

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

К механизму первичного биологического действия ионизирующих излучений

В.М. Бяков, С.В. Степанов

Традиционно главенствующую функцию в первичных биологических процессах, сопровождающих прохождение быстрых заряженных частиц через живые организмы, отводят химическим реакциям радикальных продуктов радиолитической воды (OH , H , e_{aq}^- , O_2^- , H_2O_2) и порождаемых ими биорадикалов, возникающих также в результате прямой электронной активации биомолекул. Это представление привело к пониманию фундаментальных свойств биологического действия ионизирующих излучений, прежде всего радиопротекторного и радиосенсибилизирующего эффектов от вводимых в организм химических соединений. Вместе с тем в рамках существующих воззрений трудно дать объяснение ряду других важных радиобиологических фактов. Это стимулирует поиск других иницируемых радиацией факторов, также могущих оказывать биологическое воздействие. В настоящем обзоре обсуждается эффект, обычно выпадающий при обсуждении биологического действия ионизирующих излучений. Речь идет о локальном повышении кислотности водного раствора вдоль траектории заряженной частицы. Внутри-трековая кислотность сильно отличается от ее значения для внутриклеточной воды в живом организме. Высокая чувствительность биологических процессов к изменению кислотности среды хорошо известна. По-видимому, в первичном биологическом действии ионизирующих излучений доминирующую роль следует приписать не перечисленным выше продуктам радиолитической воды, преимущественно радикалам, а частицам иной природы — ионам гидроксония (протонированным молекулам воды H_3O^+). Модифицированный таким образом механизм первичного радиобиологического действия находится в хорошем согласии с экспериментальными данными. В частности, он количественно описывает экстремальный характер относительной биологической эффективности излучений (RBE) в зависимости от их ионизирующей способности, а также повышение RBE в ультрарелятивистской области энергий.

PACS numbers: 82.39. – k, 87.50. – a, 87.50.Gi, 87.54.Br

Содержание

1. Введение (487).
2. Формирование современных представлений о механизме радиобиологического действия (488).
3. Первичные радиобиологические процессы в хрусталике глаза (491).
4. Внутриклеточные концентрации ионов гидроксония (492).
5. Формализация гипотезы (493).
6. Соотношение "поглощенная доза – биологический эффект" (496).
7. Количественная зависимость RBE от LET. Сравнение с экспериментом (497).
8. О релятивистском возрастании биологической эффективности (499).

9. К механизму защитного действия радиопротекторов (500).
 10. Возможная роль ионов H_3O^+ в индуцировании мутагенного и канцерогенного действий ионизирующих излучений (501).
 11. Радиобиологический парадокс (502).
 12. pH, гипертермия и "шоколадная терапия" (503).
 13. Участие радиолитических ионов гидроксония в посттрековых реакциях (503).
 14. Роль ионов гидроксония в развитии старческой катаракты (504).
 15. Заключение (505).
- Список литературы (505).

1. Введение

Настоящий обзор посвящен обсуждению того, каким образом ионизирующие излучения, проходя через живые организмы, производят, точнее, начинают производить биологическое действие.

Биологические эффекты ионизирующей радиации — гибель клеток, радиационные ожоги, летальное действие на животных — проявились очень скоро после открытий Рентгена (1895 г.) и Беккереля (1896 г.).

Поначалу радиобиология была чисто качественной наукой, но уже на подходе к тридцатилетнему юбилею (1924 г.) в ней появляются количественные закономерности.

В.М. Бяков, С.В. Степанов. Государственный научный центр Российской Федерации "Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова",
119218 Москва, Б. Черемушкинская ул. 25, Российская Федерация
Тел. (495) 129-97-51
E-mail: vsevolod.byakov@itep.ru; sergey.stepanov@itep.ru

Статья поступила 28 апреля 2005 г.,
после доработки 13 декабря 2005 г.

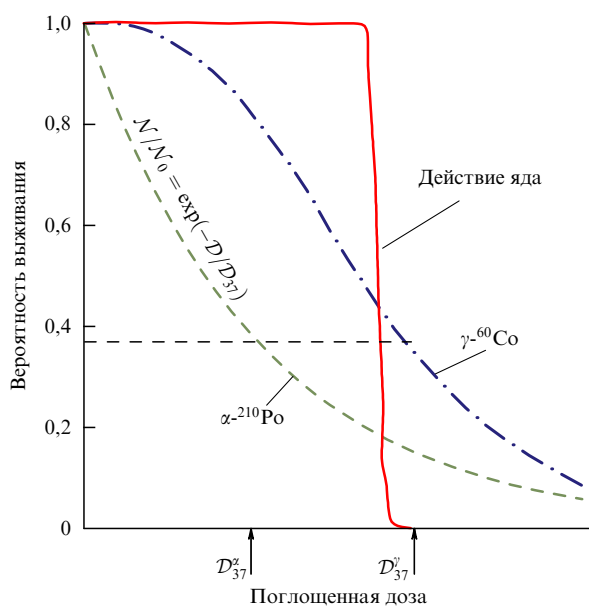


Рис. 1. Доля выживших особей в зависимости от поглощенной ими дозы радиации. Экспоненциальная зависимость вероятности выживания (штриховая кривая) характерна для сильно ионизирующих излучений. Для слабо ионизирующих излучений (штрихпунктир) имеет место отклонение от экспоненциального закона. Сплошная кривая показывает выживаемость при действии ядов. Под поглощенной дозой яда понимается его масса (летальная доза KCN для человека равна 0,12 г).

сти. Формулируется закон "поглощенная доза – биологический эффект", описывающий вероятностный характер воздействия ионизирующего излучения на живые системы. В несколько упрощенной форме он дается следующим экспоненциальным выражением (рис. 1):

$$\frac{N}{N_0} = \exp\left(-\frac{D}{D_{37}}\right). \quad (1)$$

Здесь N_0 есть число животных, бактерий или других биообъектов (эритроцитов, ферментов, вирусов) перед предстоящим облучением, N — число особей, выживших после поглощения ими дозы D радиационной энергии, т.е. энергии, отнесенной к единице массы их тела. Отношение N/N_0 носит название "вероятность выживания". Ее не всегда следует понимать в буквальном смысле. Так, при облучении ферментов выживание означает просто отношение их активности после облучения к активности до облучения¹.

Экспоненциальная зависимость выживаемости от поглощенной дозы обычно наблюдается при действии сильно ионизирующих излучений (быстрые нейтроны, α -частицы, тяжелые ионы и т.д.). Эти излучения характеризуются линейной потерей энергии (Linear Energy

Transfer) $LET \gg 1$ эВ \AA^{-1} . При этом изменение мощности дозы не оказывает влияния на выживание. При действии слабо ионизирующих излучений (быстрые электроны, γ -лучи и рентгеновские лучи) с $LET \approx (0,02-0,2)$ эВ \AA^{-1} форма кривых "доза – выживаемость" несколько отличается от экспоненциальной, приближаясь к ней по мере уменьшения мощности дозы [1].

Дозу D_{37} , после поглощения которой доля выживших особей спустя 30 сут. (животные) или 45 сут. (человек) составляет 37 %, называют *средней летальной* [2, 3]. Для большинства животных при воздействии на них γ -лучей и быстрых электронов численное значение летальной дозы не превосходит 10 Гр ($= 10^4$ эрг $\text{г}^{-1} = 6,2 \times 10^{16}$ эВ $\text{г}^{-1} = 2,4 \times 10^{-3}$ кал г^{-1}). Ионизирующие излучения, проникая в организм в такой дозе, ионизируют в нем всего лишь одну молекулу из каждых десяти миллионов. Но этого достаточно для гибели организма. Тепловой эквивалент летальной дозы ничтожен: 0,002 °С, и потому многим авторам радиобиологических книг факт гибели организма кажется загадочным [2, 3]. Впрочем, если сравнить количество ионов цианида, появляющихся в человеческом организме после приема смертельной дозы цианистого калия (0,12 г), с числом ионизаций при летальной дозе, то оказывается, что они совпадают².

Для излучений, отличных от γ -лучей и быстрых электронов, летальная доза может быть значительно меньше, иногда на порядок величины. Иначе говоря, в одной и той же дозе сильно ионизирующие излучения дают больший биологический эффект. Для сравнения действия излучений различных типов (i) введены понятия биологической эффективности (BE^i) и относительной биологической эффективности (RBE^i). Биологическую эффективность определяют как величину, обратную летальной дозе: $BE^i \propto 1/D_{37}^i$. Относительная биологическая эффективность — это отношение BE^i к BE стандартного излучения, в качестве которого выбрано γ -излучение ^{60}Co :

$$RBE^i = \frac{D_{37}^{\gamma}}{D_{37}^i}. \quad (2)$$

На рисунке 2 приведены значения относительных биологических эффективностей излучений разных типов при воздействии их на различные органы и организмы. Значения RBE представлены как функция от линейной потери энергии (LET) ионизирующих частиц, иначе, ионизирующей способности излучений, $-dE/dx$. Как видно, связь между RBE и LET не простая, она имеет экстремальный характер. При $LET \approx 10$ эВ \AA^{-1} (что отвечает α -частицам с энергией ≈ 10 МэВ) RBE достигает наибольших значений, иногда на порядок более высоких по сравнению с излучением γ - ^{60}Co .

2. Формирование современных представлений о механизме радиобиологического действия

Сороковые годы прошедшего века связали судьбу радиобиологии с другим плодом открытий Беккереля и Рент-

¹ Кривые "доза радиации – вызываемый ею эффект" сильно отличаются от действия различных химических агентов, например отравляющих веществ (см. рис. 1). Действие ядов характеризуется пороговой дозой, ниже которой не обнаруживается каких-либо видимых эффектов. Как только концентрация яда хотя бы незначительно превышает пороговую, летальность скачкообразно нарастает. Напротив, эффект от радиации с увеличением поглощенной дозы нарастает постепенно, отражая ответную реакцию живого организма даже на небольшие дозы.

² При однократном общем γ -облучении дозы свыше 1 Гр вызывают острую лучевую болезнь. Летальная доза, обуславливающая в течение одного месяца после радиационного воздействия смерть 50 % облученных высших организмов, составляет 2,5–4 Гр [3].

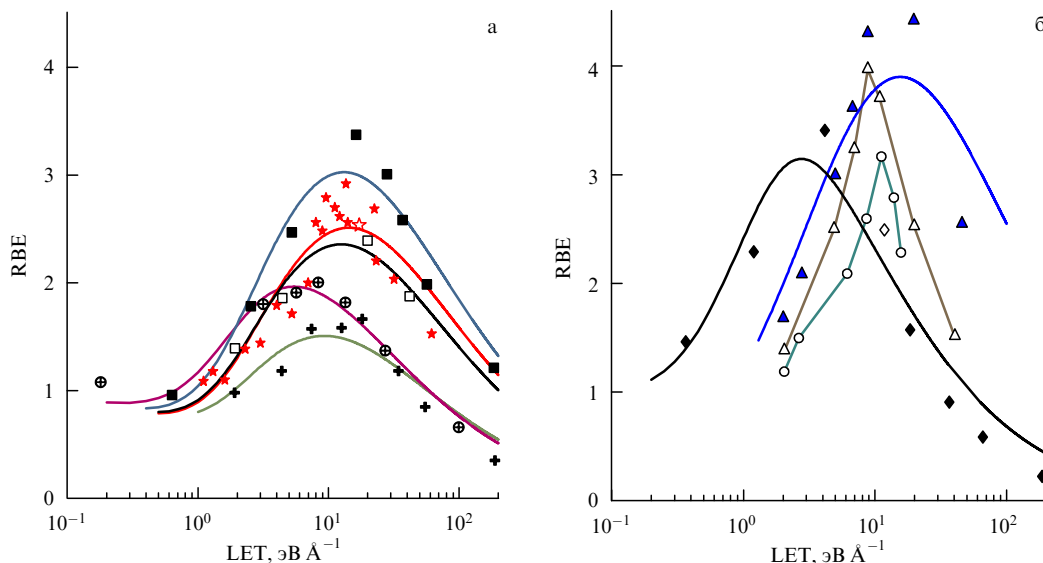
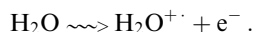


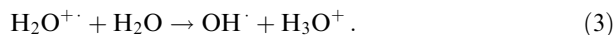
Рис. 2. Относительная биологическая эффективность (RBE) как функция линейной передачи энергии (LET) различных излучений при воздействии их на разные органы и организмы [4]: ■ — human T-1 cell (3,4); ★ — human T-1 cell (3,7); □ — HeLa (3,2); ⊕ — human T-1 cell (1,3); + — CH₂B₂ (2,4); ▲ — Chinese hamster V-79 (3,9); ◆ — human lymphocytes (0,4); △ — human fetal lung; ○ — CFU-S in vivo. При LET ≈ 10 эВ Å⁻¹ RBE достигает максимума. Гладкие кривые построены по уравнению (38). Значения параметра \mathcal{L} (в эВ Å⁻¹), входящего в (38), указаны в скобках.

гена — радиационной химией, в особенности с тем ее разделом, который касается радиолитиза воды, т.е. ее разложения под действием ионизирующей радиации. В те годы родилась мысль, что радиобиологическое действие начинается с инициирования радиационно-химических процессов во внутриклеточной воде живых организмов. С физической точки зрения данное соображение выглядело естественным. В самом деле, весьма вероятно, что ионизирующая радиация, пронизывающая живые организмы, на 70 % и более состоящие из воды, прежде всего должна взаимодействовать с их водной компонентой³. Главенствующая роль здесь принадлежит ионизации, порождающей ион-электронные пары, быстро трансформирующиеся в более долго живущие в основном радикальные продукты (радикалы — это молекулы, имеющие неспаренные электроны, а потому химически весьма активные) [6, 7]:



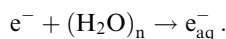
Потеряв в результате ионизации электрон, связывающий протон с атомом кислорода, молекула воды с надорванной химической связью не способна более удерживать протон, и тот погружается в отрицательно заряженное облако неподеленной электронной пары ближайшей к нему молекулы воды. Этот чрезвычайно быстрый процесс, приводящий к протонированию нейтральной молекулы с образованием иона гидроксония и OH-радикала, называется *ион-молекулярной реакцией*. Она протекает за время после момента ионизации,

меньшее 10^{-12} с⁴:



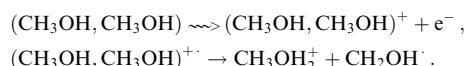
Наглядное доказательство образования ионов H_3O^{+} в ходе радиолитиза воды было получено С.А. Кабакчи, Л.И. Кудряшовым и Л.Т. Бугаенко в [8], облучавшими короткими импульсами ускоренных до нескольких МэВ электронов слабощелочные азрированные растворы рН-индикаторов⁵. Оказалось, что после прохождения импульса электронов в растворе появляется кислая форма индикатора, свидетельствующая о возникновении гидроксониевых ионов.

Примерно за то же время, что и ион-молекулярная реакция (< 1 пс) происходит термализация выбитого при ионизации горячего электрона. Молекула воды имеет отрицательное сродство к электрону. Это означает, что электрон, отыскав в ходе своего движения нанополость с подходящей ориентацией молекул воды, локализуется в ней, образуя гидратированный электрон (e_{aq}^-):



Гидратированный электрон способен поглотить фотон с энергией около 2 эВ, переходя при этом в возбужденное состояние. Это позволяет наблюдать за ним по характерному спектру оптического поглощения. Решающая роль гидратированного электрона (со времени его открытия Э. Хартом и Дж. Боугом в 1962 г.)

⁴ Ион-молекулярная реакция происходит не только в воде, но и в других средах. Например, в метаноле возникают протонированная молекула спирта и метоксильный радикал:



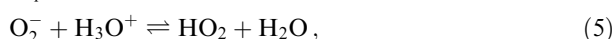
⁵ *Индикатор* — это химическое соединение, меняющее окраску в зависимости от рН среды.

³ Вода составляет 70 % от веса человека, в том числе 49 % находится внутри клеток, 17 % — в межклеточных жидкостях и 4 % — в плазме крови. Кровь в целом содержит 92 % воды и 8 % растворенных веществ (коллоидов, ионов, комплексов). В крови на молекулу (ион) растворенного вещества приходится 100–200 молекул воды [5].

