А.Н. Котеров[1], А.А. Вайнсон[1,2]

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИЗЛУЧЕНИЯ С НИЗКОЙ ЛПЭ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ДИАПАЗОНОВ ДОЗ

A.N. Koterov[1], A.A. Wainson[1,2]

Health Effects of Low Let Radiation for Various Dose Ranges

РЕФЕРАТ

Представлены данные по медико-биологическим эффектам облучения с низкой ЛПЭ в диапазонах доз по общепринятой (НКДАР, BEIR, МКРЗ и др.) ординальной шкале: очень малые (до 0,01 Гр), малые (0,01–0,1 Гр), средние (0,1–1 Гр), большие (1–10 Гр) и очень большие (свыше 10 Гр) дозы. Рассмотрены радиобиологические, цитогенетические, стохастические (солидные раки, лейкозы, наследственные генетические изменения и патологии) и детерминированные эффекты. Приводятся последние данные по различным последствиям облучения в низкодозовых диапазонах.

Ключевые слова: *излучения с низкой ЛПЭ, малые дозы, средние дозы, большие дозы, радиобиологические эффекты, цитогенетические эффекты, стохастические эффекты, детерминированные эффекты*

ABSTRACT

The data on health effects of low LET radiations in dose ranges on standard (UNSCEAR, BEIR, ICRP etc.) ordinal scale (very low doses (up to 0.01 Gy), low doses (0.01–0.1 Gy), moderate doses (0.1–1 Gy), high doses (1–10 Gy) and very high doses (above 10 Gy)) are presented. The radiobiological, cytogenetic, stochastic (solid cancers, leukemia, hereditary changes and tissue pathologies) and deterministic effects were considered. The latest data on various consequences of irradiation in low dose ranges are listed.

Key words: *dose ranges of radiation with low LET, low doses, moderate doses, high doses, radiation biology effects, cytogenetic effects, stochastic effects, deterministic effects*

Памяти профессора
Самуила Петровича Ярмоненко
(1920–2011)

1. Введение

Для областей радиационной безопасности, медицинского применения ионизирующего излучения и экспертной активности, связанной с профессиональным воздействием лучевого фактора, необходимо иметь корректное представление о том, какие биологические, медицинские и эпидемиологические эффекты можно ожидать после воздействия излучения в том или ином диапазоне доз. Лучевое нормирование и медицинское предсказание радиационных последствий должны базироваться на наиболее полных научных данных из областей экспериментальной (радиобиология), описательно-статистической (эпидемиология) и клинической (радиационная медицина) дисциплин [1–24].

Между тем, такой собранной воедино и относительно краткой сводки соответствующих данных в настоящее время пока, судя по всему, не существует, если не считать, разумеется, документов международных организаций объемом нередко во многие сотни страниц [1–18], а также фундаментальных пособий по радиобиологии [22–24] и радиационной медицине [19–21, 24]. Последние увидели свет в большинстве своем многие годы назад. К тому же изложение медико-биологических эффектов во всех пособиях и документах международных организаций не выдержано в строгом соответствии с современным представлением об официально установленных диапазонах доз облучения. Мало того, что необходимая оперативная информация размывается на многих сотнях страниц, но еще и не имеет удобного для работы «категорийного» структурирования.

В 2000 г. одним из нас была сделана попытка формирования требуемой сводки данных, с некоторым смещением в сторону экспериментальной области [25]. К настоящему времени она устарела и требует как значительного дополнения, так и корректировки.

Практика показала, что многие исследователи из стран СНГ, проводящие работы в области радиационной эпидемиологии, не говоря уже о фундаментальной радиобиологии, практически не знакомы с корректными данными о том, какой эффект и при каких дозах можно отнести к лучевому с той или иной сте-

[1] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru
[2] ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

[1] A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail:
[2] N.N. Blockhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

пенью вероятности, а какой при таких-то дозах является следствием действия нерадиационных факторов (примеров можно привести множество; достаточно ознакомиться хотя бы с решениями ключевых съездов и симпозиумов России и Украины [26, 27]).

Цель настоящей публикации — попытка восполнить этот пробел. Следует сразу сказать, что основной упор при изложении последних данных сделан в сторону эффектов малых и начального диапазона средних доз. Это обусловлено тем, что в течение последних пяти–восьми лет ситуация в эпидемиологическом и даже отчасти в медицинском плане для указанных доз кардинально поменялась, что отражено и в документах международных организаций [8–12, 15, 18]. Появилась также нетривиальная информация и об эффектах очень больших доз. Данные же по действию излучения в области средних и больших доз, изложенные, например, в фундаментальных пособиях [19–24], особых опровержений или дополнений не претерпели.

Представленный ниже материал не претендует, разумеется, на абсолютность и полноту. Чтобы привести весь перечень дозовых закономерностей для большинства известных медико-биологических эффектов облучения, понадобился бы не один обзор. Тем не менее, можно полагать, что в настоящее время подобной сводки, если брать в целом и вкупе с последними данными для низкодозовых диапазонов, в русскоязычной литературе по радиационным воздействиям нет. Нам не известны также подобные относительно сжатые публикации и в зарубежных источниках.

Как показывает длительный опыт, при рассмотрении радиобиологических и, иной раз, даже радиационно-эпидемиологических эффектов многие отечественные и зарубежные авторы (включая составивших некоторые документы НКДАР, BEIR и МКРЗ) нередко обходят вопросы дозовых зависимостей и конкретные факты, касающиеся минимальных опубликованных доз для того или иного лучевого последствия. Можно видеть объемные детальные обсуждения молекулярных механизмов того или иного лучевого эффекта и совсем не найти в этом материале сведений, для какого же уровня доз этот эффект является актуальным в плане обеспечения радиационной безопасности. Иной же раз — и совсем не найти там сведений о каких-либо дозах вообще. Так было и полтора десятилетия назад, когда один из нас опубликовал обзор [25], попытавшись восполнить указанный пробел; так, к сожалению, осталось и в настоящее время. Наиболее ярким исключением являлись пособия по радиобиологии, подготовленные профессором С.П. Ярмоненко [22, 29, 30, 33], но даже последнее из них увидело свет более 10 лет назад [22].

2. Стохастические и тканевые (детерминированные) эффекты облучения

Эффекты лучевого воздействия в самом общем виде разделяются на стохастические и детерминированные. По новой терминологии МКРЗ-118 (2012) [18], вместо термина «детерминированные эффекты» используется наименование «тканевые реакции» («tissue reactions»). В указанном документе отмечается, что соответствующая терминология развивалась, исходя из изменений в подходах радиационной защиты. Исходное разделение на стохастические и нестохастические эффекты имело место в МКРЗ-26 в 1977 г. [28] (и, действительно, мы не находим подобного разделения в первом издании учебника С.П. Ярмоненко «Радиобиология человека и животных» от 1977 г. [29]; стохастические и нестохастические эффекты появляются там во втором издании от 1984 г. [30]). В 1984 г. МКРЗ провел дальнейшее подразделение на ранние и поздние нестохастические эффекты [31]. Следующим этапом была замена в 1991 г. последнего понятия термином «детерминированные» (deterministic) эффекты [32]. В результате термин «детерминированные эффекты», отсутствующий в 1–3-м изданиях учебника С.П. Ярмоненко (1977–1988) [29, 30, 33], появляется в последнем, 4-м издании, от 2004 г. [22].

Однако уже к 2007 г. МКРЗ приложила усилия по замене представляющегося весьма удачным термина «детерминированные эффекты» на название «тканевые реакции» [17], чего и стала придерживаться в последние годы [18], полагая, что слово «детерминированный» несёт смысл предопределённости и неизменности, в то время как сейчас одной из важных задач радиобиологии является поиск методов снижения тяжести и замедления развития лучевых поражений на тканевом уровне. В целом такой подход разделяет и НКДАР [9], хотя термин «детерминированные» (deterministic) эффекты остается в его документах и 2011–2013 гг. [7, 10–12].

Детерминированные эффекты проявляются в радиационном повреждении или гибели клеток, что в конечном счете выражается в тканевых реакциях. Такие эффекты могут быть прямо выявлены у облученного индивидуума клиническим или экспериментальным путем (радиационная медицина или радиобиология). Лучевые последствия в подобных случаях однозначно связаны с уровнем лучевого воздействия. Их детерминированность в плане нарушений либо патологий при достижении определенного уровня доз проявляется с вероятностью 100 % (к примеру, если облучение в дозе 1 Гр вызовет легкую степень лучевой болезни, вероятно, не у всех индивидуумов, то доза в 2 Гр — уже наверняка у всех [19–24, 29, 30, 33]). Таким образом, для детерминированных эффектов типичен порог дозы, ниже которого эти эффекты не могут быть клинически и биологически обнаружены, а также повышение выраженности клеточных реакций с увеличением дозы свыше пороговой. Детерминированные эффекты при определенном уровне доз могут быть практически на 100 % атрибутивны[1] лучевому воздействию [14, 15, 18–24, 28–33].

Стохастические эффекты исходно возникают в виде мутаций и затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в конечные клинические проявления (раки и наследственные генетические патологии), которые могут быть выявлены только методами эпидемиологии (по превышению частоты проявления у облученной популяции по отношению к спонтанному уровню), но которые не могут быть на 100 % ассоциированы (атрибутированы) с воздействием радиации на отдельного индивидуума. Последний факт обусловлен тем, что не существует такого стохастического эффекта или конкретного типа рака, который специфически связан только с радиационным фактором; абсолютно для всех раков имеются и нерадиационные причины индукции [1, 4, 6, 10, 14–17, 19, 22–24].

Стохастические эффекты облучения характеризуются тем, что их вероятность, хотя и существует, но, как правило, выражена не слишком сильно. Согласно положениям международных организаций (НКДАР, BEIR и МКРЗ), *теоретически* эти эффекты могут быть функцией дозы при любой сколь угодно малой дозе, но — со слабой зависимостью и вероятностью (принцип линейной беспороговой концепции — ЛБК) [1, 4, 6, 10, 14–17].

Авторы НКДАР [1, 6] признают, что представленная дуалистическая классификация биологических и медицинских эффектов радиации имеет исключения. Называются стохастические эффекты, которые могут быть квази-бесспорно связаны с радиационным воздействием (т.е. когда зависимость и причинность/атрибутивность высоки), к примеру, рак щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радиойода в значительных дозах (что обусловлено крайне низким фоновым уровнем таких раков у детей) [1, 6, 7]. Сходным образом радиационные нарушения хрусталика, которые ранее относили к детерминированным эффектам с порогом в диапазоне от 0,5–1 Гр и даже выше [19, 22, 24], НКДАР в последние годы перестал однозначно называть таковыми, т.к. появились указания, что порог эффекта может быть значительно ниже либо он вовсе отсутствует [11][2].

Таким образом, можно видеть, что пороги или диапазоны доз, при которых регистрируются те или иные стохастические и детерминированные эффекты, в процессе развития радиобиологии, радиационной эпидемиологии и радиационной медицины могут пересматриваться, причем иногда существенно, как в приведенным случае с радиационными повреждениями хрусталика. Вместе с тем, аварии на атомных станциях или угроза ядерного терроризма не позволяют сбрасывать со счетов и вероятность высокоуровневых воздействий, т.е. детерминированных эффектов, вплоть до лучевой патологии.

Таблица 1

Диапазоны доз по последним установлениям НКДАР, BEIR и МКРЗ. Дефиниция «очень большие (сверхбольшие) дозы» предложена и обоснована в [36]

Диапазон доз	Величина поглощенной дозы для излучений с низкой ЛПЭ
Очень малые (very low) дозы	менее 10 мГр
Малые (low) дозы	от 10 мГр до 100 мГр
Средние (moderate) дозы	от 100 мГр до 1 Гр
Большие (high) дозы	от 1 Гр до 10 Гр
Очень большие (сверхбольшие) дозы	свыше 10 Гр

Таблица 2

Значения малой мощности дозы для радиации с низкой ЛПЭ (ссылки см. в [36])

Исходный подход	Международная организация	Малая мощность дозы
Абсолютный микродозиметрический: ни одна клетка человека в течение жизни не должна претерпевать более одного радиационного события	НКДАР-1993, 2000	10^{-8} мГр/мин. Практическое значение отсутствует
По полноте репарации (ДНК)	НКДАР-1993, 2000	10^{-3} мГр/мин
По индукции опухолей у животных	НКДАР-1993, 2000, 2010, 2012, МКРЗ-99; Агентство по защите окружающей среды (EPA-1999) и др.	0,1 мГр/мин в течение не более чем 1 ч*

Примечание:
* Еще в указанных документах более раннего периода встречается величина 0,06 мГр/мин с воздействием в течение нескольких дней и недель, но это, вероятно, уже осталось в прошлом

[1] Одним из толкований термина «атрибут» является: «существенный признак, постоянное свойство, неотъемлемая принадлежность предмета».

[2] Подготавливаемый документ НКДАР: UNSCEAR 2011. The ability to attribute health effects to exposure to ionizing radiation. Fifty-eighth session UNSCEAR, Vienna, 23–27 May 2011. Draft R681. United Nations. New York, 2011, 82 pp.

3. Диапазоны доз и мощностей дозы по данным международных организаций и литературным источникам по состоянию на 2015 г.

Регламентация официальных диапазонов доз излучения с низкой ЛПЭ по порядковой (ординальной) шкале, а также история вопроса подробно рассмотрены одним из нас в предыдущих публикациях [34–37]. В табл. 1 и 2 представлены только конечные положения на настоящий момент (соответствующие ссылки можно найти в [36]).

4. Эффекты радиации в очень малых дозах (до 0,01 Гр)

Данному диапазону доз присущи эффекты в основном на молекулярно-клеточном уровне (радиобиология) и, на границе диапазона, один *доказанный* вид стохастических последствий (радиационная эпидемиология). В целом, для очень малых доз на уровне организма характерны не повреждающие, а стимулирующие и адаптивные эффекты, хотя на клетках *in vitro* отчетливо индуцируются повреждения ДНК и, таким образом, активируется апоптоз. Но *in vivo* гибель подобных радиочувствительных и нестабильных клеток может приводить к «очищению» организма от клеточных единиц с канцерогенным потенциалом [14, 34–38].

4.1. Радиобиологические эффекты в области очень малых доз

Однонитевые (ОР) и двунитевые (ДР) разрывы ДНК. Повышения уровня ОР [25] и ДР продемонстрировано для целого ряда клеток; применительно к ДР — в связи с использованием методов регистрации по флуоресцирующим фокусам участвующих в процессе репарации ДНК белков — гистона γH2AX и белка 53BP1. В последние 5–6 лет по ДР в области очень малых и малых доз опубликовано не менее полутора десятков работ, касающихся воздействия как рентгеновского, так и γ-излучения, причем не только *in vitro*, но и, к примеру, для лимфоцитов *in situ*, подвергающихся облучению при проведении КТ (см. к примеру, [40–44], в том числе обзор А.И. Газиев, 2011 [45]). Следует подчеркнуть, что долгое время работы подобного типа были представлены единичной статьей 2003 г. [38]. Иными словами, до последних лет систематически опубликованные доказательства индукции радиацией ДР в клетках при дозах в несколько миллигрей отсутствовали.

