концентрации функциональных клеток критической системы. Она равна среднему значению концентрации указанных клеток у молодого здорового необлученного организма. Через $z(t)$ было обозначено среднее значение концентрации функциональных клеток критической системы в момент времени t . В соответствии с введенными обозначениями среднее значение случайной величины ξ равно

$$\bar{\xi}(t) = z_0 - z(t). \quad (1.11)$$

При выводе формулы для $z(t)$ полагалось, что в результате естественного старения концентрация функциональных клеток критической системы линейно убывает с течением времени. Данное предположение базируется на известных из биологии и медицины фактах, согласно которым значения многих физиологических показателей с возрастом незначительно снижаются. Кроме этого вводится функция $z_R(t)$, описывающая среднюю концентрацию функциональных клеток критической системы организма у особей, которые с момента времени t_R подвергаются облучению. В итоге получено следующее выражение:

$$z(t) = \begin{cases} z_0 - \kappa t & \text{при } t < t_R, \\ z_R(t) - \kappa t & \text{при } t \geq t_R. \end{cases} \quad (1.12)$$

В (1.12) константа κ — скорость возрастного снижения концентрации функциональных клеток, причем

$$\kappa t \ll z_0 \text{ при } t < T_I, \quad (1.13)$$

где T_I — средняя продолжительность жизни необлученных (интактных) особей.

Подстановка формулы (1.12) в (1.11) дает

$$\bar{\xi}(t) = \begin{cases} \kappa t & \text{при } t < t_R, \\ z_0 - z_R(t) + \kappa t & \text{при } t \geq t_R. \end{cases} \quad (1.14)$$

С учетом (1.14) и (1.7) соотношение (1.8) принимает вид

$$\mu(t) = \omega (2\pi)^{-1/2} U \exp(-U^2/2)/\Phi(U), \quad (1.15)$$

где

$$U = \begin{cases} (L - \kappa t)/s & \text{при } t < t_R, \\ [L - (z_0 - z_R(t)) - \kappa t]/s & \text{при } t \geq t_R. \end{cases} \quad (1.16)$$

Важно отметить, что параметры модели L и s также обретают конкретный смысл. Величина L в (1.16) задает пороговое значение отклонения концентрации функциональных клеток критической системы от уровня нормы, достижение или превышение которого приводит к гибели особи. В свою очередь, константа s в (1.16) равна усредненному значению среднего квадратичного отклонения концентрации функциональных клеток критической системы от среднего значения $z(t)$.

После введения безразмерных параметров $q = z_0/L$ и $Q = s/L$, коэффициента $k = \kappa/L$, имеющего размерность t^{-1} , и безразмерной переменной $\tilde{z}_R(t) = z_R(t)/z_0$ получаем

$$\mu(t) = \mu_1 R \exp \left[\frac{1 - R^2}{2Q^2} \right], \quad (1.17)$$

где

$$\mu_1 = \mu_0 \Phi(1/Q)/\Phi(R/Q), \quad (1.18)$$

$$R = R(t) = \begin{cases} 1 - kt & \text{при } t < t_R, \\ 1 - q[1 - \tilde{z}_R(t)] - kt & \text{при } t \geq t_R, \end{cases} \quad (1.19)$$

$$\mu_0 = \omega (2\pi Q^2)^{-1/2} \exp[-1/(2Q^2)]/\Phi(1/Q). \quad (1.20)$$

Функция $R(t)$ в (1.17) и (1.18) пропорциональна разности между пороговым (критическим для жизни) отклонением концентрации рассматриваемых функциональных клеток от уровня нормы и средним значением этого отклонения в момент времени t . Функция $R(t)$ всегда положительна в силу предположений, сделанных при выводе формул (1.17)–(1.20).

При описании динамики смертности необлученных млекопитающих модель (1.17)–(1.20) принимает вид

$$\mu(t) = \mu_0 \left[\frac{\Phi(1/Q)}{\Phi((1 - kt)/Q)} \right] (1 - kt) \exp \left[\frac{1 - (1 - kt)^2}{2Q^2} \right]. \quad (1.21)$$

Если t не превышает значения средней продолжительности жизни T_I , то соотношение (1.13) позволяет пренебречь в (1.21) членом $-kt/Q$ в аргументе нормальной функции распределения Φ , линейным членом $-kt$ в множителе перед экспонентой и квадратичным членом $-k^2t^2/(2Q^2)$ в показателе экспоненты. В этом случае уравнение (1.21) сводится к классической формуле Гомперца [7]:

$$\mu(t) = \mu_0 \exp(\gamma t), \quad \gamma = k/Q^2. \quad (1.22)$$

Важно отметить, что формула (1.22) адекватно описывает скорость смертности $\mu(t)$ у необлученных млекопитающих, находящихся именно в среднем возрасте, но не воспроизводит характерное отклонение от экспоненциальной зависимости функции $\mu(t)$ при больших значениях t .

Функция $\mu(t)$ однозначно определяет две другие биометрические функции: $w(t)$ и $S(t)$ (см. формулы (1.1) и (1.2)). В свою очередь, функция $w(t)$ позволяет рассчитать важнейшую интегральную характеристику радиационной смертности — сокращение средней продолжительности жизни индивидуумов, вызванное радиационным воздействием. Оно равно разности между средней продолжительностью жизни интактных (необлученных) особей T_I и средней продолжительностью жизни облученных особей T_R :

$$r = T_I - T_R = \int_0^{\infty} t w_I(t) dt - \int_0^{\infty} t w_R(t) dt. \quad (1.23)$$

В (1.23) $w_I(t)$ и $w_R(t)$ — плотности вероятности длительности жизни необлученных и облученных индивидуумов; t — время.

Таким образом, в [13] разработана модель (1.17)–(1.21), которая описывает динамику смертности гомогенной популяции облученных и необлученных млекопитающих. Результаты исследований этой модели, проведенных в работах [13–18], представлены в следующих двух разделах данного обзора.

1.3. Костно-мозговая форма гибели. В работах [13–17] модель (1.17)–(1.20) была использована для расчетов биометрических функций $S(t)$, $w(t)$ и $\mu(t)$, которые прогнозируют динамику смертности мышей, подвергающихся низкоинтенсивному хроническому облучению. В этом случае критической является система костно-мозгового кроветворения, а именно система тромбоцитопоэза [19]. Концентрация функциональных клеток этой системы — тромбоцитов также определялась в рамках математической модели [14, 20–23]. Время имитации динамики критической системы и смертности животных выбрано равным 1000 сут, а возраст животных в момент начала облучения — 100 сут. Именно таковы условия представленного в [24] реального эксперимента, с данными которого сравнивались результаты моделирования.

Параметры $\mu_0 = \exp(-11,7) \text{ сут}^{-1}$, $k = 0,0005 \text{ сут}^{-1}$ найдены методом наименьших квадратов по экспериментальным значениям скорости смертно-

сти необлученных мышей линий BCF₁ и LAF₁ [24]. При оценке коэффициентов q и Q были привлечены известные опытные факты. Гибель облученных мышей наступает, если уровень концентрации тромбоцитов достигает 10 % от нормы [19]. Следовательно, пороговое значение $L = 0,9z_0$. Отсюда

$q = 1,1$. Параметр s — усредненное значение среднего квадратичного отклонения концентрации тромбоцитов — составляет для мышей $\sim 0,2z_0$ [19], и, таким образом, $Q^2 = 0,05$.

На рис. 1 представлены рассчитанные в рамках модели функции $\mu(t)$, описывающие динамику смертности необлученных мышей и мышей, которые подверглись хроническому облучению с тремя различными мощностями доз N . Здесь же даны соответствующие экспериментальные данные [24], полученные на мышях линии LAF₁. Из рис. 1 видно, что модель адекватно воспроизводит результаты опытов. Так, в отсутствие радиационного воздействия скорость смертности $\mu(t)$ увеличивается с возрастом t . Причем, в отличие от широко используемой формулы Гомперца, модель описывает наблюдаемое экспериментально отклонение функции $\mu(t)$ от экспоненты в области больших значений t . Заметим, что модель (1.17)–(1.20) не воспроизводит эффект так называемой «аномальной» детской смертности, который проявляется в небольшом увеличении $\mu(t)$ при $t \rightarrow 0$. Однако условия имитируемых экспериментов таковы, что точное описание скорости смертности животных первых трех месяцев

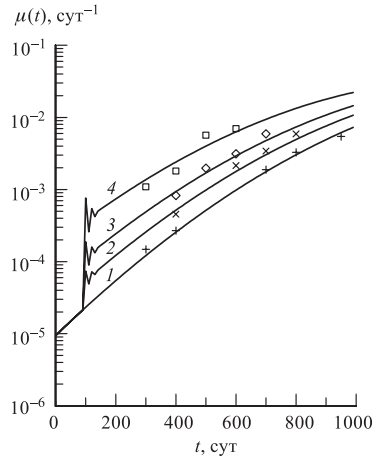


Рис. 1. Биометрические функции $\mu(t)$, описывающие скорость смертности мышей, необлученных (кривая 1) и подвергающихся действию хронического облучения с мощностями доз $N = 0,022$ (кривая 2), $0,044$ (кривая 3), $0,088$ Гр/сут⁻¹ (кривая 4). Значками $+$, \times , \diamond , \square отмечены соответствующие экспериментальные данные по динамике скорости смертности мышей линии LAF₁ [24]; t — возраст мышей

жизни не является важным. Моделирование эффекта «аномальной» детской смертности представляет собой отдельную проблему, которая будет рассмотрена далее. Возвращаясь к результатам, приведенным на рис. 1, отметим следующее. В динамике скорости смертности облученных особей можно выделить две характерные фазы. В течение первой значения $\mu(t)$ колеблются вокруг постоянно растущего уровня с затуханием. Эта фаза соответствует колебательному переходному процессу в динамике системы тромбоцитопоеза, который предшествует установлению в указанной системе нового динамического равновесия — гомеостаза (см. [14, 20–23]). В течение второй фазы

функция $\mu(t)$ растет. Причем, как и в экспериментах [24], для фиксированного возраста t скорость смертности млекопитающих при пролонгированном облучении тем выше соответствующего показателя для необлученных особей, чем больше мощность дозы хронического радиационного воздействия N .

В модели рассчитывалось также сокращение среднего времени жизни мышей, вызванного низкоинтенсивным хроническим облучением (см. формулу (1.23)). При $N = 0,013; 0,026; 0,06$ Гр/сут были получены следующие величины: $r = 30, 64$ и 166 сут. Они достаточно близки к экспериментальным оценкам [24]: $34, 67, 146$ сут соответственно.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что математическая модель (1.17)–(1.20) на количественном уровне описывает динамику и интегральные характеристики смертности гомогенной популяции млекопитающих (линейных мышей), подвергающихся низкоинтенсивным хроническим радиационным воздействиям, при которых поражается система костно-мозгового кроветворения.

1.4. Желудочно-кишечная форма гибели облученных животных. В работах [14, 17, 18] в рамках модели (1.17)–(1.20) рассчитывались биометрические функции $S(t)$, $w(t)$ и $\mu(t)$, которые прогнозируют динамику радиационной смертности мышей при высоких уровнях доз и мощностей доз острого и хронического облучения. В выбранных диапазонах доз и мощностей доз радиации критической является желудочно-кишечная система, а именно система эпителия тонкого кишечника. Динамика функциональных клеток данной системы (энтероцитов) также определялась в рамках математической модели [14, 25, 26]. Время имитации динамики критической системы и смертности животных было ограничено 12 сут. Это период, в течение которого в системе эпителия тонкого кишечника полностью завершаются переходный процесс при хроническом облучении и восстановительный процесс после острого радиационного воздействия.

При идентификации модели (1.17)–(1.20) значения параметров $\mu_0 = \exp(-11,7)$ сут⁻¹ и $k = 0,0005$ сут⁻¹ найдены методом наименьших квадратов по представленным в [24] экспериментальным данным по скорости смертности необлученных мышей линий VCF₁ и LAF₁. При оценке коэффициентов q и Q использованы следующие опытные факты. Гибель облученных мышей наступает, если уровень концентрации функциональных клеток системы эпителия тонкого кишечника (энтероцитов) достигает 10 % от нормы (z_0) [27], и, таким образом, пороговое значение $L = 0,9 z_0$. Отсюда $q = 1,1$. Параметр s — усредненное значение среднего квадратичного отклонения концентрации энтероцитов составляет для мышей $\sim 0,175 z_0$ [28], и, следовательно, $Q^2 = 0,038$.

На рис. 2 приведены три биометрические функции $S(t)$. Они воспроизводят динамику смертности мышей при хроническом облучении с тремя мощностями доз N . Возраст животных в момент начала радиационного

воздействия — 100 сут. При каждом из выбранных значений N функция вероятности длительности жизни $S(t)$ практически не отклоняется от своего первоначального значения более двух суток с момента начала хронического облучения. Далее она убывает и достигает меньших уровней при больших N . Эти результаты качественно, а на интервале времени $0 \div 7$ сут и количественно, согласуются с экспериментальными данными [6],

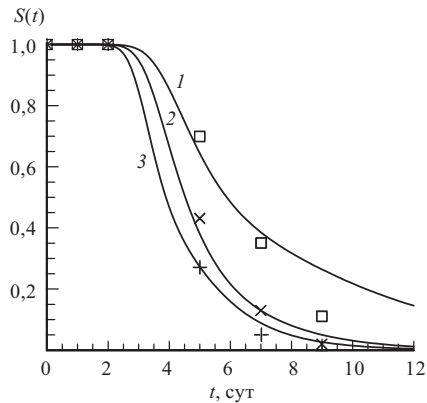


Рис. 2. Биометрические функции $S(t)$, описывающие вероятность длительности жизни мышей при хроническом облучении с мощностями доз $N = 2$ (кривая 1); 3 (кривая 2); 5 Гр/сут (кривая 3). Значками \square , \times , $+$ отмечены соответствующие экспериментальные данные по динамике смертности линейных мышей [6]; t — время от начала облучения

сут после радиационного воздействия остается в живых меньше животных при большей дозе D . Причем при $D = 9$ Гр имеет место 50 % смертность. Этот результат моделирования согласуется с опытными данными [29], согласно которым доза, вызывающая через 4 сут 50 % гибель двенадцатинедельных мышей линии С5761/6, равна $LD_{50/4} = (8,8 \pm 0,13)$ Гр. Оценки средних летальных доз $LD_{50/5}$, $LD_{50/6}$, $LD_{50/7}$, выполненные в [30], также близки к приведенной выше: $(8,5 \div 13)$ Гр. Далее функция $S(t)$ практически не будет меняться до тех пор, пока имеет место только желудочно-кишечная форма гибели животных. Согласно экспериментальным данным [6], этот срок ограничивается 5–7 сут при выбранном интервале доз D . Следовательно, модель (1.17)–(1.20) адекватно описывает смертность линейных мышей, вызванную,

представленными на этом же рисунке. Расчетные значения доли особей, оставшихся в живых через 9 и 11 сут облучения с мощностью дозы $N = 2$ Гр/сут, несколько превышают соответствующие экспериментальные величины [6]. Это расхождение свидетельствует о том, что поражение тонкого кишечника в этот срок уже не является единственной причиной гибели животных.