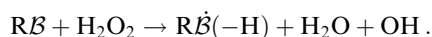
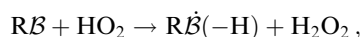
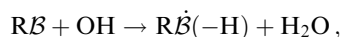
была продемонстрирована во многих химических и биологических превращениях [6, 9].

Во внутриклеточной среде судьба появляющихся при действии излучения электронов не может быть предсказана с полной определенностью. По-видимому, возможно образование сольватированных электронов в цитоплазме, но внутри ядра это маловероятно из-за высокой концентрации и высокой реакционной способности нуклеиновых кислот и протеинов по отношению к сольватированному электрону [9].

В азрированной воде e_{aq}^- порождает супероксид-анион (O_2^-), также осуществляющий важные биохимические функции:

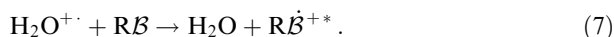


Реакции этих частиц с внутриклеточными биомолекулами (последние обозначим как $R\dot{B}$) дают биорадикалы⁶ $R\dot{B}(-H)$, т.е. [10]



Здесь и ниже символ B обозначает любую функциональную химическую группу, имеющую биологически важное значение, $B(-H)$ — функциональная группа, потерявшая атом Н.

Внутриклеточная вода содержит высокую концентрацию биомолекул $R\dot{B}$, как правило, с более низким ионизационным потенциалом. В силу этого с ион-молекулярной реакцией (3) в какой-то мере конкурирует реакция (7) косвенной ионизации биомолекул. Посредством ее происходит передача электрона от растворенного вещества к растворителю [11, 7]:



Заметная разница между потенциалами ионизации биомолекул и молекул воды делает более вероятным переход электрона к катион-радикалу $H_2O^{+\cdot}$ не с верхней орбитали биомолекулы $R\dot{B}$, а с более глубоких орбиталей, энергия которых ближе к потенциалу ионизации воды. Звездочка у $R\dot{B}^{+*}$, как обычно, обозначает электронно-возбужденное состояние иона. Избыточная энергия возбуждения образовавшихся ионов $R\dot{B}^{+*}$ обеспечивает возможность их фрагментации с разрывом связей C—C и C—O. Доказательство протекания таких реакций имеет принципиальное значение для радиобиологии, где существующие представления о механизмах радиобиологического поражения и защиты пока базируются лишь на учете реакций радикальных и молекулярных продуктов радиолитической воды.

Вышеприведенными реакциями кладется начало длинной последовательности биохимических превращений.

Итак, на основе физических аргументов возникло представление о том, что радиобиологическое действие

носит в основном косвенный характер, что первичные радиобиологические эффекты вызываются главным образом радикальными продуктами радиолитической воды, прежде всего радикалами OH и O_2^- , гидратированными электронами (e_{aq}^-) и молекулами перекиси водорода (H_2O_2).

Роль этой концепции, известной как *теория косвенного радиобиологического действия*, трудно переоценить. Она привела (Вальтер Дейл, 1942 г.) к открытию эффектов исключительной важности: во-первых, эффекта химической защиты от действия ионизирующей радиации посредством введения в организм специальных веществ, как полагали тогда, перехватчиков радикалов и, во-вторых, эффекта усиления с помощью вводимых в организм радиосенсибилизаторов. Эта теория стала неотъемлемой частью современных воззрений о первичном радиобиологическом действии [2, 12, 3]⁷.

Время показало, однако, что в рамках изложенных представлений трудно дать ответы на ряд важных вопросов.

— Почему защитное действие протекторов проявляется при столь низких концентрациях, при которых они явно не способны эффективно перехватывать радикалы?

— Почему зависимость относительной биологической эффективности излучений от их линейной потери энергии носит экстремальный характер? Почему RBE сначала растет с LET, достигает максимума при $LET \approx 10 \text{ эВ } \text{Å}^{-1}$, а затем падает (см. рис. 2)?

— Почему RBE возрастает для ультрарелятивистских частиц [13]?

— Какова вероятная причина канцерогенного действия ионизирующих излучений?

— Почему в небиологических системах при поглощении ими дозы излучения, летальной для человека ($\sim 5 \text{ Гр}$), химические превращения настолько ничтожны, что их крайне трудно обнаружить (см. [6, с. 240])?

Это обстоятельство стимулировало поиск других факторов, привлечение которых позволило бы объяснить наблюдаемые особенности радиобиологического действия.

Причина, по которой изложенная теория радиобиологического действия не в состоянии дать адекватное истолкование этим и ряду других фактов, кроется, по-видимому, в преувеличении роли радикалов и в игнорировании способности радиолитических продуктов иной природы также вызывать биологические эффекты.

Ниже обсуждается одна из попыток модификации существующих представлений, имеющая целью показать, что главенствующая роль в первичном радиобиологическом действии должна быть приписана не переносимым выше радикалам, а частицам иной природы — ионам гидроксония (H_3O^+), грубо говоря, протониро-

⁶ Радикал $R\dot{B}(-H)$ — остаток от молекулы $R\dot{B}$ после потери ею атома Н.

⁷ С теорией косвенного действия конкурирует альтернативное воззрение, согласно которому основная роль принадлежит непосредственным взаимодействиям ионизирующих излучений с биомолекулами (см. [3]). Это так называемая модель прямого действия. В настоящем обзоре мы не касаемся ее, ограничиваясь обсуждением достоинств и недостатков косвенной модели и аргументов, которые, возможно, способствуют ее улучшению. Мы полагаем, что именно представление о косвенном действии излучений дает основу для правильного понимания механизма первичного радиобиологического действия.

ванным молекулам воды. В противоположность радикалам эти ионы содержат только спаренные электроны⁸.

Высокая чувствительность биологических структур и процессов к вариациям концентрации ионов гидроксония в жидкой воде давно известна [14]. Вызываемые ими эффекты оказываются очень важными. Например, это:

— разрыв водородных связей, разрушение упорядоченной надмолекулярной структуры биомолекул и протекающая отсюда их денатурация — превращение в беспорядочные клубки без определенного пространственного рисунка, сопровождаемое потерей биологической активности [14, 15]⁹;

— нейтрализация электрических зарядов анионов биокolloидов и стимулирование их коагуляции (в физиологических условиях биокolloиды находятся в диссоциированном состоянии — в виде анионов [16]);

— подавление работы ферментов;

— кислотный катализ (он настолько распространен в органических реакциях, что его нельзя не учитывать при обсуждении строения и реакционной способности органических молекул).

Возможную роль ионов гидроксония в радиобиологических эффектах еще полвека назад отметил знаменитый Джеймс Франк [10]. Правда, его соображения не носили конкретного характера и, быть может, потому не обратили на себя должного внимания. Это видно хотя бы из того, что практически все существующие монографии и учебные пособия, обсуждающие первичное радиобиологическое действие, не только не затрагивают вопрос о роли ионов гидроксония, но даже не упоминают их в числе биологически важных продуктов радиолиза (см., например, [2, 3, 12]). Вероятно, работы [17, 18, 7] были в числе первых на эту тему. В последующие годы они нашли продолжение в позднейших журнальных публикациях и сообщениях на конференциях [19–22]. В несколько ином аспекте влияние кислотности на радиобиологические процессы обсуждалось в работах Л.Х. Эйдуса [23] и Б.И. Сухорукова (см. [24] и цитированную там литературу).

3. Первичные радиобиологические процессы в хрусталике глаза

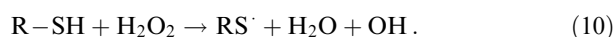
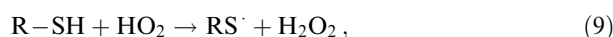
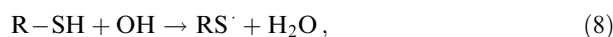
Разнообразие первичных радиобиологических процессов в различных органах даже одного организма побуждает в качестве объекта для их обсуждения выбрать орган, по возможности более однородный по своему составу и

⁸ Напомним, что ионы гидроксония появляются в ходе постоянно происходящего в жидкой воде самопроизвольного распада ее молекул со средним временем жизни в нескольких часах: $(\text{H}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}) \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$.

⁹ Денатурация наступает весьма резко при определенной концентрации кислоты в электронейтральном растворе. Чтобы белковая цепь или ее большие фрагменты приобрели свободу локальных движений (повороты, изгибы, скручивание в клубки), нужно разорвать много водородных связей подряд. Невозможно освободить одно звено цепи, не трогая других. Если соседние звенья закреплены, то разрыв Н-связей данного звена все равно не позволит ему пошевелиться. В чистой воде и растворах низкомолекулярных веществ водородные связи разрываются и восстанавливаются обратимо. Поэтому этот эффект там нельзя обнаружить. Однако в молекулах протеина или нуклеиновой кислоты разрыв достаточного числа соседних водородных связей способен привести к полной потере исходной структуры молекулы.

строению, в котором, как можно полагать, протекают и наиболее простые радиобиологические процессы. Подходящим объектом для этой цели представляется хрусталик глаза. Действие проникающего излучения на хрусталик приводит к его помутнению, т.е. к появлению лучевой катаракты [25, 26, 13].

Первичные радиобиологические процессы в хрусталике глаза обычно связывают с разрушением сульфгидрильных групп белков в основном такими продуктами радиолиза воды, как радикалы OH , O_2^- (HO_2) и пероксид водорода H_2O_2 [25]:



Если так, то катарактогенная эффективность сильно ионизирующих излучений, казалось бы, должна быть меньше, нежели γ -лучей или рентгеновских лучей. В самом деле, в рамках таких представлений выход разрушений SH-групп должен быть пропорционален G_{tot} — суммарному выходу OH , O_2^- , Н-радикалов и H_2O_2 :

$$G_{\text{tot}} = G_{\text{OH}} + G_{\text{O}_2^-} + G_{\text{H}} + 2G_{\text{H}_2\text{O}_2} \quad (11)$$

(здесь в силу реакции (4) $G_{\text{O}_2^-} = G_{\text{e}_{\text{aq}}^-}$).

Выходы фигурирующих в (11) радикальных продуктов сильно убывают с ростом LET от 0,01 до 10 эВ \AA^{-1} , а $G_{\text{H}_2\text{O}_2}$, хотя и возрастает, но слабо (рис. 3). В результате суммарный выход G_{tot} существенно уменьшается. Поэтому катарактогенная эффективность сильно ионизирующих излучений должна быть меньше, нежели у γ -лучей или рентгеновских лучей. В действительности же наблюдается обратная картина: экспериментальные данные демонстрируют увеличение биологической эффективности по мере роста LET (рис. 4).

Какие же основания существуют для выдвижения гипотезы о повышении кислотности в треках ионизирующе-

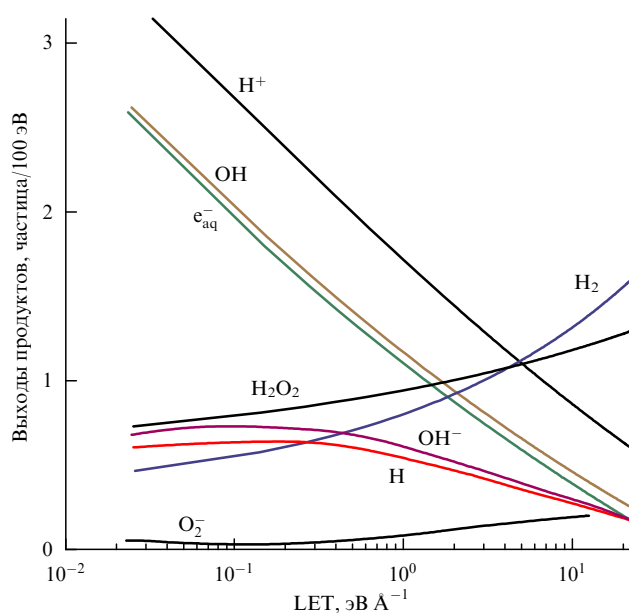


Рис. 3. Зависимость выходов различных продуктов радиолиза воды от LET [27].

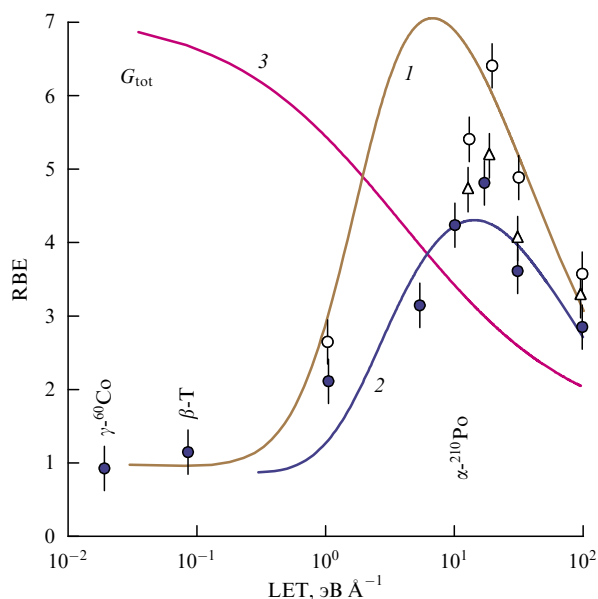


Рис. 4. Зависимость RBE от LET при поглощенных дозах, вызывающих разные (20 % — \circ (1,7), 50 % — \triangle и 63 % — \bullet (3,6)) уровни повреждений хромосом клеток эпителия роговицы глаза мышей [26]. Кривые 1 и 2 представляют собой обработку данных RBE от LET при уровне повреждений в 20 % и 63 % согласно уравнению (38). Кривая 3 проведена по уравнению (11) и с учетом данных рис. 3. Значения параметра \mathcal{L} (в $\text{eV } \text{\AA}^{-1}$), входящего в (38), указаны в скобках.

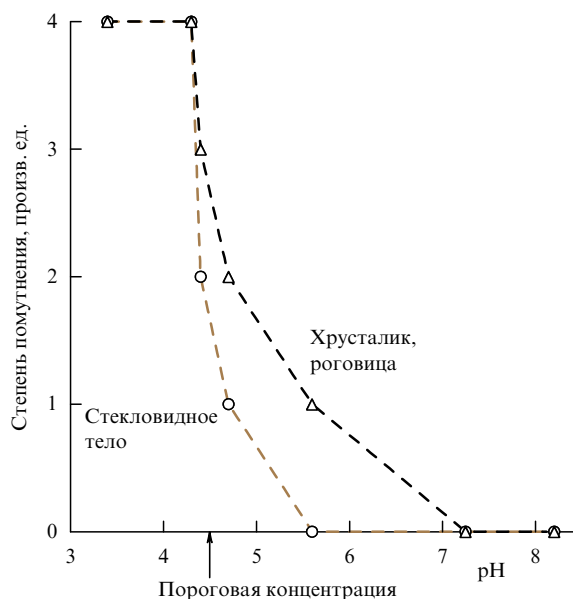


Рис. 5. Зависимость степени помутнения прозрачных тканей глаза от pH среды при искусственном повышении концентрации ионов гидроксония в роговице, хрусталике и стекловидном теле глаз животных (собак, кроликов) *in vitro* и *in vivo* [16]. Нормальное значение $\text{pH} \approx 7,8-8,0$. Помутнение носит пороговый характер и происходит, когда концентрация H_3O^+ -ионов превышает $\sim 10^{-5}$ М.

щих частиц как основной причины развития лучевой катаракты?

В офтальмологической литературе [28] имеются многочисленные указания на то, что помутнение роговицы и хрусталика во многих случаях может быть связано с повышением в них концентрации водородных ионов — с местным либо общим ацидозом. Различные воспалительные заболевания глаза, местная либо общая инфекция и интоксикация, тяжелые формы диабета и другие болезни также сопровождаются развитием ацидоза.

Результаты, которые положены в основу гипотезы [18–21] о внутрирековом повышении кислотности как причины лучевой катаракты, — это прежде всего экспериментальное исследование Г.А. Узбекова [16], проведенное в Рязанском медицинском институте.

Известно, что оптические среды глаза по сравнению с другими тканями и органами живого организма отличаются повышенной величиной pH (7,6–8,0) [28]¹⁰. Эта повышенная щелочность, по-видимому, и обеспечивает их прозрачность. Г.А. Узбеков показал, что искусственное повышение концентрации водородных ионов до $\sim 10^{-5}$ М (pH 5) в прозрачных тканях глаза животных (собак и кроликов) — роговице, хрусталике и стекловидном теле — *in vitro*¹¹ и *in vivo* приводит к их помутнению. Причину этой трансформации автор [16] усматривает в коагуляции молекул белков и полисахаридов, основных биомолекул оптических сред, приводящей к образованию мукопротеида — весьма стойкого соединения, лишенного прозрачности.