К тому же переносить эти описанные наблюдения на молекулярном уровне на эпидемиологию нецелесообразно и в связи с неоднозначностью подобных эффектов на уровне организма. Хотя имеются некоторые данные о сниженном уровне репарации ДР в диапазоне очень малых и малых доз (см. в [45]), более вероятна все же прежняя гипотеза. Согласно ей индукция ДР излучением в очень малых и малых дозах приводит к «очищению» организма (путем апоптоза) от пула потенциально канцерогенных клеток с ослабленным геномом [14, 34–38]. О последнем, в частности, свидетельствует факт гормезисных эффектов, наблюдавшихся в радиобиологических исследованиях.

В принципе, формирование ДР, как неспецифического стресс-агента, запускает систему трансдукции сигнала — сложный каскад из последовательных звеньев, включающих протеинкиназы и другие белки-регуляторы. Первичное внешнее воздействие, будь то радиация или химическое соединение, индуцирующее ДР, может приводить к диаметрально противоположным последствиям для клетки. Исходные стимулы опознаются сенсорными белками, передающими сигнал серии эффекторных молекул через механизм трансдукции. В результате либо активируются механизмы блокировки клеточного деления и последующей репарации ДНК, либо клетка погибает по апоптотическому механизму, если повреждения нерепарируемы [9, 14, 16, 19, 22, 37].

Таким образом, поскольку даже очень малые дозы радиации способны формировать ДР, результатом подобных воздействий может быть блок клеточного деления, модулируемый системой трансдукции сигнала. В конечном итоге в клетке запускаются необходимые репарационные процессы, а в случае их несостоятельности — апоптоз. Но эффекты очень малых и малых доз будут скорее стимулирующими, чем повреждающими.

Гормезис. Данные о стимулирующем эффекте при дозах до 10 мГр описаны в ряде монографий известных авторов [46–51]. Среди наиболее ярких работ можно упомянуть японскую публикацию [52], в которой показано, что после облучения в дозе всего 0,5 мГр частота мутагенеза в клетках дрозофилы снижалась ниже фонового уровня.

Исследования гормезиса не приветствуются НКДАР, BEIR и МКРЗ, поскольку считается, что на эпидемиологическом уровне эти эффекты строго не доказаны. Последнее отмечается, в частности, в дополнении 2010 г. к BEIR-VII (2006) [15] (перевод *А.К.*):

> *«Обсуждение радиационного гормезиса продолжается... Комитет BEIR VII заключил, что если уровни воздействия или кривые [дозового] ответа на воздействие различаются для особей в популяции, или же ситуация непонятна, влияние гормезиса на оценку риска малых доз требует дополнительного исследования и остается неопределенным. Несмотря на рост числа публикаций и информированности в этой области [со времени издания BEIR-VII], конкретные доказательства, которые позволили бы из-*

менить названное заключение BEIR-VII, не кажутся существенными».

(The discussion on radiation hormesis continues... The BEIR VII committee concluded that while exposure levels or exposure response functions differ between individuals in a population or are uncertain, the impact of hormesis on low-dose risk requires additional research and remains uncertain. Despite the increasing number of publications and awareness in this area, there does not appear to be insufficient concrete evidence to deviate from BEIR VII's conclusion at this time.)

Тем не менее, соответствующие исследования проводятся, и все новые гормезисные эффекты продолжают регистрироваться. В том числе и на эпидемиологическом уровне, как, к примеру, более низкая частота рака легкого на территориях США с повышенным радиационным фоном (2015) [53]. Но, поскольку официального международного запроса на такие исследования нет, то полученная информация, как и ранее, остается невостребованной и малоизвестной.

<u>Радиоадаптивный ответ как частный случай радиационного гормезиса.</u> Эффект очень малых доз (до 10 мГр) по индукции радиоадаптивного ответа показан в малом числе работ (в основной массе исследований адаптирующая доза начинается с 20 мГр [54]), причем, как правило, только на модельных мутантных объектах с дефектами в защите и/или репарации ДНК. Так, при рентгеновском облучении мышей в дозах от 0,001 до 10 мГр в клетках селезенки и простаты проявлялся радиоадаптивный ответ по тесту аберраций хромосом, индуцированных последующим облучением в дозе 1 Гр. Однако использованная линия мышей была мутантной (нокаутированные по гену *Atm* гетерозиготные мыши) — со сниженной способностью к репарации ДНК и апоптозу [55, 56].

Равным образом, на мутантной (гетерозиготы по гену *TP53*) линии мышей с высоким канцерогенным потенциалом адаптирующие дозы от 10 до 100 мГр снижали частоту раковых опухолей после разрешающего воздействия в дозе 4 Гр [57].

В качестве еще одного исключения можно привести данные работы 1992 г., которая с тех пор, похоже, никем не воспроизводилась. В [58] в лимфоцитах человека *in vitro* по тесту аберраций хромосом индуцировался адаптивный ответ после облучения в дозах от 10 мГр.

Хотя мы не располагаем всеми соответствующими данными, тем не менее, тезис, что до 10 мГр радиоадаптивный ответ индуцируется слабо, отражает, вероятно, наиболее общую закономерность.

<u>Клеточная гибель при делении (репродуктивная гибель)</u>. Теоретически она возможна для сверхрадиочувствительных клеток или мутантных линий клеток. Некий клеточный пул с поврежденным или мутантным геномом может погибать при любой дозе [22]. Но в целом репродуктивной клеточной гибелью для очень малых доз можно, вероятно, пренебречь.

<u>Апоптоз</u>. Этот феномен способен обусловливать механизм радиоадаптивного ответа на уровне организма. При облучении мышей в дозах от 0,01 до 1 мГр наблюдается индукция апоптоза в клетках селезенки (который при таких дозах связали с «эффектом свидетеля», или «коммунальным эффектом» [22]) [59]. Сходный феномен показан и для фибробластов человека *in vitro* [38]. Хотя апоптоз, как и радиоадаптивный ответ, при очень малых дозах, судя по представленным далее данным, выражен слабее, чем при малых дозах.

<u>Индукция репарации ДНК.</u> При дозах в диапазоне нескольких миллигрей (до 10 мГр) репарация ДНК индуцируется слабо или вовсе не индуцируется [38, 41, 42]. Поэтому при подобной величине доз механизмы радиоадаптивного ответа на уровне организма обусловлены, вероятно, индукцией повреждений ДНК в клетках со слабой системой антиоксидантной защиты и пониженной способностью к репарации ДНК, что приводит, как сказано, к апоптозу подобных клеток. И индукция повреждений, и апоптоз для доз до 10 мГр продемонстрированы в описанных выше наблюдениях. Сниженная при дозах до 10 мГр репарация ДР может приводить к явлению гиперчувствительности в диапазоне очень малых доз.

<u>Гиперрадиочувствительность.</u> Для ряда молекулярных и клеточных показателей *in vitro* обнаружено, что эффективность воздействия излучения, рассчитанная на единицу дозы, в диапазонах очень малых, малых и примыкающих к ним средних доз выше ожидаемой. За начальным падением выживаемости следует подъем относительной радиорезистентности с формированием подобия плато. Обе области кривой лежат ниже теоретически ожидаемых. Этот феномен был назван начальной гиперрадиочувствительностью с последующей индуцированной радиорезистентностью. Феномен показан для выживаемости клеток [60, 61], для репарации ДР после воздействия рентгеновского излучения (см. выше) и еще для целого ряда параметров [61].

В практическом плане, применительно к области радиационного нормирования и радиационной защиты, эффектом гиперрадиочувствительности можно, вероятно, пренебречь. Во всяком случае нам не известны *доказательные* попытки связать такой эффект, выявленный на клетках и ДНК, с эпидемиологическими последствиями.

4.2. Цитогенетические эффекты в диапазоне очень малых доз

К настоящему времени не показаны.

4.3. Эпидемиологические эффекты в области очень малых доз

Можно встретить даже в международных документах [14, 16, 17]) утверждения типа: «учащение раков доказано для облучения человека даже в очень малых дозах, порядка 10 мГр». Этим пытаются обосновать ЛБК, однако подобные фразы граничат с некорректностью. Дело в том, что единственные ситуации, для которых были относительно уверенно доказаны стохастические эффекты при дозах 10–20 мГр, это облучение *in utero*. Подобные наблюдения относятся к радиографическим обследованиям беременных в 1950-х — начале 1960-х гг., когда точность дозиметрии было недостаточно высока. Но, как бы то ни было, в суммирующих масштабных исследованиях когорт детей, матери которых во время беременности подвергались диагностическому облучению в дозах 10–20 мГр («Оксфордское исследование»), было показано, что риск различных детских раков достоверно возрастает в 1,15–2,28 раза [62–65].

В 2013 г. к этому добавились данные, которые пока что могут быть признаны только предварительными. Изучение частоты лейкозов у детей в Великобритании в зависимости от уровня естественного радиационного фона (ЕРФ) продемонстрировало, согласно авторам, значимый тренд для избыточного относительного риска (ERR) с достоверным увеличением для доз свыше 4,1 мГр [66]. С другой стороны, если учесть, что эти дети, проживая на территориях с тем или иным ЕРФ, подвергались в том числе воздействиям *in utero* (что отмечается и в самой работе [66]), полученные результаты не кажутся столь невероятными. Зародыш и плод чрезвычайно чувствительны ко всем неблагоприятным факторам [1, 4, 6, 14, 22, 29, 30, 33, 35, 68, 86]. На наш взгляд, для этих стадий развития трудно сказать точно, каким может быть практический порог стохастических эффектов вообще.

Другие публикации о реальных радиационно-эпидемиологических эффектах очень малых доз авторам настоящей сводки не известны. Но надо отметить, что востребованность подтверждения подобных эффектов на уровне НКДАР [6–12] и МКРЗ [16, 17] остается, формально, высокой в связи с исповедованием ЛБК как некоей реальности. Правда, ряд «эпидемиологических свидетельств» стохастических эффектов для доз до 10 мГр можно найти в монографиях члена-корреспондента РАН А.В. Яблокова, где цитируются тезисы различных постчернобыльских конференций и статьи из «местночтимых» сборников (к примеру, [67]). Однако попытки найти соответствующие публикации в профильных журналах не приводят к успеху.

4.4. Наследственные генетические эффекты в области очень малых доз

Трансгенерационные эффекты (т.е. нарушения и патологии у необлученных детей облученных родителей) применительно к человеку не показаны за более чем 60 лет исследований ни при каких дозах (см. ниже). Поскольку в опытах на лабораторных животных указанные последствия начинают воспроизводиться только при облучении в средних дозах, то соответствующая информация будет представлена ниже.

4.5. Детерминированные эффекты (тканевые реакции) в области очень малых доз

Не показаны. Вероятно, отсутствуют.

5. Эффекты радиации в малых дозах (0,01–0,1 Гр)

Прежняя граница малых доз — по НКДАР, 0,2 Гр, которая продержалась порядка четверти века [34], в последние годы была снижена до 0,1 Гр и стала единой с представлениями BEIR, МКРЗ и других организаций [36]. Вероятно, такое снижение является оправданным, поскольку при дозах порядка 0,15 Гр имеются общепризнанные преходящие детерминированные эффекты (детерминированные эффекты, по логике, не должны относиться к диапазону малых доз, т.е. диапазону радиационной эпидемиологии; они рассматриваются уже радиационной медициной). Действительно, еще десятилетия назад было показано временное подавление сперматогенеза после облучения людей в дозах порядка 0,15 Гр [69] (и ниже; см. далее).

В области малых доз ряд медико-биологических эффектов, установленных для диапазона очень малых доз (до 10 мГр), приобретают значительно большую устойчивость и достоверность.

5.1. Радиобиологические эффекты в области малых доз

Повреждения ДНК. Радиация в малых дозах вызывает повреждения ДНК всех типов: однонитевые разрывы (ОР), двунитевые разрывы (ДР), модификацию (повреждение или потерю) основания, сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок. Подавляющую часть составляют ОР, большинство которых репарируется живой клеткой в течение нескольких минут после радиационного воздействия, а почти все остальные (за небольшим исключением) — в течение нескольких часов (см. в [35, 61]).

До 1990-х гг. чувствительности имеющихся методов не хватало для уверенной регистрации повреждений ДНК различного типа после облучения в малых дозах, даже применительно к наиболее простому и массовому их типу — ОР (см., к примеру, [70]). Однако к концу 1990-х гг. произошло экстраординарное повышение чувствительности методики, обусловленное разработкой способа регистрации ДР по числу фокусов гистона γ-H2AX и, несколько позже, белка 53BP1, которые можно выявить по флуоресценции антител [40, 71, 72]. Это позволило определить ДР после облучения, как указывалось выше, даже в очень малых дозах (до 10 мГр), не говоря уже о диапазоне малых, где продемонстрирована линейная дозовая зависимость [31]. Таким образом, диапазон малых доз — зона уверенной фиксации эффектов по выходу ДР, хотя некоторые авторы высказывают сомнения в однозначной связи между регистрируемыми флуоресцирующими фокусами белков репарации и нерепарированными ДР [73–75].

ДР являются одним из наиболее простых типов самых опасных повреждений ДНК — кластерных или комплексных, для которых характерна затрудненная репарация. Кластерный эффект имеет место тогда, когда участки ионизации (повреждений) распределяются вдоль молекулы ДНК в компактные кластеры сложных, так называемых комплексных повреждений. Подобный эффект более присущ плотноионизирующему излучению, чем редкоионизирующему, но и для последнего имеются значительные отличия в действии радиации по сравнению со спонтанными повреждениями ДНК свободными радикалами. Количество кластеров непосредственно зависит от дозы излучения [35, 61].

Комплексные (кластерные) повреждения ДНК отличаются по их способности к репарации клеткой. Так, исходный уровень лучевых ДР слабо коррелирует с последующим биологическим эффектом. С этим эффектом коррелируют оставшиеся нерепарированными ДР, хотя количество таковых и может быть очень мало. Среди общего пула ДР выделяются различные классы, отличающиеся по способности к репарации. В результате появилась гипотеза, согласно которой именно кластеры повреждений (комплексные повреждения) ответственны за летальные и/или мутагенные (канцерогенные) эффекты ионизирующей радиации (см. в [35, 61]).

Теоретически какое-то количество кластерных повреждений ДНК должно индуцироваться сколь угодно малыми дозами радиации. Действительно, выход комплексных повреждений в подвергавшихся воздействию рентгеновского излучения клетках человека почти строго линейно зависит от дозы в диапазонах как средних и больших, так и малых доз (в последнем случае — при облучении клеток в условиях, исключающих репарацию ДНК) [76, 77].