В рамках модели (1.17)–(1.20) имитировалась динамика смертности мышей, которые подверглись в возрасте $t_R = 100$ сут острому облучению в разных дозах D . Найдено, что при каждом из выбранных значений D функция $S(t)$ в течение полутора суток после радиационного воздействия практически не отклоняется от своего значения в момент времени t_R . Затем $S(t)$ убывает и к концу четвертых суток выходит на стационарный уровень, который тем ниже, чем выше доза облучения D . Это означает, что через 4

помимо естественных причин, поражением системы эпителия тонкого кишечника при высоких уровнях доз острого и мощностей доз хронического облучения.

1.5. Прогнозирование радиационной смертности гомогенных популяций млекопитающих. В работах [13–18] представлены математические модели динамики смертности гомогенной популяции облученных млекопитающих. Эти модели связывают статистические биометрические функции — скорость смертности, плотность вероятности и вероятность длительности жизни — со статистическими и динамическими характеристиками критических систем организма. В качестве критических рассматривались система костно-мозгового кроветворения (а именно тромбоцитопоз) при низкоинтенсивном хроническом облучении, длительность которого соизмерима с максимальным временем жизни интактных животных, а также система эпителия тонкого кишечника при облучении в очень высоких дозах при импульсной или постоянной мощности. Число функциональных элементов этих систем — кровяных пластинок и энтероцитов — определялось из решения соответствующих математических моделей. Получено качественное и количественное согласие результатов моделирования и опытных данных по динамике смертности и сокращению средней длительности жизни линейных мышей при указанных режимах радиационных воздействий.

Таким образом, математические модели [13–18] воспроизводят динамику и интегральные характеристики смертности гомогенных популяций млекопитающих (линейных мышей), подвергающихся радиационным воздействиям в широких диапазонах доз и мощностей доз. Тем самым на количественном уровне подтверждается радиобиологическая концепция критической системы, согласно которой радиочувствительность организма в целом тесно коррелирует с радиочувствительностью соответствующей критической системы и, в конечном счете, с радиочувствительностью ее клеток. Разработанные модели могут быть использованы для прогнозирования динамики гомогенных популяций млекопитающих при кишечной и костно-мозговой формах радиационной гибели особей.

2. МОДЕЛИ ДИНАМИКИ РАДИАЦИОННОЙ СМЕРТНОСТИ НЕГОМОГЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

2.1. Моделирование динамики смертности облученных млекопитающих с учетом вариабельности индивидуальной радиочувствительности. В п. 1.2 представлена математическая модель [13], которая описывает динамику смертности гомогенной популяции млекопитающих при радиационных воздействиях. При ее построении использовалось упрощающее предположение об однородности рассматриваемой популяции биообъектов по всем

физиологическим показателям, включая радиочувствительность клеток критических систем. Результаты исследования этой модели, проведенные в [14–18] и представленные в пп. 1.3 и 1.4, свидетельствуют о том, что данная модель достаточно хорошо прогнозирует динамику смертности однородной популяции лабораторных животных (линейных мышей), облученных в интервалах доз остро и мощностей доз хронического облучения, при которых критическими являются системы эпителия тонкого кишечника и гемопоэза (тромбоцитопоэза). Однако новые данные о существовании так называемой гиперчувствительной к действию радиации субпопуляции людей [31, 32] делают актуальной проблему модельного исследования динамики радиационной смертности негомогенной популяции млекопитающих.

В работе [14] представлена модель радиационной смертности, разработанная с учетом вариабельности индивидуальной радиочувствительности млекопитающих. Результаты исследования этой модели приведены в [14, 33–38].

В основу модели радиационной смертности негомогенной популяции млекопитающих положена радиобиологическая концепция критической системы. В соответствии с ней при построении модели полагалось, что негомогенность популяции млекопитающих по отношению к действию радиации обусловлена, главным образом, неоднородностью ее особей по показателю радиочувствительности клеток критической системы. В радиобиологии показателем радиочувствительности клеток принято считать дозу D_0 , после воздействия которой число клеток, оставшихся неповрежденными, в $e = 2,718 \dots$ раз меньше их исходного количества. Поэтому именно параметр D_0 , характеризующий радиочувствительность клеток критической системы, использовался в модели в качестве показателя негомогенности (по радиочувствительности) популяции млекопитающих. С учетом этого распределение особей в негомогенной популяции по параметру D_0 описано в [14] некоторой непрерывной функцией $\varphi(D_0)$. Затем, для упрощения проблемы, сделан переход от непрерывного распределения $\varphi(D_0)$ случайной величины D к дискретному. С этой целью область изменения непрерывной случайной величины D_0 разделена на конечное число интервалов I . Данная операция соответствует разбиению популяции на I групп особей, у которых показатель радиочувствительности клеток критической системы D_0 принадлежит к соответствующим i -м интервалам (D'_{0i}, D''_{0i}) , $i = 1, \dots, I$. Доля особей, составляющих i -ю группу, выражается через плотность распределения вероятностей $\varphi(D_0)$ следующим образом [39]:

$$n_i = \int_{D'_{0i}}^{D''_{0i}} \varphi(D_0) dD_0. \quad (2.1)$$

Среднее значение величины D_0 для особей i -й группы равно [39]

$$\bar{D}_{0i} = \frac{1}{n_i} \int_{D'_{0i}}^{D''_{0i}} D_0 \varphi(D_0) dD_0. \quad (2.2)$$

Исходное непрерывное распределение $\varphi(D_0)$ аппроксимировано в [14] дискретным распределением, построенным следующим образом. Считалось, что случайная величина D_0 принимает дискретные значения \bar{D}_{0i} ($i = 1, \dots, I$) (формула (2.2)) с вероятностью

$$\mathcal{P}(D_0 = \bar{D}_{0i}) = n_i, \quad i = 1, \dots, I, \quad (2.3)$$

где n_i определяются формулой (2.1).

Данный переход от непрерывного распределения к дискретному эквивалентен представлению исходной негомогенной популяции в виде совокупности конечного числа гомогенных субпопуляций. При этом число особей в i -й гомогенной субпопуляции совпадает с числом особей в i -й группе исходной популяции, у которых значение величины D_0 принадлежит i -му интервалу. Параметр \bar{D}_{0i} , характеризующий радиочувствительность клеток критической системы у особей i -й гомогенной субпопуляции, равен среднему значению величины D_0 для особей i -й группы исходной популяции. Важно отметить, что при любом способе разбиения области изменения непрерывной случайной величины D_0 на интервалы средние значения показателя радиочувствительности клеток критической системы у особей исходной негомогенной популяции и у особей гомогенной популяции, представляющей собой совокупность отдельных гомогенных субпопуляций с определенными выше параметрами n_i и \bar{D}_{0i} ($i = 1, \dots, I$), равны между собой. Это следует из равенства значений математического ожидания случайной величины D_0 , описываемой непрерывным распределением $\varphi(D_0)$, и математического ожидания случайной величины D_0 , описываемой дискретным распределением (2.3).

Математическая модель динамики радиационной смертности гомогенной популяции млекопитающих (см. п. 1.2), дополненная математической моделью соответствующей критической системы, позволяет рассчитать динамику радиационной смертности каждой i -й гомогенной субпопуляции, особи которой характеризуются индивидуальным значением \bar{D}_{0i} показателя радиочувствительности клеток критической системы. Полученные при этом наборы значений биометрических функций $\mu_i(t)$, $w_i(t)$ и $S_i(t)$ ($i = 1, \dots, I$) задают динамику гибели всех гомогенных субпопуляций при выбранном режиме облучения. В свою очередь, эти функции, как показано в [14], однозначным образом определяют биометрические функции $\mu_\Sigma(t)$, $w_\Sigma(t)$ и $S_\Sigma(t)$, харак-

теризующие динамику смертности популяции в целом:

$$S_{\Sigma}(t) = \sum_{i=1}^I S_i(t) n_i, \quad (2.4)$$

$$w_{\Sigma}(t) = \sum_{i=1}^I w_i(t) n_i, \quad (2.5)$$

$$\mu_{\Sigma}(t) = \frac{\sum_{i=1}^I \mu_i(t) S_i(t) n_i}{\sum_{i=1}^I S_i(t) n_i} = \frac{1}{S_{\Sigma}(t)} \sum_{i=1}^I \mu_i(t) S_i(t) n_i. \quad (2.6)$$

Два наиболее часто используемых в радиобиологии типа распределения, нормальное и лог-нормальное, были использованы в [14] для описания распределения особей негомогенной популяции по показателю радиочувствительности D_0 клеток критической системы. Полученные при этом формулы для расчета ключевых параметров n_i и \bar{D}_{0i} модели радиационной смертности негомогенной популяции представлены ниже.

2.2. Популяции с нормальным и лог-нормальным распределением особей по показателю радиочувствительности клеток критических систем. В работе [14] сначала рассматривался случай, когда распределение особей негомогенной популяции по показателю радиочувствительности клеток критической системы D_0 подчиняется закону Гаусса [39]:

$$\varphi_N(D_0) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \exp \left\{ -\frac{(D_0 - \bar{D}_0)^2}{2\sigma^2} \right\}. \quad (2.7)$$

В (2.7) параметры \bar{D}_0 и σ равны, соответственно, математическому ожиданию (среднему значению) и среднему квадратичному отклонению случайной величины D_0 , а σ^2 — дисперсии V плотности распределения вероятностей $\varphi_N(D_0)$.

Область изменения D_0 в (2.7) — это вещественные числа от $-\infty$ до $+\infty$. С учетом того, что отношение среднего квадратичного отклонения к среднему значению для многих биологических показателей, описываемых нормальным распределением, не превышает 0,3 [40], в [14] рассматривалась конечная область изменения случайной величины D_0 : $(\bar{D}_0 - 3\sigma, \bar{D}_0 + 3\sigma)$. Именно в данной области случайная величина D_0 положительна, т. е. имеет реальный физический смысл. Вероятность того, что нормальная случайная величина примет значения, находящиеся вне указанной области, пренебрежимо мала (0,0027) [12]. Поэтому проведение перенормировки функции плотности распределения вероятностей (2.7) не требуется.

При переходе к дискретному распределению (2.3) выбранная область изменения непрерывной случайной величины D_0 была разделена на шесть симметричных относительно \bar{D}_0 интервалов со следующими границами:

$$\bar{D}_0 - 3\sigma, \bar{D}_0 - 2\sigma, \bar{D}_0 - \sigma, \bar{D}_0, \bar{D}_0 + \sigma, \bar{D}_0 + 2\sigma, \bar{D}_0 + 3\sigma. \quad (2.8)$$

Исходя из соотношений (2.1), (2.2), (2.7), получаем следующие формулы, определяющие величины n_i и \bar{D}_{0i} в дискретном распределении (2.3):

$$n_i = \Phi(U_i'') - \Phi(U_i'), \quad (2.9)$$

$$\bar{D}_{0i} = \bar{D}_0 - \frac{1}{n_i} \frac{\sigma}{\sqrt{2\pi}} \left[\exp \left\{ -\frac{(U_i'')^2}{2} \right\} - \exp \left\{ -\frac{(U_i')^2}{2} \right\} \right]. \quad (2.10)$$

В (2.9) Φ — нормальная функция распределения стандартизованной нормальной величины [12], а величины U_i' и U_i'' в (2.9), (2.10) выражаются через граничные значения интервалов D'_{0i} и D''_{0i} (2.8) следующим образом:

$$U_i' = (D'_{0i} - \bar{D}_0)/\sigma, \quad U_i'' = (D''_{0i} - \bar{D}_0)/\sigma. \quad (2.11)$$

Далее в [14] рассматривался случай лог-нормального распределения особей в популяции по показателю радиочувствительности D_0 клеток критической системы. Это означает, что по нормальному закону распределена не сама случайная величина D_0 , а ее логарифм $X = \ln D_0$. Плотность распределения вероятностей $\varphi_{LN}(D_0)$ случайной величины D_0 выражается через математическое ожидание m и среднее квадратичное отклонение σ нормальной случайной величины X следующим образом [39]:

$$\varphi_{LN}(D_0) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \frac{1}{D_0} \exp \left\{ -\frac{(\ln D_0 - m)^2}{2\sigma^2} \right\}. \quad (2.12)$$

Параметры m и σ определяют также математическое ожидание \bar{D}_0 случайной величины D_0 и дисперсию V плотности распределения вероятностей $\varphi_{LN}(D_0)$ [39]:

$$\bar{D}_0 = \exp \left\{ m + \frac{\sigma^2}{2} \right\}, \quad (2.13)$$

$$V = \exp(2m + \sigma^2) [\exp(\sigma^2) - 1]. \quad (2.14)$$

Область изменения нормальной случайной величины X — это вещественные числа от $-\infty$ до $+\infty$. Соответствующая ей область изменения случайной величины D_0 — положительные вещественные числа. Таким образом, случайная величина D_0 , описываемая лог-нормальным распределением (2.12), имеет реальный физический смысл во всей области своего определения.