Из рисунка 5 видно, что помутнение носит пороговый характер, оно происходит, когда концентрация ионов H_3O^+ превышает $10^{-5} - 10^{-4}$ М.

Результаты экспериментов Г.А. Узбекова наводят на мысль, что внутрирековая кислотность может быть причиной лучевой катаракты, но, разумеется, при условии, что концентрация ионов гидроксония в треках ионизирующих частиц превышает необходимое пороговое значение [17, 18, 7].

4. Внутрирековые концентрации ионов гидроксония

Быстрая рекомбинация зарядов не позволяет оценить внутрирековую концентрацию гидроксониевых ионов в жидкой воде. Но в замороженном при низких температурах стеклообразном метаноле это удастся сделать. Там при "азотной" температуре (77 К) оксиметильные радикалы CH_2OH практически неподвижны. А так как они рождаются в одной и той же реакции, что и оксониевые ионы CH_2OH_2^+ (см. примечание 4), то их "неподвижность" дает возможность определить начальную концентрацию ионов методом ЭПР. На рисунке 6 приведены полученные А.М. Райцмрингом, Ю.Д. Цветковым и В.М. Моралевым в Новосибирском институте кинетики и горения данные по локальным концентрациям оксиметильных радикалов в метаноле при его облучении различными видами ионизирующего излучения [29].

Однако прежде чем рассмотреть результаты измерений, напомним особенности структуры трека быстрой заряженной частицы [30]. При прохождении через воду частица теряет часть своей энергии в редких лобовых столкновениях. Энергия δ -электронов, выбиваемых при таких столкновениях, — сотни эВ и больше. Треки этих

¹⁰ pH — характеристика кислотности в разбавленных водных и других растворах; определяется как отрицательный логарифм концентрации в моль л^{-1} (М) ионов гидроксония.

¹¹ *in vitro* — "в стекле", в пробирке.

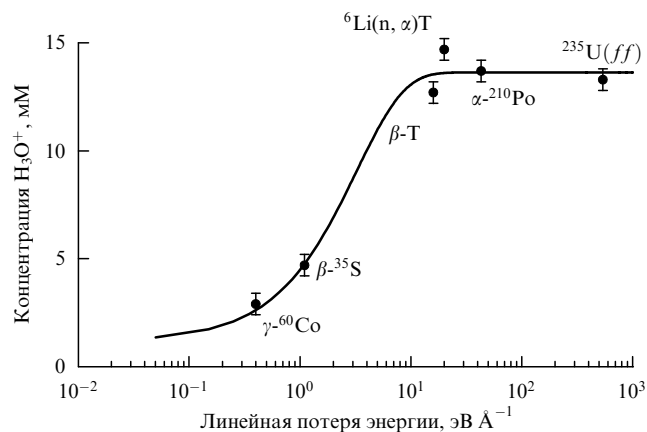


Рис. 6. Начальная концентрация ионов H_3O^+ в треках, образованных разными ионизирующими частицами в замороженном при 77 К стеклообразном метаноле [29].

электронов образуют "ветви" вокруг траектории первичной частицы (рис. 7). Другая часть кинетической энергии теряется в многочисленных скользящих столкновениях. Электрон, выбитый при скользящем столкновении, в свою очередь образует обычно от нескольких до нескольких десятков ион-электронных пар внутри сферического нанообъема. Эти области с высокой плотностью ионизации в зависимости от их размеров в радиационно-химической литературе получили названия *шпоры* и *блобы* [31, 6, 7]. Пока скорость первичной частицы достаточно велика ($\sim 10^9$ см с^{-1}), среднее расстояние между актами первичной ионизации много больше размера шпор, так что шпоры отстоят далеко друг от друга. В той же части трека, где скорость ионизирующей частицы соизмерима со скоростью атомных электронов, шпоры перекрываются и образуют цилиндрические колонки ионизаций. Соотношение между количествами ионов, возникающих в изолированных шпорах и цилиндрических колонках, зависит от ионизирующей способности частицы, образующей трек. Так, в случае быстрых электронов с начальной энергией ~ 1 МэВ до 90 % ионов

возникают в далеко отстоящих друг от друга шпорах и блобах; в случае α -частиц наблюдается обратная картина [31].

Обратимся теперь к результатам измерений новосибирских авторов. отождествляя концентрацию метоксильных радикалов с концентрацией оксониевых ионов, из рис. 6 заключаем, что концентрация последних в шпорах составляет около 10^{-3} М, а в колонках ионизаций α -частиц и осколков деления поднимается до 10^{-2} М.

Сравнивая найденные значения с выявленным Г.А. Узбековым порогом помутнения хрусталика глаза $c_{\text{th}}(\text{H}_3\text{O}^+) \sim 10^{-5}$ М, видим, что "начальные" локальные концентрации H_3O^+ -ионов в треках заряженных частиц намного превосходят порог, необходимый для помутнения прозрачных тканей глаза. Поэтому можно полагать, что при их облучении радиолитические H_3O^+ -ионы действительно способны вызывать денатурацию и коагуляцию биомолекул. Эти процессы должны протекать во всех структурных элементах трека, где концентрация ионов превышает порог помутнения [17, 18, 7, 20, 22].

5. Формализация гипотезы

Чтобы конкретизировать гипотезу о биологической роли внутритрековой кислотности, еще раз обратимся к структуре трека ионизирующей частицы (см. рис. 7). Ее трек состоит из ион-электронных кластеров, одна часть которых (шпоры и блобы) имеет сфероидальную, другая (колонки) — цилиндрическую форму. Рассмотрим пространственно-временную эволюцию одного из таких кластеров. Им может быть как сферическая шпора или блоб, так и цилиндрическая колонка. Спустя ~ 1 пс кластер составляют три типа радиолитических продуктов: гидратированные электроны, ОН-радикалы и ионы гидроксония.

При локальной электронейтральности в кластерах (весьма вероятной, если речь идет о блобах и колонках [32]) пространственные распределения e_{aq}^- , H_3O^+ и ОН-радикалов (последние в силу общности происхождения по реакции (3)) должны быть очень схожи. Поэтому их

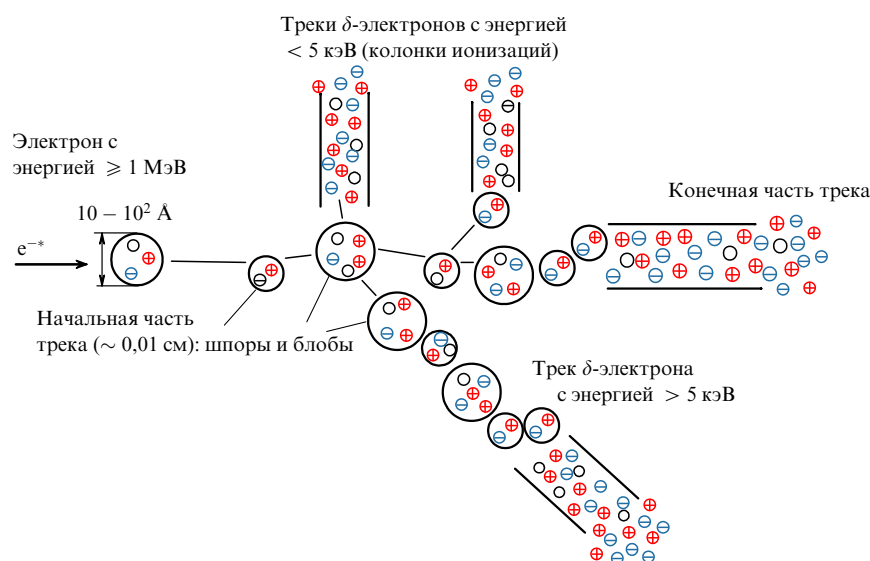


Рис. 7. Схема трека быстрой ионизирующей частицы в воде до начала химических превращений первичных продуктов радиоллиза: H_2O^+ , e^- , H_2O^* (фемтосекундный интервал времени, начиная с момента образования трека); \circ — H_2O^* ; \oplus — H_2O^+ ; \ominus — e^- .

можно описывать с помощью одной концентрации

$$c(\mathbf{r}, t) = c_{\text{H}_3\text{O}^+} = c_{\text{e}_{\text{aq}}^-} = c_{\text{OH}^-}.$$

Традиционно принимают [33, 7], что в начальный момент она имеет гауссову форму как для сферического кластера (шпора, боб) радиуса a , состоящего из N_{sph}^0 частиц каждого сорта, так и для цилиндрической колонки радиуса b и длины L , содержащей N_{cyl}^0 ОН-радикалов и столько же ион-электронных пар:

$$c_{\text{sph}}(\mathbf{r}, t = 0) = c_{\text{sph}}^0 \exp\left(-\frac{r^2}{a^2}\right), \quad c_{\text{sph}}^0 = \frac{N_{\text{sph}}^0}{(\pi a^2)^{3/2}}, \quad (12)$$

$$c_{\text{cyl}}(\rho, t = 0) = c_{\text{cyl}}^0 \exp\left(-\frac{\rho^2}{b^2}\right), \quad c_{\text{cyl}}^0 = \frac{N_{\text{cyl}}^0}{\pi b^2 L}, \quad \mathbf{r} = (\rho, z). \quad (13)$$

Будучи подвижными, частицы диффундируют из кластера и реагируют друг с другом¹²:



Концентрация $c(\mathbf{r}, t)$ подчиняется уравнению

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c - kc^2, \quad (17)$$

описывающему процессы диффузии и рекомбинации. Здесь D — коэффициент амбиполярной диффузии ($D \approx D_{\text{H}_3\text{O}^+} \approx 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ с}^{-1}$)¹³. Ради простоты использована единая константа k для характеристики скорости реакций рекомбинации (14)–(16).

В дальнейшем нам понадобятся решения уравнения (17) для трехмерной и двумерной диффузии. К сожалению, это уравнение нелинейное и не решается аналитически.

Основное упрощение, которое обычно делается [33] для нахождения приближенного решения в случае трехмерной диффузии (шпоры, бобы), состоит в предположении, что начальная сферически симметричная гауссова форма (12) пространственного распределения ионов сохраняется при всех t . Это приближение называется *методом предписанной диффузии*. Применение его приводит к следующим выражениям для концентрации $c_{\text{sph}}(\mathbf{r}, t)$ и числа $N_{\text{sph}}(t)$ ионов H_3O^+ в шпоре и бобе [7, 18]:

$$c_{\text{sph}}(\mathbf{r}, t) = \frac{N_{\text{sph}}(t) \exp[-r^2/(a^2 + 4Dt)]}{\pi(a^2 + 4Dt)^{3/2}}, \quad (18)$$

где

$$N_{\text{sph}}(t) = \frac{N_{\text{sph}}^0}{1 + \varkappa - \varkappa/\sqrt{1 + 4Dt/a^2}}, \quad \varkappa = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{kN_{\text{sph}}^0}{8\pi Da}. \quad (19)$$

Величина

$$\frac{N_{\text{sph}}(t \rightarrow \infty)}{N_{\text{sph}}^0} \equiv \frac{N_{\text{sph}}^\infty}{N_{\text{sph}}^0} = \frac{1}{1 + \varkappa} \quad (20)$$

есть доля ионов, избежавших рекомбинации. Она отлична от нуля при любом конечном значении \varkappa . Из (19) видно, что наибольшая часть актов рекомбинации происходит на ранних стадиях диффузии. Когда линейный размер шпоры увеличивается в 10 раз, рекомбинация практически полностью завершается¹⁴.

Для нахождения решения в случае цилиндрического трека ($\sqrt{4Dt} \ll L$) более приемлемый, на наш взгляд, подход предложен в [35]. Там постулируется, что концентрация ионов дается выражением

$$c_{\text{cyl}}(\rho, t) = \frac{N_{\text{cyl}}^0}{\pi(4Dt + b^2)L} \exp\left(-\frac{\rho^2}{4Dt + b^2}\right) \times \left[1 + kt \frac{N_{\text{cyl}}^0}{\pi(4Dt + b^2)L} \exp\left(-\frac{\rho^2}{4Dt + b^2}\right)\right]^{-1}. \quad (21)$$

Это выражение по существу является интерполяцией двух точных решений уравнения (17): одного — при $k = 0$, другого — при $D = 0$ [36]. Интегрирование (21) по объему приводит к следующему выражению для числа ионов, избежавших рекомбинации к моменту времени t :

$$N_{\text{cyl}}(t) = \frac{\pi(4Dt + b^2)L}{kt} \ln \left[1 + \frac{kN_{\text{cyl}}^0 t}{\pi(4Dt + b^2)L}\right]. \quad (22)$$

Важной особенностью (22) является то, что при $t \rightarrow \infty$ доля непрорекомбинировавших H^+ -ионов, вообще говоря, остается конечной:

$$N_{\text{cyl}}(t \rightarrow \infty) \equiv N_{\text{cyl}}^\infty = \frac{4\pi DL}{k} \ln \left(1 + \frac{N_{\text{cyl}}^0 k}{4\pi DL}\right) = N_{\text{cyl}}^0 \frac{\ln \left[1 + \frac{N_{\text{cyl}}^0 k/(4\pi DL)}{N_{\text{cyl}}^0 k/(4\pi DL)}\right]}{N_{\text{cyl}}^0 k/(4\pi DL)}. \quad (23)$$

Более того, абсолютное число избежавших рекомбинации частиц логарифмически возрастает с увеличением линейной потери энергии первичной частицы ($N_{\text{cyl}}^0/L \propto \text{LET}$). Формула (23) неплохо описывает зависимости выходов радикальных продуктов радиолиза воды (e_{aq}^- , OH) от LET.

Как видно из (21), на больших временах ($t \geq b^2/(4Dt)$) концентрация ионов в цилиндрической колонке иониза-

¹² Реакции (4) и (5), также характерные для аэрированной внутриклеточной среды, протекают за времена $> 10^{-7}$ с и потому не играют роли во внутритрековых процессах.

¹³ Напомним, что коэффициент амбиполярной диффузии равен удвоенному диффузионному коэффициенту наименее подвижных ионов [32]. В данном случае таковыми являются гидратированные электроны и гидроксил-ионы с близкими коэффициентами диффузии ($D_{\text{OH}^-} \approx D_{\text{e}_{\text{aq}}^-}$), наполовину меньшими диффузионного коэффициента иона гидроксония.

¹⁴ Для цилиндрического кластера ($\sqrt{4Dt} \ll L$) метод предписанной диффузии приводит к следующему выражению для числа $N_{\text{cyl}}(t)$ ионов, сохранившихся ко времени t [34]:

$$N_{\text{cyl}}(t) = N_{\text{cyl}}^0 \left[1 + \frac{kN_{\text{cyl}}^0}{8\pi DL} \ln \left(1 + \frac{4Dt}{b^2}\right)\right]^{-1}.$$

Оно не представляется удовлетворительным, поскольку при $t \rightarrow \infty$ всегда дает $N_{\text{cyl}}(t) \rightarrow 0$, сколь бы мал ни был коэффициент $kN_{\text{cyl}}^0/(8\pi DL)$.