Индукция кластерных (комплексных) повреждений — главный фактор, обусловливающий специфичность поражающего эффекта радиации. Даже наиболее простые комплексные повреждения (ДР) радиация индуцирует не менее чем в 10^5 чаще (как долю от суммы всех повреждений ДНК), чем они возникают в процессе естественного клеточного метаболизма [45, 78].

Потенциальный молекулярный механизм мутагенного эффекта в области малых доз через индукцию ДР был продемонстрирован на ряде объектов *in vitro* [35, 61] и *in vivo*. К последним относятся опыты на мышах (минимальные дозы 10 и 100 мГр) [79, 80] и лимфоцитах после КТ, при которой клетки облучаются в дозах порядка 20–100 мГр [39]. Обнаружено, что через 5 мин после окончания диагностической процедуры в лимфоцитах регистрируются ДР, уровень которых сравним с эффектом облучения данных клеток *in vitro* в дозе 20 мГр. Необходимо отметить, однако, что показатель поврежденности ДНК после томографии быстро снижался до практически исходного уровня вследствие репарации ДР. И только после воздействия в дозе 100 мГр увеличение все еще было существенным даже в максимальный из изученных на этот счет сроков — через 30 мин после сопровождающего томографическое обследование рентгеновского облучения [39].

С другой стороны, в последние годы сообщалось о затрудненности репарации ДР при облучении клеток *in vitro* в диапазоне малых доз [41, 44, 45] (как и для очень малых доз — см. выше). Но многими авторами это не подтверждается [40, 81, 82], причем если в первой группе работ превалировало рентгеновское излучение, то во второй — γ-излучение.

В целом следует сказать, что диапазон малых доз — зона уверенной регистрации ДР. Вопрос с их репарацией в данном случае неоднозначен. В связи с этим потенциальный молекулярный механизм канцерогенного эффекта, формально говоря, присутствует. Но вновь следует повторить, что последнее совсем не обязательно реализуется на эпидемиологическом уровне.

> *«Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических исходов, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи» (Флетчер Р. и др. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [83]).*

Репарация ДНК, гиперрадиочувствительность и индуцированная радиорезистентность. Для диапазона малых доз в целом имеются более достоверные данные об индукции репарации ДНК, чем для очень малых доз. С этим и связан один из механизмов радиоадаптивного ответа и явления гиперрадиочувствительности — индуцированной радиорезистентности, когда на кривых «доза—эффект» (по клеточной выживаемости и другим параметрам, как, например,

Таблица 3

Примеры адаптации к воздействию редкоионизирующей радиации) [54, 61, 83]

Объект	Характеристика и диапазон доз адаптирующего облучения
Семена растений	Острое, 70 и 250 мГр
Ооциты Drosophila	Острое, 0,2–20 мГр
Культура клеток рыб	Острое, 19–190 мГр
Культура клеток кожи мышей (клетки m5s)	Острое, 0,1–0,5 Гр
Фибробласты китайского хомячка (клетки V79)	Острое, 0,1–0,4 Гр
Клетки HeLa	0,05–0,1 Гр, но не 5 мГр
Эмбриональные фибробласты мышей (клетки С3Н $10T_{1/2}$)	0,02–1,5 Гр
Фибробласты человека	Острое, 5–500 мГр
Лимфоциты крыс	Острое, 5–100 мГр
Лимфоциты мышей	Хроническое, 50–100 мГр
Лимфоциты человека	Острое, 5–500 мГр (оптимум 50 мГр)
	Пролонгированное и хроническое, 10–100 мГр
Нормальные, раковые и подвергшиеся трансформации клетки человека	Острое, 10 мГр
	Хроническое, 10–100 мГр
Ткани мышей *in vivo* (сперматоциты, спленоциты и клетки костного мозга)	Острое, 0,3–100 мГр
Мыши	Острое, 50 мГр –2,5 Гр
	Пролонгированное, 24 и 120 мГр
	Дробное пролонгированное (4 дозы по 50 мГр)
Крысы	Хроническое, 29 мГр –0,78 Гр

по выходу ДР в последние годы; см. выше), вслед за первоначальным спадом, обусловленным, как полагают, недостаточным фоновым уровнем повреждений генома для индукции репарации ДНК, следует подъем, вызванный индуцибельной работой систем восстановления нарушенной структуры ДНК — «индуцированная радиорезистентность» [9, 14, 16, 61].

Радиоадаптивный ответ и гормезис. Радиоадаптивный ответ четко стимулируется малыми дозами радиации (примеры см. в табл. 3).

Равным образом, многочисленные гормезисные эффекты на экспериментальных объектах *in vitro* и *in vivo*, а также отдельные эпидемиологические данные для человека, продемонстрированы особо отчетливо именно для области малых доз [35, 46–51, 54].

Клеточная гибель при делении (репродуктивная гибель). Как и в случае с диапазоном очень малых доз, такая гибель при малых дозах тоже возможна, но, опять же, не характерна. Гибель части клеток, в том числе при воздействиях в малых дозах и даже при дозах начала диапазона средних доз, обусловливает механизм рассмотренного выше феномена гиперрадиочувствительности [9, 14, 16, 61]. В целом же репродуктивная клеточная гибель для малых доз применительно к нормальным клеткам не актуальна.

Апоптоз. Один из механизмов радиоадаптивного ответа и гормезиса на уровне организма связывают с апоптотическим устранением популяции исходно радиочувствительных клеток костного мозга (остаются, таким образом, только относительно радиорезистентные клеточные единицы; см. выше). Для лимфоцитов человека апоптоз уверенно регистрируется начиная с области малых доз [14, 15, 25, 61, 84]. Процесс апоптоза, как и в случае с очень малыми дозами облучения, запускается системой трансдукции сигнала в ответ на образование ДР (см. выше подраздел 4.1).

Немишенные эффекты: нестабильность генома и «эффект свидетеля» (другой термин — «коммунальный эффект» [22]). Аналитические исследования одного из нас показали, что радиационно-индуцированная нестабильность генома экспериментально продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* почти исключительно для доз более 100 мГр, т.е. свыше малых. И только если в опыте использовали аномальные, радиочувствительные или дефектные биологические объекты (клетки или линии мышей), то нестабильность генома проявлялась и при дозах до 100 мГр. Для относительно нормальных, не модельных объектов, радиационная нестабильность генома малыми дозами не индуцируется [34, 35, 61, 68, 85–89] (выводы из двух цитированных публикаций отражены в соответствующих заключениях сообщения НКДАР-2012 [9]).

Равным образом, в исследовании [90], хотя и значительно менее масштабном, чем в предыдущем случае, было обнаружено, что повреждающий «эффект свидетеля» («коммунальный эффект»), оцениваемый по гибели клеток или нарушениям генома, для области малых доз также отсутствует, если только в опыт брались не клеточные линии с аномальной радиочувствительностью и нестабильностью. В то же время для области малых доз уверенно демонстрируется положительный (т.е. адаптирующий и гормезисный) «эффект свидетеля» [90].

В результате можно сделать вывод, что границей для четкого выявления повреждающих немишенных эффектов радиации может быть назван формальный порог по крайней мере в 100 мГр. А начиная с 0,3–0,5 Гр (особенно с 0,5 Гр), немишенные эффекты начинают воспроизводиться четко и однозначно даже для нормальных объектов. Таким образом, практический порог для нестабильности генома составляет 0,5 Гр [34, 35, 61, 85–89]. Иными словами, немишенные эффекты радиации — прерогатива средних и, особенно, больших доз, но не малых и не очень малых доз.

Тем не менее, другие названные выше радиобиологические эффекты для области малых доз выражены отчетливо. Однако в стохастические эпидемиологические последствия эти радиобиологические феномены трансформируются, вероятно, весьма слабо.

5.2. Цитогененетические эффекты для области малых доз

До 100 мГр удается выявить учащение нестабильных аберраций хромосом, в основном дицентриков, и микроядер. Ранее порогом в первом случае можно было назвать 30–50 мГр (исходя из фундаментальных работ Lloyd D.C. et al., 1988; 1992 [91, 92]), что подтверждалось международными организациями [1, 9, 14, 15]. В 2011 г. появилось исследование, в котором утверждалось об учащении дицентриков после облучения лимфоцитов начиная с дозы в 20 мГр [93].

Диапазоном пороговых эффектов для микроядер в лимфоцитах ранее называли дозы 40–100 мГр [93–95]. В 2012 г., согласно [96, 97], порог снизили до 20 мГр.

Уровень же стабильных аберраций хромосом, согласно общепризнанному положению, повышается только при средних дозах [1, 9, 14, 15, 25, 35, 61]. Хотя есть отдельные работы, где методом FISH была получена дозовая зависимость начиная скорее с диапазона малых доз (к примеру, для частоты транслокаций у радиологов [98]). Но в целом метод FISH *в качестве метода биодозиметрии* работает при дозах начиная минимум от 0,3 Гр, а более реально — от 0,5 Гр [1, 6]. Для специально поставленных экспериментов с облучением, в том числе на клеточном уровне, либо на больших выборках с известными дозами (как в приведенном случае с радиологами [98]) зарегистрировать увеличенную частоту транслокаций (или тенденции к таковой) возможно и при меньших дозах.

5.3. Эпидемиологические эффекты для области малых доз

Долгое время не было данных для стохастических эффектов в области малых доз редкоионизирующего излучения, о чем упоминается, к примеру, в работе еще от 1981 г. [99]:

> *«Нет точных фактов, устанавливающих увеличение рака у людей после воздействия малых доз рентгеновского или γ-излучения, как от окружающей среды, так и от профессионального облучения или от медицинской диагностики; при уровнях облучения порядка 0,1 Гр».*
>
> *(There is no proven body of fact that establishes an increase in human cancer after low doses of X or gamma radiation such as those received environmentally, occupationally, or from medical diagnostic procedures; that is, radiation levels below about 10 rad (0.1 Gy).)*

Такие же утверждения можно было видеть и в вышедших через 10–15 лет известных пособиях и монографиях [100, 101] (так, в первые годы после аварии на ЧАЭС одним из стандартов в СССР по максимальному лимиту радиационного воздействия была доза в 100 мЗв [102]). В данном случае нами не рассматривается исключение в виде радиационного воздействия *in utero*, когда увеличение частоты раков новорожденных показано на больших когортах даже для очень малых доз — порядка 10 мГр (см. выше подраздел 4.3).

Проблематичность доказательства учащения раков и лейкозов для области малых доз отражена и в последних документах НКДАР, посвященных эпидемиологии и молекулярным механизмам действия таких доз [1, 6, 10]. Главный тезис НКДАР, озвучиваемый как устно на ежегодных сессиях этого комитета, так и отраженный в документах, гласит, что ниже границы малых доз в 100 мГр редкоионизирующего излучения отсутствуют строго доказанные канцерогенные *эффекты*

> *(…about 100 mSv. Below that level of average individual radiation dose, it is not known at present to what extent any increase in the incidence of radiation-induced malignancies will occur[3]).*

Между тем, сам комитет НКДАР вполне принимает публикации, в которых утверждается достоверное повышение частоты раков после облучения в дозах до 100 мГр, а некоторые их авторы даже входят в состав президиума комитета. Можно привести следующие примеры.

Для когорты белых мужчин в Окриджской национальной лаборатории сообщалось об эффекте учащения раков при медиане дозы в 1,4 мЗв (только немногие работники накопили более 50 мЗв) [103]. Объединенное исследование в 15 странах в 2005–2008 гг. указало на избыточные риски солид-

[3] UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. The ability to attribute risks and effect to radiation exposure. Draft R686, version from May 9, 2012. New York, 2012, 107 pp.

ных опухолей при уровнях доз менее 100 мГр [104]). Для японской когорты LSS пострадавших от атомной бомбардировки в публикациях Preston D.L. et al. описано повышение частоты солидных раков после воздействия в дозах 50–100 мГр [105, 106]. Наконец, «канонические раки малых доз» (раки щитовидной железы у детей, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС) также зарегистрированы, как считается, в том числе после облучения в дозах до 100 мГр [1, 6, 7, 11]. В принципе, щитовидная железа детей особо чувствительна в радиационному воздействию, и раки этого органа после облучения в дозах до 100 мГр могут иметь место, как считается, не только для чернобыльских когорт [107].

Приведенные данные для облученных детей вписываются в перечисленные выше канцерогенные риски малых доз и для взрослых контингентов. Не являются, по-видимому, в данном плане исключением и когорты ликвидаторов, для которых РНКРЗ в своем «Решении» задокументировала в 2010 г. риски лейкозов и солидных раков [108]. НКДАР в подготавливаемом сообщении по эффектам малых доз от 2012 г.[4] также приводит исследования ликвидаторов («случай–контроль») [109], в которых было продемонстрировано достоверное учащение лейкозов. Большинство из таких групп накопили дозы, не превышающие 0,1 Гр [1, 6, 7].

Ранее в результате длившихся не одно десятилетие изучений когорт резидентов, проживающих при повышенном ЕРФ (штат Керала в Индии, некоторые провинции в Китае, Бразилии и пр.), не было обнаружено учащения рисков злокачественных новообразований (по этому поводу имеется множество источников; например [1, 6, 14, 46, 48, 49, 100]). Однако в последние несколько лет ситуация изменилась и появились эпидемиологические исследования, в которых авторы сообщили о достоверных канцерогенных эффектах за счет, как они полагают, повышенного ЕРФ в штате Керала, Индия (кумулятивно от 0–50 мГр до >200 мГр) [110] и в китайской провинции Янцзян [111].

Про изучение детей в Великобритании (2013), у которых было обнаружено учащение лейкозов при проживании на территориях с относительно более высоким ЕРФ, уже говорилось ранее в разделе, посвященном эффектам очень малых доз. Разумеется, применительно к таким эффектам затрагивался и диапазон малых доз [66].

[4] UNSCEAR 2012. Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation.. Draft R693, version from April, 16, 2012. New York, 2012, 36 pp.

В 2012 г. было опубликовано когортное исследование по выходу рака мозга и лейкозов после проведенной в 1985–2002 гг. КТ лиц, находившихся тогда в детском и молодом (до 22 лет) возрасте [112]. Был обнаружен положительный тренд и для лейкозов ($p = 0{,}0097$), и для рака мозга ($p < 0{,}0001$). Сходные результаты были продемонстрированы в 2013 г. при изучении частоты раков после КТ, проведенной 10,9 млн австралийцев, когда был обнаружен положительный тренд в зависимости от числа сканирований (1–3) с учащением случаев рака уже вследствие первого сеанса томографии (дозы 5–50 мГр) [113].

В 2015 г. появилась аналогичная работа из Германии. Для детей, подвергавшихся КТ (когорта насчитывала порядка 45 тыс. индивидуумов), в возрасте до 15 лет было обнаружено повышение стандартного индекса заболеваемости (SIR) для лейкозов и раков ЦНС (1,72 и 1,35 соответственно) сравнительно с генеральной популяцией [114].