При переходе к дискретному распределению (2.3) сначала оперировали с нормальной случайной величиной $X = \ln D_0$. Как и в первом варианте, рассматривалась конечная область изменения случайной величины X : $(m - 5\sigma, m + 5\sigma)$. Вероятность того, что нормальная случайная величина примет значения, выходящие за указанные границы данной области, практически равна нулю ($5,734 \cdot 10^{-7}$) [12]. Поэтому перенормировка соответствующих функций распределения не требуется. Указанная область изменения нормальной случайной величины X была разбита на шесть симметричных относительно ее среднего значения m интервалов:

$$m - 5\sigma, m - 2\sigma, m - \sigma, m, m + \sigma, m + 2\sigma, m + 5\sigma. \quad (2.15)$$

Соответствующие границы интервалов D'_{0i} и D''_{0i} области изменения случайной величины D_0 выражаются через параметры m и σ следующим образом:

$$e^{m-5\sigma}, e^{m-2\sigma}, e^{m-\sigma}, e^m, e^{m+\sigma}, e^{m+2\sigma}, e^{m+5\sigma}. \quad (2.16)$$

Исходя из соотношений (2.1), (2.2) и (2.12), получаем формулы, определяющие величины n_i и \bar{D}_{0i} в дискретном распределении (2.3):

$$n_i = \Phi(U'') - \Phi(U'), \quad (2.17)$$

$$\bar{D}_{0i} = \frac{1}{n_i} \frac{e^m}{\sqrt{2\pi}} \int_{U'_i}^{U''_i} \exp \left\{ -\frac{u^2}{2} + \sigma u \right\} du. \quad (2.18)$$

В (2.17), (2.18) U'_i и U''_i выражаются через граничные значения интервалов D'_{0i} и D''_{0i} (2.16) следующим образом:

$$U'_i = (\ln D'_{0i} - m) / \sigma, \quad U''_i = (\ln D''_{0i} - m) / \sigma. \quad (2.19)$$

В (2.17) Φ — нормальная функция распределения стандартизованной нормальной величины [12].

Итак, в работе [14] предложены два варианта формул для расчета параметров n_i и \bar{D}_{0i} ($i = 1, \dots, I$), входящих в модель радиационной смертности негетерогенной популяции млекопитающих. Эти формулы ((2.9), (2.10) и (2.17), (2.18)) применяются в случаях, когда распределение $\varphi(D_0)$ особей в популяции по показателю радиочувствительности клеток критической системы D_0 считается, соответственно, нормальным и лог-нормальным. При исследовании модели изучалась зависимость динамики смертности негетерогенной популяции от типа функции распределения $\varphi(D_0)$. Кроме того, анализировалась зависимость радиационной смертности популяции от степени негетерогенности последней, т. е. от широты разброса значений случайной величины D_0

относительно фиксированного среднего значения \bar{D}_0 . В качестве параметра, определяющего степень негомогенности популяции, была выбрана безразмерная величина κ , равная отношению корня квадратного из дисперсии — \sqrt{V} к среднему \bar{D}_0 плотности распределения вероятностей $\varphi(D_0)$ случайной величины D_0 :

$$\kappa = \sqrt{V}/\bar{D}_0. \quad (2.20)$$

Результаты проведенного в работах [14, 33–38] численного исследования модели динамики радиационной смертности негомогенной популяции млекопитающих представлены ниже.

2.3. Влияние повышенного радиационного фона на популяционную смертность. В работах [14, 33–38] исследовалась динамика негомогенной популяции млекопитающих (мышей), подвергающихся пожизненному низкоинтенсивному хроническому облучению. При таких режимах радиационного воздействия, как уже отмечалось, критической является система костно-мозгового кроветворения, а именно система тромбоцитопоэза. Поэтому в качестве составной части в модель динамики негомогенной популяции вошла модель радиационной смертности гомогенной популяции [13, 14] (см. п. 1.4), которая, в свою очередь, включает модель динамики тромбоцитопоэза [14, 33]. Радиочувствительными клетками тромбоцитопоэза являются способные к делению костно-мозговые клетки-предшественники этой системы. Поэтому было положено, что ключевой параметр модели радиационной смертности негомогенной популяции \bar{D}_0 равен усредненному значению показателя радиочувствительности указанных клеток у мышей. В ходе исследования модели варьировались параметр κ и значение мощности дозы хронического облучения N . Продолжительность «модельного эксперимента» и возраст животных в момент начала радиационного воздействия были выбраны равными 1000 и 100 сут соответственно.

Остановимся сначала на результатах моделирования динамики негомогенной популяции необлученных и облученных мышей, полученных для случая нормального распределения особей по показателю радиочувствительности клеток-предшественников системы тромбоцитопоэза. На рис. 3 приведены биометрические функции $\mu_\Sigma(t)$. Они характеризуют скорость смертности негомогенной популяции указанных лабораторных животных в отсутствие радиационного воздействия и при хроническом облучении с тремя различными мощностями доз N . Значение параметра κ (формула (2.20)) в данном расчете близко к максимально возможному при рассматриваемом типе распределения (см. п. 2.2). На этом рисунке и на аналогичном рисунке далее представлены функции $\mu(t)$. Они определяют скорость смертности гомогенной популяции мышей, не облученных и подвергающихся хроническому облучению с теми же мощностями доз, что и животные негомогенной популяции. Показатель радиочувствительности клеток-предшественников тромбоцитов у особей

гомогенной популяции равен математическому ожиданию \bar{D}_0 случайной величины D_0 , которая описывает этот показатель у особей негетерогенной популяции. На рис. 3 приведены также экспериментальные данные по динамике скорости смертности необлученных и облученных мышей линии LAF₁ [24].

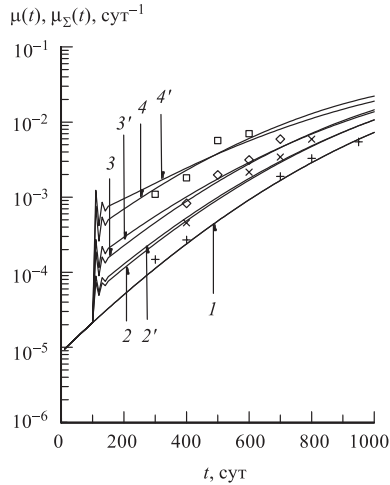


Рис. 3. Биометрические функции $\mu(t)$ и $\mu_{\Sigma}(t)$, описывающие скорость смертности мышей гомогенной и негетерогенной (нормальное распределение, $\kappa = 0,3$) популяций в отсутствие радиационного воздействия (кривая 1) и при хроническом облучении с мощностями доз $N = 0,022$ (кривые 2 и 2'), 0,044 (кривые 3 и 3'), 0,088 Гр/сут (кривые 4 и 4'). Значками +, ×, ◇, □ отмечены соответствующие экспериментальные данные по динамике скорости смертности мышей линии LAF₁ [24]; t — возраст мышей

ее знака, как показали расчеты, не изменяет соотношения между значениями средней продолжительности жизни особей негетерогенной и гомогенной популяций. У первых она меньше, чем у вторых при всех использованных в расчете мощностях доз N . Соответственно сокращение средней продолжительности жизни r (формула (1.23)) у животных негетерогенной популяции больше, чем у животных гомогенной популяции.

Из рис. 3 следует, что динамика скорости смертности гомогенной и негетерогенной популяций млекопитающих в отсутствие радиационного воздействия одна и та же. Этот результат совершенно очевиден, так как по условиям построения модели различие между особями гомогенной и негетерогенной популяций проявляется только при облучении. При этом важно подчеркнуть, что модельная динамика скорости смертности необлученных животных на количественном уровне согласуется с экспериментальными данными, полученными на линейных животных [24].

Из сравнения функций $\mu_{\Sigma}(t)$ и $\mu(t)$, приведенных на рис. 3, видно, что при наименьшей из использованных в расчете мощностей доз хронического облучения N модель динамики негетерогенной популяции на всем рассматриваемом временном интервале прогнозирует более высокие значения скорости смертности, чем модель динамики гомогенной популяции: $\mu_{\Sigma}(t) > \mu(t)$. При двух других мощностях доз N характер зависимости между $\mu_{\Sigma}(t)$ и $\mu(t)$ аналогичен описанному выше на первом этапе, а на втором меняется на противоположный: $\mu_{\Sigma}(t) < \mu(t)$. Однако разность между $\mu_{\Sigma}(t)$ и $\mu(t)$ в конце «модельного эксперимента» столь невелика по абсолютной величине, что смена

Качественно сходные данные были получены в ходе моделирования смертности негомогенной популяции при других значениях параметра κ ($0 < \kappa < 1/3$) и при других, но имеющих тот же порядок мощностях доз N . Найдено, что при одном и том же режиме облучения различия в прогнозах смертности для негомогенной и гомогенной популяций (при равных \bar{D}_0) проявляются в большей степени при большем значении κ , т. е. при большей дисперсии V распределения случайной величины D_0 . В частности, при $N = 0,022, 0,044, 0,088$ Гр/сут величины t для гомогенной популяции равны 53, 116, 250 сут, а для двух негомогенных составляют 54, 120, 254 сут ($\kappa = 0,15$) и 61, 132, 266 сут ($\kappa = 0,3$).

Рассмотрим теперь результаты моделирования, полученные для случая лог-нормального распределения особей популяции по показателю радиочувствительности клеток-предшественников системы тромбоцитопоэза. На рис. 4 приведены биометрические функции $\mu_\Sigma(t)$ и $\mu(t)$, описывающие скорость смертности негомогенной и гомогенной популяций в отсутствие облучения и при хроническом облучении с тремя мощностями доз N . В этих расчетах значение параметра κ достаточно велико. На рис. 4 представлены также экспериментальные данные [24] по динамике скорости смертности мышей линии LAF₁, подвергавшихся хроническому облучению с одной из мощностей доз N . Важно отметить, что эти данные и соответствующие модельные результаты по динамике гомогенной популяции мышей согласуются друг с другом.

Из рис. 4 видно, что при всех трех мощностях доз хронического облучения N модель динамики негомогенной популяции прогнозирует более высокие значения скорости смертности, чем модель динамики гомогенной популяции: $\mu_\Sigma(t) > \mu(t)$. Причем различия между функциями $\mu_\Sigma(t)$ и $\mu(t)$ уменьшаются с течением времени и к концу «модельного эксперимента» почти нивелируются.

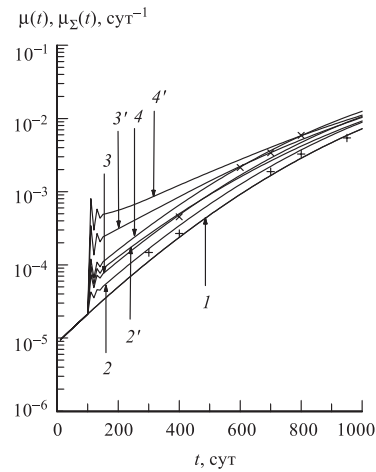


Рис. 4. Биометрические функции $\mu(t)$ и $\mu_\Sigma(t)$, описывающие скорость смертности мышей гомогенной и негомогенной (лог-нормальное распределение, $\kappa = 1,0$) популяций в отсутствие радиационного воздействия (кривая 1) и при хроническом облучении с мощностями доз $N = 0,011$ (кривые 2 и 2'), 0,022 (кривые 3 и 3'), 0,033 Гр/сут (кривые 4 и 4'). Значками +, × отмечены соответствующие экспериментальные данные по динамике скорости смертности мышей линии LAF₁ в отсутствие облучения и при хроническом облучении с $N = 0,022$ Гр/сут [24]; t — возраст мышей

Расчеты, выполненные при других значениях параметра κ и при других, но имеющих тот же порядок мощностях доз N , показали следующее. Как и в случае нормального распределения, при одном и том же режиме облучения различия в прогнозах динамики скорости смертности для негомогенной и гомогенной популяций (при равных \bar{D}_0) проявляются в большей степени при большем значении κ , т. е. при большей дисперсии V лог-нормального распределения. В свою очередь, чем больше κ , тем сильнее отличаются друг от друга значения сокращения средней продолжительности жизни особей гомогенной и негомогенной популяций при одинаковых режимах облучения. Так, при $N = 0,022$ Гр/сут величина r , рассчитанная для мышей гомогенной популяции, составляет 53 сут, а для четырех негомогенных популяций $r = 54$ ($\kappa = 0,15$), 59 ($\kappa = 0,3$), 113 ($\kappa = 1,0$), 160 сут ($\kappa = 1,5$). Как показали расчеты, изменение средней продолжительности жизни особей популяции происходит в основном за счет преждевременной гибели животных с гиперрадиочувствительными клетками-предшественниками системы тромбоцитопоэза.

2.4. Особенности динамики негомогенной популяции при облучении в высоких дозах. В работах [14, 34–36] изучалось влияние острых и хронических радиационных воздействий с высокими уровнями доз и мощностей доз на динамику смертности негомогенной популяции млекопитающих (беспородных мышей). При выбранных режимах облучения критической является система эпителия тонкого кишечника. Соответственно в модель радиационной смертности негомогенной популяции в качестве составных частей вошли математическая модель динамики данной критической системы [25, 26] и модель радиационной смертности гомогенной популяции [14, 18] (см. пп. 1.2 и 1.3). Радиочувствительными клетками системы эпителия тонкого кишечника являются способные к делению клетки-предшественники, находящиеся в основаниях крипт. Поэтому ключевой параметр модели радиационной смертности негомогенной популяции млекопитающих \bar{D}_0 был положен равным среднему значению показателя радиочувствительности указанных выше клеток у мышей.

В ходе исследования модели параметр \bar{D}_0 был фиксирован. Варьировался безразмерный параметр κ , который характеризует дисперсию V распределения, описывающего случайную величину D_0 . Время «модельного эксперимента» было выбрано равным 12 сут, а возраст животных в момент начала радиационного воздействия считался равным 100 сут.

Остановимся на результатах, полученных при имитации в рамках модели влияния высокоинтенсивного хронического облучения на смертность мышей. На рис. 5 и 6 приведены биометрические функции $S_{\Sigma}(t)$. Они описывают динамику смертности негомогенных популяций мышей соответственно с нормальным и лог-нормальным распределением особей по параметру D_0 . Расчеты выполнены при достаточно больших значениях параме-

тра κ и при различных значениях мощности дозы N . На этих же рисунках даны функции $S(t)$. Они определяют динамику смертности гомогенной популяции мышей при тех же режимах радиационных воздействий. Особи гомогенной популяции характеризуются показателем радиочувствительности клеток-предшественников системы эпителия тонкого кишечника, равным математическому ожиданию \bar{D}_0 случайной величины D_0 , которая описывает этот показатель у особей рассматриваемых негомогенных популяций. Отметим, что функции $S(t)$ адекватно воспроизводят представленные на этих же рисунках опытные результаты, полученные на линейных мышах [6].