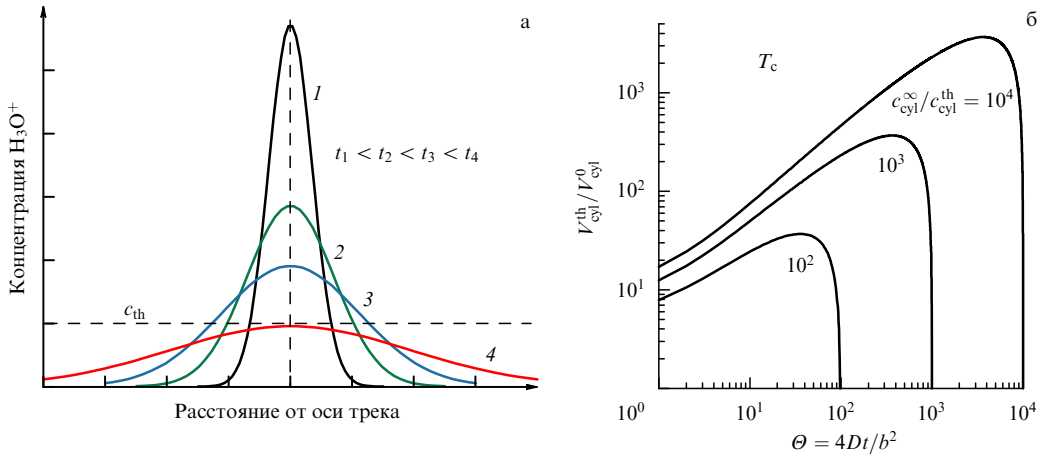


Рис. 8. (а) Внутритрековое пространственно-временное распределение ионов гидроксония [18, 7]; (б) временная эволюция нормированных надпороговых объемов V_{cyl}^{th}/V_{cyl}^0 (27), соответствующих различным значениям отношения $c_{cyl}^\infty/c_{cyl}^{th}$ (10^2 , 10^3 и 10^4 соответственно); при $\Theta = 0$ $V_{cyl}^{th}/V_{cyl}^0 = \ln(c_{cyl}^\infty/c_{th})$.

ций может быть аппроксимирована гауссовой функцией

$$c_{cyl}(\rho, t) \approx N_{cyl}^\infty \frac{\exp[-\rho^2/(4Dt + b^2)]}{\pi(4Dt + b^2)L}. \quad (24)$$

Смысл этого результата понятен. Рекомбинация H_3O^+ -ионов с электронами и ионами OH^- в основном протекает на малых временах ($t \leq b^2/(4Dt)$), пока концентрация частиц относительно высока. На больших временах вероятность встреч быстро падает ($\propto c^2$), и дальнейшее уменьшение концентрации ионов H_3O^+ происходит главным образом вследствие их диффузии. Значение нормировочной константы выбрано так, чтобы при интегрировании (24) по объему получалось правильное число ионов, избежавших рекомбинации в треке, т.е. определяемое выражением (23). Поскольку в дальнейшем представит интерес поведение концентрации H_3O^+ -ионов при достаточно больших временах, ниже вместо (18) и (21) используются упрощенные выражения для $c_{sph}(\mathbf{r}, t)$ и $c_{cyl}(\rho, t)$:

$$c_{sph}(\mathbf{r}, t) \approx N_{sph}^\infty \frac{\exp[-r^2/(4Dt + a^2)]}{\pi(4Dt + a^2)^{3/2}},$$

$$c_{cyl}(\rho, t) \approx N_{cyl}^\infty \frac{\exp[-\rho^2/(4Dt + b^2)]}{\pi(4Dt + b^2)L}.$$

Теперь предстоит найти объемы $V_{th}^{sph}(t)$ и $V_{th}^{cyl}(t)$ кластеров, внутри которых концентрация $c(\mathbf{r}, t)$ ионов H_3O^+ превосходит заданное значение c_{th} (узбековский порог помутнения применительно к хрусталику глаза) и в которых поэтому должны происходить биологические превращения: денатурация, коагуляция и т.п. Положив в уравнениях (18) и (24) $c_{sph}(\mathbf{r}, t) = c_{cyl}(\rho, t) = c_{th}$ и разрешив их относительно r^2 и ρ^2 :

$$r^2 = (4Dt + a^2) \ln \frac{N_{sph}^\infty}{[\pi(4Dt + a^2)]^{3/2} c_{th}}, \quad (25)$$

$$\rho^2 = (4Dt + b^2) \ln \frac{N_{cyl}^\infty}{\pi(4Dt + b^2)Lc_{th}},$$

получаем объемы V_{sph}^{th} и V_{cyl}^{th} соответственно сферического и цилиндрического ионных кластеров с надпоро-

говой концентрацией H_3O^+ -ионов:

$$V_{sph}^{th}(\theta) = V_{sph}^0 \left[(1 + \theta) \ln \frac{c_{sph}^\infty}{c_{th}(1 + \theta)^{3/2}} \right]^{3/2}, \quad (26)$$

$$V_{sph}^0 = \frac{4\pi a^3}{3}, \quad c_{sph}^\infty \equiv \frac{N_{sph}^\infty}{\pi^{3/2} a^3}, \quad \theta = \frac{4Dt}{a^2},$$

$$V_{cyl}^{th}(\Theta) = V_{cyl}^0 (1 + \Theta) \ln \frac{c_{cyl}^\infty}{c_{th}(1 + \Theta)}, \quad (27)$$

$$V_{cyl}^0 = \pi b^2 L, \quad c_{cyl}^\infty \equiv \frac{N_{cyl}^\infty}{V_{cyl}^0}, \quad \Theta = \frac{4Dt}{b^2}.$$

Здесь θ и Θ — безразмерные характерные времена расширения треков; c_{sph}^∞ и c_{cyl}^∞ — "начальные" концентрации H_3O^+ -ионов в цилиндрическом и сферическом кластерах.

Со временем объемы $V_{sph}^{th}(\theta)$ и $V_{cyl}^{th}(\Theta)$ сначала расширяются, проходят через максимум, а затем стягиваются в точку. Это происходит, когда

$$\theta_{max} = \left(\frac{c_{sph}^\infty}{c_{th}} \right)^{2/3} - 1, \quad \Theta_{max} = \frac{c_{cyl}^\infty}{c_{th}} - 1 \quad (28)$$

соответственно.

Характер временной эволюции объема $V_{cyl}^{th}(\Theta)$ показан на рис. 8 для различных пороговых концентраций c_{th} ионов H_3O^+ . В течение времени существования этого объема (оно длится сотни наносекунд¹⁵) ионы гидроксония производят повреждающее действие. Ясно, что скорость денатурации (число денатурирующихся в единицу времени биомолекул), пропорциональная реакционному объему $V_{cyl}^{th}(\Theta)$, соответственно также сначала растет, проходит через максимум и обращается в нуль, когда надпороговый объем исчезает. Суммарный же биологический эффект (в данном случае — количество проденатурировавшихся молекул) для цилиндрического кластера должен быть пропорциональным интегралу

$$\Omega_{cyl}^{th} = \frac{b^2}{4D} \int_0^{\Theta_{max}} V_{cyl}^{th}(\Theta) d\Theta, \quad (29)$$

¹⁵ Согласно рис. 4 и рис. 6 $c_{th} \approx 3 \times 10^{-5}$ М, $c_{cyl} \approx 10^{-2}$ М. Полагая $D \approx 10^{-4}$ см² с⁻¹, $b \approx 30$ Å, получаем $t_{max} \approx 10^{-7}$ с.

а для сферического — интегралу

$$\Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} = \frac{a^2}{4D} \int_0^{\theta_{\text{max}}} V_{\text{sph}}^{\text{th}}(\theta) d\theta. \quad (30)$$

В рамках оговоренных выше приближений вычисление этих 4-объемов не вызывает проблем:

$$\begin{aligned} \Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}} &= \Omega_{\text{cyl}}^0 \int_0^{\theta_{\text{max}}} (1 + \Theta) \ln \frac{c_{\text{cyl}}^{\infty}}{c_{\text{th}}(1 + \Theta)} d\Theta = \\ &= \frac{\Omega_{\text{cyl}}^0 (\sigma_{\text{cyl}}^2 - 2 \ln \sigma_{\text{cyl}} - 1)}{4}, \end{aligned}$$

где

$$\Omega_{\text{cyl}}^0 = V_{\text{cyl}}^0 \frac{b^2}{4D} = \pi b^2 L \frac{b^2}{4D}, \quad \sigma_{\text{cyl}} = \frac{c_{\text{cyl}}^{\infty}}{c_{\text{th}}}.$$

Имея в виду, что $\sigma_{\text{cyl}} \gg 1$, в выражении для $\Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}}$ можно ограничиться лишь первым членом:

$$\Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}} \approx \frac{\Omega_{\text{cyl}}^0 \sigma_{\text{cyl}}^2}{4} = \frac{\Omega_{\text{cyl}}^0}{4c_{\text{th}}^2} \left(\frac{N_{\text{cyl}}^{\infty}}{\pi b^2 L} \right)^2 = \frac{N_{\text{cyl}}^0 \ln^2(1+z)}{4kc_{\text{th}}^2 z}, \quad (31)$$

где

$$z = \frac{kN_{\text{cyl}}^0}{4\pi DL} = \frac{\text{LET}}{\mathcal{L}}, \quad \frac{1}{\mathcal{L}} = \frac{k}{4\pi DW}. \quad (32)$$

Здесь $N_{\text{cyl}}^0 W/L = \text{LET}$, а W — работа ионизации, т.е. средняя энергия, расходуемая на образование ион-электронной пары. Заметного различия в значениях W для различных видов ионизирующих частиц, похоже, нет [37].

Аналогично, для 4-объема сферической шпору (блоба)

$$\begin{aligned} \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} &= \Omega_{\text{sph}}^0 \int_0^{\theta_{\text{max}}} \left[(1 + \theta) \ln \frac{c_{\text{sph}}^{\infty}}{c_{\text{th}}(1 + \theta)^{3/2}} \right]^{3/2} d\theta = \\ &= \frac{2\Omega_{\text{sph}}^0}{3} \sigma_{\text{sph}}^{5/3} \int_0^{\ln \sigma_{\text{sph}}} x^{3/2} \exp\left(-\frac{5x}{3}\right) dx \approx \\ &\approx \frac{2\Omega_{\text{sph}}^0}{5} \sigma_{\text{sph}}^{5/3} \left[\frac{3^{5/2} \sqrt{\pi}}{4 \cdot 5^{3/2}} - \frac{\ln^{3/2} \sigma_{\text{sph}}}{\sigma_{\text{sph}}^{5/3}} \right], \quad \ln \sigma_{\text{sph}} \gg 1, \end{aligned} \quad (33)$$

где

$$\Omega_{\text{sph}}^0 = \frac{4\pi a^3}{3} \frac{a^2}{4D}, \quad \sigma_{\text{sph}} = \frac{c_{\text{sph}}^{\infty}}{c_{\text{th}}}.$$

Если в (33) ограничиться только первым членом разложения при больших σ_{sph} , то с учетом выражения (26) получим

$$\begin{aligned} \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} &\approx \frac{\sqrt{\pi}}{2} \left(\frac{3}{5} \right)^{5/2} \Omega_{\text{sph}}^0 \left(\frac{c_{\text{sph}}^{\infty}}{c_{\text{th}}} \right)^{5/3} \approx \\ &\approx \frac{1}{c_{\text{th}}^2} \frac{N_{\text{sph}}^0}{4k} \frac{\kappa}{(1 + \kappa)^2} \left(\frac{c_{\text{th}}}{c_{\text{sph}}^{\infty}} \right)^{1/3}. \end{aligned} \quad (34)$$

Обратимся теперь к одной из "первичных" бомбардирующих организм заряженных частиц сорта i , изначально обладавшей кинетической энергией E . Это может быть быстрый электрон, ускоренный ион, α -частица и т.п. Пусть f_{cyl}^i — часть ее энергии, которая расходуется на образование цилиндрических колонок ионизаций на конечных участках как трека первичной частицы, так и треков δ -электронов; остальная часть $(1 - f_{\text{cyl}}^i)$ тратится

на образование сфероидальных шпор и блобов на всех участках трека, включая треки δ -электронов, созданных частицей. Полный 4-объем, отвечающий i -й частице, равен сумме из двух слагаемых:

$$\Omega_i^{\text{th}} = v_{\text{sph}}^i \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} + v_{\text{cyl}}^i \Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}} = \frac{E(1 - f_{\text{cyl}}^i)}{WN_{\text{sph}}^0} \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} + \frac{Ef_{\text{cyl}}^i}{WN_{\text{cyl}}^0} \Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}}. \quad (35)$$

Первое из них ($v_{\text{sph}}^i \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}}$) представляет собой полный четырехмерный объем всех сферически симметричных ионных кластеров (шпор и блобов) в количестве $v_{\text{sph}}^i = E(1 - f_{\text{cyl}}^i)/(WN_{\text{sph}}^0)$, созданных первичной частицей и δ -электронами; другое ($v_{\text{cyl}}^i \Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}}$) — полный объем всех цилиндрических колонок ионизаций, общее количество которых $v_{\text{cyl}}^i = Ef_{\text{cyl}}^i/(WN_{\text{cyl}}^0)$.

6. Соотношение "поглощенная доза — биологический эффект"

Знание пространственно-временного объема Ω_i^{th} позволяет получить в рамках изложенных представлений соотношение между поглощенной дозой излучения и производимым ею первичным биологическим эффектом, совпадающее по форме с основным законом (1) радиобиологии "выживаемость — поглощенная доза" [18, 7]. Для этого определим долю φ_i облучаемого объема V , где концентрация H_3O^+ -ионов выше порогового значения c_{th} :

$$\varphi_i(c_{\text{th}}) = \frac{m\Omega_i^{\text{th}}}{Vt} = \frac{\mathcal{D}\Omega_i^{\text{th}}\delta}{Et}, \quad \mathcal{D} = \frac{mE}{V\delta}.$$

Здесь $t \gg t_{\text{max}}$ — время облучения организма, δ — его средняя плотность, а \mathcal{D} — поглощенная доза в результате образования m треков ионизирующих частиц, обладавших начальной энергией E (при облучении γ -лучами или быстрыми нейтронами E — средняя энергия первичных комптон-электронов и ядер отдачи соответственно).

В согласии с результатами экспериментов Узбекова $\varphi_i(c_{\text{th}})$ принимается в качестве меры биологической эффективности ионизирующего излучения i -го типа [18, 7]:

$$\text{BE}^i \propto \varphi_i.$$

Если τ — характерное время денатурации биомолекулы, находящейся внутри области повышенной кислотности, то вероятность денатурации любой биомолекулы из объема V за время dt будет равна $\varphi_i(c_{\text{th}}) dt/\tau$. Тогда для изменения числа \mathcal{N} неповрежденных биомолекул получим¹⁶

$$\begin{aligned} \mathcal{N} &= \mathcal{N}_0 \exp\left(-\frac{\varphi_i t}{\tau}\right) = \mathcal{N}_0 \exp\left(-\frac{\mathcal{D}}{\mathfrak{D}_{37}^i}\right), \\ \mathfrak{D}_{37}^i &= \frac{E\tau}{\Omega_i^{\text{th}}\delta} = W\tau \left(\frac{1 - f_{\text{cyl}}^i}{N_{\text{sph}}^0} \Omega_{\text{sph}}^{\text{th}} + \frac{f_{\text{cyl}}^i}{N_{\text{cyl}}^0} \Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}} \right)^{-1}, \end{aligned} \quad (36)$$

¹⁶ Вряд ли следует отождествлять τ со временем разрушения исходной структуры белковой цепи. Последнее может быть достаточно длительным из-за высокой макровязкости внутриклеточной среды. Более уместно связать τ с интервалом времени, за который начавшийся процесс разрыва водородных связей, определяемый значительно меньшей микровязкостью, обретает необратимый характер.

где \mathfrak{D}_{37} — средняя "летальная" доза, записанная с учетом соотношения (35). Хотя по форме уравнение (36) и совпадает с уравнением (1), выражающим экспоненциальный закон "поглощенная доза — биологический эффект", они не тождественны друг другу. Уравнение (36) характеризует действие излучения, поглощаемого живой системой, в течение времени, пока не успел сформироваться отклик системы на воздействие. Напротив, уравнение (1) и экспериментально определяемые на его основе значения летальной дозы \mathfrak{D}_{37}^i спустя длительное время после облучения характеризуют совокупное действие излучения и ответную реакцию организмов.

7. Количественная зависимость RBE от LET. Сравнение с экспериментом

Сопоставление полученных количественных закономерностей с существующим экспериментом требует очевидных оговорок: изложенная теория (уравнения (36) и (37)) относится к первичной стадии радиобиологического процесса, тогда как фиксируемые биологические повреждения обусловлены и последующими его стадиями.

Проблема корректного сравнения с экспериментом стоит перед любым (не только обсуждаемым здесь) механизмом первичного биологического действия. До сих пор, насколько можно судить, эта проблема не получила удовлетворительного решения. Что может служить мерой именно первичного действия? На этот вопрос нет общего ответа. С конечным действием дело обстоит проще. Его мера — доля погибших организмов, клеток, инактивированных ферментов и т.п. Но каковы эффекты, которые можно было бы регистрировать на промежуточном этапе, спустя, скажем, 10^{-7} с после начала облучения (см. примечание 14)?