Разумеется, названные экстраординарные результаты последних лет надо, во-первых, подтверждать в последующих исследованиях и, во-вторых, они должны быть строго скорректированы на предмет различных субъективных уклонов и вмешивающихся факторов. К примеру, может влиять фактор изначальной предрасположенности к подозреваемым патологиям у лиц, подвергавшихся томографическим обследованиям; используемый термин — «обратная причинность» (reverse causation) [114].

Таким образом, опубликование данных о канцерогенных рисках малых доз в мировых эпидемиологических исследованиях (с чем бы ни было связано такое нахождение — с конъюнктурой на уровне международных организаций или же с действительно объективным прогрессом самих исследований) позволяет сделать следующий вывод и дать такую рекомендацию. Вероятно, вследствие работы НКДАР и посвященным этому вопросу документам [10] (см. также примечание 3), следует считать, что парадигма относительно эпидемиологической доказанности учащения раков и лейкозов после воздействия излучения с низкой ЛПЭ в малых дозах (с атрибутивностью лучевому воздействию) стала официальной парадигмой этого международного комитета. Хотя, с другой стороны, вторая парадигма НКДАР гласит, что, вследствие всегда заведомо недостаточной статистической мощности исследований нет возможности доказать канцерогенные эффекты малых доз в связи с высокой степенью неопределенности таких эффектов [1, 6].

Некоторые авторы считают целесообразным шире использовать понятие «практический порог» в том числе и для стохастических эффектов облучения, причем утверждается, что в большинстве случаев подобные пороги будут находиться вне диапазона очень малых и малых доз [115–117]. Для реальных целей радиационной защиты подобный подход представляется вполне оправданным, тем более, что он как бы негласно заложен МКРЗ в ее концепции социально-приемлемого риска (5×10^{-5} и 1×10^{-4} случаев для населения и профессионалов за год) [17].

Следует также обратить внимание, что главный массив единичных данных по выходу раков и лейкозов после воздействия радиации в малых дозах получен преимущественно для облучения детских контингентов, при этом риски по величине очень невелики.

5.4. Наследственные генетические эффекты

Трансгенерационные эффекты (т.е. нарушения и патологии у необлученных детей облученных родителей) применительно к человеку не показаны за более чем 60 лет исследований ни при каких дозах (см. ниже). В опытах на лабораторных животных, не имеющих дефектов в репарации ДНК и пониженной радиочувствительности, указанные последствия начинают проявляться только при облучении в средних дозах.

5.5. Детерминированные эффекты (тканевые реакции) в области малых доз

В основном не характерны, но отдельные не слишком распространенные данные имеются.

Сперматогенез. Есть сведения о временном подавлении продукции спермы при облучении млекопитающих даже в малых дозах (0,03 Гр — собаки и 0,1 Гр — обезьяны [19]). Для человека принята в этом плане доза в 0,15 Гр (т.е. из диапазона средних доз), ссылку на которую можно найти во многих пособиях и обзорах [18, 22, 69, 118]. Однако в исследовании 1983 г. называется $ЛД_{50}$ для подавления сперматогенеза у мышей и человека в 0,11 Гр и 0,097 Гр соответственно [119]. Ряд публикаций с данными по подавлению сперматогенеза у людей при облучении в дозах от 0,1 Гр приводится также в МКРЗ-118 [18].

Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы. В последние годы обсуждается вопрос о влиянии малых доз облучения на сердечно-сосудистую систему для различных групп людей, преимущественно после профессиональных воздействий. Имеется ряд систематических обзоров и мета-анализов, подготовленных Little M.P. et al., 2008–2012 [120–122], в которых рассмотрены эффекты со средними дозами на группу до 0,1 Гр. Эти работы послужили основой для подготовки соответствующего раздела в МКРЗ-118 (2012), посвященного детерминированным последствиям облучения (тканевым реакциям) [18]. Однако обращение к первоисточникам показывает, что для исследованных там когорт диапазон рассматриваемых доз имеет широкий разброс, так что в целом обнаруженные эффекты обусловлены более высокодозовыми группами.

По-видимому, несмотря на некоторые попытки последних лет подкрепить положение о влиянии малых доз на циркуляторные и цереброваскулярные заболевания, более близким к истине остается прежнее утверждение НКДАР из сообщений от 2006 и 2010 гг. [123, 124]:

> *«Имеющихся научных данных недостаточно, чтобы установить причинно-следственную связь между ионизирующим излучением и сердечно-сосудистыми заболеваниями при дозах менее 1–2 Гр».*

Следует сказать, что полученные российскими авторами данные по сердечно-сосудистым и цереброваскулярным патологиям для различных когорт ядерной индустрии более отвечают этим выводам НКДАР (публикации А.Р. Тукова с соавторами по изучению ликвидаторов аварии на ЧАЭС — профессионалов атомной энергетики (к примеру, [125]), исследования когорт на реке Тече А.В. Аклеевым с соавторами (к примеру, [126]), массив статей Т.В. Азизовой с соавторами по персоналу ПО «Маяк» [127] и значительное число работ Тахауова Р.М с сотрудниками Сибирского химического комбината по персоналу этого предприятия и проживающему рядом населению г. Северска (к примеру, [128]).

6. Эффекты радиации в средних дозах (0,1–1 Гр)

Средние дозы — весьма широкий диапазон, для которого можно найти уверенные доказательства всех возможных радиобиологических, эпидемиологических и медицинских последствий облучения, начиная от адаптивного ответа и гормезиса и заканчивая легкой формой лучевой болезни на верхней границе диапазона (1 Гр). Причем эффекты — на всех уровнях организации живого [36].

6.1. Радиобиологические эффекты в области средних доз

Повреждения ДНК, репарация, репродуктивная гибель и апоптоз. Дозовые зависимости выражены отчетливо, в том числе для апоптоза (так, линейная зависимость для апоптоза у лимфоцитов мышей после воздействия γ-излучения показана для доз 0,25–1 Гр [129]). Репродуктивная гибель для большинства клеток после облучения в диапазоне доз 0,1–1 Гр (в особенности со второй половины диапазона) также продемонстрирована однозначно [14, 19, 22–24, 29, 30, 33].

Возможность стимулирующих и гормезисных эффектов в диапазоне средних доз. Принято считать, что стимуляция и гормезисные эффекты имеют место только в диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 100 мГр) [14–17, 23, 130]. Однако такая же картина может наблюдаться и в начале диапазона средних доз. К примеру, адаптирующая доза при адаптивном ответе *in vitro* простирается до 200 мГр, а для некоторых биологических объектов даже далее [25, 54, 61, 83]. Что же касается положения дел при *in vivo*, то указанные величины могут быть значительно большими (см. выше табл. 3). Практически то же самое происходит и с дозами, индуцирующими гормезисные изменения, в том числе увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных [46–51]. Главный момент здесь тот, что для подобного уровня доз конечные эффекты не исчерпываются одной только положительной стимуляцией; можно ожидать и повреждающих последствий иного плана (к примеру, стохастических эффектов, и не ясно, какой баланс в конце концов сложится для конкретного индивидуума). В связи с этим рассуждения о положительном влиянии гормезиса при средних дозах отражают только одну сторону явления.

С другой стороны, при терапии злокачественных новообразований гормезисная стимуляция облучением в средних накопленных дозах показана имеющей положительное значение. Лучевая стимуляция иммунной системы не только предотвращает развитие рака путем удаления ею клеток с повреждениями ДНК, но также может подавлять и даже элиминировать метастазирование. Например, показана терапия неходжкинской лимфомы низкодозовым облучением (Sakamoto K. et al. 1992–1997 [131–134]). Было использовано фракционированное воздействие по 0,1 Гр 3 раза в неделю или по 0,15 Гр 2 раза в неделю в течение 5 недель. У некоторых пациентов опухоли полностью исчезли после облучения половины тела в течение всего одной недели. Анализ периферических лимфоцитов продемонстрировал стимуляцию иммунной системы. Десятилетняя выживаемость пациентов, подвергавшихся только локальной высокодозовой терапии и химиотерапии, составила 50 % по сравнению с 84 % 11-летней выживаемости пациентов, получивших дополнительно малые дозы тотального воздействия или облучения половины тела, причем без наличия случаев летальности через 3,7 года ($p < 0,05$).

Полагают, что через стимуляцию иммунной системы реализовывалось описанное в литературе улучшенное излечения газовой гангрены после низкоуровневого воздействия рентгеновского излучения [135]. Такое лечение применялось с 1920-х до ранних 1940-х гг. (средние дозы оцениваются как 0,5 Гр), когда широкая антибиотикотерапия еще не была введена в практику. Облучение (попутно с другими методами лечения) позволило *вдесятеро* снизить смертность пациентов.

Немишенные эффекты радиации: нестабильность генома и «эффект свидетеля» («коммунальный эффект [22]). Эти эффекты выявляются уже бесспорно на нормальных объектах в экспериментах *in vitro*, причем характерен вероятный порог в районе 0,5 Гр [5, 34, 35, 61, 85–90]. Для ситуации *in vivo* наличие нестабильности генома при средних дозах подтверждается реальностью регистрации трансгенерационных эффектов (это один из видов нестабильности генома) у экспериментальных животных (см. ниже). Для «эффекта свидетеля» проявление *in vivo* проблематично [90].

6.2. Цитогененетические эффекты для области средних доз

Все типы цитогенетических повреждений (хромосомные и хроматидные аберрации и микроядра; нестабильные и стабильные аберрации) регистрируются уверенно [14–16, 22–25, 130]. В области средних доз начинается, как упоминалось в предыдущем разделе, практическое использование метода FISH для определения стабильных аберраций в целях биодозиметрии (от 0,3 Гр [1, 6]). Более того, согласно общепризнанным положениям, даже использование теста на нестабильные аберрации (дицентрики) в целях биодозиметрии реально начинается при дозах от 0,1 Гр [6]. Тем не менее, следует помнить, что пороги детекции и нестабильных аберраций хромосом, и микроядер находятся все же в области малых доз, далеко до 0,1 Гр (см. выше подраздел 5.2).

6.3 Эпидемиологические эффекты для области средних доз

6.3.1. Лейкозы

Для области свыше 0,1 Гр имеются данные об увеличении частоты лучевых лейкозов. Средние дозы — относительно «уверенный» диапазон в этом плане, хотя основные исследования продемонстрировали достоверность, начиная скорее с 0,3 Гр.

Показаны соответствующие эффекты ***острого облучения***. На рис. 1 приведены оригинальные материалы из сообщения НКДАР-1996, предшествующего НКДАР-2000 [130], в котором цитируется работа [136] с данными по японской когорте LSS за 1950–1985 г.

Видно, что относительный риск смертности от лейкозов, хотя и имеет некий «гормезисный провал» в районе малых доз (до 0,1 Гр), начинает быть ощутимо выше единицы практически для всех средних доз. Уже в диапазоне 0,2–0,5 Гр достигается увеличение в 1,8 раза, далее частота лейкозов возрастает в 4–8 раз.

Поскольку когорта LSS прослеживается пожизненно, то кажется уместным привести одно из последних ее исследований (2009). В нем разбираются

Estimated relative risk of mortality for ranges of absorbed dose in the Life Span Study [S5]

Organ absorbed dose (Gy)	*Relative risk*[a]	
	Leukaemia	*All except leukaemia*
0.01-0.05	0.99 (0.68-1.40)[b]	1.06 (1.0-1.12)
0.06-0.09	0.61 (0.25-1.22)	1.08 (0.98-1.19)
0.10-0.19	1.08 (0.61-1.82)	1.06 (0.97-1.16)
0.20-0.49	1.79 (1.18-2.68)	1.12 (1.03-1.21)
0.50-0.99	4.15 (2.76-6.19)	1.36 (1.23-1.51)
1.00-1.99	8.01 (5.34-11.9)	1.66 (1.45-1.90)
>2.00	18.6 (12.1-28.2)	2.05 (1.66-2.50)

a DS86 dosimetry, both cities, both sexes, all ages at exposure, 1950-1985; comparison is with the control (0 Gy) group.
b 90% CI given in parentheses.

Рис. 1. Аутентичный материал из НКДАР-1996 по относительному риску смертности от лейкозов и раков в японской когорте. Ссылка «[S5]» соответствует [136]

данные 1950–2000 г. [137], анализ которых представлен на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что к 2000 г. в когорте LSS практически отсутствовала или была очень малой атрибутивная облучению фракция избыточных лейкозов для разных типов этих заболеваний радиогенной природы в диапазоне малых доз (следует помнить, что хронический лимфоцитарный лейкоз на рис. 2 авторами не представлен, его не связывают с облучением [138]). В то же время для области средних доз выявлен отчетливый и весьма значимый показатель атрибутивности.

Таким образом, можно прийти к выводу, что для острого облучения в области средних доз (0,1–1 Гр) три рассмотренных типа лейкозов вполне могут быть в принципе атрибутивными облучению. Следует иметь в виду, однако, что, согласно BEIR-VII [14], избыточный относительный риск лейкозов на единицу дозы в когорте LSS зависит от уровня доз. К примеру, для дозы в 1 Зв он в три раза выше, чем рассчитанный для дозы в 0,1 Зв. Это связано с выраженной линейно-квадратичной зависимостью для выхода лейкозов по сравнению с солидными раками [14].

Что касается лейкозов при ***хроническом облучении*** в диапазоне средних доз, то здесь данные могут разниться. Дело еще в том, что в плане суммарной дозы хроническое облучение «не дотягивало» у большинства в когортах до диапазона средних доз. Так, объединенное исследование работников 15 стран (Cardis et al., 2005–2008) [138, 139] не продемонстрировало учащения лейкозов, однако накопленные дозы были невелики — средняя годовая доза составила менее 20 мЗв (в то же время, продемонстрировано учащение смертности от всех солидных раков [139]). Однако

Predicted Number of Background[a] Deaths, Excess Deaths, and the Attributable Fraction of Deaths due to AML, CML and ALL among those Exposed to >0.005 Gy ($AF_{0.005}$)[b]

	AML			CML			ALL		
	Fitted background	Fitted excess	$AF_{0.005}$[b]	Fitted background	Fitted excess	$AF_{0.005}$	Fitted background	Fitted excess	$AF_{0.005}$
Marrow dose									
<0.005	35.3	0.0	—	15.1	0.1	-	6.2	0.0	-
0.005–<0.1	30.6	0.1	0.00	10.6	2.1	0.17	4.2	0.5	0.11
0.1–<0.5	13.5	2.6	0.16	4.8	7.2	0.60	1.8	1.6	0.46
0.5–<1	4.0	5.9	0.60	1.2	5.5	0.82	0.5	1.3	0.72

[a] Estimates of background and excess cases are based on ERR models
[b] Attributable fraction among those exposed to >0.005 Gy; $AF_{0.005}$ is the excess number of cases among those exposed to >0.005 Gy divided by the fitted number of cases among those exposed to >0.005 Gy.