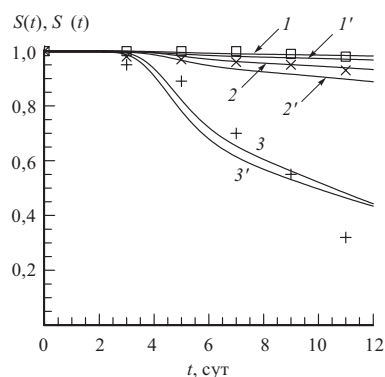


Рис. 5. Биометрические функции $S(t)$ и $S_{\Sigma}(t)$, описывающие вероятность длительности жизни мышей гомогенной и негомогенной (нормальное распределение, $\kappa = 0, 3$) популяций при хроническом облучении с мощностями доз $N = 0,5$ (кривые 1 и 1'), 0,75 (кривые 2 и 2'), 1,5 Гр/сут (кривые 3 и 3'). Значками \square , \times , $+$ отмечены соответствующие экспериментальные данные по динамике смертности линейных мышей [6]. t — время от начала облучения

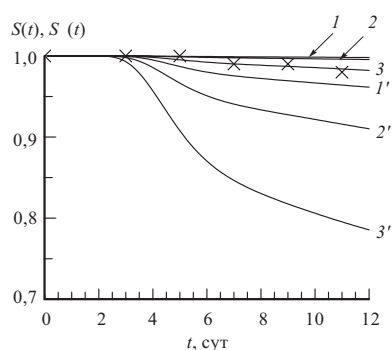


Рис. 6. Биометрические функции $S(t)$ и $S_{\Sigma}(t)$, описывающие вероятность длительности жизни мышей гомогенной и негомогенной (лог-нормальное распределение, $\kappa = 1, 0$) популяций при хроническом облучении с мощностями доз $N = 0,2$ (кривые 1 и 1'), 0,3 (кривые 2 и 2'), 0,5 Гр/сут (кривые 3 и 3'). \times — экспериментальные данные по динамике смертности линейных мышей при хроническом облучении с $N = 0,5$ Гр/сут [6]; t — время от начала облучения

Как видно из рис. 5, 6 и как показывают расчеты, выполненные при других значениях параметров κ и N , при всех выбранных значениях мощности дозы N модель смертности негомогенной популяции (с нормальным и с лог-нормальным типом распределения особей по параметру D_0) прогнозирует меньшую выживаемость особей, чем это демонстрируют данные, получен-

ные на линейных животных [6], и чем это предсказывает модель смертности гомогенной популяции: $S_{\Sigma}(t) < S(t)$. При одинаковых мощностях доз N хронического облучения различие в прогнозах смертности для гомогенной и негомогенной популяций тем значительнее, чем больше параметр κ , т. е. чем больше дисперсия V распределения случайной величины D_0 . Причем наиболее наглядно это различие проявляется, когда распределение особей негомогенной популяции по параметру \bar{D}_0 является лог-нормальным с достаточно большим значением дисперсии V . Так, при $\kappa = 1,5$ были получены следующие результаты. После 12 сут низкоинтенсивного хронического облучения ($N = 0,1$ Гр/сут) в популяции останется 96,68 % особей. Причем основной вклад в популяционную смертность дадут животные наиболее радиочувствительной субпопуляции, в которой выживут только 7,7 %. При меньшем значении дисперсии V ($\kappa = 0,15$) в популяции останутся живыми почти все особи: 99,908 %. Этот результат почти не отличается от прогноза выживаемости для гомогенной популяции при указанном режиме облучения: 99,910 %.

Анализ результатов, полученных при моделировании действия острого облучения на гибель мышей, позволил выявить следующие закономерности. При одинаковой дозе облучения D различия в прогнозах смертности для негомогенной и гомогенной популяций тем сильнее выражены, чем больше параметр κ , т. е. чем больше дисперсия V распределения случайной величины D_0 . Как и в рассмотренном выше случае хронического облучения, при остром облучении наиболее сильно различие в прогнозах проявляется, когда распределение особей негомогенной популяции по параметру \bar{D}_0 является лог-нормальным и характеризуется достаточно большим значением дисперсии V . Так, при $\kappa = 1,5$ были получены следующие результаты. Через 12 сут после острого облучения в невысокой дозе ($D = 0,5$ Гр) в популяции останется 97 % особей. Причем основной вклад в популяционную смертность дадут животные наиболее радиочувствительной субпопуляции, в которой выживет только 37,88 %. При меньшем значении дисперсии V ($\kappa = 0,15$) в популяции останутся живыми почти все особи: 99,98 %, что практически совпадает с прогнозом выживаемости для гомогенной популяции при указанном режиме облучения.

2.5. Прогнозирование радиационной смертности негомогенных популяций млекопитающих. В [14, 33–38] разработаны математические модели, которые описывают динамику смертности негомогенных (по радиочувствительности) популяций облученных млекопитающих, исходя из динамики радиационных повреждений критических систем организма особей этих популяций. В моделях установлена связь статистических биометрических функций со статистическими и динамическими характеристиками критических систем организма. При построении моделей была учтена вариабельность индивидуальной радиочувствительности клеток-предшественников соответствующей критиче-

ской системы. При описании распределения особей негомогенной популяции по указанному показателю использованы два наиболее часто встречающихся в биологии типа распределения — нормальное (гауссовское) и лог-нормальное.

Структура моделей радиационной смертности негомогенных популяций отражает реально существующие уровни проявления неблагоприятного воздействия облучения на млекопитающих. Прежде всего, это уровень критической системы, радиационное поражение которой определяется, в значительной мере, радиочувствительностью составляющих ее клеток. Следующий уровень — это уровень отдельного организма. Здесь вероятный исход действия облучения зависит, главным образом, от степени радиационного поражения соответствующей критической системы и, следовательно, от присущей конкретному индивидууму радиочувствительности клеток этой системы. И, наконец, это уровень популяции, включающей особей с различной индивидуальной радиочувствительностью клеток критических систем. Таким образом, разработанные модели являются, по существу, математическим описанием причинно-следственных связей, складывающихся в ходе радиационного поражения млекопитающих.

В качестве объекта моделирования в [14, 33–38] были выбраны мелкие лабораторные животные — мыши. Имитировались различные режимы радиационного воздействия: пролонгированное облучение с низкими мощностями доз, продолжительность которого соизмерима с максимальным временем жизни интактных животных, и облучение в очень высоких дозах при импульсной или постоянной мощности. В первом случае критической считалась система костно-мозгового тромбоцитопоеза, во втором — система эпителия тонкого кишечника. Число функциональных элементов этих систем — кровяных пластинок и клеток ворсинок — определялось из решения соответствующих математических моделей.

В рамках моделей негомогенных популяций исследована зависимость динамики радиационной смертности как от типа распределения ее особей по показателю радиочувствительности клеток-предшественников критических систем, так и от величины важнейшего параметра распределений — дисперсии. Полученные в [14, 33–38] результаты позволили авторам этих работ сделать следующие выводы. Модели динамики негомогенных популяций прогнозируют более высокие темпы радиационной гибели особей и более низкую выживаемость, чем можно было бы предсказать, исходя только из усредненных значений показателя радиочувствительности клеток-предшественников соответствующих критических систем. Различия в прогнозах проявляются в большей мере при большем разбросе значений показателя индивидуальной радиочувствительности клеток-предшественников критической системы у особей негомогенных популяций. Причем эти различия наиболее значительны, когда распределение особей негомогенной популяции является лог-нормальным и характеризуется большим значением дисперсии. В свою оче-

редь, уровень доз и мощностей доз острых и хронических радиационных воздействий, представляющих для негомогенных популяций млекопитающих определенную опасность, тем ниже, чем больше разброс значений показателя индивидуальной радиочувствительности клеток-предшественников критических систем организма у особей этих популяций. Причем для млекопитающих, у которых клетки критических систем проявляют гиперрадиочувствительность, даже слабые радиационные воздействия могут иметь фатальные последствия.

Тем самым в работах [14, 33–38] была продемонстрирована важность учета вариабельности индивидуальной радиочувствительности при прогнозировании эффектов слабых радиационных воздействий на динамику смертности негомогенных популяций млекопитающих. Эти результаты моделирования имеют большое теоретическое и практическое значение. Они указывают новые пути в развитии методов оценки радиационного риска и в стратегии обеспечения радиационной безопасности.

3. НАГРУЗОЧНЫЕ МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОГО РИСКА

3.1. Математические модели радиационной смертности и оценка риска.

В этом разделе представлены математические модели радиационной смертности, которые были разработаны для нормирования радиационного риска при длительных космических полетах и для стандартизации метода его оценки [41–45]. Ранее, начиная с 1976 г., для учета вероятностного характера протонных солнечных вспышек в качестве критерия радиационной безопасности космических полетов использовали вероятность превышения нормативного значения дозы оправданного риска [46].

Основанием для разработки этой модели послужили материалы доклада на Генеральной Ассамблее в 1982 г. Научного комитета ООН по действию атомной радиации «Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты» (доклад НКДАР) [24], в котором обобщены экспериментальные данные о выживаемости животных при различных временных режимах облучения, о соответствующей модификации кривой возрастной зависимости интенсивности смертности (ВЗИС) и сокращении продолжительности жизни, а также выявленные при этом закономерности.

Модель, которую будем далее называть «нагрузочной», не является специфически радиационной, и поэтому она, на наш взгляд, заслуживает внимания в связи с актуальностью сопоставления рисков, обусловленных химическими веществами и физическими факторами, присутствующими в окружающей среде [47], а также в связи с задачей эффективного использования отечественных банков медико-дозиметрических данных в интересах регулирования радиационной безопасности. Имеется в виду, что эта же модель должна

использоваться в указанных целях как инструмент экстраполяции радиобиологических данных от животных к человеку.

Регулирование радиационной безопасности осуществляется, как известно, на уровне «малых доз», опасность которых, как полагают, заключается в небольшой вероятности возникновения отдаленных, неспецифических эффектов. Поэтому требуются наблюдения (эпидемиологические или радиобиологические) над большим числом особей. Если не иметь в виду вполне определенные эффекты, как, например, смертельные раки, а рассматривать изменение ВЗИС по всем причинам, то число наблюдаемых особей должно составлять от нескольких десятков тысяч в случае экспериментов на животных и до нескольких миллионов в случае анализа демографических данных. Для анализа результатов таких наблюдений необходимы математические модели ВЗИС.

При этом представляется весьма проблематичным установить прямую количественную зависимость вероятности гибели индивидуума от показателей состояния систем и тканей организма под действием неблагоприятных экологических факторов на уровне допустимого по современным нормам. Поэтому методология количественного анализа результатов с неизбежностью должна содержать в себе связь математических моделей ВЗИС с математическими моделями, в частности, радиобиологических эффектов. Причем такую связь, которая по своей форме была бы неспецифической по отношению к ионизирующему излучению. Эту связь в состоянии осуществить используемая нами вспомогательная функция — интенсивность нагрузки.

3.2. Базовая нагрузочная модель. Исходной величиной, через которую определяют радиационный риск и сокращение продолжительности жизни, является интенсивность смертности (ИС) — $\mu(t)$. Поэтому при разработке излагаемой модели ставилась цель, чтобы в отсутствие облучения модель воспроизводила характерную для взрослых экспоненциальную возрастную зависимость ИС, именуемую законом Гомперца [7]:

$$\mu(t) = \mu(t_0) e^{\gamma_0(t-t_0)}. \quad (3.1)$$

В работе [48], например, рассмотрено много моделей смертности, которые воспроизводят закон Гомперца, однако в них не ставилась цель смоделировать влияние загрязнения окружающей среды на возрастную зависимость ИС.

Общепризнанная фундаментальность экспоненциального (или почти экспоненциального) роста ИС в зрелом возрасте, характерного для всех животных (разумеется, со своими значениями γ_0), делает целесообразным анализ наклона графика $\mu(t)$ в логарифмическом масштабе, т. е. анализ величины

$$\gamma(t) = \frac{d}{dt} \ln \mu(t), \quad (3.2)$$

и диктует необходимость моделирования именно ее зависимости от воздействия вредных факторов на организм человека.

В предложенной [45] модели принято, что для слабых воздействий

$$\gamma(t) = \gamma_0 \frac{h(t)}{h_0}, \quad (3.3)$$

где $h(t)$ названа интенсивностью нагрузки (далее для краткости будем называть нагрузкой) на организм. Для начала это не более чем замена обозначения $\gamma(t)$ на другое — $h(t)$. Но и оно содержит тем не менее вполне определенные модельные представления. Так, постоянной нагрузке h_0 соответствует экспоненциальный рост $\mu(t)$ с показателем γ_0 .

Если постоянная нагрузка h_0 увеличивается на $\Delta h(t)$, то

$$\mu(t, \Delta h) = \mu(t_1) \exp \left(\gamma_0(t - t_1) + \gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{\Delta h(t')}{h_0} dt' \right), \quad (3.4)$$

т. е. $\mu(t)$ увеличивается на множитель $\exp \left(\gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{\Delta h(t')}{h_0} dt' \right)$, который интегрирует, как видно, предысторию неблагоприятного воздействия. Предполагается, что выявлять и анализировать зависимость дополнительной нагрузки $\Delta h(t)$ от воздействия вредных факторов легче, чем изменения $\mu(t)$ на фоне возрастного экспоненциального роста.

Например, принимая, что в случае хронического облучения с небольшой мощностью дозы нагрузка пропорциональна мощности дозы, получаем известное из экспериментов [24] увеличение показателя экспоненциального роста ВЗИС:

$$\gamma = \gamma_0 + k_r \frac{dD}{dt}.$$

Здесь k_r — коэффициент радиационного риска в его традиционном понимании [1, 49–51]:

$$\mu_r / \mu = e^{k_r D} \approx 1 + k_r D. \quad (3.5)$$

Из структуры модели видно, что простейшее предположение об аддитивности малых дополнительных нагрузок, т. е. условие $\Delta h = \sum_j \Delta h_j$, начиная с определенного уровня, приводит к неаддитивности соответствующих $\Delta \mu_j(t)$. Иначе говоря, исходя из модели, можно ожидать неаддитивное увеличение интенсивности смертности от совместного действия нескольких вредных факторов без синергизма в смысле взаимного усиления эффектов на биофизическом или биохимическом уровнях. Такое взаимодействие действительно может

происходить, если, например, вредные факторы воздействуют на различные ткани, органы или системы организма, последующее нормальное функциональное взаимодействие которых как раз и обуславливает наблюдаемую картину экспоненциального роста ИС.