Нынешняя ситуация в радиобиологии похожа на ту, которая имела место в радиационной химии воды в 60-х годах прошлого века, до появления установок пикосекундного импульсного радиолиза. В то время единственная возможность суждения о протекании тех или иных первичных процессов состояла в сверке следствий, которые можно было извлекать из той или иной теоретической модели в отношении выходов конечных продуктов радиолиза (H_2 , H_2O_2 , O_2) в чистой воде или в присутствии вводимых в нее химически активных добавок. Только появление установок импульсного радиолиза позволило следить за временной эволюцией радиолитических промежуточных продуктов.

Уравнение (36), как следует из его вывода, дает не регистрируемую долю организмов, погибающих, скажем, через 30 или 45 дней после облучения, а долю биоповреждений (например, денатурированных молекул), обусловленных первичными радиобиологическими эффектами.

Когда мы сопоставляем (36) с экспериментально определяемой зависимостью (1) выживания организмов от поглощенной дозы, мы вслед за Л.Х. Эйдусом (см. [23]), предполагаем наличие прямой корреляции между числом первичных повреждений и отдаленными по времени регистрируемыми эффектами. Уязвимость апелляции к "конечным" радиобиологическим эффектам как к критерию справедливости теоретических моделей *первичного* радиобиологического действия очевидна. Тем не менее пока вряд ли можно предложить что-то другое.

Ниже мы покажем, что в значительном числе случаев (см. рис. 2, 4, 10; возрастание RBE для ультрарелятивистских частиц) такое соответствие в самом деле имеет место. Этот экспериментальный факт, по-видимому, говорит о том, что обсуждаемые здесь в качестве основного первичного процесса локальные уменьшения pH в какой-то мере предопределяют и конечный эффект действия ионизирующего излучения.

Рассмотрим две быстрые заряженные частицы, одна из которых — комптон-электрон, созданный γ -квантом, испущенным радиоактивным ядром ^{60}Co , а другая — частица i (какой-нибудь ускоренный ион), имеющая, вообще говоря, иные массу и электрический заряд, но ту же энергию. Обе такие частицы порождают в своих треках одинаковое число ион-электронных пар (поскольку средняя энергия ионизации W , по-видимому, одинакова для разных видов ионизирующих частиц), но с различными пространственными распределениями последних. В треке быстрого комптон-электрона ионы сосредоточены главным образом в сфероидальных шпорах и блобах, тогда как в треке i -й частицы с более высокой LET они могут быть заметно, а то и преимущественно сконцентрированы в цилиндрических колонках.

Соответствующие выражения для летальных доз \mathfrak{D}_{37}^γ и \mathfrak{D}_{37}^i , отвечающих этим видам излучений, даются уравнением (36). Составляя их отношение и используя формулы (31) и (34), получим

$$\begin{aligned} \text{RBE}^i &\equiv \frac{\mathfrak{D}_{37}^\gamma}{\mathfrak{D}_{37}^i} = \frac{(1 - f_{\text{cyl}}^i) + f_{\text{cyl}}^i \left(\frac{\Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}}/N_{\text{cyl}}^0}{\Omega_{\text{sph}}^{\text{th}}/N_{\text{sph}}^0} \right)_i}{(1 - f_{\text{cyl}}^\gamma) + f_{\text{cyl}}^\gamma \left(\frac{\Omega_{\text{cyl}}^{\text{th}}/N_{\text{cyl}}^0}{\Omega_{\text{sph}}^{\text{th}}/N_{\text{sph}}^0} \right)_\gamma} = \\ &= \frac{(1 - f_{\text{cyl}}^i) + f_{\text{cyl}}^i \frac{(1 + \kappa)^2}{\kappa} \left(\frac{c_{\text{sph}}^{\infty\gamma}}{c_{\text{th}}} \right)^{1/3} \frac{\ln^2(1 + z)}{z}}{(1 - f_{\text{cyl}}^\gamma) + f_{\text{cyl}}^\gamma \frac{(1 + \kappa)^2}{\kappa} \left(\frac{c_{\text{sph}}^{\infty\gamma}}{c_{\text{th}}} \right)^{1/3} \frac{\ln^2(1 + z_\gamma)}{z_\gamma}}. \end{aligned} \quad (37)$$

Здесь параметр κ (см. (19), (20)) характеризует долю H_3O^+ -ионов, избежавших рекомбинации в шпорах. Его можно связать с определенными при γ -радиолизе водных растворов начальным выходом ионизации воды, т.е. числом ион-электронных пар (≈ 6), возникающих при поглощении 100 эВ энергии γ -излучения, и выходом ионов H_3O^+ (≈ 3 ион/(100 эВ)), избежавших рекомбинации в шпорах [6]. Подстановка этих значений в (20) дает $\kappa \approx 1$. В выражении (37) $z = \text{LET}/\mathcal{L}$, а $z_\gamma = \text{LET}_\gamma/\mathcal{L}$, где в качестве LET_γ принята величина 0,4 эВ \AA^{-1} , характеризующая торможение электрона с энергией меньше 5 кэВ, трек которого представляет собой сплошную колонку ионизаций (см. рис. 7 и рис. 9).

Коэффициент \mathcal{L} , введенный в (32) и составленный из D , W и эффективной константы k скорости рекомбинации ионов гидроксония с OH^- и e_{aq}^- , допускает следующую априорную оценку:

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &= \frac{4\pi D (\text{см}^2 \text{с}^{-1}) W (\text{эВ}) N_{\text{A}}}{k (\text{литр} (\text{моль} \text{с}^{-1})) \cdot 10^3} \approx \\ &\approx \frac{4\pi \cdot 10^{-4} \cdot 17 \cdot 6 \cdot 10^{23}}{4,3 \cdot 10^{10} \cdot 10^3} \approx 3 \text{ эВ} \text{\AA}^{-1} \end{aligned}$$

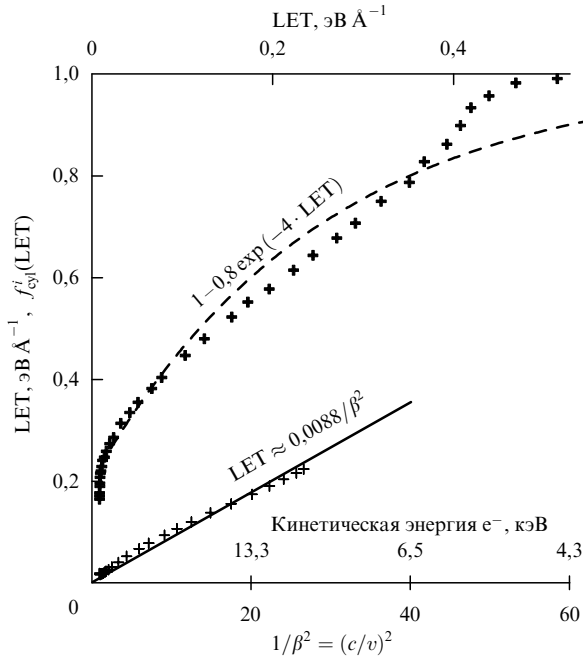


Рис. 9. Зависимость доли $f_{\text{cyl}}^i(\text{LET})$ энергии ионизирующей частицы сорта i , пошедшей на образование цилиндрических колонок ионизаций, от величины начальной линейной потери энергии частицы; $f_{\text{cyl}}^i(\text{LET})$ получена, исходя из данных работы [31], v — скорость электрона, c — скорость света.

(N_A — число Авогадро). Здесь предположено, что во внутриклеточной среде амбиполярный коэффициент D диффузии ионов и работа ионизации W не слишком отличаются от своих значений в обычной воде: $D \approx 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ с}^{-1}$, $W \approx 17 \text{ эВ}$ [7], а эффективная константа скорости рекомбинации ионов гидроксония с OH_{aq}^- и e_{aq}^- , $k \approx 4,3 \times 10^{10} \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$, выбрана как среднее геометрическое значений

$$k(\text{H}_3\text{O}^+ + \text{e}_{\text{aq}}^-) \approx 2,4 \times 10^{10} \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$$

и

$$k(\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}_{\text{aq}}^-) \approx 8 \times 10^{10} \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$$

[38–41]. Полученное значение \mathcal{L} дает

$$z_\gamma = \frac{\text{LET}_\gamma}{\mathcal{L}} \approx 0,13.$$

В соответствии с данными на рис. 5 и рис. 6 полагаем, что $(c_{\text{sph}}^\infty/c_{\text{th}})^{1/3} \sim 5$. Значения коэффициентов f_{cyl}^γ и f_{cyl}^i находим с помощью рис. 9, на котором представлена зависимость f_{cyl}^i от LET. Она получена исходя из найденной в [31] зависимости $f_{\text{cyl}}^i(K)$ для ионизирующего электрона ($K = mc^2/(1 - v^2/c^2)^{1/2} - mc^2$ — его кинетическая энергия) и данных по тормозной способности воды [31, 42].

Функция $f_{\text{cyl}}^i(\text{LET})$ удовлетворительно аппроксимируется функцией $f_{\text{cyl}}^i \approx 1 - 0,8 \exp[-4 \text{LET} (\text{эВ } \text{Å}^{-1})]$. Из рисунка 9 и результатов работы [42], уточняющей [31], получаем $f_{\text{cyl}}^\gamma \approx 0,1-0,2$. В итоге заключаем, что второй член в знаменателе (37) может быть опущен.

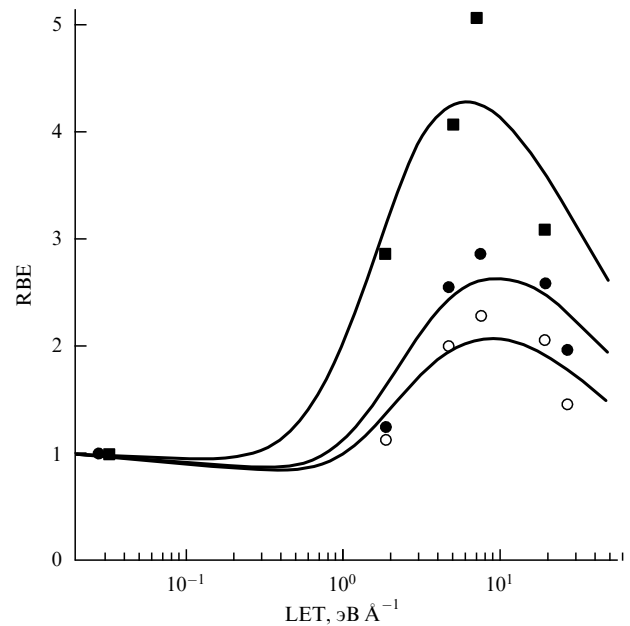


Рис. 10. Зависимость RBE тяжелых ионов от LET по выживаемости клеток китайского хомячка (○, ●), по индукции мутаций (■) [43]. Кривые построены по уравнению (38). Значения параметра \mathcal{L} (в $\text{эВ } \text{Å}^{-1}$) равны соответственно 1,62 (■), 2,56 (●) и 2,34 (○).

При $\text{LET} > 0,4 \text{ эВ } \text{Å}^{-1}$ $f_{\text{cyl}}^i \approx 1$. С этим ограничением уравнение (37) сильно упрощается:

$$\begin{aligned} \text{RBE}^i &\approx 4 \left(\frac{c_{\text{sph}}^\infty}{c_{\text{th}}} \right)^{1/3} \frac{\ln^2(1+z)}{z} = \\ &= 4 \left(\frac{c_{\text{sph}}^\infty}{c_{\text{th}}} \right)^{1/3} \frac{\ln^2(1 + \text{LET}/\mathcal{L})}{\text{LET}/\mathcal{L}}. \end{aligned} \quad (38)$$

Очевидно, что зависимость RBE от LET носит экстремальный характер. Максимум RBE достигается при условии

$$\frac{2z}{1+z} \approx \ln(1+z).$$

Корнем этого уравнения (помимо тривиального $z=0$) является $z_{\text{max}} \approx 4$. Подстановка его в выражение (32) дает положение LET, при котором RBE максимальна: $\text{LET}_{\text{max}} \approx 4\mathcal{L} \approx 4 \cdot 3 \approx 12 \text{ эВ } \text{Å}^{-1}$.

Итак, в предположении близости параметров D , W и k для обычной и внутриклеточной воды обсуждаемая модель в общем правильно предсказывает величину LET, соответствующую максимуму RBE (см. рис. 2 и рис. 4). Имеющий место разброс значений LET_{max} естественно связать, например, с различием коэффициентов диффузии ионов гидроксония в различных органах и тканях или с различием константы скорости рекомбинации k , также чувствительной к изменению физико-химических условий в среде.

Наибольшие $\text{RBE}^i \approx 10-20$ получаются в экспериментах при воздействии ионизирующих излучений на хромосомный аппарат и гонады [1]. Они хорошо согласуются с выражением

$$\text{RBE}_{\text{max}} \approx 2,6 \left(\frac{c_{\text{sph}}^{0\gamma}}{c_{\text{th}}} \right)^{1/3} \approx 10,$$

следующим из (38), если в качестве пороговой и внутришпоровой концентраций гидроксониевых ионов принять значения $c_{th} \approx 10^{-5}$ М и $c_{sph}^{0.7} \approx 10^{-3}$ М, вытекающие из обсуждавшихся выше экспериментов [16] и [29].

Меньшие величины RBE_{max} на рис. 2 и рис. 4 протекают, скорее всего, из-за возможных реакций ионов гидроксония с их акцепторами. Эти реакции не принимались во внимание при выводе формул для 4-мерных объемов Ω_{sph}^{th} и Ω_{cyl}^{th} , что привело к завышению последних. Тем не менее использование уравнения (38) при фитировании экспериментальных данных, изображенных на рис. 2 и рис. 4, показывает, что в большинстве случаев оно вполне удовлетворительно описывает ход RBE от LET при $LET \gtrsim 1$ эВ \AA^{-1} . Получающиеся числовые значения параметра \mathcal{L} (см. рис. 2 и рис. 4) согласуются с приведенной выше оценкой. Столь же удовлетворительный результат получается и при описании данных по частоте образования мутаций (рис. 10).

Количественное объяснение экстремального хода зависимости RBE от LET является доводом в пользу гипотезы о том, что локальное возрастание кислотности в тканях и органах под действием ионизирующей радиации является основным фактором в механизме первичного действия заряженных частиц на живые организмы.

8. О релятивистском возрастании биологической эффективности

Из выражения (37) можно извлечь важное следствие о биологической эффективности излучений ультрарелятивистских энергий. Часто цитируемые в радиационно-химической литературе результаты расчета [31] распределения энергии между шпорами, блобами и колонками ионизаций, составляющими основной трек бомбардирующего воду электрона и треки его δ -электронов, показывают, что с увеличением энергии первичного электрона от 5 кэВ до 10 МэВ доля его энергии, расходуемая на образование шпор, растет от 60 % до 80 %, а доля, приходящаяся на блобы и колонки, соответственно убывает с 40 % до 20 % [31]. Отсюда можно было бы сделать вывод о том, что биологическая эффективность должна уменьшаться по мере роста энергии первичного электрона. Однако это не соответствует эксперименту [13]. Причина расхождения состоит в том, что в расчетах [31] принимались во внимание взаимодействия, связанные с ионизацией и возбуждением только валентных электронов молекул среды. Хотя доля последних в воде и биомолекулах составляет 70–80 % от общего числа электронов и они являются наименее связанными, тем не менее заметный вклад в биологическое действие вносит оже-процесс, инициируемый выбиванием электрона с К-оболочки тяжелых атомов, прежде всего атома кислорода [44]. К-ионизация атомов С, N, O влечет за собой испускание атомом по крайней мере еще одного электрона с кинетической энергией, соизмеримой с энергией К-уровня¹⁷. Выбивание энергичных оже-электронов из атома кислорода

приводит к образованию в его нанокрестности блоба или короткого трека, вклад которых, как видно из (37), в биологическое действие существенно больше, нежели от шпор с тем же суммарным числом ион-электронных пар. Это обстоятельство и выделяет среди прочих К-ионизации, несмотря на их незначительную вероятность. Оже-эффект становится особенно заметным, когда скорость ионизирующих частиц близка к скорости света. В ультрарелятивистской области сечение взаимодействия ионизирующей частицы с К-оболочкой атома сильно возрастает [46, 47]¹⁸.