Рис. 2. Данные по трем радиогенным лейкозам: острому миелоидному лейкозу (AML), хроническому миелоидному лейкозу (CML) и острому лейкоцитарному лейкозу (ALL) в когорте LSS.
Выдержка из [137] (аутентичный материал) применительно к диапазонам малых (до 0,1 Гр) и средних (0,1–1 Гр) доз. Наглядно представлена атрибутивная облучению фракция избыточных лейкозов относительно контроля — облучения в дозах менее 5 мГр ($AF_{0.005}$)

для американских работников ядерной верфи (облучение происходило с 1952 по 1992 гг.) [140] показано учащение лейкозов при воздействии в средних дозах. Равным образом обнаружена тенденция к учащению смертности от лейкозов для работников ядерных предприятий США [141], хотя и здесь накопленные дозы были невелики.

В случаях, когда хроническое воздействие реально достигало у большинства когорты средних накопленных доз, показано достоверное превышение лейкозов. К примеру, при исследовании ядерного инцидента на Тайване (когда части источника ^{60}Co попали в строительные конструкции и жители домов почти 20 лет подвергались облучению) средняя накопленная доза свыше фоновой была оценена в 48 мГр (диапазон от менее 1 мГр до более 2 Гр). В этом случае также был выявлен избыточный риск лейкозов [142].

Типичным примером хронического облучения, преимущественно в средних дозах, является ситуация с загрязнением реки Течи. Средняя накопленная доза у жителей составила 300 мЗв при значительном варьировании у ряда лиц в существенно большую сторону. Избыточный относительный риск лейкозов был обнаружен достоверно [126, 143]. Равным образом избыточный атрибутивный риск лейкозов выявлен и для персонала ПО «Маяк», где большинство работников, согласно публикации [144], накопили дозы не выше средних.

Наконец, исследования выхода лейкозов у проживающих при повышенном радиационном фоне (в Иране и Китае), где накопленные дозы, начинаясь с малых, никак не превышали средних, показали наличие избыточного относительного риска радиогенных лейкозов [110, 111].

Можно сделать вывод, что и при хроническом облучении в средних дозах, особенно от 0,5 до 1 Гр, выход лейкозов теоретически может быть атрибутивен облучению. Хотя для этого диапазона, вследствие не слишком высоких эффектов, значительную роль могут играть и иные, нерадиационные лейкозогенные факторы (растворители [140], курение [1, 6], воздействие паров при проведении сварочных работ, и пр. [14, 15]).

Таким образом, при профессиональном и ином облучении в области доз 0,1–1 Гр развившиеся лейкозы можно рассматривать в первую очередь как радиогенные (кроме когорты с хроническим лимфоцитарным лейкозом), однако только при отсутствии иных лейкозогенных факторов.

В заключение полезно привести положение НКДАР об оценке избыточного относительного риска смерти от лейкозов в течение жизни после острого облучения в дозе 1 Зв (т.е. на верхней границе средних доз). Соответствующие величины составляют 0,6–1 % [7] (см. также прим. 3). Иными словами, к фоновым смертям от лейкозов в течении жизни доза даже в 1 Зв добавляет не более 1 %. И только вследствие относительно низкой частоты спонтанных лейкозов у человека удается достоверно выявить их учащение для области средних доз (при имеющихся ограниченных выборках). Следует учитывать, что, как отмечалось выше, для дозы 0,1 Гр избыточный относительный риск лейкозов на единицу дозу в три раза ниже, чем для дозы в 1 Гр [14]. Эффекты низки,

Observed and Fitted[a] Solid Cancer Cases by Dose Category and Attributable Fraction

Dose category[b]	Subjects	Person years	Cases	Background	Fitted excess	Attributable fraction
<0.005	60,792	1,598,944	9,597	9,537	3	0.0%
0.005–0.1	27,789	729,603	4,406	4,374	81	1.8%
0.1–0.2	5,527	145,925	968	910	75	7.6%
0.2–0.5	5,935	153,886	1,144	963	179	15.7%
0.5–1	3,173	81,251	688	493	206	29.5%
1–2	1,647	41,412	460	248	196	44.2%
2–4	564	13,711	185	71	111	61.0%
Total	105,427	2,764,732	17,448	16,595	853	10.7[c]%

[a] Estimates of background and fitted excess cases are based on an ERR model with a linear dose response with effect modification by gender, age at exposure and attained age. All not-in-city subjects were used in the modeling, but the baseline risk model allows for city-specific differences in the level of the baseline risks for the not-in-city group.

[b] Weighted colon dose in Gy.

[c] Attributable fraction among people with dose greater than 0.005 Gy.

Рис. 3. Данные по заболеваемости солидными раками в когорте LSS за 1958–1998 гг. в зависимости от диапазонов оцененных доз облучения [106] (аутентичный материал). Следует обратить внимание на самую правую колонку: % опухолей, признанных атрибутивными именно облучению но, как было видно выше, в ряде исследований для средних доз они достоверны.

6.3.2. Солидные раки

Для диапазона средних доз достоверность учащения солидных раков продемонстрирована относительно отчетливо как для острого, так и для хронического облучения.

Наиболее исчерпывающие данные применительно к острому облучению получены для японской когорты. На протяжении десятилетий публиковались суммированные к тому или иному периоду данные о заболеваемости и смертности от солидных раков. Здесь мы приведем данные только последних таких исследований (данные по смертности на 1985 г. можно найти также на рис. 1).Заболеваемость раком по состоянию на 1998 г. из работы Preston D.L. et al. 2007 [106] представлена на рис. 3.

Из рис. 3 можно видеть (хотя расчеты достоверности отсутствуют), что для малых доз радиации атрибутивными облучению признаны менее 1,8 % случаев рака, хотя сам факт некоторого учащения в этом диапазоне доз все же опубликован [105, 145] (см. также выше подраздел 5.3). Но для области средних доз эффект значительно возрастает и уже не вызывает никаких сомнений, особенно для доз более 0,5 Гр. Данные о смертности от рака в когорте LSS за 1950–1997 гг., также по материалам Preston D.L. et al. 2003 [146], отображены на рис. 4.

В целом представленные на рис. 4 дозовые закономерности для смертности от рака в когорте LSS не слишком различаются сравнительно с закономерностями, выявленными для частоты случаев рака (заболеваемость) в этой когорте (рис. 3). Средние дозы — диапазон явной регистрации эффектов. Что же касается конкретных типов рака, то избыточные риски для них применительно к тем или иным средним дозам, выявленные для когорты LSS, а также для иных когорт, можно найти в подробных таблицах сообщения НКДАР-2000 [1]. Следует отметить, что для большинства локализаций опухолей в области средних доз было получено достоверное учащение (см. также [147]).

Хроническое облучение в средних дозах также способно достоверно индуцировать радиационные солидные раки. К примеру, у жителей поселений на реке Тече отмечен избыточный относительный риск [126, 148], равным образом как и для работников ПО «Маяк» [144].

Применительно к наиболее часто рассматриваемому после аварии на ЧАЭС раку щитовидной железы считается, что при облучении лиц в детском возрасте в средних дозах (как при внешнем, так и при внутреннем воздействии) возникшие опухоли могут быть атрибутивны лучевому фактору [1, 6–11 14, 149]. Гораздо менее уверенно приходится говорить о раках щитовидной железы при облучении в дозах до 1 Гр лиц в зрелом возрасте. С одной стороны, для японской когорты показано, что риск рака щитовидной железы увеличивается для средних доз даже при облучении взрослых (диапазоны 0,1–0,5 Гр и свыше 0,5 Гр) [150]. С другой стороны, это может быть следствием именно внешней экспозиции. Неоднократные исследования пациентов, подвергавшихся воздействию ^{131}I в диагностических целях (не радиационной терапии!), показали, что спустя многие десятилетия (до 40 лет) значимого учащения раков щитовидной железы не наблюдалось. К примеру, в шведской когорте индивидуумов, которым проводилась радиойодная диагностика с 1952 по 1969 гг. (средняя доза на железу 0,94 Гр), вплоть до 1998 г. не удалось обнаружить избыточные случаи искомых раков (36 против ожидаемых 39,5) [151].

В целом эпидемиологическая ситуация с воздействием инкорпорированного радиойода при радио-

Observed and Expected Solid Cancer Deaths 1950–1997 by Dose Group

		1950–1997			1991–1997		
Dose	People	Deaths	Expected background	Fitted excess	Deaths	Expected background	Fitted excess
<0.005	37,458	3,833	3,844	0	742	718	0
0.005–0.1	31,650	3,277	3,221	44	581	596	12
0.1–0.2	5,732	668	622	39	137	109	10
0.2–0.5	6,332	763	678	97	133	118	24
0.5–1	3,299	438	335	109	75	62	28
1–2	1,613	274	157	103	68	31	27
2+	488	82	38	48	20	8	13
Total	86,572	9,335	8,895	440	1,756	1,642	114

Рис. 4. Данные по смертности от солидных раков в когорте LSS за 1950–1997 гг. в зависимости от диапазонов оцененных доз облучения [146] (аутентичный материал). Последняя колонка справа — избыточные смерти, обусловленные именно облучением

диагностическом обследовании кардинально отличается по последствиям от воздействия такого же радиойода в результате аварии на ЧАЭС или при испытаниях ядерного оружия в США [6]. Дозы при радиодиагностике, проводимой в прежние десятилетия (которые, понятно, установлены относительно точно) в большинстве случаев были намного выше, чем накопленные в результате последствий указанных инцидентов (как это мы видим и из работы [151] — около 1 Гр), но в первом случае никакого учащения раков щитовидной железы выявить не удалось, в то время как во втором случае индукция этих раков стала несомненным результатом.

В рассмотренной работе [151] пациенты подвергались диагностике во взрослом возрасте, и, возможно, потому последствий и не наблюдали. Однако в германском исследовании [152] индивидуумы подвергались диагностическому воздействию ^{131}I в возрасте до 18 лет; при этом медиана дозы на щитовидную железу составила 1 Гр, но, опять, спустя в среднем 20 лет выход раков был ниже, чем контроле. Можно добавить еще аналогичные примеры [153] (1,1 Гр на щитовидную железу).

Все это заставляет с осторожностью рассматривать атрибутивность раков щитовидной железы при облучении во взрослом возрасте в средних дозах ^{131}I. Отметим, что ведущий специалист по эпидемиологии рака щитовидной железы после медицинских воздействий ^{131}I (L.E. Holm, Швеция) полагает, что для подобных когорт отсутствие выявленного эффекта может быть связано с низкой статистической мощностью исследований, в отличие от достаточного потенциала выборки при изучении многомиллионных популяций после аварии на ЧАЭС [154].

Подводя итог подразделу, кажется полезным привести оценки НКДАР избыточного риска смерти в течение жизни от солидных раков в результате облучения. Для дозы в 0,1 Гр (около нижней границы средних доз) этот риск оценен в 0,36–0,77 % (иными словами, из всех солидных раков, вероятных в течение жизни, только такие доли процента окажутся атрибутивны радиационному фактору), а для дозы в 1 Гр (верхняя граница средних доз) — 4–7,2 % [6].

6.4. Наследственные генетические эффекты

Наследственные эффекты облучения (синоним — трансгенерационные эффекты; т.е. эффекты у необлученного потомства облученных родителей), первоначально показанные на дрозофиле Г. Меллером (H.J. Muller, 1927 г.) и на мышах Л.Б. и У.Л. Расселами (Russell L.B. and W.L. Russell, 1950-е гг.), так и не были однозначно зарегистрированы на популяциях человека, несмотря на более чем 60-летний период соответствующих исследований. Признавая, что генетические эффекты облучения должны иметь место и у человека, поскольку он в этом плане не является исключением из живого мира, международные организации указывают, что радиационная эпидемиология так и не предоставила доказанных и однозначно трактуемых данных о трансгенерационном мутагенезе у людей. Ни обширное исследование потомков пострадавших в Японии, ни изучение детей тех, кто подвергался радиохимиотерапии (когорты насчитывали порой десятки тысяч), ни попытки выявить радиационно-обусловленные изменения у детей работников ядерной индустрии, не дали достоверных изменений. Понятно, что здесь перечислены наиболее масштабные и бесспорные работы, результатами которых оперируют международные организации [4, 5, 14, 15, 17, 35, 68, 86, 155, 156].

В то же время, для мелких экспериментальных животных (грызунов) возможность трансгенерационной передачи радиационных изменений, в том числе мутационного и канцерогенного плана, уверенно продемонстрирована даже для средних доз ионизирующего излучения с низкой ЛПЭ, не говоря уже о высоких дозах. Отметим, что для малых (до 0,1 Гр) доз радиации наследственные генетические эффекты облучения экспериментально выявлены только в нескольких единичных исследованиях и только для аномальных и дефектных объектов — точнее, для линий мышей с аномалиями в геноме и дефектами в репарации ДНК [5, 34, 68, 86]. В [68] (2005) можно найти сводку данных по дозовым зависимостям наследственных генетических эффектов в радиобиологических опытах на мышах и крысах без видимых аномалий и дефектов. Минимальные дозы для нахождения таких эффектов составляли 0,25–0,5 Гр, и эта ситуация практически не изменилась до настоящего времени [88, 89].

Можно утверждать, что в опытах на мелких лабораторных животных наследуемые эффекты облучения родителей продемонстрированы по самым разным параметрам (от молекулярных и генетических до выхода раков и пороков развития) почти с начала диапазона средних доз, хотя уверенная регистрация последствий требует облучения в дозах свыше средних [68, 88, 89].

Однако для людей никаких общепризнанных международными организациями эффектов не выявлено (начиная с Хиросимы и Нагасаки). Данный факт не раз подчеркивался НКДАР и другими международными организациями [34, 35, 68, 155, 156]. В связи с этим, для вычисления удваивающей дозы у человека (дозы облучения, которая увеличивала бы частоту спонтанного мутагенеза для одного поколения вдвое) первоначально была использована частота мутирования по семи реперным генам у облученных мышей. Удваивающая доза, рассматриваемая с 1972–1977 гг. как 1 Гр на поколение, явилась, таким образом, простой экстраполяцией эффектов у мышей на эффекты у человека. В 2001 г. этот методический подход был несколько модифицирован путем использования мутационной модели «человек — мышь» [4]. В этой модели за исходный фон берется частота наследственных заболеваний у человека, а за индуцированный облучением показатель — частота мутаций в генных локусах мышей. Можно видеть, что модель 2001 г. не основана на получении каких-то радиационно-эпидемиологических данных. К тому же и величина удваивающей дозы осталась практически без изменений (формально в 2001 г. стало 0,82 Гр, но НКДАР предложил оставить прежнюю дозу в 1 Гр во избежание «ненужной точности») [4, 17, 155].