Использование понятия дополнительной нагрузки делает логичным использование также величины

$$\Delta t(t_1, t) = \int_{t_1}^t \frac{\Delta h(t')}{h_0} dt', \quad (3.6)$$

которую в соответствии с размерностью уместно назвать дополнительным старением. В этом случае результат воздействия некоторого фактора, например ионизирующего излучения, формально записывается как

$$\mu_r(t) = \mu(t_1) \exp \{ \gamma_0 [t - t_1 + \Delta t_r(t_1, t)] \}. \quad (3.7)$$

Поскольку хорошо известно, что длительное облучение действительно производит в органах и тканях изменения, эквивалентные старению, можно сказать, что демографическая картина неспецифического увеличения смертности из-за облучения в принципе (качественно) согласуется с картиной неспецифических возрастных изменений в облучаемом организме, и это подробно обсуждается в [24].

Итак, видно, что всего лишь замена языка описания позволяет по-иному смотреть на зависимость смертности от воздействия внешних факторов.

Предложенный выше язык описания дает, однако, только возрастание $\mu(t)$, которое наблюдается при слабых длительных воздействиях, в то время как при острых воздействиях, вызывающих частичную гибель в ближайшее время, $\mu(t)$ резко возрастает и затем спадает. Для моделирования этого эффекта, хорошо изученного в радиобиологии, в предложенной модели принято, что ИС, т. е. $\mu(t)$, пропорциональна нагрузке в текущий момент времени:

$$\mu(t) = \mu(t_1) \frac{h(t)}{h(t_1)} \exp \left\{ \gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{h(t')}{h_0} dt' \right\} \quad (3.8)$$

и, соответственно,

$$\mu(t, \Delta h) = \mu(t) \left[1 + \frac{\Delta h(t)}{h(t)} \right] \exp \left\{ \gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{\Delta h(t')}{h_0} dt' \right\}. \quad (3.9)$$

При малой дополнительной нагрузке, т. е. $\Delta h(t) \ll h(t)$, получается рассмотренный выше вариант.

При большой кратковременной нагрузке получается $\Delta\mu(t) \cong \Delta h(t)$, что позволяет легко судить о зависимости $\Delta h(t)$ по экспериментальным данным.

Известно, что после острого облучения у выживших животных через 30–60 сут (в зависимости от вида) в основном завершаются восстановительные процессы в кроветворной системе (по крайней мере) и $\mu(t, \Delta h)$ уменьшается до уровня, несколько превышающего исходный уровень. А затем $\mu(t, \Delta h)$ с возрастом экспоненциально увеличивается, причем с тем же показателем, что и у необлученных животных [24], т. е. увеличивается, сохраняя превышение над ИС контрольных животных на постоянный множитель

$$\omega = \frac{\mu(t, \Delta h)}{\mu(t)}. \quad (3.10)$$

Такую картину после острого облучения можно также интерпретировать как сдвиг кривой $\mu(t)$ в логарифмическом масштабе влево, т. е. старение животного на

$$\Delta t_r(\Delta h) = \frac{\ln \omega}{\gamma_0}. \quad (3.11)$$

Если пользоваться терминологией, например, работы [1], то данную модель в соответствии с ее структурой следовало бы называть аддитивно-мультипликативной, хотя ее смысл точнее, на наш взгляд, отражается определением «нагрузочная» модель интенсивности смертности. Зависимость нагрузки от дозы острого облучения рассмотрим позднее.

Главное в данной модели то, что смертность (или ее отклонения от «нормы») связывается в ней с двумя причинами: с нагрузкой, накопленной за предшествующую жизнь, и с нагрузкой в текущий момент времени.

Указанная оригинальная конструкция модели обуславливает ее следующие удобные «технологические» свойства.

Основное «технологическое» свойство модели, обусловленное двойным присутствием нагрузки, заключается в том, что выражение для функции риска (или средней частоты смерти) можно проинтегрировать в элементарных функциях, не прибегая к численному интегрированию, что существенно облегчает анализ других свойств модели и фактических данных:

$$M(t_1, t) \equiv -\ln Q(t_1, t) \equiv \int_{t_1}^t \mu(t') dt' = \frac{h_0}{\gamma_0} \left[\frac{\mu(t)}{h(t)} - \frac{\mu(t_1)}{h(t_1)} \right], \quad (3.12)$$

где $Q(t_1, t) = e^{-M(t_1, t)}$ — функция выживания (выживаемость) за время от t_1 до t .

Далее получаем приращение функции риска

$$\Delta M(t_1, t, \Delta h) = \frac{\mu(t)h_0}{\gamma_0 h(t_1)} \{e^{\gamma_0 \Delta t(t)} - 1\}. \quad (3.13)$$

Это приращение при постоянной нагрузке $h(t) = h_0$ равно

$$\Delta M(t_1, t, \Delta h) = \frac{\mu(t)}{\gamma_0} \{e^{\gamma_0 \Delta t(t)} - 1\}. \quad (3.14)$$

Изменение выживаемости

$$\Delta Q(t_1, t, \Delta h) = Q(t_1, t) - Q(t_1, t, \Delta h) = Q(t_1, t) \left[1 - e^{-\Delta M(t_1, t)}\right]. \quad (3.15)$$

Как нами было показано [52] (и далее этому уделим внимание), данная величина существенна для выбора критериев радиационной безопасности.

Если считать, что дополнительная нагрузка пропорциональна мощности дозы облучения $\Delta h(t) = k_r h_0 \dot{D}/\gamma_0$, где k_r — коэффициент радиационного риска, то легко получить простые, в том числе известные, соотношения для величин, практически значимых при анализе экологического, в частности радиационного, риска.

Так, при облучении небольшими дозами, например такими, что они не вызывают детерминированных эффектов (как было уже отмечено),

$$\mu_r \equiv \mu(t_1, t, D(t')) = \mu(t) \exp k_r D \approx \mu(t) [1 + k_r D(t)], \quad (3.16)$$

$$\Delta t_r(t) = k_r D(t)/\gamma_0. \quad (3.17)$$

Затем получаем, последовательно разлагая в ряд (если имеются на то основания):

$$\begin{aligned} \Delta Q(t_1, t, \Delta h) &\approx Q(t_1, t) \Delta M(t_1, t, \Delta h) \approx \\ &\approx Q(t_1, t) \mu(t) \Delta t(t_1, t) = Q(t_1, t) \mu(t) k_r D(t)/\gamma_0. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Поскольку *средняя продолжительность предстоящей жизни* (СПЖ) на момент t_1 по определению равна

$$T(t_1) = \int_{t_1}^{\infty} t \mu(t) Q(t_1, t) dt = \int_{t_1}^{\infty} Q(t_1, t) dt, \quad (3.19)$$

то ее сокращение из-за облучения в основных дозовых пределах

$$\Delta T(t_1, t, \Delta h) = \int_{t_1}^{\infty} \Delta Q(t_1, t, \Delta h) dt = \int_{t_1}^{\infty} Q(t_1, t) \mu(t) k_r D(t)/\gamma_0 dt, \quad (3.20)$$

и, в частности, при облучении с постоянной мощностью дозы в течение всей жизни:

$$\Delta T(0, t, \Delta h) = \int_0^{\infty} \Delta Q(0, t, \Delta h) dt = k_r \dot{D}(t) T(0)/\gamma_0. \quad (3.21)$$

Если применительно к облучению считать значение k_r постоянным независимо от дозы и возраста, как это принято при обеспечении радиационной безопасности, т. е. в соответствующем диапазоне доз, то сокращение СПЖ есть «старение», усредненное по возрасту с множителем $Q(t)\mu(t)$, именуемым смертностью. Поскольку смертность имеет резко выраженный максимум в возрасте 70–75 лет, то практически важна доза, накопленная к этому возрасту. А если учесть, что в соответствии с законом Гомперца в максимуме смертности $\mu(t) = \gamma_0$, а в этом возрасте он довольно хорошо соблюдается, то

$$\Delta T \approx k_r D(t_{\max})/\gamma_0 = \Delta t_r(t_{\max}). \quad (3.22)$$

Для профессионального облучения это соотношение тем более справедливо, т. к. оно завершается до данного возраста.

Если коэффициент радиационного риска не считать постоянным, то подобное можно получить и путем прямого дифференцирования:

$$\frac{dT}{dD}(t) = k_r(t, D)D(t)/\gamma_0. \quad (3.23)$$

Численные оценки показывают, что расчеты по (3.22), т. е. в приближении линейной зависимости от дозы, дают занижение не более 5% вплоть до двукратного сокращения СПЖ.

Следует отметить, что в рамках справедливости закона Гомперца, т. е. при $h(t) = h_0$,

$$\begin{aligned} T(t_1) &= \int_{t_1}^{\infty} \exp \left\{ -\frac{\mu(t_1)}{\gamma_0} \left[e^{\gamma_0(t-t_1)} - 1 \right] \right\} dt = \\ &= e^{\mu(t_1)/\gamma_0} \int_0^{\infty} \exp \left(-\frac{\mu(t_1)}{\gamma_0} \exp(\gamma_0 x) \right) dx = \\ &= \frac{1}{\gamma_0} e^{\mu(t_1)/\gamma_0} \int_{-\infty}^{-\mu(t_1)/\gamma_0} \frac{e^y}{y} dy = \frac{1}{\gamma_0} e^{\mu(t_1)/\gamma_0} E_1 \left[\frac{\mu(t_1)}{\gamma_0} \right], \quad (3.24) \end{aligned}$$

где E_1 — интегральная показательная функция (табулированная в справочниках). При этом в диапазоне значений $\mu(t_1)/\gamma_0$, по крайней мере вплоть до значения 0,003 (этого диапазона достаточно для животных и человека), из соотношения (3.24) следует, что СПЖ (конечно, при условии экспоненциального роста ИС с возрастом) пропорциональна логарифму от данного аргумента.

Экспоненциальный рост при облучении сохраняется в двух случаях: после острого облучения или при длительном облучении с постоянной мощностью дозы.

В первом случае увеличивается $\mu(t_1)$ и в результате сокращение СПЖ оказывается пропорциональным интегралу от нагрузки или «старению». Линейная зависимость нагрузки от мощности дозы автоматически дает сокращение СПЖ, пропорциональное дозе.

Во втором случае увеличивается значение показателя экспоненциального роста ИС, причем на величину, также пропорциональную интегралу от нагрузки или «старению». Эта величина содержится как в составе аргумента отмеченной выше логарифмической зависимости, так и в знаменателе множителя перед логарифмом, причем при небольшой мощности дозы этот знаменатель будет определяющим.

Таким образом, закономерности сокращения СПЖ в результате облучения в целом определяются экспоненциальным ростом ИС и интегралом от нагрузки. Поэтому по сокращению СПЖ легко можно получить зависимость нагрузки от облучения.

Почти очевидно соотношение, которое получается для *сокращения медианной продолжительности предстоящей жизни* при условии постоянства естественной нагрузки $h(t) \equiv h_0$:

$$\Delta T_m(t_0, D) = \int_{t_0}^{t_0 + T_m(t_0, D)} \frac{\Delta h(t', D)}{h_0} dt'. \quad (3.25)$$

При постоянной мощности дозы \dot{D} и, соответственно, постоянной нагрузке Δh это дает

$$\Delta T_m(t_0, D) = T_m(t_0) \Delta h(\dot{D}) / [h_0 + \Delta h(\dot{D})]. \quad (3.26)$$

Принятое определение радиационного риска (который подразумевается как пожизненный, а в противном случае его смысл становится неопределенным [50, 51]) в обозначениях данного текста выражается формулой

$$\Delta R = \int_0^{\infty} [\mu_r(t) - \mu(t)] Q_r(0, t) dt = \int_0^{\infty} \mu(t) \Delta Q_r(0, t) dt. \quad (3.27)$$

Видно, что этот радиационный риск есть функционал от сокращения функции выживания, как и сокращение средней продолжительности жизни, но с весовым множителем $\mu(t)$. Такой множитель при расчете радиационного риска приводит к существенно большей значимости сокращения функции выживания в старших возрастах, чем при расчете сокращения СПЖ.

Наряду с принятым понятием риска также имеет право на существование понятие *радиационного риска за конечный отрезок времени* (например,

за время выполнения некоторой радиационно опасной операции: авария, ремонт, космический полет и т. п.). Именно такой риск принят в качестве одного из критериев радиационной безопасности космических полетов [43]. Этот радиационный риск, по-видимому, *уместно называть оперативным*. В отличие от приведенного выше соотношения для расчета пожизненного радиационного риска он обязательно должен быть разностью сопоставимых величин (что в соотношении (3.27) не соблюдается):

$$\begin{aligned} \Delta R^*(t_1, t_2) &= \int_{t_1}^{t_2} [\mu_r Q_r - \mu Q] dt = \\ &= Q(t_1, t_2) - Q_r(t_1, t_2) = \Delta Q_r(t_1, t_2). \end{aligned} \quad (3.28)$$

При этом частным случаем является сокращение выживания к определенному возрасту:

$$\Delta R^*(0, t) = \Delta Q_r(0, t), \quad (3.29)$$

которое можно рассматривать как функционал, подобный радиационному риску или сокращению средней продолжительности жизни, но с весовым множителем в виде дельта-функции $\delta(t, t')$.

Существенно, что

$$\Delta R^*[0, t, D(t)] \approx Q(0, t) \frac{\mu(t)}{\gamma_0} k_r D(t), \quad (3.30)$$

и поэтому при $t = t_{\max}$, т. е. когда смертность μQ достигает максимума, а для человека это 70–75 лет, достигается равенство $\mu(t_{\max}) = \gamma_0$ и получается простое соотношение:

$$\Delta R^*(t_{\max}) = Q(0, t_{\max}) k_r D(t_{\max}). \quad (3.31)$$

Данная величина, на наш взгляд, является наиболее подходящей на роль *критерия радиационной безопасности* по сравнению с принятой величиной радиационного риска и с сокращением средней продолжительности жизни. Определение этой величины по демографическим данным не вызывает трудностей, т. к. не требуется ждать смерти последнего индивидуума из поколения. Может, конечно, показаться недостатком то, что при нормативном ограничении данной величины, т. е. при ограничении дозы, накапливаемой к данному возрасту, не учитывается облучение в старших возрастах. Но для персонала, работавшего ранее с источниками ионизирующего излучения, это не имеет значения, а ограничение облучения населения, предпринятое для возрастов менее 70–75 лет, распространяется одновременно и на большие возраста. И вообще, трудно представить случай, в котором требовалось бы ограничивать

облучение специально для контингента в возрасте старше 70–75 лет. Кроме того, сокращение выживания к 70–75 годам вполне информативно также в отношении сокращения численности трудоспособного населения.