Итак, причиной увеличения RBE по мере роста LET , по-видимому, является нарастающая степень перекрытия соседних шпор и протекающее отсюда увеличение доли энергии, расходуемой ионизирующими частицами на образование колонок сплошной ионизации. Последние создаются как δ -электронами с энергиями от 500 до 5000 эВ [31, 7], так и самой частицей, когда ее скорость становится соизмеримой со скоростями таких электронов. Хотя в количестве ион-электронных пар, порождаемых быстрыми электроном и тяжелой заряженной частицей, на единицу потерянной ими энергии, по-видимому, нет заметной разницы, величины их 4-объемов существенно различны: $\Omega_{cyl}/\Omega_{sph} \gg 1$. Поэтому различны и биологические действия этих частиц. Большой биологический эффект от воздействия тяжелых частиц обусловлен, во-первых, более высокой начальной концентрацией оксониевых ионов в цилиндрических треках (см. рис. 6) и, во-вторых, более длительным промежутком времени, в течение которого в цилиндрическом треке сохраняется их надпороговая концентрация (см. (28)). Таким образом, к наиболее существенным биологическим эффектам приводят ионизирующие столкновения с передачей энергии электрону среды в интервале от 100 до 5000 эВ, формирующие крупные шпоры (блобы) и цилиндрические колонки ионизаций (короткие треки).

Но повышение роли цилиндрических 4-объемов по сравнению со сферическими может происходить не только при переходе к излучениям с более высокой LET за счет снижения скорости быстрой заряженной частицы вплоть до брэгговского пика. Роль цилиндрических 4-объемов может возрастать также при приближении скорости частицы к скорости света. Это связано с сильным возрастанием вклада К-ионизаций в биологически значимые потери энергии релятивистской частицы.

В самом деле, в силу сказанного радиобиологический эффект обусловлен в основном соударениями с передачей энергии больше некоторой величины $Q \geq 10^2$ эВ, значительно превосходящей энергию связи электронов в атоме Н и на L-оболочках атомов С, N, O. Эти электроны можно рассматривать как свободные в столкновениях ионизирующей частицы, сопровождающихся передачей энергии больше Q . Сечение таких соударений (см., например, [49]) есть

$$\sigma_L(\geq Q) = 4\pi\lambda_e^2 \frac{Ry}{Q\beta^2}, \quad (39)$$

¹⁷ Вероятность вылета оже-электрона при ионизации К-оболочки атома кислорода практически равна единице. Вероятность конкурирующего с оже-процессом испускания кванта рентгеновской флуоресценции не превышает десятых долей процента. Спектр оже-электронов состоит из нескольких энергетических линий; наибольшую интенсивность имеет линия, отвечающая энергии 500 эВ [45].

¹⁸ По-видимому, впервые на возможную роль К-ионизации в релятивистском возрастании ОБЭ (правда, из других соображений) обратил внимание М.Ф. Ломанов [48].

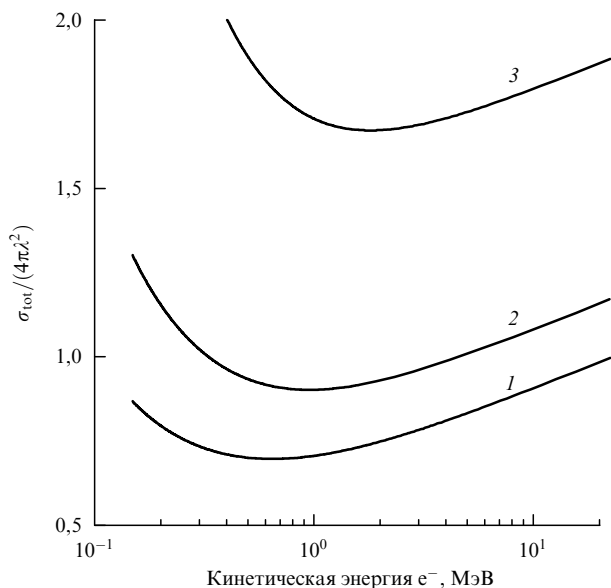


Рис. 11. Возрастание доли К-ионизации с увеличением энергии бомбардирующего электрона. Кривые 1, 2 и 3 соответствуют значениям Q , равным 540, 290 и 100 эВ соответственно [44].

где $\lambda_e = \hbar/(mc) = 3,9 \times 10^{-11}$ см — комптоновская длина волны электрона, а $\beta = v/c$ — скорость бомбардирующей частицы в единицах скорости света. При $\beta \rightarrow 1$ $\sigma_L (\geq Q)$ практически не зависит от скорости частицы.

Напротив, сечение взаимодействия ионизирующей частицы с К-оболочкой атома в ультрарелятивистской области сильно возрастает [46, 47]:

$$\sigma_K = 4\pi\lambda_e^2 M_K^2 \left[\ln \frac{2mc^2\beta^2}{1,65 I_K(1-\beta^2)} - \beta^2 \right]. \quad (40)$$

Здесь I_K — потенциал ионизации К-оболочки,

$$M_K^2 = \int_{I_K}^{\infty} \left(\frac{df_K}{dE} \right) \frac{Ry}{E} dE,$$

а (df_K/dE) — дифференциальная сила осциллятора.

Таким образом, доля К-ионизаций в их общем количестве увеличивается в релятивистской области. Сравнительно малая (5–10%) величина этого вклада в поглощенную дозу позволяет не учитывать взаимодействие с внутренними оболочками атомов в расчетах потерь энергии, пробегов и т.д. Но применительно к радиобиологическим эффектам, для которых существенны в основном столкновения с передачей энергии $\geq 10^2$ эВ, ионизацию К-оболочки необходимо принимать во внимание, поскольку вносимый ею вклад оказывается соизмеримым со вкладом внешних оболочек. В самом деле, просуммировав выражения (39) и (40) с весами, соответствующими числам электронов на К- и L-оболочках молекул H_2O (для кислорода $I_K = 532$ эВ, $M_K = 2,91 \times 10^{-2}$), получим полное сечение σ_{tot} столкновения с передачей энергии больше Q :

$$\sigma_{tot} = 8\sigma_L + 2\sigma_K. \quad (41)$$

С увеличением энергии частицы σ_{tot} сначала уменьшается, достигая минимума при энергии $\approx 0,5-2$ МэВ

(тем большей, чем меньше Q), а затем возрастает. На рисунке 11 приведены зависимости σ_{tot} от кинетической энергии электрона. Видно, что К-ионизации способны внести вполне ощутимый вклад в эффект релятивистского возрастания ОБЭ [13]. (К сожалению, его более подробное обсуждение затруднительно в силу скудости экспериментальных данных.)

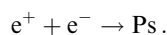
9. К механизму защитного действия радиопротекторов

Одним из важных следствий сделанного заключения о доминирующей радиобиологической роли ионов гидроксония является новый взгляд на механизм защитного действия радиопротекторов. Эти вещества должны более эффективно реагировать с ионами H_3O^+ и их предшественниками (катион-радикалами H_2O^+), нежели с радикалами.

Для выявления реакционной способности радиопротекторов по отношению к ионам гидроксония в ИТЭФ (в 1970-х годах) были продолжены упоминавшиеся в начале обзора эксперименты С.А. Кабакчи, Л.И. Кудряшова и Л.Т. Бугаенко [8] по облучению водных растворов рН-индикаторов¹⁹. Отличие от экспериментов [8] состояло в том, что помимо рН-индикатора в воду добавлялся тот или иной радиопротектор (цистеин, цистеамин, аминок-этиллизотиоуроний). Ожидалось, что радиопротектор, перехватывая ионы гидроксония, будет препятствовать образованию кислой формы рН-индикатора. Так оно и оказалось.

Найденные константы скорости показаны на рис. 12а. Они на один-два порядка величины превосходят константы скорости радиопротекторов с радикалами. Более того, как видно из рис. 12б, намечается обратная корреляция между назначаемой медиками защитной лекарственной нормой данного протектора и константой скорости его реакции с ионом гидроксония.

Вопрос о взаимодействии между радиопротекторами и катион-радикалами, похоже, может быть решен средствами позитронной спектроскопии [22]. Рисунок 13 демонстрирует экспериментальные результаты Страсбургской позитронной группы [50]. Ж.-Ш. Аббе, Ж. Дюплатр и др. облучали быстрыми позитронами растворенные в метаноле амины — вещества с большим сродством к протону и одновременно весьма эффективные акцепторы катион-радикалов [51, 52]. По крайней мере один из них, анилин, является радиопротектором [53]. Из многочисленных экспериментов по поведению позитронов известно [7], что позитрон (e^+) во многих конденсированных средах, включая метанол, реагируя с одним из электронов на конечном участке своего трека, с довольно большой вероятностью образует атом позитрония (Ps):



¹⁹ Эксперименты были проведены И.Г. Аксеновым, О.П. Степановой, Ф.Г. Ничипоровым, В.В. Чернышевым, Е.П. Калязиным и В.М. Бяковым на установке импульсного радиолитиза ИТЭФ с пучком протонов с энергией около 20 МэВ в качестве источника ионизирующего излучения. К сожалению, результаты экспериментов не были опубликованы в литературе и только упомянуты в [7].

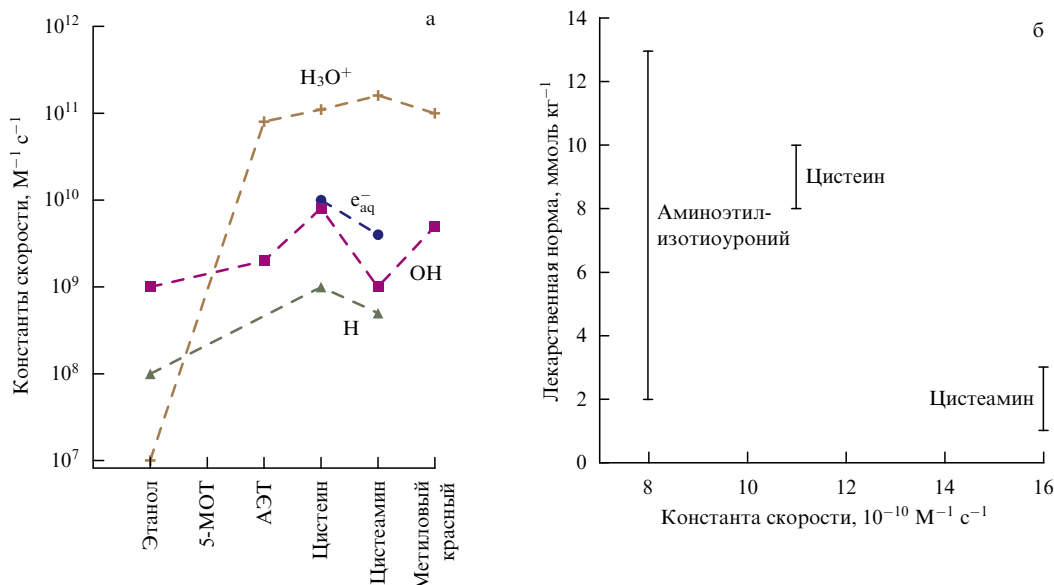


Рис. 12. (а) Константы скорости реакций радиопротекторов с промежуточными продуктами радиолитиза воды [7]; (б) корреляция между предписанными радиобиологами защитными лекарственными нормами (ммоль кг⁻¹) радиопротекторов [54] и константами скорости их реакций с H₃O⁺-ионами.

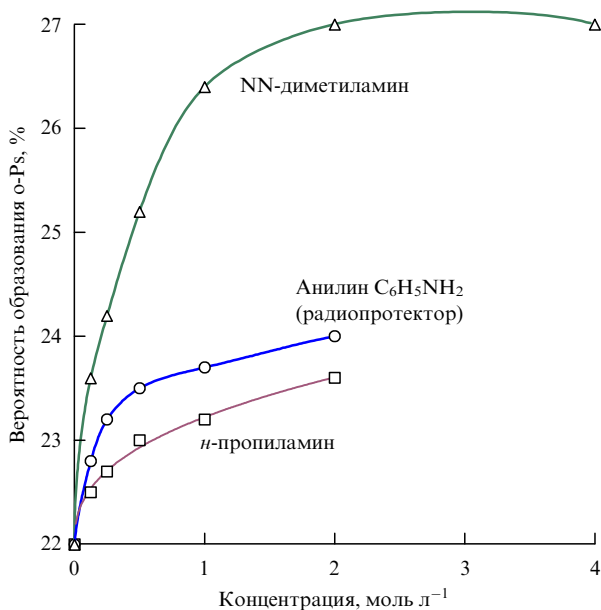
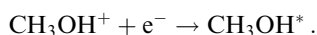
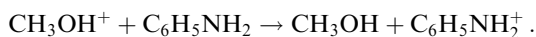


Рис. 13. Проявление эффекта усиления в образовании позитрония в метаноле при добавлении аминов [50].

Эта реакция частично подавляется конкурирующей с ней реакцией между трековыми электронами и катион-радикалами



Добавление анилина в метанол увеличивает выход Ps. Анилин преобразует катион-радикалы в слабореакционные продукты и тем самым устраняет конкурентов позитрона за обладание внутритрековым электроном:



Результаты этого эксперимента позволяют обсуждать возможность взаимодействия радиопротекторов

с первичными катион-радикалами в живом организме²⁰.

Хорошо известно, что молекулы подавляющего большинства радиопротекторов содержат аминные группы [54]. Этот примечательный факт до сих пор не привлекал к себе особого внимания²¹. В рамках изложенных выше представлений он получает естественное объяснение, поскольку амины характеризуются весьма высоким сродством к протону и в то же время обладают более низким по сравнению с водой ионизационным потенциалом. Увеличение вероятности образования Ps в присутствии аминов (вследствие их взаимодействия с катион-радикалами) дает не только подтверждение гипотезы о решающей роли понижения pH в треках ионизирующих частиц в механизме их биологического действия. Оно может послужить путеводной нитью в проблеме поиска их новых эффективных разновидностей.

10. Возможная роль ионов H₃O⁺ в индуцировании мутагенного и канцерогенного действий ионизирующих излучений

Признание решающего вклада электрофильных гидроксониевых ионов в первичное радиобиологическое действие подводит к пониманию одного из самых характерных свойств ионизирующих излучений — их способности производить мутагенное и канцерогенное действия. Отправной точкой может служить тот факт, что мутагенам и канцерогенам при всем их разнообразии присуща одна общая особенность: все они являются сильными электрофилами, т.е. эффективными акцепторами несвязывающих электронных пар и свободных электронов [55–57]. Предполагают, что первичный акт канцерогенеза состоит во взаимодействии проникшей во

²⁰ Во внутриклеточной среде катион-радикалы H₂O⁺ могут быть гораздо более долгоживущими, чем в обычной воде [22].

²¹ Обычно подчеркивается только наличие SH-групп в молекулах радиопротекторов.

внутриклеточное ядро молекулы канцерогена с ДНК. Если так, то хотя бы один из продуктов радиолитического распада, порождаемых радиацией, должен быть сильным электрофилом. Среди продуктов радиолитического распада воды ион гидроксония в наибольшей степени обладает необходимыми качествами. Признание его доминирующей роли в биологическом действии может помочь пониманию механизма индуцирования ионизирующей радиацией мутагенного и канцерогенного эффектов.

В этой связи обращает на себя внимание тот факт, что протонные насосы, действующие в наружной мембране клетки, клеточного ядра и митохондрий, ориентированы так, что изгоняют из них ионы гидроксония.

11. Радиобиологический парадокс

Вернемся теперь к упомянутому в начале обзора фундаментальному вопросу, давно поставленному радиационными биологами и химиками, но до сих пор не получившему ответа [3]. Почему в небиологических системах при поглощении ими дозы излучения, летальной для человека (~ 5 Гр), химические превращения настолько ничтожны, что их часто невозможно обнаружить [6, с. 240]?

Хотя последним вопросом задаются почти все авторы книг по радиобиологии, никто из них не делает напрашивающегося из этого факта очевидного вывода. А вывод состоит в том, что в живом организме ионизирующее излучение производит какой-то несравнимо более мощный эффект, отличный от традиционно обсуждаемых химических реакций с участием свободных радикалов.

