

С.В. Осовец**К ТЕОРИИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ****S.V. Osovets****Revisiting the Theory of Radiation Injury and Recovery**

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка альтернативного подхода (по отношению к теории Блэра–Дэвидсона) для количественного описания процессов радиационного поражения и восстановления на основе общих радиобиологических закономерностей, характерных для детерминированных эффектов.

Результаты: На основании количественных закономерностей, характерных для детерминированных эффектов, найдено новое распределение для вероятности восстановления (U) в процессе облучения организма млекопитающих:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1+8T/T_{1/2}} - 1),$$

где T — продолжительность облучения, $T_{1/2}$ — период полувосстановления в процессе облучения. Величина U меняется в пределах от 0 до 1 при изменении аргумента T в пределах от 0 до $T_{1/2}$. Как следствие полученного распределения, получена формула для расчета остаточной дозы D_e (чистое поражение) при двукратном внешнем облучении:

$$D_e = D[1 - \frac{1}{4}(\sqrt{1+8t/t_{1/2}} - 1)]$$

здесь D — доза первоначального облучения, t — величина временного интервала между двумя последовательными облучениями, $t_{1/2}$ — период полувосстановления после облучения. Предлагаемое соотношение между D_e и t получено в предположении, что математическая форма описания процесса восстановления в период облучения и пострadiационный период не меняется. Найдено также новое соотношение между медианной дозой D_{50} и временем облучения T :

$$D_{50} = \frac{1}{2}[\theta_\infty + \sqrt{\theta_\infty^2 + 4\theta_1 T}]$$

здесь θ_∞ и θ_1 — параметры математической модели. Полученные соотношения проверены на экспериментальных данных по острому рентгеновскому облучению мышей.

Выводы: На основе развития базовых математических моделей, используемых для количественного описания детерминированных эффектов, сформулирован и в значительной степени развит альтернативный подход к моделированию процессов радиационного поражения и восстановления организма млекопитающих по сравнению с классической теорией Блэра–Дэвидсона. Показано, что при внешнем облучении организма процесс восстановления происходит аналогично по математической форме, но с разной интенсивностью в период облучения и в пострadiационный период. Получены новые распределения и формулы, адекватно описывающие вышеуказанные процессы воздействия радиации на организм млекопитающих. Необходимо дальнейшее развитие теории с целью практических приложений в радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности.

Ключевые слова: теория Блэра–Дэвидсона, радиационное поражение и восстановление, внешнее облучение, детерминированные эффекты, математические модели

ABSTRACT

Purpose: To develop an alternative approach (regarding the Blair–Davidson theory) to quantitative description of radiation injury and recovery processes based on common radiobiological patterns typical for deterministic effects.

Results: Based on quantitative patterns of deterministic effects a new distribution of recovery potential (U) following a whole body irradiation of mammals was estimated:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1+8T/T_{1/2}} - 1)$$

where T was a duration of exposure, $T_{1/2}$ was a half recovery period during an exposure.

U value ranged from 0 to 1 with T value ranging from 0 to $T_{1/2}$. An equation of a residual dose D_e (absolute injury) at double external gamma exposure was derived:

$$D_e = D[1 - \frac{1}{4}(\sqrt{1+8t/t_{1/2}} - 1)]$$

where D was a dose from the first exposure event, t was a time interval between two sequential radiation exposures, $t_{1/2}$ was a half recovery period after the irradiation. A suggested relation between D_e and t was based on the assumption of the similarity of mathematical representations of recovery processes during irradiation and post-irradiation periods. Additionally, a new relationship between a median dose D_{50} and duration of exposure T was obtained:

$$D_{50} = \frac{1}{2}[\theta_\infty + \sqrt{\theta_\infty^2 + 4\theta_1 T}]$$

where θ_∞ and θ_1 were parameters of the mathematical model. The estimated relationships were tested using experimental data on acute X-ray irradiation of mice.