Другая величина, также весьма перспективная, на наш взгляд, для использования в качестве критерия радиационной безопасности, это *дополнительное («радиационное») старение*: $\Delta t_r(t) = \frac{1}{\gamma_0} \ln \frac{\mu_r(t)}{\mu(t)}$. Она зависит только от дозы (при малой дозе пропорциональна ей), т. е. не зависит от возраста после окончания облучения; она не носит стохастического характера, как радиационный риск; и само понятие старения не вызывает чувства опасности, не ассоциируется с онкологическим заболеванием.

Поскольку $\gamma_0 \approx 0,1/\text{год}$, то коэффициенту радиационного риска в $0,04 \text{ Зв}^{-1}$ соответствует коэффициент дополнительного «радиационного» старения $0,4 \text{ год/Зв}$, т. е. для персонала, облучение которого находится в нормативных пределах, максимальное старение может составить до полугода. Дозовому пределу техногенного облучения населения в $0,07 \text{ Зв}$ за всю жизнь с коэффициентом радиационного риска $0,07 \text{ год/Зв}$ соответствует старение $0,035 \text{ года}$, т. е. 13 дней. Такое старение вряд ли должно вызывать беспокойство.

Второе «технологическое» свойство, также обусловленное двойным присутствием нагрузки в модели, заключается в том, что она устанавливает связь выживаемости после *острого* облучения с ходом ИС у выживших. Как следует из (3.4) и (3.14), выживаемость ΔQ (или функция риска ΔM) после острого облучения к моменту завершения восстановительных процессов t^\otimes довольно просто связана с относительным увеличением ИС у оставшихся в живых — ω .

Фактические значения γ_0 для различных животных таковы, что $\gamma_0(t^\otimes - t_1) \ll 1$ и поэтому для приближенных оценок можно принять: $Q(t_1, t^\otimes) = 1$ и $\mu(t^\otimes) \approx \mu(t_1)$. В целях анализа экспериментальных данных, считая, что в интервале времени от t_1 до t^\otimes можно также принять $h(t^\otimes) = h_0$, получаем

$$\mu(t^\otimes, \Delta h)/\mu(t_1) \equiv \omega(\Delta h) = 1 + \gamma_0 \Delta M(t_1, t^\otimes, \Delta h)/\mu(t_1). \quad (3.32)$$

Справедливость этого соотношения, а потому и справедливость модели, можно легко проверить по экспериментальным данным, причем без использования конкретной зависимости $\Delta h(t)$, без знания силы кратковременного воздействия и даже его вида. Для проверки этого соотношения годятся результаты любых, например радиобиологических, экспериментов, если они содержат значение выживаемости после острого облучения и смертность в отдаленные сроки. Как следствие, различие результатов расчетов и экспериментов нельзя списать на погрешность определения уровня воздействия, и это является очень строгим условием проверки степени справедливости модели.

С другой стороны, в пределах справедливости модели выживаемость при острых воздействиях позволила бы сделать прогноз изменения интенсивности смертности в последующей жизни и, соответственно, прогноз продолжительности жизни. Но здесь необходимо отметить, что экспериментальные данные, например, о смертности животных в отдаленный период после острого облучения в дозе, приводящей к выживаемости 80–20 %, крайне ограничены.

Третье «технологическое свойство» заключается в том, что в рамках данной модели нагрузка связана с выживаемостью простым соотношением:

$$\frac{h(t)}{h(t_1)} = \frac{\mu(t)}{\mu(t_1)} \left\{ 1 + M(t_1, t) \frac{h(t_1)\gamma_0}{h_0\mu(t_1)} \right\}^{-1}, \quad (3.33)$$

которое, в принципе, позволяет непосредственно определять $h(t)/h_0$ по экспериментальным или эпидемиологическим данным. Более того, можно попытаться определить

$$\frac{h_j(t)}{h(t_1)} = \frac{\mu_j(t)}{\mu(t_1)} \left\{ 1 + M(t_1, t) \frac{h(t_1)\gamma_0}{h_0\mu(t_1)} \right\}^{-1}. \quad (3.34)$$

Однако на результат существенно влияет предположение о значении $h(t_1)$. Ясно, по крайней мере, что следует принимать $h(t_1) \geq h_0$. Анализ демографических данных для определения $h_j(t)$ представляет самостоятельную задачу, которая в данной статье не рассматривается.

3.3. Обоснование базовой нагрузочной модели. Какие представления о процессах в организме могли бы выражаться в виде изложенной выше модели? Данная модель была получена как решение системы дифференциальных уравнений, составленных в следующих предположениях.

1. Интенсивность смертности $\mu(t)$ равна произведению нагрузки $h(t)$, которую испытывает организм, и вероятности $\rho(t)$ того, что он погибает в результате «преодоления» единичной нагрузки:

$$\mu(t) = h(t)\rho(t). \quad (3.35)$$

2. «Надежность функционирования организма по преодолению единичной нагрузки», т. е. $1 - \rho(t)$, экспоненциально убывает с ростом количества «дефектов» в организме:

$$1 - \rho(t) = e^{-qN(t)}. \quad (3.36)$$

3. Количество «дефектов» $N(t)$ увеличивается со скоростью, которая также пропорциональна произведению нагрузки на ненадежность, т. е.

$$dN(t)/dt = \varepsilon h(t)\rho(t). \quad (3.37)$$

Совместное решение уравнений (3.36) и (3.37) дает

$$\mu(t) = \frac{\mu(t_1) \frac{h(t)}{h(t_1)} \exp \left[\gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{h(t')}{h_0} dt' \right]}{1 + \frac{\mu(t_1)}{h(t_1)} \left[\exp \left\{ \gamma_0 \int_{t_1}^t \frac{h(t')}{h_0} dt' \right\} - 1 \right]}, \quad (3.38)$$

где $\gamma_0/h_0 \equiv \varepsilon q$. Предельное значение интенсивности смертности, как видно, равно значению $h(t)$ в старческом возрасте, когда ненадежность принимает максимальное значение $\rho_{\max} = 1$. При постоянной нагрузке $h(t) = h_0$ получается логистическая кривая

$$\mu(t) = \mu(t_1) e^{\gamma_0(t-t_1)} / \{1 + [\mu(t_1)/h_0][e^{\gamma_0(t-t_1)} - 1]\} \quad (3.39)$$

с максимальным значением ИС: $\mu_{\max} = h_0$.

Для диапазона возрастов, когда соблюдается условие $\rho(t) = \mu(t)/h(t) \ll 1$, а для людей это до ~ 80 лет, правой частью знаменателя в соотношении (3.38) можно пренебречь по сравнению с единицей, и оно упрощается до соотношения (3.8). При постоянной нагрузке $h(t) = h_0$ получается, как и ставилось целью, закон Гомперца.

Здесь же отметим, что в общем случае, т. е. из формулы (3.38), следует

$$Q(t, t_1) = \left\{ 1 + \frac{\mu(t_1)}{h(t_1)} \left[\exp \left(\gamma_0 \int_{t_0}^t \frac{h(\tau)}{h_0} d\tau \right) - 1 \right] \right\}^{-h_0/\gamma_0}. \quad (3.40)$$

Отличие соотношения (3.39) от соотношения (3.8) означает, что в общем случае второе «технологическое» свойство модели следует сверять с экспериментальными данными, используя не соотношение (3.32), а несколько иное:

$$\mu(t^\otimes, \Delta h) / \mu(t_1) \equiv \omega(\Delta h) = 1 + [h_0/\mu(t_1)] \{ e^{[\gamma_0/h_0] \Delta M(t_1, t^\otimes, \Delta h)} - 1 \}. \quad (3.41)$$

Как видно, при больших уровнях смертности после острого воздействия получается значение $\omega(\Delta h)$ большее, чем по (3.32).

Уместно еще раз уделить внимание смысловой стороне модели. Она заключается в том, в частности, что с возрастом ненадежность организма растет вплоть до единицы и соответственно растет произведение ненадежности и нагрузки. В результате с возрастом растет интенсивность смертности практически по всем группам причин смерти. При этом рост ненадежности может быть обусловлен одними неблагоприятными факторами, а смерть может произойти в результате действия в текущий момент другого фактора (другой нагрузки).

Нам представляется крайне важным учитывать это при анализе влияния экологической обстановки на смертность и состояние здоровья населения по результатам санитарно-гигиенического мониторинга.

Что касается природы роста ненадежности организма с возрастом, то с позиции нагрузочной модели она заключается в том, что вначале, т.е. в отроческом возрасте, высокая надежность организма обеспечивается преодолением нагрузки, которое происходит благодаря действию некоторых его подсистем компенсации и восстановления. А затем с возрастом эффективность этих подсистем также уменьшается под действием нагрузки и в результате происходит резкий экспоненциальный рост ненадежности организма. Это и обуславливает наблюдаемый рост интенсивности смерти почти по всем причинам и создает эффект запрограммированной продолжительности жизни.

Существенно, что и для животных характерен экспоненциальный рост интенсивности смертности с возрастом. При этом различие показателей экспоненты обуславливает наблюдаемое видовое различие продолжительности жизни. В отличие от этого у неживых систем частота отказов $\mu(t)$, как правило, постоянна в течение основного срока их использования (хотя для технических систем также имеет место эффект «старения», для описания которого также существуют свои модели). Поэтому с позиции нагрузочной модели можно сказать, что организм животных как сложная система устроен так, что за высокую надежность в молодом возрасте приходится расплачиваться последующим быстрым старением. Иначе говоря, функционирование систем компенсации, восстановления, адаптации, поддержания гомеостаза и т. п. (как бы их ни называть), которое не позволяет проявиться конкретным последствиям воздействия неблагоприятных факторов, сводится к старению организма.

Именно поэтому отсутствие последствий малых доз облучения, о чем говорят, имея в виду конкретные эффекты, не тождественно полному отсутствию последствий воздействия. Поскольку процессы в организме идут, поскольку он функционирует, постольку он стареет. И речь может идти лишь только о том, насколько это заметно и значимо, чему ранее были даны количественные оценки.

Изложенное выше можно только условно назвать обоснованием модели. Точнее, это возможный вариант обоснования модели и соответствующих ему представлений, т.е. данное обоснование не исключает других вариантов объяснения и обоснования предложенных формул.

3.4. Модификация базовой модели применительно к детскому возрасту.

Дальнейшее использование понятия нагрузки было предпринято для модификации исходной модели таким образом, чтобы описывать снижение интенсивности смертности, происходящее на временном интервале от рождения к отрочеству [45]. В принципе изложенная выше модель формально позволяет интерпретировать названное выше младенческое снижение ИС как снижение нагрузки, связанной с рождением. Однако нами был избран другой подход.

В модифицированной модели предполагается, что детский организм с рождения имеет $N(0)$, и в ходе формирования организма, наряду с увеличением количества «дефектов» по указанной выше схеме, одновременно происходит их убывание со скоростью $f(t)$, т. е.

$$dN(t)/dt = \varepsilon\{h(t)[1 - e^{-qN(t)}] - f(t)\}, \quad (3.42)$$

причем подразумевается, что $f(t)$ есть монотонно убывающая функция типа $f(0)e^{-\lambda t}$.

Решение дифференциального уравнения (3.42) имеет вид (как и ранее, $\gamma_0/h_0 \equiv \varepsilon q$):

$$e^{qN} = 1 + \exp\left(\int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0}[h(t') - f(t')]dt'\right) \left\{ \frac{\rho(0)}{1 - \rho(0)} - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') \exp\left(-\int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0}[h(t'') - f(t'')]dt''\right) dt' \right\}, \quad (3.43)$$

что при $\rho(t) \ll 1$ дает (напомним, что это соответствует участку ВЗИС, который существенно отстоит от выхода на плато):

$$\rho(t) = \left\{ \rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') \exp\left[-\int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0} \tilde{h}(t'')dt''\right] dt' \right\} \exp\int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} \tilde{h}(t')dt', \quad (3.44)$$

где

$$\tilde{h}(t) = h(t) - f(t). \quad (3.45)$$

Второе слагаемое в (3.44) с возрастом увеличивается, что приводит к уменьшению $\rho(t)$ и соответственно к уменьшению $\mu(t)$, что и наблюдается в детском возрасте. По мере приближения $f(t)$ к нулю модифицированная модель переходит в исходную. В результате, начиная с возраста t^* , когда значение функции $f(t^*)$ можно считать равным нулю,

$$\mu(t > t^*) = \rho(t^*)h(t) \exp\int_{t^*}^t \frac{\gamma_0}{h_0} h(t')dt', \quad (3.46)$$

где

$$\rho(t^*) = \left\{ \rho(0) - \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') \exp\left[-\int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0} \tilde{h}(t'')dt''\right] dt' \right\} \exp\left[\int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{h_0} \tilde{h}(t')dt'\right]. \quad (3.47)$$

Далее, применяя интегрирование по частям, получаем

$$\begin{aligned}
 M(0, t) &= \int_0^t h(t') \rho(t') dt' = e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) \bar{h}(t') dt'} \left\{ \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) - \right. \\
 &\quad \left. - \int_0^t f(t') e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) \bar{h}(t'') dt''} dt' \right\} - \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) + \int_0^t f(t') \times \\
 &\times \left[1 + e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) \bar{h}(t'') dt''} \left\{ \rho(0) - \int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0} f(t'') e^{-\int_0^{t''} (\gamma_0/h_0) \bar{h}(t''') dt'''} dt'' \right\} \right] dt'. \quad (3.48)
 \end{aligned}$$

Еще более громоздким и неудобным для практического использования, хотя и более точным, является выражение для определения $\Delta M(0, t, \Delta h)$.