Посмотрим, как представление о доминирующей роли повышения внутриклеточной кислотности разрешает этот основной парадокс в радиобиологии — несоответствие величины биологического эффекта и количества поглощаемой тканями энергии ионизирующей радиации.

До сих пор, обсуждая радиационно-химические реакции, которые протекают в клетках живых организмов, мы абстрагировались от конкретной структуры клетки. Мы моделировали ее содержимое просто разбавленным водным раствором биомолекул. Такой подход оказался, тем не менее, успешным, поскольку позволил дать количественное объяснение зависимости RBE от LET, возрастанию RBE для релятивистских частиц, корреляции между назначаемыми нормами радиопротекторов и их реакционной способностью в отношении к ионам гидроксония и, быть может, немного продвинулся в понимании природы канцерогенного действия ионизирующих излучений.

Теперь нам придется отказаться от представления о содержимом клетки как об однородной пасте, напоминающей масло, и считать ее, скорее, чем-то похожим на мармелад, нашпигованный небольшими плотными комочками, которые зачастую сильно отличаются по строению и составу от окружающего "желе" (рис. 14).

Клетки поразительно разнообразны по своим размерам, форме и внутреннему строению. Однако все они имеют ряд общих особенностей: каждая клетка окружена мембраной и содержит различного рода органеллы. Самая крупная из них — это находящееся в центре клетки шаровидное ядро, затем (в порядке убывания по размеру) митохондрии и лизосомы. Их также окружают мембраны. Последние напоминают сэндвич с липидным

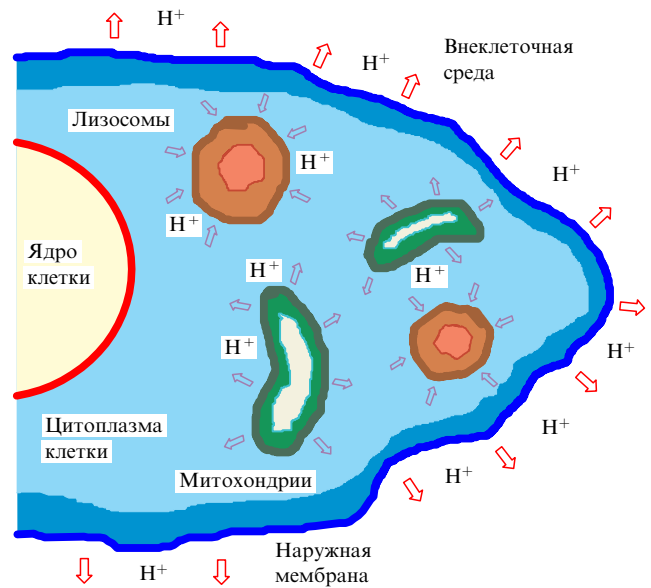


Рис. 14. Модель клетки. Ядро — хранилище генетической информации — содержит белки, почти всю ДНК, немного РНК и ферментов. Митохондрии вырабатывают энергию и 75 % АТФ, содержат ферменты, субстрат для окисления липидов, органических кислот до CO_2 и воды. Лизосомы содержат ферменты, разрушающие почти все внутриклеточные вещества больной или механически поврежденной клетки.

слоем в середине и белковыми обкладками снаружи. Мембраны действуют так, как будто они пронизаны ультрамикроскопическими порами, через которые проходят туда и обратно определенные вещества.

Лизосомы, открытые только в 1950-х годах Кристианом де Дювом [58], содержатся в клетках многих (но не всех) органов животных. Это открытие послужило удачным решением головоломки, которая длительное время привлекала внимание биохимиков. Дело в том, что в клеточном гомогенате обнаруживается множество ферментов, в том числе и тех, которые способны разрушать почти все вещества, входящие в состав клетки. Известно, что клетка не выдерживает воздействия ни одного из этих ферментов в чистом виде. Отсюда и загадка: каким же образом неповрежденная клетка предотвращает их разрушительную деятельность? Оказалось, что ферменты в клетке заключены в лизосомах — частицах, окруженных мембранами. Они-то и удерживают ферменты внутри лизосом, предотвращая их воздействие на другие клеточные компоненты. Однако если клетка умирает или механически разрушена, мембраны лизосом разрываются, освобождая ферменты, что приводит к быстрому и полному растворению клетки. Таким образом, содержащиеся в лизосомах ферменты безопасны для здоровой клетки, но быстро разрушают больные и поврежденные.

Естественно предположить, что локальные повышения кислотности в треках ионизирующих частиц разрушают мембраны лизосом. Для разрушения лизосомных мембран требуется ничтожная энергия. Эффект от непосредственного повреждения мембраны, вызванный денатурирующим действием ионов гидроксония, многократно усиливается, поскольку клетка обретает мощные собственные средства саморазрушения в виде энзимов, расщепляющих жизненно важные макромолекулы:

белки, липиды и нуклеиновые кислоты. В нормальных условиях такому разрушению препятствует мембрана лизосомы, накрепко запирающая гидролитические ферменты и не позволяющая им вступать в контакт с различными компонентами клетки. Но когда в результате повреждения мембраны ферменты получают возможность выйти за пределы, положенные для их деятельности, они чрезвычайно быстро начинают оказывать губительное действие, и через несколько минут обнаруживается поражение. Образно выражаясь, можно сказать, что ионы гидроксония лишь открывают шлюзы, а вырвавшиеся на свободу ферменты завершают дело²².

Предположение о том, что пусковым механизмом, ведущим к ферментативному распаду клетки, является повреждение мембран лизосом, впервые было высказано в монографии З. Бака и П. Александера [53]. Они не связывали его с повышением внутриклеточной кислотности. Повреждение структуры биомембраны представлялось авторам гипотезой следствием цепных процессов окисления с участием кислорода.

12. рН, гипертермия и "шоколадная терапия"

Почти полвека назад (в 1963 г.) известный немецкий физик Манфред фон Арденне²³ предложил оригинальный метод борьбы со злокачественной опухолью — перегрев ее до 42 °С в сочетании с введением в кровь глюкозы [59–62]. На первых порах попытки фон Арденне были восприняты весьма скептически, однако затем интерес к такому подходу стал возрастать. Оказалось, что перегрев и избыток глюкозы действительно губительно влияют на клетки опухоли. Важная роль здесь принадлежит опять-таки ионам гидроксония.

Эксперименты показали, что при повышении температуры до 40–42 °С внутриклеточный рН снижается с 7,0 до 6,5 и даже ниже. А пребывание клеток в условиях повышенной кислотности заканчивается их гибелью: освобожденные ферменты лизосом разрушают клетку.

Злокачественные клетки более чувствительны к повышению температуры, чем нормальные, потому что в них кислотность, как правило, и без того уже повышена. В опухоли, особенно в ее центре, из-за плохого снабжения кровью появляются клетки, которым не хватает кислорода. Такие клетки вырабатывают для себя энергию путем расщепления глюкозы — гликолиза, процесса, в ходе которого в клетке появляется закисляющая ее молочная кислота. Возникающий избыток оксониевых ионов в таких клетках делает их более термочувствительными.

Примечательно, что раковая клетка, в отличие от нормальной, способна добывать энергию путем гликолиза даже тогда, когда в клетке достаточно кислорода. Этот факт лег в основу другого варианта лечения злокачественных опухолей — так называемой "шоколадной терапии". Больному вводят в кровь большие количества глюкозы, которая активно поглощается раковыми клетками. При избытке глюкозы в них происходит уменьшение рН, т.е. клетки закисляются.

Итак, и нагревание, и "шоколадная терапия" вызывают самоподкисление опухолевых клеток и, как следствие этого, их гибель. Были предприняты попытки сочетать эти методы с облучением. Эффект излечения от применения такой комбинации оказался гораздо выше [63, 64].

Здесь снова проявляется роль рН в радиобиологических эффектах. Для ликвидации радиационных повреждений в клетке существуют специальные ферменты репарации. Их активность при повышенной кислотности становится весьма малой. В таких условиях повреждения не восстанавливаются. Так вот, при введении в организм мышей избыточного количества глюкозы непосредственно после облучения, т.е. именно в тот момент, когда требуется подавить работу ферментов репарации, процент излечения оказался гораздо выше, чем в тех случаях, когда применялось только одно облучение в тех же дозах.

В серии совместных работ ОИЯИ (г. Дубна) и Всесоюзного онкологического научного центра [65–67] было установлено сильное летальное действие на опухолевые клетки от глюкозы, вводимой в условиях гипоксии. Была установлена также аддитивность эффектов глюкозной нагрузки и облучения при их комбинированном воздействии на опухолевые клетки. Было показано, что летальное действие глюкозной нагрузки на клетки обусловлено уменьшением рН — их самозакислением в результате интенсивного гликолиза. Ни способ создания тех или иных значений рН²⁴, ни условия оксигенации никакого самостоятельного значения не имели. Условия оксигенации играют решающую роль лишь при уменьшении рН клеток путем глюкозной нагрузки. При гипоксии гликолиз значительно ярче выражен, чем при хорошей оксигенации.

Примечательно, что повышение кислотности в опухолевых клетках, как и в хрусталике глаза, начинает сказываться лишь при уменьшении рН ниже 5,3. Таким образом, эффект "самозакисления" имеет ярко выраженный порог. Поэтому глюкозная нагрузка практически не влияет на клетки при хорошей аэрации: в этих условиях гликолиз осуществляется недостаточно эффективно и рН снижается только до 5,6, не достигая порогового значения [67]. Можно думать, что обнаруженный в [16] пороговый характер действия кислотности универсален для разных клеток, хотя клетки могут различаться по чувствительности к рН.

13. Участие радиолитических ионов гидроксония в постстректовых реакциях

В предыдущих разделах обсуждались производимые ионами гидроксония эффекты (типа денатурации), обусловленные изначально высокой концентрацией ионов в треках, превосходящей пороговое значение, необходимое для протекания процесса. Такие процессы идут на ранней, внутриклеточной стадии облучения. Оценим еще раз длительность "надпороговой" стадии и максимальную долю объема облучаемого организма, оккупируемую ионами H_3O^+ , к моменту достижения ими пороговой концентрации.

²² В частности, воспалительные процессы сопровождаются ацидозом и лизированием клеток, а значит, выходом лизосомных ферментов в цитоплазму.

²³ В 1945–1955 гг. М. фон Арденне работал в СССР; он — лауреат Ленинской премии.

²⁴ Помимо введения глюкозы уменьшение рН опухолевых клеток достигалось также с помощью буферных растворов.

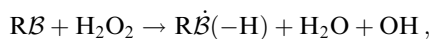
Поглощенная организмом энергия γ -излучения в дозе 5 Гр порождает в каждом $\text{дм}^3 \sim 2 \times 10^{18}$ ион-электронных пар. В ходе внутритрековой рекомбинации это число сокращается наполовину. Когда эти ионы равномерно рассредотачиваются по отведенному им объему (1 дм^3), их концентрация составляет 10^{-6} М , т.е. оказывается на порядок ниже пороговой, $\sim 10^{-5} \text{ М}$ [16]. Это значит, что максимальная доля объема, которую могут занять H_3O^+ -ионы, сохраняя еще способность производить биологические эффекты, составляет примерно 0,1 от объема организма. Принимая начальное число ион-электронных пар в "типичной" шпоре равным 6 и равным 3 после завершения внутритрековой рекомбинации, найдем, что объем, приходящийся на одну шпору, будет $6 \times 10^9 \text{ \AA}^3$. Биологическая активность сохраняется, пока ионы заполняют не более 1/10 его части ($6 \times 10^8 \text{ \AA}^3$). Радиус последнего объема — $R_{\text{bio}} \approx 500 \text{ \AA}$. Отсюда для длительности фазы биологической активности ионов H_3O^+ получаем $t_{\text{bio}} \approx R_{\text{bio}}^2/D \approx 10^{-7} \text{ с}$.

Из сказанного, однако, не следует, что функция H_3O^+ -ионов в радиобиологических превращениях завершается на этапе внутритрековых реакций. Попытаемся понять, какова роль гидроксониевых ионов после того как их локальная концентрация опустилась ниже пороговой. Составляя $\sim 10^{-5} \text{ М}$, она все еще на два порядка выше нормальной концентрации H_3O^+ -ионов в большинстве тканей.

Поскольку внутриклеточная среда живых организмов содержит растворенный кислород, образовавшиеся при облучении сольватированные электроны в значительной мере трансформируются в супероксиды — анион-радикалы O_2^- . Последние чаще всего выступают в роли мягкого восстановителя, т.е. отдают электроны, регенерируя свободный кислород. Наличие в растворе ионов гидроксония приводит к изменению химической формы анионов супероксида. Присоединяя протон, O_2^- превращается в радикал-кислоту HO_2 . Этот радикал — настоящая кислота, так как протон присоединяется к супероксиду обратно. В отличие от O_2^- его протонированная форма — окислитель, дегидрирующий агент. Радикал HO_2 энергетически способен вызвать окисление органических веществ по любым связям, в том числе и тем, которые обычно устойчивы в ходе окислительно-восстановительных реакций [3]. Реакция



для него самая обычная. В результате из одного радикала HO_2 получаем три биорадикала:



Таким образом, в аэрированном растворе радиолитические ионы гидроксония умножают количество биорадикалов и, меняя направление реакций, придают радиобиологическому процессу окислительный характер.

14. Роль ионов гидроксония в развитии старческой катаракты

Итак, после того как были представлены определенные аргументы в пользу доминирующей роли внутритрековой кислотности в радиобиологическом действии, в частности, в развитии лучевой катаракты, интересно обратиться к проблеме этиологии старческой катаракты, посмотреть, имеет ли место повышение кислот-

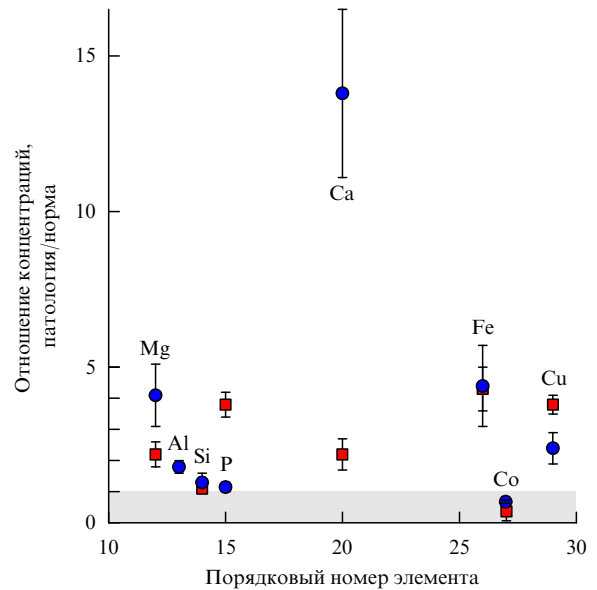


Рис. 15. Изменение содержания химических элементов в хрусталике глаза (●) при катаракте и в сосудистом тракте (■) при воспалении (травматический иридоциклит).

ности в катарактальном хрусталике, а если да, то какую роль оно может играть в процессе его помутнения.

В какой-то мере прояснить этиологию старческой катаракты помогают исследования, проведенные Л.М. Строгановым в Горьковском мединституте [68–70]. Строганов установил, что развитие старческой катаракты сопряжено с изменением элементного состава хрусталика глаза, прежде всего со значительным повышением содержания Ca, а также Fe и Mg [68] (рис. 15).

Обращает на себя внимание, что характер изменений в содержании элементов при катаракте сходен с изменениями, происходящими при травматическом иридоциклите (см. рис. 15), и противоположен тем, которые происходят с возрастом в глазах здоровых людей [68–70]. Последнее говорит о том, что старческая катаракта — заболевание, а не закономерный результат эволюционирующих с возрастом биохимических превращений.

Сходство в изменении содержания элементов при катаракте и травматическом иридоциклите естественно рассматривать как проявление общности биохимических процессов при этих двух заболеваниях. Из основных положений о патогенезе воспаления следует, что в основе изменений, происходящих в сосудистом тракте глаз при травматическом иридоциклите, лежит быстро развивающийся ацидоз. В воспаленной ткани накапливаются продукты обмена, дающие реакцию и снижающие pH поврежденного участка до 4,3–3,6 [71, 72]. Но тогда непосредственной причиной старческого помутнения хрусталика также должно служить снижение в нем pH.