Основную причину, по которой в различных когортах человека не удается зарегистрировать наследственные генетические эффекты после облучения в каких угодно дозах, связывают с низкой частотой мутагенеза у млекопитающих вкупе с высоким уровнем спонтанных генетических нарушений и патологий у человека. На подобном фоне трудно выявить малые флуктуации показателя — необходимы стотысячные выборки потомков. Кроме того, в отличие от мышей, у крупных животных с малым числом плодов генетические аномалии элиминируются на ранних стадиях развития *in utero* (недиагностированная беременность, недельная задержка наступления менструаций) и, таким образом, ускользают от анализа. Все сказанное касается не только серьезных фенотипических изменений типа видимых дефектов, пороков развития, заболеваний и смерти новорожденных, но и мутагенеза на глубоком молекулярном и генетическом уровне, типа нейтральных для отбора мутаций в минисателлитной ДНК [4, 14, 17, 35, 68, 155].

На 59-й сессии НКДАР (май 2012 г.) некоторые из ведущих членов президиума Комитета предлагали зафиксировать, наконец, в документах, что у человека наследственные эффекты облучения отсутствуют, а не просто что они не найдены. Но это крайнее мнение не нашло поддержку, поскольку человек не может быть исключением из мира живой природы, на экспериментальных объектах которой трансгенерационные эффекты радиационного воздействия выявляются отчетливо. Все дело в том, что ни в каких реальных эпидемиологических исследованиях нет возможности получить достоверные результаты в связи с априори заведомо малыми выборками. И потому в практическом плане можно считать, что никаких наследственных эффектов у человека нет (кроме известного изменения соотношения полов, показанного еще для пострадавших от атомной бомбардировки), хотя и имеются официальные виртуальные величины удваивающей дозы, используемые для формальных целей радиационной защиты [4, 14, 22, 35, 68].

Правда, в последние годы на субгенном уровне (точечные мутации на уровне экзона гена *p53*) у детей, оба родителя которых подверглись облучению незадолго до зачатия, причем только в дозах не ниже 2 Гр (семьи работников ПО «Маяк»), определенные изменения были отмечены [157, 158].

6.5. Детерминированные эффекты при средних дозах

Как правило, детерминированные эффекты возникают при кратковременном воздействии в сравнительно больших дозах с достаточно большой мощностью дозы излучения и характеризуются зависимостью между уровнем экспозиции и реакцией организма. В то же время протяженные (с малой мощностью дозы) и фракционированные воздействия менее эффективны в отношении большинства биологических последствий (включая и детерминированные), чем однократные воздействия с большой мощностью дозы. Это обусловлено способностью живых организмов к репарации повреждений и возможностью восстановления до определенных пределов нарушенных функций тканей и органов [1, 6, 14, 15, 19–24].

Хотя детерминированные эффекты наиболее ярко выражены при больших дозах облучения, но и при средних дозах можно зарегистрировать практически все последствия, за исключением разве что лучевой болезни. Наименьшие пороги имеют нарушения функционирования хрусталика и подавление репродуктивной функции.

<u>Нарушения в хрусталике.</u> Ранее считалось, что порог радиационных катаракт и нарушений в хрусталике составляет 0,5–2 Гр или минимум в 0,8 Гр [19, 22], но в последнее десятилетие появились новые данные, в результате чего этот порог настолько снизился, что некоторые авторы НКДАР предпочитают ныне конструкцию: «не ясно, существует ли он вообще» (см. прим. 3).

Латентный период проявления радиационных катаракт варьирует от нескольких месяцев до 20 лет, поэтому в случае факта облучения в прошлом никак нельзя исключить атрибутивность появившейся катаракты исходя только из длительного латентного периода.

Относительно недавние исследования дозовой зависимости выхода катаракт в японской когорте продемонстрировали наличие эффекта и при малых дозах облучения: OR (отношение шансов) при 1 Гр составило 1,39, а порог дозы имел значение 0,1 Гр [159], либо порог вовсе не был выявлен [160].

Воздействие после аварии на ЧАЭС являлось длительным, хроническим облучением. В совместном украинско-американском исследовании [161] были получены дополнительные данные в поддержку серьезного снижения величины порога для катаракты применительно к ликвидаторам. Некоторые оценки доз катарактогенного состояния дали величину 0,35 Гр, а OR при 1 Гр составил 1,42. Сходные результаты были получены при исследовании лиц, облучавшихся в детском возрасте по медицинским показаниям, когда предкатарактогенное состояние зарегистрировано спустя 31–46 лет после облучения в оцененной дозе 0,1 Гр на хрусталик [162]. НКДАР в результате приходит к выводу, что порог радиационных изменений хрусталика может быть снижен для радиации с низкой ЛПЭ до 0,1–0,3 Гр (см. в [36]).

Подавление репродуктивной функции. Семенники млекопитающих чувствительны к ионизирующей радиации: даже малые дозы вызывают временное подавление сперматогенеза у животных и человека (см. выше подраздел 5.5), средние приводят к длительной супрессии, а высокие дозы имеют следствием перманентную азооспермию [18, 118, 119].

Временная стерильность у мужчин может возникать при облучении семенников редкоионизирующей радиацией и в средних дозах, причем в качестве пороговой во всех отечественных пособиях по радиобиологии и радиационной медицине [19, 22], со ссылкой в лучшем случае на МКРЗ-60 (1990) [163], называется доза в 0,15 Гр. Как было указано выше в подразделе 5.5, это не совсем правомерно, поскольку есть ряд публикаций прежних лет об эффекте облучения семенников в дозах от 0,1 Гр. Тем не менее, понятно, что для средних доз картина более выражена. Высокая чувствительность семенников обнаружена на всех видах животных: мышах, крысах, кроликах, морских свинках, обезьянах, собаках, и она характеризуется угнетением сперматогенеза и снижением плодовитости в ранние пострадиационные сроки и при относительно низких уровнях экспозиции [19, 22, 164].

В зависимости от дозы излучения, вида и возраста животного угнетение сперматогенеза может быть неполным или полным, временным или постоянным. В соответствии с этим сохраняется фертильность или развивается стерильность. Наиболее рано нарушения сперматогенеза выявляются через 1–3 сут [19]. Доза порядка 0,5 Гр может подавлять сперматогенез у человека до 8 мес [118]. Постоянная стерильность у человека отмечается при длительных воздействиях уже в больших дозах — 3,5–6 Зв, когда за год накапливалась доза порядка 2 Зв [19].

Несколько менее чувствительны репродуктивные клетки у женщин, но и здесь имеются отчетливые эффекты от средних доз, по крайней мере для грызунов. Наиболее чувствительными являются зрелые фолликулы, содержащие яйцеклетку. Их радиочувствительность десятикратно превышает чувствительность примордиальных фолликулов. В то же время радиочувствительность зрелых клеток неодинакова и увеличивается с изменением интервала времени от созревания до овуляции [19] (табл. 4).

Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы. В подразделе 5.5 были рассмотрены весьма спорные данные о возможности влияния на эти системы различных, в том числе малых, доз, которые не подтверждаются материалами НКДАР-2006 и 2010 (в которых называется порог в 1–2 Гр) [123, 124]. Но для области средних доз, даже лежащих ниже 0,5 Гр, подобные эффекты могут быть намного более вероятными, о чем свидетельствуют систематический обзор и два мета-анализа Little M.P. et al., 2008–2012 [120–122], послуживших основой соответствующего подробного раздела в МКРЗ-118 (2012) [18].

Согласно [19] и МКРЗ-60 [163], порог воздействия на систему кроветворения составляет 0,5 Гр, хотя снижение числа лимфоцитов можно наблюдать и при несколько меньших дозах. Словом, средние дозы — диапазон изменений, предшествующих лучевой болезни в ее костномозговой форме («*при дозах 0,3–0,6 Гр появляется вероятность начала заболевания или наступления предболезни в результате облучения*» [165]). При дозе в 0,15 Гр при облучении *in utero* на-

Таблица 4

Дозы облучения, вызывающие гибель всех яйцеклеток в яичнике у различных видов млекопитающих [19]

Вид	Доза, вызывающая гибель фолликулов, Гр		Доза, вызывающая гибель, Гр	
	Молодые особи	Взрослые особи	Растущих и Граафовых фолликулов	Яйцевых зрелых фолликулов у взрослых
Мышь	0,15	0,5	22,0	0,15
Крыса	1,0	3,2	44,0	0,3
Морская свинка	—	15,0	—	—
Свинья	5,0	5,0	—	—
Обезьяна	20,0	7,0	50,0	3,5
Человек	—	5,0	—	3,0

блюдается порог наступления тяжелой умственной отсталости (что показано и на японской когорте), хотя заметный риск такой отсталости возникает только после доз свыше 1 Гр [19, 22, 165].

В целом, в диапазоне средних доз возможны некоторые изменения структур и функций клеток и тканей детерминированного плана, не перечисленные выше. Однако такие изменения преходящи, нередко лежат в рамках возможной коррекции адаптационными процессами и не обязательно приводят к развитию патологий. Вероятность лучевых ожогов, эритем и дерматитов в области средних доз отсутствует [19, 22, 24].

7. Эффекты облучения в больших дозах (1,0–10 Гр)

В области больших доз апоптотическая гибель клеток имеет место (по крайней мере это показано *in vitro*), однако все более значимый вклад начинает вносить некроз [19, 22–24, 166] и, как показано в последние годы, ранее не описанный механизм программированной клеточной гибели, именуемый некроптозом [167].

Повреждающие радиобиологические и цитогенетические эффекты, а также клеточная гибель, достигают высоких уровней. Равным образом становятся особо выраженными наследственные генетические эффекты у мелких лабораторных животных, в том числе трансгенерационная передача канцерогенных последствий необлученному потомству [4, 14, 68, 168][5]. Собственно говоря, вся экспериментальная радиобиология дочернобыльского периода может быть названа радиобиологией больших доз [21, 29, 30]. Стимулирующие и адаптирующие последствия облучения, если и описаны в отдельных случаях [46, 49, 51], то только для пролонгированного или хронического воздействия. Разумеется, возможная иммуностимуляция или другие благоприятные феномены не отменяют вероятности ни стохастических, ни детерминированных эффектов иного плана.

Очевидно, что для области доз 1–10 Гр все рассмотренные выше стохастические эффекты приобретают значительно большую вероятность и, значит, в большем проценте случаев могут быть атрибутивными радиационному воздействию.

Лейкозы и при остром, и при хроническом облучении достоверно учащаются в области высоких доз. Равным образом это происходит и с солидными раками [1, 6, 14–24, 29, 30, 33, 36]. Конечно, различные солидные раки могут иметь неодинаковые квазипороги эффекта (т.е. дозы, ниже которой их учащение не удалось выявить, возможно, вследствие недостаточной статистической мощности исследований), но практически все такие «пороги» будут лежать либо в конечной области средних, либо в начальной области больших доз, во всяком случае, для острого облучения. Что касается хронического воздействия, то, понятно, указанные величины могут значительно возрастать и даже выходить далеко за рамки диапазона больших доз. На этом факте построена лучевая терапия, когда дозы фракционированного облучения на опухоль и даже тотального воздействия могут достигать десятков грей [1, 6, 14, 18, 19, 22, 29, 30, 33]. Тем не менее, онкологические больные выживают, хотя у них и имеются определенные детерминированные последствия. К примеру, при дозах на гипофиз ≥ 20 Гр в комбинации с дозами на щитовидную железу ≥10 Гр может наступить гипотиреоз, в то время как после доз ≥20 Гр и ≥15 Гр — гипертиреоз [169].

Наиболее тяжелым детерминированным последствием облучения в больших дозах является острая и хроническая лучевая болезнь. Легкая степень патологии наступает уже после острого однократного воздействия в дозе 1 Гр, т.е. на грани средних и больших доз. Далее, в диапазоне доз 1–6 Гр различают три степени тяжести ОЛБ: ОЛБ I (легкой) степени (1–2 Гр); ОЛБ II (средней) степени (2–4 Гр); ОЛБ III (тяжелой) степени (4–6 Гр). При дозах выше 6 Гр ОЛБ оценивают как крайне тяжелую, IV степени, выделяя переходную, кишечную, церебральную и токсемическую формы. Две последние формы ОЛБ развиваются при дозах в несколько десятков грей (т.е. при очень больших дозах; см. ниже), причем гибель наступает в течение двух суток от тяжелого капилляротоксикоза, приводящего, в частности, к острому повышению внутричерепного давления [19–24, 29, 30, 33, 170].

В то же время для сотрудников аварийных служб ЧАЭС, находившихся на станции в первые часы после взрыва, описаны случаи полного излечения при дозах до 10 Гр. В монографии А.К. Гуськовой с соавторами упомянут больной 1961 года рождения, дежурный слесарь на 4-м блоке ЧАЭС в ночь на 26.04.1986 г. Для него доза внешнего γ-излучения была оценена по цитогенетическим данным как 9,8 Гр. Пострадавший выжил, хотя и стал инвалидом (в том числе по зрению — удаление хрусталиков) и умер только в 2010 г., т.е. через 24 года после выздоровления, причем причиной явилась печеночная недостаточность, обусловленная алкоголизмом [171].

В диапазоне больших доз длительного воздействия возможна и хроническая лучевая болезнь. Это самостоятельная нозологическая форма лучевого поражения, развивающегося в результате продолжительного облучения в дозах, суммарно достигающих 1,0–3,0 Гр при интенсивности облучения (мощности дозы) порядка 0,001–0,003 Гр/сут. Сроки развития проявлений зависят от мощности дозы и варьируют от нескольких месяцев до 1–3 лет [19–22, 126, 170].

[5] У людей, как было рассмотрено выше в подразделе, наследственные генетические эффекты облучения не выявлены ни при каких дозах.