Более простые выражения получаются, если приближение $\rho(t) \ll 1$ применить непосредственно к исходному дифференциальному уравнению (3.42):

$$\rho(t) = \left\{ \rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') \exp \left[- \int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0} h(t'') dt'' \right] dt' \right\} \exp \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} h(t') dt', \quad (3.49)$$

и соотношения, следующие из него в результате интегрирования по частям:

$$\begin{aligned}
 M(0, t) &= \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) \left[e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} - 1 \right] - e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \int_0^t f(t') \times \\
 &\times e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} dt' + \int_0^t f(t') dt' = \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) \left[e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} - 1 \right] - \\
 &- \int_0^t f(t') \left[e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} - 1 \right] dt', \quad (3.50)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Delta M(0, t, \Delta h) &= \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \left[e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) \Delta h(t') dt'} - 1 \right] - \\
 &- \int_0^t f(t') e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} \left[e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) \Delta h(t'') dt''} - 1 \right] dt'. \quad (3.51)
 \end{aligned}$$

Здесь, как видно, нагрузка $h(t)$ не заменилась на $\tilde{h}(t)$, как в соотношении (3.48).

Далее определим значения $f(0)$ и λ , а затем выясним роль дополнительной нагрузки в детском возрасте.

Оценку значений $f(0)$ и λ можно произвести по демографическим данным из следующих условий. При $t = 0$ имеем

$$d \ln \mu(t)/dt = \gamma(0), \quad (3.52)$$

и в возрасте, когда ИС достигает минимального значения (12–14 лет),

$$d \ln \mu(t_{\min})/dt \equiv \gamma(t_{\min}) = 0. \quad (3.53)$$

Из (3.41) следует, что

$$d \ln \mu(t)/dt = \frac{dh(t)/dt}{h(t)} + \frac{\gamma_0}{h_0} h(t) - \frac{\gamma_0}{h_0} f(t) e^{-\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \left/ \left\{ \rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} dt' \right\} \right. \quad (3.54)$$

В приближении $h(t) = h_0$ получается

$$\frac{\gamma_0}{h_0} f(0) = \rho(0) [\gamma_0 - \gamma(0)], \quad (3.55)$$

откуда следует, что

$$\rho(t) = \rho(0) \left[1 - \int_0^t [\gamma_0 - \gamma(0)] \times \right. \\ \left. \times \exp \left\{ -\lambda t' - \int_0^{t'} \frac{\gamma_0}{h_0} h(t'') dt'' \right\} dt' \right] \exp \left\{ \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} h(t') dt' \right\} \quad (3.56)$$

и соответственно

$$M(0, t) = \int \mu(t') dt' = \rho(0) \frac{h_0}{\gamma_0} \left\{ e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} - 1 \right\} - \frac{\gamma_0 - \gamma(0)}{\gamma_0} \times \\ \times e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \int_0^t e^{-\lambda t'} e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} dt' + \frac{\gamma_0 - \gamma(0)}{\gamma_0} \int_0^t e^{-\lambda t'} dt'. \quad (3.57)$$

Значение λ определяется трансцендентным уравнением, которое следует из (3.54) при подстановке в него (3.55):

$$\{\lambda[\gamma_0 - \gamma(0)]/\gamma_0\} e^{-[\gamma_0 + \lambda]t_{\min}} = \lambda + \gamma(0). \quad (3.58)$$

Численные оценки показывают, что λ всего на 0,5–1,5% больше, чем $-\gamma(0)$. Однако принять буквально $\lambda = -\gamma(0)$ нельзя, т. к. в ряде существенных случаев это дает неприемлемый результат. Если же считать, что $\lambda = \Delta\lambda - \gamma(0)$, то тогда получается

$$\Delta\lambda = [1 + \gamma_0/\gamma(0)][\gamma_0 - \gamma(0)] \exp\{[\gamma(0) - \gamma_0]t_{\min}\}^{-1}. \quad (3.59)$$

При постоянной нагрузке $h(t) = h_0$ картина упрощается и хорошо видна роль $f(t)$:

$$\rho(t) = \rho(0) \left\{ 1 - \frac{\gamma_0 - \gamma(0)}{\gamma_0 + \lambda} [1 - e^{-(\gamma_0 + \lambda)t}] \right\} e^{\gamma_0 t}. \quad (3.60)$$

При достаточно большом значении t получается $\rho(t) = \rho(0) \frac{\lambda + \gamma(0)}{\lambda + \gamma_0} e^{\gamma_0 t} = \rho_0 e^{\gamma_0 t}$, где ρ_0 есть значение $\rho(t) = \mu(t)/h_0$, экстраполированное от зрелого возраста к моменту $t = 0$ по экспоненте с показателем γ_0 . Соответственно при постоянной нагрузке $h(t) = h_0$ получается

$$\mu(t) = \mu_0 e^{\gamma_0 t} + [\mu(0) - \mu_0] e^{-\lambda t}, \quad (3.61)$$

а также

$$M(0, t) = \mu_0 [e^{\gamma_0 t} - 1]/\gamma_0 + [\mu(0) - \mu_0] [1 - e^{-\lambda t}]/\lambda. \quad (3.62)$$

Названное выше отличие в 0,5–1,5% как раз составляет фактическое соотношение $\mu_0/(\mu(0))$.

Соотношение (3.61) можно было бы сразу принять как аппроксимацию $\mu(t)$, судя по внешнему виду ВЗИС в детском возрасте, не прибегая к изложенному выше построению модифицированной модели. Однако в этом случае не было бы видно, куда вводить дополнительную нагрузку, о чем речь несколько позже.

Логически возможен еще один вариант модификации модели применительно к детскому возрасту. Можно представить, что надежность организма формируется в детском возрасте, увеличиваясь с некоторой малой величины до единицы, одновременно с накоплением дефектов из-за действия нагрузки, т. е. вместо (3.44) можно написать

$$1 - \rho(t) = g(t) e^{-qN(t)}. \quad (3.63)$$

Однако соответствующее дифференциальное уравнение имеет то же решение, что и в предыдущем варианте, так что

$$g(t) = g(0) \exp \left(\int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') dt' \right). \quad (3.64)$$

3.5. Модель дополнительной нагрузки в детском возрасте. Приращение функции риска, обусловленное облучением, начиная с детского возраста, может быть представлено различным образом. Так, для удобства сравнения с приращением функции риска в зрелом возрасте соотношение (3.61) можно представить в несколько ином виде:

$$\begin{aligned} \Delta M(0, t, \Delta h) &= \frac{h_0}{\gamma_0} \left\{ \frac{\rho(0) e^{\int_0^{t^*} (\gamma_0/h_0) h(t') dt'}}{\rho(t^*)} \right\} \times \\ &\times \rho(t^*) e^{\int_0^{t^*} (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \left[e^{\int_0^{t^*} (\gamma_0/h_0) \Delta h(t') dt'} - 1 \right] - \\ &- \int_0^t f(t') e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} \left[e^{\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) \Delta h(t'') dt''} - 1 \right] dt'. \quad (3.65) \end{aligned}$$

Видно, что приращение функции риска для взрослых увеличено из-за облучения в детстве на множитель в фигурных скобках, а это порядка 100, но затем уменьшена на второе слагаемое. В этом выражении, которое являет собой общий случай, тем не менее трудно полностью увидеть роль облучения в детстве. Но можно выражение (3.61) представить и следующим образом:

$$\begin{aligned} \Delta M(0, t, \Delta h) &= \frac{h_0}{\gamma_0} e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) h(t') dt'} \left[\rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} dt' \right] \times \\ &\times \left\{ \frac{e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) \Delta h(t') dt'} \left[\rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') + \Delta h(t'') dt''} dt' \right]}{\rho(0) - \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} f(t') e^{-\int_0^{t'} (\gamma_0/h_0) h(t'') dt''} dt'} - 1 \right\} \equiv \\ &\equiv \frac{h_0}{h(0)} \frac{\mu(t)}{\gamma_0} \left[e^{\int_0^t (\gamma_0/h_0) \Delta h(t') dt'} \vartheta(t) - 1 \right]. \quad (3.66) \end{aligned}$$

Таким образом, функция риска у взрослых из-за облучения, начинающегося с детского возраста, выглядит так же, как и ранее, т. е. при облучении взрослых, но появляется коэффициент специфического влияния нагрузки в детском возрасте $\vartheta(t^*)$:

$$\vartheta(t^*) \equiv \frac{\rho(t^*, \Delta h)}{\rho(t^*)} = \frac{1 - \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{\rho(0)h_0} f(t) e^{-\int_0^t (\gamma_0/h_0)[h(t') + \Delta h(t')] dt'} dt}{1 - \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{\rho(0)h_0} f(t) e^{-\int_0^t (\gamma_0/h_0)h(t') dt'} dt}. \quad (3.67)$$

Видно, что чем больше нагрузка, тем меньшая величина вычитается из единицы в числителе соотношения (3.67).

В максимальной степени этот эффект проявляется при кратковременном воздействии в момент рождения. Если иметь в виду однократное облучение, то время t^\otimes , когда завершаются восстановительные процессы и нагрузка уменьшается до нуля, подчиняется соотношению $t^\otimes \ll t^*$, и поэтому в данном случае $\omega(t^\otimes)$ можно вынести из-под интеграла и считать, что

$$\begin{aligned} \vartheta(t^*) &= \frac{\rho(0) - e^{-\int_0^{t^\otimes} (\gamma_0/h_0)\Delta h(t) dt} \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{h_0} f(t) e^{-\int_0^t (\gamma_0/h_0)h(t') dt'} dt}{\rho(0) - \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{h_0} f(t) e^{-\int_0^t (\gamma_0/h_0)h(t') dt'} dt} = \\ &= \frac{\rho(0)}{\rho(t^*)} e^{\int_0^{t^\otimes} (\gamma_0/h_0)h(t) dt} + \left[1 - \frac{\rho(0)}{\rho(t^*)} e^{\int_0^{t^\otimes} (\gamma_0/h_0)h(t) dt} \right] e^{-\int_0^{t^\otimes} (\gamma_0/h_0)\Delta h(t) dt}. \end{aligned} \quad (3.68)$$

В приближении $h(t) = h_0$ можно принять $\rho(0)/\rho(t^*) e^{-\gamma_0 t} = \mu(0)/\mu_0$, где, как и в (3.61), $\mu_0 = \rho_0 h_0$, т. е. значение $\mu(t)$ экстраполировано от зрелого возраста к $t = 0$ по экспоненте с показателем γ_0 .

В результате для небольших, практически значимых значений дозы облучения при рождении получаем в указанном приближении максимальное значение специфического относительного увеличения ИС из-за облучения в детском возрасте в дополнение к увеличению, которое не зависит от возраста:

$$\vartheta^* = (\mu_0 + \Delta\mu_{0r})/\mu_0 = 1 + [\mu(0)/\mu_0]k_r D. \quad (3.69)$$

С учетом того, что значение $\mu(0)/\mu_0$ составляет порядка 100, легко видеть, во сколько раз эффективный коэффициент радиационного риска при облучении в детском возрасте может быть больше в предельном случае, чем

коэффициент радиационного риска для взрослых. Для значения коэффициента радиационного риска (смерти от заболевания раком) $0,04 \text{ Зв}^{-1} [1]$ при дозе 1 Зв это составляет $5,0$, при дозе $0,1 \text{ Зв}$ — $1,4$ и при дозе $0,01 \text{ Зв}$ — $1,04$. Последнее соответствует облучению взрослого человека в дозе 1 Зв .

Для хронического облучения точно так же, т. е. приняв $h(t) = h_0$, можно получить

$$\vartheta^* = (\mu_0 + \Delta\mu_{0r})/\mu_0 = 1 + k_r \dot{D}\mu(0)/[\gamma_0 - \gamma(0)]\mu_0. \quad (3.70)$$

При мощности дозы $\dot{D} = 1 \text{ мЗв/год}$ (напомним, что $\gamma_0 - \gamma(0) \approx 0,43$) дополнительное относительное увеличение интенсивности смертности из-за облучения в детском возрасте составляет порядка $1,01$. Это увеличение может показаться незначительным, но оно эквивалентно облучению с той же мощностью дозы во взрослом возрасте в течение $200\text{--}250$ лет, т. е. к дозе облучения за всю жизнь 70 мЗв как бы добавляется доза в $200\text{--}250 \text{ мЗв}$.

Подобную оценку можно получить и по-другому, умножив и разделив второе слагаемое на 70 лет жизни. Получится эффективное увеличение коэффициента радиационного риска в $3,3$ раза.

Выше были приведены различные варианты записи увеличения функции риска с учетом облучения в детском возрасте. Если же иметь в виду, что при облучении в нормативных пределах значения нагрузки позволяют разложить соответствующие экспоненты в ряд до первого члена, то

$$\Delta M(0, t, \Delta h) = [\mu(t)h_0/h(t)\gamma_0] \left[\vartheta^* \left(1 + \int_0^t \frac{\gamma_0}{h_0} \Delta h(t') dt' \right) - 1 \right]. \quad (3.71)$$

Имея в виду, что $f(t) = f(0) e^{-\lambda t} = \frac{h_0}{\gamma_0} \rho(0) [\gamma_0 - \gamma(0)] e^{\gamma(0)t}$, и интегрируя по частям, получаем

$$\begin{aligned} \vartheta(t^*) &= 1 + \frac{\int_0^{t^*} \rho(0) [\gamma_0 - \gamma(0)] e^{-[\gamma_0 - \gamma(0)]t} \int_0^t k_r \dot{D}(t') dt' dt}{\rho(t^*)} = \\ &= 1 + \frac{\mu(0)}{\mu_0} \int_0^{t^*} \frac{\gamma_0}{h_0} \Delta h(t) e^{-[\gamma_0 - \gamma(0)]t} dt. \end{aligned} \quad (3.72)$$

Окончательно в линейном приближении зависимости нагрузки от мощности дозы получаем

$$\Delta M(0, t, \dot{D}(t')) = \frac{\mu(t)h_0}{\gamma_0 h(t)} k_r \left[D(t) + \frac{\mu(0)}{\mu_0} \int_0^{t^*} \dot{D}(t) e^{-[\gamma_0 - \gamma(0)]t} dt \right]. \quad (3.73)$$

Таким образом, в линейном приближении к дозе за всю жизнь как бы добавляется специфическая детская доза D_{sch} — результат интегрирования мощности дозы в детстве с экспоненциально убывающим весовым множителем, умноженный на $\mu(0)/\mu_0$. Ясно, что в данном случае необходимо знать временной режим облучения.