В этой связи примечательно четырнадцатикратное увеличение содержания Ca. Оно снижает проницаемость капсулы хрусталика [73] и тем самым препятствует поступлению в него кислорода. Как упоминалось, кислородная недостаточность в клетках приводит к накоплению в них недоокисленных продуктов обмена, в том числе пировиноградной и молочной кислот, а потому — к уменьшению pH [15]. Смещение pH в "кислую" сторону

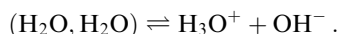
в хрусталике при старческой катаракте в самом деле имеет место [71]. Таким образом, напрашивается представление о том, что непосредственная причина старческой катаракты та же, что и лучевой. Это — ацидоз, повышение концентрации ионов водорода. При лучевой катаракте повышение происходит в треках ионизирующих частиц, в случае старческой катаракты, вероятно, в окрестности митохондрий, в которых идут процессы окисления. Становится понятным и сходство в изменении содержания химических элементов в тканях глаза при катаракте и травматическом иридоциклите.

Казалось бы, тогда один и тот же лекарственный препарат должен сходным образом воздействовать на течение обоих этих заболеваний. Вероятно, дело обстоит именно так. Работы, проведенные в Московском институте глазных болезней им. Г. Гельмгольца (проф. Е.С. Вайнштейн [74]), показали, что введение в хрусталик цистеина (упоминавшегося выше радиопротектора, препятствующего развитию лучевой катаракты [75]) оказывает лечебный эффект и при старческой катаракте. Хороших результатов в лечении старческой катаракты добился врач из г. Сочи А.Г. Петров [76]. Он вводил в среду хрусталика тиосульфат натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Согласно данным, приведенным в работе [77], $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ является акцептором H_3O^+ -ионов. Поэтому оба примера находятся в прекрасном согласии с идеей о решающей роли повышения кислотности в первичном радиобиологическом действии. Изложенные факты дают основание для предположения о наличии у тиосульфата радиопротекторных свойств.

15. Заключение

Первичное биологическое действие ионизирующих излучений принято сводить к химическим реакциям радикальных продуктов радиолитического распада воды (OH , H , e_{aq}^- , O_2^- , H_2O_2) и порождаемых ими или возникающих непосредственно биорадикалов. Это представление позволило понять такие фундаментальные явления, связанные с биологическим действием излучений, как эффекты защиты и усиления поражающего действия от вводимых в организм химических добавок. В то же время оно не в состоянии объяснить другие важные факты.

В настоящем обзоре обсуждается роль еще одного эффекта в биологическом действии ионизирующих излучений, а именно локального повышения кислотности водного раствора вдоль пути заряженной частицы. Внутритрековая кислотность на несколько порядков выше значений, нормальных для воды в живом организме. Высокая чувствительность биологических процессов к изменению кислотности среды хорошо известна. Представленная в обзоре информация свидетельствует в пользу того, что доминирующую роль в первичном биологическом действии ионизирующих излучений следует приписать не перечисленным выше продуктам радиолитического распада воды, по преимуществу радикалам, а частицам совершенно иной природы — ионам гидроксония (H_3O^+), проще говоря, протонированным молекулам воды. Возникая при радиолитическом расходе воды в ходе тех же реакций, что и радикалы OH , ионы гидроксония являются в то же время давно известными продуктами спонтанного распада молекул воды, постоянно происходящего в жидкой фазе согласно реакции



Модифицированный таким образом механизм первичного радиобиологического действия:

— объясняет экстремальный характер связи между LET ионизирующих излучений и их относительной биологической эффективностью, правильно предсказывая положение максимума RBE ($\approx 10 \text{ эВ } \text{\AA}^{-1}$) и его величину (~ 10);

— прогнозирует возрастание RBE при релятивистских энергиях ионизирующих частиц;

— приводит к новому взгляду на механизм защитного действия по крайней мере некоторых радиопротекторов (вещества, обладающие высокой реакционной способностью по отношению к иону гидроксония или к катион-радикалу H_2O^+ , должны обладать протекторными свойствами);

— предсказывает наличие корреляции между назначаемой лекарственной нормой протектора и его реакционной способностью по отношению к иону гидроксония;

— дает естественное решение так называемого "радиобиологического парадокса", т.е. появления биологического эффекта при ничтожных количествах энергии, поглощенных организмом,

— дает аргументы в пользу ацидоза как общей непосредственной причины лучевой и старческой катаракты и травматического иридоциклита.

Список литературы

1. Даренская Н Г и др. *Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения* (М.: Атомиздат, 1968)
2. Дертингер Г, Юнг Х *Молекулярная радиобиология* (М.: Атомиздат, 1973)
3. Кудряшов Ю Б *Радиационная биофизика (ионизирующие излучения)* (М.: Физматлит, 2004)
4. Ainsworth E J *Adv. Space Res.* 6 (11) 153 (1986)
5. Уильямс Д *Металлы жизни* (М.: Мир, 1975) с. 37
6. Пикаев А К *Современная радиационная химия. Радиолитиз газов и жидкостей* (М.: Наука, 1986)
7. Бяков В М, Ничипоров Ф Г *Внутритрековые химические процессы* (М.: Энергоатомиздат, 1985)
8. Kabakchi S A, Kudryashov L I, Bugaenko L T *Int. J. Radiat. Phys. Chem.* 2 187 (1970)
9. Харт Э, Анбар М *Гидратированный электрон* (М.: Атомиздат, 1973)
10. Nickson J J (Ed.) *Symp. on Radiobiology, 1950. The Basic Aspects of Radiation Effects on Living Systems* (New York: Wiley, 1952)
11. Афанасьев А М, Калязин Е П *Косвенная ионизация веществ* (М.: Знание, 1989)
12. Амирагова М И и др. *Первичные радиобиологические процессы* 2-е изд. (Под ред. Н В Тимофеева-Ресовского) (М.: Атомиздат, 1973)
13. Федоренко Б С *ЭЧАЯ* 22 1199 (1991)
14. Роуз С *Химия жизни* (М.: Мир, 1969)
15. Пиментел Г, Спратли Р *Как квантовая механика объясняет химическую связь* (М.: Мир, 1973)
16. Узбеков Г А *Вопросы мед. хим.* 7 190 (1961)
17. Бяков В М, Калязин Е П, Афанасьев А М "Роль локальных понижений pH и косвенной ионизации биомолекул в механизме биологического действия ионизирующих излучений", в сб. *IV Межд. биофизический конгресс, 7–14 августа 1972 г. Тезисы докладов.* Т. 4 (М., 1972) с. 444
18. Бяков В М "Понижение pH в треках ионизирующих частиц и его возможная роль в первичных радиобиологических процессах", Препринт ИТЭФ-182 (М.: ИТЭФ, 1983)
19. Бяков В М и др. *Хим. выс. энергий* 29 230 (1995)
20. Бяков В М, Степанов С В *Радиационная биология. Радиэкология* 37 469 (1997)
21. Vyakov V M, in *9èmes Journées d'Etudes de Chimie sous Rayonnement (JECR-98), 21–26 juin 1998, Bonascre, France*
22. Vyakov V M, Stepanov S V, in *Modern Problems of Nuclear Physics and Chemistry of Condensed Matter: Proc. of the 7th Intern. Moscow School of Physics, Otradnoe, Moscow Region, Russia, February 16–26, 2004* (Moscow: Academprint, 2004) p. 30

23. Эйдус Л Х *Мембранный механизм биологического действия малых доз. Новый взгляд на проблему* (М.: Институт теоретической и экспериментальной биофизики, 2001)
24. Сухоруков Б И, Рыбалко Л М, Шабарчина Л И *Радиобиология* **28** (1) 23 (1988)
25. Barron G, in *Symp. on Radiobiology, 1950. The Basic Aspects of Radiation Effects on Living Systems* (Ed. J J Nickson) (New York: Wiley, 1952) p. 249
26. Невзгодина Л В, Григорьев Ю Г, Маренный А М *Действие тяжелых ионов на биологические объекты* (М.: Энергоатомиздат, 1990)
27. Бяков В М, Ничипоров Ф Г *Радиолит воды в ядерных реакторах* (М.: Энергоатомиздат, 1990)
28. Одинцов В П *Курс глазных болезней 5-е изд.* (М.: Медгиз, 1946)
29. Raitsimring A M, Tsvetkov Yu D, Moralev V M *Int. J. Radiat. Chem.* **5** (3) 249 (1973)
30. Митерев А М *УФН* **172** 1131 (2002)
31. Mozumder A, Magee J L *Radiat. Res.* **28** (2) 203 (1966)
32. Stepanov S V, Byakov V M *J. Chem. Phys.* **116** 6178 (2002)
33. Kuppermann A, in *Actions Chimiques et Biologiques des Radiations Vol. 5* (Ed. M Haïssinsky) (Paris: Masson, 1961) p. 85
34. Jaffe G *Ann. Phys. (Leipzig)* **42** 303 (1913)
35. Wilhelm H E *J. Chem. Phys.* **47** 4356 (1967)
36. Филиновский В Ю, Чизмаджев Ю А, в сб. *Труды I Всесоюз. совещания по радиационной химии (25–30 марта 1957 г.)* (М.: Изд-во АН СССР, 1958) с. 19
37. "Average energy required to produce an ion pair", ICRU Report 31 (Washington, DC: Intern. Commission on Radiation Units and Measurements, 1979)
38. Schmidt K H, Ander S M *J. Phys. Chem.* **73** 2846 (1969)
39. Пикаев А К, Кабакчи С А *Реакционная способность первичных продуктов радиолиты воды. Справочник* (М.: Энергоиздат, 1982)
40. Кабакчи С А, Пикаев А К *ДАН СССР* **275** 106 (1984)
41. Бережковский А М и др. *ДАН СССР* **307** 625 (1989)
42. Santar I, Bednár J *Int. J. Radiat. Phys. Chem.* **1** (2) 133 (1969)
43. Красавин Е А и др. *ЭЧАЯ* **35** 1483 (2004)
44. Byakov V M, Kalyazin E P *Radiochem. Radioanal. Lett.* **56** (2) 67 (1982)
45. Siegbahn H, Asplund L, Kelfve P *Chem. Phys. Lett.* **35** 330 (1975)
46. Durup J, Platzman R L *Discuss. Faraday Soc.* **31** 156 (1961)
47. Durup J, Platzman R L *Int. J. Radiat. Phys. Chem.* **7** 121 (1975)
48. Ломанов М Ф, в сб. *Вопросы микродозиметрии. Труды первого Всесоюз. совещания по микродозиметрии* Вып. 1 (Под ред. В И Иванова, А Н Кронгауза) (М.: Атомиздат, 1973) с. 107
49. Беге Г А, Ашкин Ю "Прохождение излучения через вещество", в сб. *Экспериментальная ядерная физика Т. 1* (Под ред. Э Серге) (М.: ИЛ, 1955) с. 141
50. Abbe J Ch et al. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **43** 2603 (1981)
51. Warman J M et al. *Chem. Phys. Lett.* **43** 321 (1976)
52. Levay B, Lund S J G, Mogensen O E *Chem. Phys.* **48** 97 (1980)
53. Бак З, Александер П *Основы радиобиологии* (М.: ИЛ, 1963)
54. Кузин А М *Проблемы радиобиологии* (Новое в жизни, науке, технике. Сер. Биология, Вып. 1–2) (М.: Знание, 1970)
55. Miller E C *Cancer Res.* **38** 1479 (1978)
56. Politzer P, Martin F J (Jr) (Eds) *Chemical Carcinogens. Activation Mechanisms, Structural and Electronic Factors, and Reactivity* (Amsterdam: Elsevier, 1988)
57. Bakale G "A Carcinogen-screening test on electrons", in *Linking the Gaseous and Condensed Phases of Matter: the Behavior of Slow Electrons* (NATO ASI Ser., Ser. B, Vol. 326, Eds L G Christophorou, E Ilfenberger, W F Schmidt) (New York: Plenum Press, 1994)
58. де Дюв К *Путешествие в мир живой клетки* (М.: Мир, 1987)
59. von Ardenne M, Reitnauer P G "Übersauerungs Grenze und pH der Tumorzelle in ihrer Beziehung zur Krebs-Mehrschritt-Therapie" *Acta Biol. Med. Germ.* **25** 483 (1970)
60. *Химия и жизнь* (2) (1969)
61. *Химия и жизнь* (6) (1970)
62. *Химия и жизнь* (10) (1983)
63. Александров Н Н и др. *Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей* (М.: Медицина, 1980)
64. Ярмоненко С П *Угрожение стронтовой* (Сер. Радиобиология — людям, Вып. 2) (М.: Знание, 1981)
65. Шамакова Н Л и др. "Летальное действие глюкозной нагрузки на опухолевые клетки", Препринт Р19-85-826 (Дубна: ОИЯИ, 1985)
66. Шамакова Н Л и др. "Совместное воздействие на опухолевые клетки ионизирующих излучений и глюкозной нагрузки: сенсбилизация, синергизм или аддитивность?", Препринт Р19-85-825 (Дубна: ОИЯИ, 1985)
67. Шамакова Н Л и др. "Роль рН в летальном действии глюкозной нагрузки на опухолевые клетки", Препринт Р19-85-827 (Дубна: ОИЯИ, 1985)
68. Строганов Л М "Содержание химических элементов в тканях здоровых глаз, их динамика с возрастом и при некоторых глазных заболеваниях", Автореф. дисс. ... канд. мед. наук (Горький: Мединститут, 1970)
69. Строганов Л М, в сб. *Применение спектрального анализа в биологии и медицине* (Горький: Мединститут, 1967) с. 70
70. Строганов Л М, в сб. *Применение спектрального анализа в биологии и медицине* (Горький: Мединститут, 1967) с. 77
71. Шлопак Т В *Микроэлементы в офтальмологии* (М.: Медицина, 1969)
72. Fisher F *Ophthalmologica* **114** 1 (1947)
73. Gifford S R, Lebensohn J E, Puntenny I S *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* **8** 414 (1932)
74. Вайнштейн Е С *Химия и жизнь* (11) 76 (1976)
75. Swanson A A, Rose H W, Taube J I *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* **59** 465 (1958)
76. Петров А Г "Гипосульфит против катаракты" *Химия и жизнь* (11) 75 (1976)
77. Ананьин А В и др. *ДАН СССР* **222** 845 (1975)

On the mechanism for the primary biological effects of ionizing radiation

V.M. Byakov, S.V. Stepanov

Russian Federation State Scientific Center "A.I. Alikhanov Institute for Theoretical and Experimental Physics",

ul. B. Cheremushkinskaya 25, 119218 Moscow, Russian Federation

Tel. (7-495) 129-9751

E-mail: vsevolod.byakov@itep.ru, sergey.stepanov@itep.ru

The primary biological response of living organisms to the passage of fast charged particles is traditionally believed to be dominated by the chemical reactions of the radical products from the radiolysis of cellular water (OH, H, e_{aq}^- , O_2^- , H_2O_2) and by those of the bioradicals which they produce (and which can also result from biomolecules being electronically activated in a direct manner). This understanding has provided insight into how ionizing radiations affect biological systems and, most important, what radioprotection and radiosensibilizing effects chemical compounds cause when introduced into an organism. However, a number of key radiobiological facts remain unexplained by current theory, stimulating a search for what other biologically active factors may be triggered by radiation. This review examines the fact which is usually ignored in discussing the biological impact of ionizing radiation, namely the local increase of acidity in the water solution along the track of the charged particle. The acidity in the track is very different from its value for cellular water in a living organism. Biological processes are well known to be highly sensitive to changes in environmental acidity. It seems that what dominates the biological impact of ionizing radiations is not the water radiolysis products (mostly radicals) listed above, but rather particles of a different nature, namely hydroxonium ions H_3O^+ , the term hydroxonium referring to protonated water molecules. This change in understanding leads to good agreement with experimental data. In particular, the extremal dependence of the relative biological efficiency (RBE) of radiations on their ionizing energy losses is accounted for in quantitative terms, as is the increase of RBE in the relativistic energy range.

PACS numbers: 82.39. – k, 87.50. – a, 87.50.Gi, 87.54.Br

Bibliography — 77 references

Received 28 April 2005, revised 13 December 2005

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **176** (5) 487–506 (2006)

Physics–Uspekhi **49** (5) (2006)