Таблица 5

Суммирующая сводка данных по эффектам облучения для ординальных диапазонов доз радиации с низкой ЛПЭ

Дозовый диапазон	Радиобиологические и цитогенетические эффекты	Стохастические эффекты*	Детерминированные эффекты
Очень малые дозы (до 0,01 Гр)	Повреждения ДНК (ОР и ДР) и апоптоз; через систему трансдукции сигнала — стимулирующие и гормезисные эффекты. Слабая индукция репарации ДНК и отсутствие регистрируемых цитогенетических повреждений	Раки у детей после облучения *in utero* в дозах, начиная с 10 мГр. Данные 2013 г. об учащении лейкозов у детей при проживании в условиях более высокого ЕРФ (от 4 мГр) в Великобритании (т.е. в том числе *in utero*) [66]; требуют подтверждений	Не выявляются
Малые дозы (0,01–0,1 Гр)	Простые и комплексные повреждения ДНК и апоптоз. Индукция репарации ДНК, стимулирующие и гормезисные эффекты, передающиеся через систему трансдукции сигнала. Увеличение частоты нестабильных аберраций хромосом и микроядер	Проблематичность возможности зарегистрировать учащение раков и лейкозов для любых реальных когорт вследствие априорно недостаточной статистической мощности. Отдельные публикации последних лет о достоверном учащении раков и лейкозов для ряда групп людей (воздействия при повышенном ЕРФ и КТ)	Единичные данные о временном подавлении сперматогенеза у млекопитающих
Средние дозы (0,1–1 Гр)	Отчетливые повреждающие радиобиологические последствия; окончание диапазона стимулирующих и гормезисных феноменов	Воспроизводимые эффекты по выходу раков и лейкозов при остром и хроническом облучении. Наследственные генетические эффекты в опытах на мелких лабораторных животных	Порог нарушений в хрусталике (0,1–0,3 Гр или даже ниже). Отчетливое временное угнетения сперматогенеза у людей и животных. Супрессия в системе кроветворения. Отсутствие лучевых ожогов, эритем и дерматитов. Умственная отсталость при облучении *in utero*. Слабые эффекты противолучевых средств
Большие дозы (1–10 Гр)	Наилучший диапазон для регистрации повреждающих радиобиологических эффектов *in vitro* и *in vivo*	То же	Ярко выраженные клинические и тканевые последствия; острая и хроническая лучевая болезнь. Выраженные защитные эффекты противолучевых средств. Локальное облучение приводит к эритемам, но не к лучевым ожогам
Очень большие (сверхбольшие) дозы (свыше 10 Гр)	Из-за гибели значительной части клеток — нерепрезентативный диапазон для большинства радиобиологических экспериментов	Вследствие удаления клеток со слабым геномом или потенциально злокачественных —парадоксальное снижение частоты выхода раков по сравнению с большими дозами (хроническое воздействие)	То же. Кишечный и церебральный синдромы. Как правило, отсутствие эффекта противолучевых средств по выживаемости. Отчетливые лучевые ожоги и язвы

Примечание:
* Для людей отсутствуют достоверные и признанные международными организациями трансгенерационные эффекты для любых диапазонов доз. В опытах на грызунах наследственные эффекты облучения начинают выявляться при средних дозах — от 0,25 до 0,5 Гр

Местное поражение даже в больших дозах (до 10 Гр) не приводит к существенным лучевым ожогам; для этих последствий требуются еще большие дозы [19–22, 170]. Тем не менее эритемы могут иметь место при локальном облучении в дозах порядка 2–6 Гр [18]. Временное и перманентное облысение также характерно для диапазона больших доз (пороги при 3 и 7 Гр соответственно) [18].

Наконец, в качестве радиационных синдромов могут развиваться различные дисфункции, в том числе дисгормональные [19–24, 165, 170]. Перечисленные в предыдущем разделе, посвященном облучению в средних дозах, детерминированные эффекты, безусловно, приобретают в диапазоне больших доз значительно более тяжелый характер.

Важно отметить, что по некоторым показателям эффекты в области больших доз могут даже превышать эффекты сверхбольших доз (более 10 Гр). Этот парадоксальный момент рассмотрен в следующем разделе.

8. Эффекты радиации в очень больших дозах (свыше 10 Гр)

Уже при дозах 6–10 Гр острого воздействия развивается переходная форма болезни, протекающая не только с тяжелым костномозговым синдромом, но и с выраженным поражением кишечника. При дозах 10–20 Гр возникает собственно поражение кишечника (кишечный синдром), заканчивающееся летальным исходом спустя 8–16 сут. При дозах 20–80 Гр развивается токсический синдром с клиническими проявлениями в виде сосудистых расстройств и метаболических нарушений; смерть наступает на 4—7-е сут; поражение нервной системы носит вторичный характер. Наконец, при дозах выше 80 Гр возникает церебральный синдром (коллапс, судороги и др. неврологические расстройства), завершающийся смертью в первые часы или несколько суток [19—24, 29, 30, 33, 170, 171]. Для доз свыше 10 Гр при локальном воздействии продемонстрированы лучевые ожоги и язвы [18—22, 24, 170].

Таким образом, детерминированные эффекты при сверхбольших дозах могут быть еще более тяжелыми, чем для доз до 10 Гр. В то же время для сверхвысоких доз, вследствие клеточного «очищения» (удаления клеток со слабым геномом или потенциально злокачественных), имеет место парадоксальный момент меньшей частоты выхода раков. Это показано, в частности, для раков щитовидной железы как отдаленного последствия лучевой терапии в детском возрасте. Кривая «доза—эффект» для избыточного относительного риска после накопленной дозы 20 Гр снижается по сравнению с меньшими дозами [172].

Равным образом, в [173] для таких же последствий лучевой терапии в детском возрасте максимальный избыточный относительный риск был продемонстрирован для дозы 6 Гр; для дозы 20 Гр это значение снижалось на 53 %, а для дозы 40 Гр — на 95 %. Анализ математической модели привел авторов к выводу, что они имели дело с истинным спадом кривой зависимости, т.е. были получены доказательства истинного снижения выхода раков при сверхвысоких дозах. Понятно, что все подобные исследования отдаленных последствий в области сверхвысоких доз проводились исключительно для фракционированного и хронического облучения, поскольку нет никаких способов устранить летальность в этой области доз для острого облучения [19—24, 29, 30, 33, 170, 171].

9. Суммирующие выводы и рекомендации

Суммирующая сводка данных по эффектам облучения для разных диапазонов доз радиации с низкой ЛПЭ представлена в табл. 5.

Представленная сводка данных, в целом не имеющая полных аналогов, может послужить в качестве практического руководства для экспертных советов по установлению причинной связи различных состояний здоровья и патологий с радиационным фактором, а также быть пособием для компетентных и официальных лиц, принимающим решение в области радиационной безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York, 2000, P. 297—450.
2. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Occupational radiation exposures. United Nations. New York, 2000, P. 499—654.
3. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Exposures from natural radiation sources. United Nations. New York, 2000, P. 84—155.
4. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex Hereditary effects of radiation. United Nations. New York, 2001, P. 5—160.
5. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York, 2009, P. 1—79.
6. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York, 2008, P. 17—322.
7. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. New York, 2011, P. 47—219.
8. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York, 2010, P. 23—220.
9. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Biological mechanism of radiation action at low doses. New York, 2012, 35 pp.
10. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer. New York, 2014, 219 pp.
11. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York, 2013, P. 1—268.
12. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami. United Nations. New York, 2013. 311 pp.
13. *Wing S.* Basics of Radiation Epidemiology // The Hanford Health Information Network, 2000. http://www.doh.wa.gov/hanford/publications/health/mon4.htm.
14. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. (http://www.nap.edu/catalog/11340.html. Дата обращения 1.02.2015.)

15. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation. // Radiat. Prot. Dosim. 2010, **140**, No. 2, P. 103–136. (Дополнение к BEIR-VII.)
16. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by *J. Valentin*. Amsterdam — New-York: Elsevier, — 2006, 147 pp.
17. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // Annals of the ICRP. Ed. by *J. Valentin*. Amsterdam — New York: Elsevier, 2007, 329 pp.
18. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals of the ICRP. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012, 325 pp.
19. Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина*. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд.АТ. 2004, 992 с.
20. Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина*. Т. 2. Радиационные поражения человека. — М.: Изд.АТ. 2004, 420 с.
21. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека (очерки). — М.: Медицина, 1971, 380 с.
22. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 2004, 549 с.
23. *Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт.* Радиация и патология: Учеб. Пособие. Под ред. *А.Ф. Цыба*. — М.: Высшая школа, 2005, 341 с.
24. *Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова В.Н.* Основы радиобиологии и радиационной медицины. Учеб. пособие. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2012, 227 с.
25. *Котеров А.Н.* Молекулярно-клеточные закономерности, обуславливающие эффекты действия малых доз ионизирующей радиации. // Мед. радиол. и радиац. Безопасность, 2000, **45**, № 5, С. 5–20.
26. *Решение V съезда* по радиационным исследованиям. Москва, 2006 г. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 4, С. 508–510.
27. Радиобиологическое общество Украины. Решение Международной конференции «Радиобиологические и радиоэкологические аспекты Чернобыльской катастрофы». г. Славутич, 11–15 апреля 2011 г. (http://refdb.ru/look/1955879.html. Дата обращения 1.03.2015.)
28. ICRP Publication 26. The 1977 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // Annals of the ICRP. Amsterdam, New York, 1977, **1**, No. 3.
29. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1977, 368 с.
30. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1984, 375 с.
31. ICRP Publication 41. The 1984 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // Annals of the ICRP. Amsterdam, New York, 1984, **14**, No. 3.
32. ICRP Publication 60. The 1991 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Amsterdam, New York, 1991, **21**, No. 1–3.
33. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1988, 424 с.
34. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
35. *Котеров А.Н.* Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. — М.: Изд-во «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2010, 283 с.
36. *Котеров А.Н.* От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 2, С. 5–21.
37. *Котеров А.Н.* Проблемы поиска средств противолучевой защиты человека в свете достижений генетики старения. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2013, **53**, № 5, С. 487–494.
38. *Rothkamm K., Lobrich M.* Evidence for lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, **100**, No. 9, P. 5057–5062.
39. *Rothkamm K., Balroop S., Shekhdar J. et al.* Leukocyte DNA damage after multi-detector row CT: a quantitative biomarker of low-level radiation exposure. // Radiology, 2007, 242, No. 1, P. 244–251.
40. *Asaithamby A., Chen D.J.* Cellular responses to DNA double-strand breaks after low-dose γ-irradiation. // Nucleic Acids Res., 2009, **3**, 12, P. 3912–3923.
41. *Grudzenski S., Raths A., Conrad S. et al.* Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, No. 32, P. 1405–1410.
42. *Beels L., Bacher K., Smeets P. et al.* Dose-length product of scanners correlates with DNA damage in patients undergoing contrast CT. // Eur. J. Radiol 2012, **81**, No. 7, P. 1495–1499.

43. *Beck M., Moreels M., Jacquet P. et al.* X-irradiation induces cell death in fetal fibroblasts. // Int. J. Mol. Med, 2012, **30**, No. 1, P. 114–118.
44. *Васильев С.А., Степанова Е.Ю., Кутенков О.П. и соавт.* Двунитевые разрывы ДНК в лимфоцитах человека после однократного воздействия импульсно-периодического рентгеновского излучения в малых дозах: нелинейная дозовая зависимостью. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2012, **52**, № 1, С. 31–38.
45. *Газиев А.И.* Низкая эффективность репарации критических повреждений ДНК, вызываемых малыми дозами радиации. // Радиац. биология. Радиоэкология. 2011, **51,** № 5, С. 512–529.
46. *Luckey T.D.* Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press — Boca Raton, FL, 1980.
47. *Planel H., Soleillhavoup J.P., Tixador R. et al.* Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low chronic gama radiation. // Health Phys., 1987, **52**, No. 5, P. 571–578.
48. *Яворовский З.* Гормезис: благоприятные эффекты излучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 11–17.
49. *Кузин А.М.* Радиационный гормезис. В кн.: Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина*. Т. 1. Тео_ретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 861–871.
50. *Calabrese E.J.* Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship. // EMBO reports, 2004, **5**, Special issue, P. S37–S40.
51. *Булдаков Л.А., Калистратова В.С.* Радиационное воздействие на организм — положительные эффекты. — М.: Информ-Атом, 2005, 246 с.
52. *Ogura K., Magae J., Kawakami Y., Koana T.* Reduction in mutation frequency by very low-dose gamma irradiation of Drosophila melanogaster germ cells. // Radiat. Res., 2009, **171**, No. 1, P. 1–8.
53. *Lehrer S., Rosenzweig K.E.* Lung cancer hormesis in high impact States where nuclear testing occurred. // Clin. Lung Cancer, 2015, **16**, No. 2, P. 152–155.
54. *Котеров А.Н., Никольский А.В.* Адаптация к облучению *in vivo*. // Радиац. биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 6, С. 648–662.
55. *Day T.K., Zeng G., Hooker A.M. et al.* Extremely low doses of X-radiation can induce adaptive responses in mouse prostate. // Dose Response, 2007, 4, No. 5(4), P. 315–322.
56. *Day T.K., Hooker A.M., Zeng G., Sykes P.J.* Low dose X-radiation adaptive response in spleen and prostate of Atm knockout heterozygous mice. // Int. J. Radiat. Biol., 2007, **83**, No. 8, P. 523–534.
57. *Mitchel R.E., Jackson J.S., Carlisle S.M.* Upper dose thresholds for radiation-induced adaptive response against cancer in high-dose-exposed, cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. // Radiat. Res., 2004, **162**, No. 1, P. 20–30.
58. *Cai L., Liu S.* Effect of cycloheximide on the adaptive response induced by low dose radiation. // Biomed. Environ. Sci., 1992, **5**, No. 1, P. 46–52.
59. *Staudacher A.H., Blyth B.J., Lawrence M.D. et al.* If bystander effects for apoptosis occur in spleen after low-dose irradiation *in vivo* then the magnitude of the effect falls within the range of normal homeostatic apoptosis. // Radiat. Res., 2010, **174**, No. 6, P. 727–731.
60. *Joiner M.C., Marples B., Lambin P. et al.* Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, **49,** No. 2, P. 379–389.
61. *Котеров А.Н.* Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. В кн.: Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина.* Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 871–925.
62. *Stewart A.M., Webb K.W., Hewitt D.* A survey of childhood malignancies. // Brit. Med. J., 1958, **30,** No. 5086, P. 1495–1508.
63. *Bithell J.F., Stewart A.M.* Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. // Brit. J. Cancer, 1975, **31**, No. 3, P. 271–287.
64. *Doll R., Wakeford R.* Risk of childhood cancer from fetal irradiation. // Brit. J. Radiol., 1997, **70**, P. 130–139.
65. *Boice J.D., Miller R.W.* Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. // Teratology, 1999, **5**, No. 4, P. 227–233.
66. *Kendall G.M., Little M.P., Wakeford R. et al.* A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. // Leukemia, 2013, **27**, No. 1, P. 3–9.
67. *Яблоков А.В.* Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. — М.: Центр экологической политики России. ООО «Проект-Ф», 2002, 145 с.
68. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects. // Int. J. Low Radiation, 2005, **1**. No. 4, P. 376–451.
69. *Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L., Batata M.* Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. // Cancer, 1982, **50**, No. 2, P. 337–340.
70. *Хансон К.П., Комар В.Е.* Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. — М.: Энергоатомиздат. 1985, 152 с.
71. *Rogakou E.P., Pilch D.R., Orr A.H. et al.* DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation

on Serine 139. // J. Biol. Chem., 1998, **273**, No. 10, P. 5858–5868.
72. *Neumaier T., Swenson J., Pham Ch. et al.* Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, **109**, No. 2, P. 443–448.
73. *Baure J., Izadi A., Suarez V. et al.* Histone H2AX phosphorylation in response to changes in chromatin structure induced by altered osmolarity. // Mutagenesism, 2009, **24**, No. 2, P. 161–167.
74. *De Feraudy S., Revet I, Bezrookove V. et al.* A minority of foci or pan-nuclear apoptotic staining of γH2AX in the S phase after UV damage contain DNA double-strand breaks. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, No. 15, P. 6870–6875.
75. *Корыстов Ю.Н.* Анализ радиобиологических данных, обосновывающих оценку канцерогенного риска малых доз ионизирующей радиации. // Мед. радиол и радиац. безопасность. 2015, **60**, № 2, С. 66–81.
76. *Sutherland B.M., Bennett P.V., Sutherland J.C., Laval J.* Clustered DNA damages induced by x rays in human cells. // Radiat. Res., 2002, **157**, No. 6, P. 611–616.
77. *Sutherland B.M., Bennett P.V., Cintron-Torres N. et al.* Clustered DNA damages induced in human hematopoietic cells by low doses of ionizing radiation. // J. Radiat. Res. (Tokyo), 2002, **43**, Suppl, P. S149–S152.
78. *Feinendegen L.E.* Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. // Brit. J. Radiol., 2005, **78,** No. 925, P. 3–7.
79. *Schanz S., Schuler N., Lorat Y. et al.* Accumulation of DNA damage in complex normal tissues after protracted low-dose radiation. // DNA Repair (Amst), 2012, **11**, No. 10, P. 823–832.
80. *Rube C.E., Dong X., Kühne M. et al.* DNA double-strand break rejoining in complex normal tissues. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2008, **72**, No. 4, P. 1180–1187.
81. *Beels L., Werbrouck J., Thierens H.* Dose response and repair kinetics of gamma-H2AX foci induced by *in vitro* irradiation of whole blood and T-lymphocytes with X- and gamma-radiation. // Int. J. Radiat. Biol., 2010, **86**, No. 9, P. 760–768.
82. *Su Y., Meador J.A., Geard C.R., Balajee A.S.* Analysis of ionizing radiation-induced DNA damage and repair in three-dimensional human skin model system. // Exp. Dermatol., 2010, **19**, No. 8, P. e16–e22.
83. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998, 352 с.
83. *Котеров А.Н., Никольский А.В.* Молекулярные и клеточные механизмы адаптивного ответа у эукариот. // Укр. биохим. журн., 1999, **71**, № 3, С. 13–25.
84. *Apoptosis and cell cycle control in cancer.* Basic mechanisms and implications for treating malignant disease. Ed. by *N. Shaun, B. Thomas.* UK. BIOS Scientific publishers Ltd, 1996, 238 pp.
85. *Котеров А.Н.* Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 4. С. 55–72.
86. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero.* // Радиац. биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 5, С. 585–596.
87. *Котеров А.Н.* Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 4, С. 5–13.
88. *Котеров А.Н.* История мифа о нестабильности генома при малых дозах радиации. Научная точка, вероятно, поставлена. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 1, С. 5–19.
89. *Котеров А.Н.* Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2014, **54**, № 3, С. 309–312.
90. *Котеров А.Н.* Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности, 2011, № 1, С. 7–19.
91. *Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al.* Frequencies of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays. // Int. J. Radiat. Biol, 1988, **53**, No. 1, P. 49–55.
92. *Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al.* Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays. // Int. J. Radiat. Biol., 1992, **61**, No. 3, P. 335–343.
92. *Iwasaki T.Y., Takashima T., Suzuki M. et al.* The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced *in vitro* by very low-dose γ rays. // Radiat. Res., 2011, **175,** No. 2, P. 208–213.
93. *Livingston G.K., Foster A.E., Elson H.R.* Effect of *in vivo* exposure to iodine-131 on the frequency and persistence of micronuclei in human lymphocytes. // J. Toxicol. Environ. Health.,1993, **40**, No. 2–3, P. 367–375.
94. *Norman A., Cochran S.T., Sayre J.W.* Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography. // Radiat. Res., 2001, **155**, No. 5, P. 740–743.
95. *Depuydt J., Baert A., Vandersickel V. et al.* Relative biological effectiveness of mammography X-rays at the level of DNA and chromosomes in lymphocytes. // Int. J. Radiat. Biol., 2013, **89**, No. 7, P. 532–538.
96. *Boei J.J., Vermeulen S., Skubakova M.M. et al.* No threshold for the induction of chromosomal damage at

clinically relevant low doses of X rays. // Radiat. Res., 2012, **177,** No. 5, P. 602–613.
97. *Hernandez L., Terradas M., Martin M. et al.* Increased mammogram-induced DNA damage in mammary epithelial cells aged *in vitro*. // PLoS One, 2013, **8**, No. 5. e63052.
98. *Sigurdson A.J., Bhatti P., Preston D.L. et al.* Routine diagnostic X-ray examinations and increased frequency of chromosome translocations among U.S. radiologic technologist. // Cancer Res., 2008, **68**, No. 21, P. 8825–8831.
99. *Webster E.W.* Garland lecture. On the question of cancer induction by small X-ray doses. // Amer. J. Roentgenol., 1981, **137**, No. 4, P. 647–666.
100. *Кузин А.М.* Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. — М.: Наука, 1995, 158 с.
101. *Ярмоненко С.П.* Проблемы радиобиологии в конце XX столетия. // Радиац. биология. Радиоэкология. 1997, **37**, № 4. С. 488–493.
102. Временные допустимые уровни суммарного облучения населения в первый год после аварии на ЧАЭС. — М.: МЗ РФ, 1986.
103. *Wing S., Shy C., Wood J. et al.* Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 198. // J. Amer. Med. Assoc., 1991, **265**, No. 11, P. 1397–1402.
104. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al.* Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. // Brit. Med. J., 2005, **331,** No. 7508, P. 77.
105. *Pierce D.A., Preston D.L.* Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. // Radiat. Res., 2000, **154,** No. 2, P. 178–186.
106. *Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 1, P. 1–64.
107. *Ron E., Modan B., Preston D. et al.* Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. // Radiat. Res., 1989, **120**, No. 3, P. 516–531
108. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу «Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра». // Радиация и риск, 2010, **19**, № 4. С. 7.
109. *Kesminiene A., Evrard A.S., Ivanov V.K. et al.* Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 6, P. 721–735.
110. *Nair R.R., Rajan B., Akiba S. et al.* Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. // Health Phys., 2009, **96**, No. 1, P. 55–66.
111. *Tao Z., Akiba S., Zha Y. et al.* Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979–1998). // Health Phys., 2012, **102**, No. 2, P. 173–181.
112. *Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. // Lancet, 2012, **380**, No. 9840, P. 499–505.
113. *Mathews J.D. Forsythe A.V., Brady Z. et al.* Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. // Brit. Med. J., 2013, **346**, f2360.
114. *Krille L., Dreger S., Schindel R. et al.* Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. // Radiat. Environ. Biophys., 2015, **54**, No. 1, P. 1–12.
115. *Рождественский Л.М.* Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2003, **43**, № 2, С. 227–236.
116. *Rozhdestvensky L.M.* Alternatives of non-threshold and threshold concepts of cancerogenic and mutagenic effects of low LET radiation: the analysis of postulates and arguments. // Int. J. Low Radiation., 2006, **2,** № 3/4, P. 154–171.
117. *Рождественский Л.М.* Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы «pro» и «contra». Прикладная реализация. // Радиац. биология. Радиоэкология., 2011, **51**, № 5, С. 576–594.
118. *Abuelhija M., Weng C.C., Shetty G., Meistrich M.L.* Rat models of post-irradiation recovery of spermatogenesis: interstrain differences. // Andrology, 2013, **1**, No. 2, P. 206–215.
119. *Clifton D.K., Bremner W.J.* The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. // J. Andrology, 1983, **4**, No. 6, P. 387–392.
120. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. // Radiat. Res., 2008, **169**, No. 1, P. 99–109.
121. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. // Radiat. Environ. Biophys., 2010, **49**, No. 2, P. 139–153.
122. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. // Environ. Health Perspect., 2012, **120**, No. 11, P. 1503–1511.

123. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. New York, 2006, P. 325–383.
124. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. United Nations. New York, 2011, 106 pp.
125. *Туков А.Р.* Болезни крови и кроветворных органов у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // Гематология и трансфузиология, 2000, № 5, С. 31–33.
126. *Аклеев А.В.* Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. — Челябинск: Книга, 2012, 464 с.
127. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al.* Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // Radiat. Res., 2010, **174**, No. 2, P. 155–168.
128. *Takhauov R.M., Karpov A.B., Semenova Yu.V. et al.* Structural and functional changes in cardiovascular system at arterial hypertension in persons exposed to ionizing radiation. // Int. J. Low Radiation., 2006, **2**, No. № 3/4, P. 299–308.
129. *Lemon J.A., Taylor K., Verdecchia K. et al.* The influence of Trp53 in the dose response of radiation-induced apoptosis, DNA repair and genomic stability in murine haematopoietic cells. // Dose Response, 2014, **12**, No. 3, P. 365–385.
130. *UNSCEAR 2000.* Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. New York, 2000, P. 73–175.
131. *Sakamoto K., Miyamoto M., Waiabe. N.* The effect of low-dose total body irradiation on tumor control. // Jpn. J. Cancer Clin., 1987, **33**, P. 1633.
132. *Sakamoto K., Miyamoto M.* Tumor control effect by total body irradiation. // Oncologia, 1987, **20**, No. 2, P. 86.
133. *Sakamoto K., Myojin M.* Fundamental and clinical studies on tumor control by total body irradiation. // Amer. Nucl. Soc. Trans., 1996, **75**, P. 404.
134. *Sakamoto K., Myogin M., Hosoi Y. et al.* Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation, // J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol., 1997, **9**, P. 161–175.
135. *Cuttler J.M.* Low-dose irradiation therapy to cure gas gangrene infections. // Int. J. Low Radiation, 2004, **1**, No. 3, P. 318–328.
136. *Shimizu Y., Kato H., Schull W.J.* Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 2: Cancer mortality based on the recently revised doses (DS 86). // Radiat. Res., 1990, **121**, No. 2, P. 120–141.
137. *Richardson D.B., Sugiyama H., Nishi N. et al.* Ionizing Radiation and Leukemia Mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000. // Radiat. Res., 2009, **172,** No. 3, P. 368–382.
138. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 5, P. 661–665.
139. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al.* The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 4, P. 396–416.
140. *Kubale T.L., Daniels R.D., Yiin J.H. et al.* A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard. // Radiat. Res., 2005, **164**, No. 6, P. 810–819.
141. *Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al.* Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. // Radiat. Res., 2004, **162**, No. 5, P. 517–526.
142. *Hwang S.L., Guo H.R., Hsieh W.A. et al.* Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983–2002. // Int. J. Radiat. Biol., 2006, **82**, No. 12, P. 849–858.
143. *Krestinina L., Preston D.L., Davis F.G. et al.* Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953–2005. // Radiat. Environ. Biophys., 2010, **49**, No. 2, P.195–201.
144. *Иванов В., Цыб А., Панфилов А. и др.* Определение групп потенциального радиационного риска среди персонала ПО «Маяк». // Бюлл. по атомной энергии, 2006, № 6, С. 18–24.
145. *Preston D.L., Pierce D.A., Shimizu Y. et al.* Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. // Radiat. Res., 2004, **162**, No. 4, P. 377–389.
146. *Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. // Radiat. Res., 2003, **160**, No. 4, P. 381–407.
147. *Little M.P., Muirhead C.R.* Derivation of low-dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. // Int. J. Radiat. Biol., 2000, **76**, No. 7, P. 939–953.
148. *Krestinina L.Yu., Davis F., Ostroumova E.V. et al.* Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa river cohort: 1956–2002. // Int. J. Epidemiol., 2007, **36**, No. 5, P. 1038–1046.
149. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и совре-

менное состояние проблемы. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2015, **55**, № 2.
150. *Hayashi Y. Lagarde F., Tsuda N. et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. // Cancer, 2010, **116**, No. 7, P. 1646–1655.
151. *Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al.* Thyroid cancer risk after thyroid examination with ^{131}I: a population-based cohort study in Sweden. // Int. J. Cancer., 2003, **106**, No. 4, P. 580–587.
152. *Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E.* Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. // Radiat. Res., 2001, **156**, No. 1, P. 61–70.
153. *Hall P., Mattsson A., Boice J.D. Jr.* Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. // Radiat. Res., 1996, **145**, No. 1, P. 86–92.
154. *Holm L.-E.* Thyroid cancer after exposure to radioactive ^{131}I. // Acta Oncol., 2006, **45**, No. 8, P. 1037–1040.
155. *Котеров А.Н., Бирюков А.П.* Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 1, С. 58–79.
156. *Котеров А.Н., Бирюков А.П.* Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 2, С. 51–77.
157. *Захарова М.Л., Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н. и соавт.* Генетический материал радиобиологического репозитория тканей человека и некоторые результаты его исследования. // Мед. радиол и радиац. безопасность, 2010, **5**, № 5, С. 5–13.
158. *Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н., Захарова М.Л. и соавт.* Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2011, **51,** № 1, С. 20–32.
159. *Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A. et al.* Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 4, P. 404–408.
160. *Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A.* A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. // Health Phys., 2006, **90,** No. 2, P. 154–160.
161. *Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. et al.* Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 2, P. 233–243.
162. *Wilde G., Sjostrand J.* A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. // Brit. J. Ophthalmol., 1997, **81**, No. 4, P. 261–266.
163. МКРЗ-60. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите 1990 года. Пер. с англ. Ч. 2. — М.: Энергоатомиздат, 1994, 207 с.
164. *Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G.* Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. // Radiat. Res., 1974, **59**, No. 3, P. 665–678.
165. *Рябухин Ю.С.* Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 4, С. 5–45.
166. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis. United Nations. New York, 2000, P. 1–72.
167. *Nehs M.A., Lin C.I., Kozono D.E. et al.* Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers. // Surgery, 2011, **150**, No. 6, P. 1032–1039.
168. COMARE. Seventh Report (2002). Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. Ed. by *Crown*. Produced by the National Radiological Protection Board. 2002, 86 pp.
169. *Chow E.J., Friedman D.L., Stovall M. et al.* Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer survivor study. // Pediatr. Blood Cancer, 2009, **53**, No. 3, P. 432–437.
170. *Гуськова А.К.* Радиационная патология человека. В кн.: «Радиационная медицина». Под ред. *Л.А. Ильина*. В 4 тт. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 90–121.
171. *Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А.* Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. *А.К. Гуськовой*. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2011, 254 с.
172. *Bhatti P., Veiga L.H., Ronckers C.M. et al.* Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. // Radiat. Res, 2010, **174**, No. 6, P. 741–752.
173. *Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M. et al.* Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. // Radiat. Res., 2006, **166**, No. 4, P. 618–628.

Поступила: 10.03.2015
Принята к публикации: 25.03.2015