Итак, представленная модель ИС начиная с рождения «объясняет» (воспроизводит) повышенную чувствительность к облучению в детском возрасте теми же причинами, по которым ИС уменьшается в детском возрасте. При этом для оценки такой повышенной чувствительности достаточно использовать значение коэффициента радиационного риска для взрослых, временной режим облучения в детстве и параметры модели, определяемые по ВЗИС в отсутствие облучения, не вводя других дополнительных параметров.

Следует отметить, что при воздействии нагрузки в детском возрасте, как следует из модели, может реализоваться не только повышенная чувствительность организма, но и наблюдаться нелинейная зависимость от нагрузки.

Основной вывод, вытекающий из приведенных оценок (конечно, в предположении справедливости модели), заключается в том, что вред от воздействия постоянно действующего фактора для всей последующей жизни (в том числе и от облучения) в основном формируется в детстве. Отсюда следует необходимость при определении коэффициентов риска больше уделять внимания режиму воздействия в детстве, а также спаду интенсивности смертности в детском возрасте, тем более что именно в этом возрасте наблюдаются основные изменения и различия интенсивности смертности у различных контингентов.

Одновременно возникает вопрос об относительной значимости облучения в производственных условиях, по сравнению с облучением в течение всей жизни, природными излучениями.

Следует подчеркнуть, что показанные свойства модели применительно к детскому возрасту обуславливаются ее структурой, и это позволяет считать модель достаточно адекватной реальности. В данном случае использование понятия нагрузки уже не сводится только к замене языка описания возрастного изменения ИС. Здесь понятие нагрузки позволило описать достаточно сложное явление.

В чем тем не менее можно видеть неадекватность модели? В начале изложения модели для детской смертности было отмечено, что модель формально позволяет интерпретировать названное выше младенческое снижение ИС как снижение нагрузки, связанной с рождением. Действительно, отдельные примеры не позволяют однозначно отвергнуть такую интерпретацию.

Так, обращает на себя внимание тот факт, что ИС в детском возрасте за счет болезней сердечно-сосудистой системы находится на относительно низком уровне по сравнению с другими причинами. В терминах модели такой картине соответствует меньшее значение $\mu(0)$, чем для других причин смерти,

что противоречит модели. В то же время ясно, что эта система, в отличие от других, начала функционировать до рождения.

Поэтому, может быть, для других систем, в отличие сердечно-сосудистой, рождение, т. е. начало их функционирования, является нагрузкой. В этом случае в картине спада детской смертности от рождения к отрочеству, возможно, содержатся два компонента: нагрузка и формирование организма (становление функционирования его систем). Тогда роль облучения в детском возрасте меньше, чем дают сделанные выше оценки. Таким образом, предлагаемая модель не столь однозначна, как изложено, и может модифицироваться в зависимости от принимаемых во внимание фактических закономерностей.

Выявление вида парциальных нагрузок, связанных с рождением, как и вида парциальных нагрузок у взрослых, представляет самостоятельную задачу, для решения которой и предназначено третье «технологическое» свойство модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлен новый подход к моделированию влияния радиации на смертность млекопитающих. Он базируется на известной радиобиологической концепции, согласно которой основной причиной гибели млекопитающих при радиационных воздействиях является недостаточность жизненно важных (критических) систем организма. Она вызывается радиационным поражением радиочувствительных клеток и проявляется в нарушении клеточной кинетики и снижении количества функциональных клеток этих систем ниже уровня, необходимого для обеспечения жизнедеятельности. Построенные в рамках этого подхода математические модели позволяют на количественном уровне прогнозировать действие облучения на гомогенные и не гомогенные по радиочувствительности популяции млекопитающих. Данные модели могут быть использованы при создании новых методов оценки радиационного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная безопасность. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите 1990 г. Публикация 60 МКРЗ. Ч. 2. М., 1994. С. 17–118.
2. *Carnes B. A., Gavrilova N.* Risk analysis: Divergent models and convergent interpretations // *Rad. Res.* 2001. V. 156. P. 628–630.
3. *Tatsunami S., Yago N., Fukada N.* Combination of two functions for survival curve after exposure // *Radiation research 1895–1995. Congress Proc. of the Tenth Intern. Congress of Radiation Research, Wurzburg, Germany, Aug. 27 – Sept. 1, 1995. Wurzburg, 1995. V. 1. P. 172.*
4. *Griffith W. C. et al.* Possible uses of animal databases for further statistical evaluation and modeling // *Ibid.* V. 2. P. 731–734.

5. Быков А. А., Демин В. П. Ущерб здоровью населения от радиационного воздействия: Анализ и оценка. Радиационная безопасность и защита АЭС. М., 1991. С. 31–48.
6. Iberall A. S. Quantitative modeling of the physiological factors in radiation lethality // *Annals of the New York Acad. of Sciences*. 1967. V. 147, art. I. P. 1–81.
7. Кокс Д. Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни: Пер. с англ. М.: Финансы и статистика, 1988. 191 с.
8. Бонд В., Флинднер Т., Ариамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих: Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1971. 318 с.
9. Болеславски Л. Когортные таблицы продолжительности жизни. Изучение продолжительности жизни. М., 1977. С. 12–38.
10. Sacher G. A. On the statistical nature of mortality with a special reference to chronic radiation mortality // *Radiology*. 1956. V. 67, No. 2. P. 250–258.
11. Sacher G. A., Truco E. The stochastic theory of mortality // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962. V. 96. P. 985–1007.
12. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике: Пер. с англ. М., 1973. С. 575–578.
13. Смирнова О. А. Динамика смертности облученных млекопитающих в рамках математической модели гемопоэза // *Радиобиология*. 1987. Т. 27, вып. 5. С. 713. Деп. в ВИНТИ, 06.07.87, № 2443-1387.
14. Kovalev E. E., Smirnova O. A. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity. AFRRRI Contract Report 96-1. Bethesda, Maryland, USA, 1996. P. 5–198.
15. Kovalev E. E., Smirnova O. A. Life-span of irradiated mammals: Mathematical modelling // *Acta Astron.* 1994. V. 32. P. 649–652.
16. Смирнова О. А. Математическое моделирование динамики смертности млекопитающих при остром и хроническом облучении // *Математика, компьютер, образование*. Вып. 5, ч. II. М., 1998. С. 299–303.
17. Smirnova O. A. Statistical approach to radiation risk assessment // *Abstr. of the First Practical Conf. Sustainable Development: Environmental Pollution and Ecological Safety, Dnepropetrovsk, Ukraine, Dec. 4–8, 1995*. Dnepropetrovsk, 1995. V. 1. P. 52.
18. Смирнова О. А. Математическое моделирование динамики смертности млекопитающих при кишечной форме лучевого поражения // *Радиобиология*. 1990. Т. 30, вып. 6. С. 814–820.
19. Калина И., Прасличка М. Изменение кроветворения и выживаемости мышей при пролонгированном облучении // *Радиобиология*. 1977. Т. 17, вып. 6. С. 849–853.
20. Смирнова О. А. Математическое моделирование динамики тромбоцитопоэза млекопитающих при радиационных воздействиях // *Радиобиология*. 1985. Т. 25, вып. 4. С. 571. Деп. в ВИНТИ, 16.04.85, № 2552-85.
21. Смирнова О. А. Модель кроветворного гомеостаза при хроническом облучении. Моделирование динамики популяций: Межвузовский сб. Горький, 1989. С. 39–45.
22. Smirnova O. A. Mathematical models of hematopoiesis dynamics in nonirradiated and irradiated mammals // *Proc. of the 1st Conf. on Modelling and Simulation in Biology, Medicine and Biomedical Engineering (BioMedSim'99)*, Apr. 20–22, 1999. ESIEE, Noisy-le-Grand, France, Paris, 1999. P. 105–109.
23. Smirnova O. A. Mathematical models of hematopoiesis dynamics in irradiated mammals // *Abstr. of the 24th Meeting of the European Study Group for Cell Proliferation (ESGCP)*, Leipzig, Germany, June 12–17, 2001; *Cell Proliferation*. 2001. V. 34, No. 3. P. 193.

24. Ionizing radiation: Sources and biological effects. United Nations Scientific committee on the effects of atomic radiation. Report to the General Assembly. 1982. United Nations Organization, 1982. V. II. 710 p.
25. *Смирнова О. А.* Математическое моделирование динамики кишечного эпителия у необлученных и облученных млекопитающих // Радиобиология. 1992. Т. 32, вып. 5. С. 751–756.
26. *Smirnova O. A.* Mathematical models of dynamics of small intestine epithelium system in non-irradiated and irradiated mammals // Abstr. of the 24th Meeting of the European Study Group for Cell Proliferation (ESGCP), Leipzig, Germany, June 12–17, 2001; Cell Proliferation. 2001. V. 34, № 3. P. 193–194.
27. *Matsuzawa T., Wilson R.* The intestinal mucosa of germfree mice after whole-body X-irradiation with 3 kiloroentgens // Rad. Res. 1965. V. 25, No. 1. P. 15–24.
28. *Leshner S.* Compensatory reaction in intestinal crypt cells after 300 roentgens of Cobalt-60 gamma irradiation // Rad. Res. 1967. V. 32, No. 3. P. 510–519.
29. *Конопляникова О. А., Конопляников А. Г.* Возрастные изменения радиочувствительности животных и критических клеточных систем. Выживаемость стволовых клеток эпителия тонкого кишечника и 4–5 суточная смертность мышей разного возраста после облучения // Радиобиология. 1984. Т. 24, вып. 2. С. 249–252.
30. *Potten C. S.* Radiosensitivity and kinetics of target cells in relation to tissue responses as exemplified by the epidermis and the intestine // Rad. Res. Proc. of the 8th Intern. congress of radiation research, Edinburgh, July, 1987. London; Philadelphia, 1987. V. 2. P. 782–788.
31. *Arlett C. F., Cole J., Green M. H. L.* Radiosensitive individuals in the population // Low dose radiation: Biological bases of risk assessment / Ed. by K. F. Baverstock, J. W. Stather. London; Philadelphia, 1989. P. 240–252.
32. *Gentner N. E., Morrison D. P.* Determination of the proportion of persons in the population-at-large who exhibit abnormal sensitivity to ionizing radiation // Ibid. P. 259–268.
33. *Smirnova O. A.* Mathematical modeling of mortality dynamics of mammalian populations exposed to radiation // Math. Biosci. 2000. V. 167(1). P. 19–30.
34. *Kovalev E. E., Smirnova O. A.* Radiation risk assessment based on the concept of individual variability of radiosensitivity // Radiation research 1895–1995. Congress Proc. of the Tenth Intern. Congress of Radiation Research, Wurzburg, Germany, Aug. 27 – Sept. 1, 1995. Wurzburg, 1995. V. 1. P. 335.
35. *Kovalev E. E., Smirnova O. A.* New approach to radiation risk assessment // Abstr. of the 12th Man in Space Symposium: The Future of Humans in Space, Washington, DC, USA, June 8–13, 1997. Houston, 1997. P. 324.
36. *Smirnova O. A.* Mathematical modeling of mortality dynamics of mammalian populations exposed to radiation // Abstr. of Alcalá 1st Intern. Conf. on Mathematical Ecology, Alcalá de Henares (Madrid), Sept. 4–8, 1998. Madrid, 1998. P. 92.
37. *Smirnova O. A.* Mathematical modeling of mortality dynamics of mammalian populations exposed to low level irradiation // Abstr. of the Intern. School «Theoretical Biophysics», Moscow, June 15–20, 1998. M., 1998. P. 101.
38. *Smirnova O. A.* Simulation of mortality dynamics for mammalian populations exposed to radiation // Abstr. of the 4th Intern. EUROSIM Congress «Shaping Future with Simulation», Delft, the Netherlands, June 26–29, 2001. Delft, 2001. P. 109–110.
39. *Eadie W. T. et al.* Statistical methods in experimental physics. Amsterdam; London: North-Holland Publishing Company, 1971. 296 p.
40. Report of the Task Group on Reference Man ICRP Publication 23. Oxford; Toronto; Sydney; Braunschweig: Pergamon Press, 1975. 480 p.

41. ГОСТ 25645. 205-83. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Метод расчета радиационного риска. М.: Госстандарт СССР, 1984.
42. Губин А. Т. и др. Математическая модель скорости смертности животных при радиационных воздействиях // Тр. XVIII совещ. соцстран по космической биологии и медицине. М., 1985. С. 227–278.
43. ГОСТ 25645. 215-85. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Нормы безопасности при продолжительности полета до трех лет. М.: Госстандарт СССР, 1986.
44. Губин А. Т., Ковалев Е. Е., Сакович В. А. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействиях радиации и других вредных факторов // АЭ. 1992. Т. 72, вып. 6. С. 604–512.
45. Губин А. Т., Сакович В. А. Математическая модель интенсивности радиационной смертности при облучении в детском возрасте // АЭ. 1999. Т. 87, вып. 2. С. 159–161.
46. ВНРБ-75. Временные нормы радиационной безопасности при космических полетах. М.: Минздрав СССР, 1976.
47. Об использовании методологии оценки риска для управления качеством окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 25 от 10.11.97 и Главного государственного инспектора РФ по охране природы № 03-19/24 от 10.11.97. Вопросы анализа риска. 1999. Т. 1, № 1. С. 74–77.
48. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
49. Tomas D. et al. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // Health Phys. 1992. V. 63. P. 259–271.
50. Губин А. Т. К вопросу об обоснованности общепринятой методологии оценки радиационного риска // АЭ. 1993. Т. 74, вып. 1. С. 63–70.
51. Губин А. Т., Сакович В. А. Радиационный риск в теории и практике радиационной безопасности // АЭ. 1998. Т. 85, вып. 2. С. 143–153.
52. Сакович В. А., Шамов О. И., Шейн В. И. Критерии санитарно-гигиенического регулирования радиационной безопасности // Тез. докл. междунар. конф. «Радиоактивность при ядерных взрывах и авариях», Москва, 2000 г. Медицина экстремальных ситуаций. 2000. №4(7). С. 24–25.
53. Kimball A. et al. Some delayed effects of atomic bomb radiations in mice // Cancer Res. 1960. V. 20. P. 1–60.