Conclusions: Based on the development of fundamental mathematical models used for quantitative description of deterministic effects, an alternative approach to modeling the processes of mammalian radiation injury and recovery was stated and considerably advanced compared to the original Blair–Davidson theory. Mathematical representations of recovery processes at external whole body exposure were shown to be similar, but the recovery rate for irradiation period differed from that for post-irradiation one. New distributions and equations were derived to provide an adequate description of the above mentioned ionizing radiation health effects in mammals. Further development of the theory is needed to practically apply it to radiology, radiobiology and radiation safety.

Key words: Blair–Davidson theory, radiation injury and recovery, external gamma-ray exposure, deterministic effects, mathematical models

Введение

Феноменологическая теория радиационного поражения и восстановления при внешнем облучении организма млекопитающих впервые была предложена в работе Г. Блэра [1] и затем подробно развита и модифицирована применительно к человеку в монографии Г. Дэвидсона [2].

В последующие несколько десятилетий (60–80-е гг. XX века) эта теория нашла широкое применение в многочисленных экспериментальных работах как зарубежных, так и отечественных авторов. В качестве примера можно сослаться на обобщающие монографии В.И. Корогодина [3] и И.Г. Акоева [4], которые были посвящены разработке проблемы пострадиационного восстановления при внешнем облучении. Помимо этого можно указать еще ряд книг [5–7] и учебник С.П. Ярмоненко по радиобиологии [8], в которые теория Блэра–Дэвидсона вошла как составная часть.

Исходными постулатами теории Блэра были следующие:

1. Общее лучевое поражение развивается пропорционально полученной дозе облучения

2. Процессы восстановления идут по экспоненциальному закону со скоростью пропорциональной величине поражения. При этом остается необратимая часть поражения, которая пропорциональна величине общей накопленной дозы.

Так как наиболее распространенный метод количественной оценки пострадиационного восстановления организма млекопитающих заключается в изучении чувствительности организма к повторному облучению в разные сроки после первоначального облучения, то согласно теории Блэра–Дэвидсона [2, 8], остаточную (эффективную) дозу D_e можно описать с помощью следующей формулы:

$$D_e = D[f + (1 - f)\exp(-\beta t)], \quad (1)$$

где D — доза первоначального поражения; f — необратимая доля поражения; $(1 - f)$ — доля обратимого лучевого повреждения; β — константа восстановления; t — время, прошедшее после первоначального облучения (число суток).

Следует отметить, что вклад Дэвидсона в развитие теории Блэра состоял в частичном обобщении (вместо постоянной интенсивности облучения, согласно постулату 1, он рассмотрел случай переменной интенсивности облучения), а также в детальном рассмотрении ритмов облучения (острый, хронический, фракционированный и т.д.).

К сожалению, теория Блэра–Дэвидсона в связи с развитием радиологии и радиобиологии в значительной мере потеряла свое влияние и осталась

в истории как первая феноменологическая теория радиационного поражения и восстановления при общем внешнем облучении организма человека или животных. Ее постулат о существовании необратимой части радиационного поражения (f) необходимо отчасти рассматривать критически, т.к. f является формальным параметром модели, который не измеряется, а *косвенно* (расчетным путем) учитывает процессы поражения в облученном организме. Помимо этого, закон об экспоненциальном характере пострадиационного восстановления, по-существу, постулирован Блэром и до сих пор является не доказанным и не опровергнутым [4]. Однако простота и удобство модели Блэра–Дэвидсона, при отсутствии до настоящего времени альтернативного подхода, позволяют успешно ее применять и в современных исследованиях [9–12].

Таким образом, несмотря на несомненную историческую и научную ценность количественных принципов Блэра и Дэвидсона все-таки необходим дальнейший поиск, позволяющий более точно и корректно учесть процессы поражения и восстановления, происходящие в облучаемом организме.

С другой стороны, после открытия *биологических* механизмов восстановления — репарации и пролиферации, развития теории риска для детерминированных эффектов, изучения молекулярных основ воздействия радиации на организм [13], глубокой и детальной разработки методов радиологии и радиационной безопасности [14] не существует феноменологической теории радиационного поражения и восстановления, которая представляла бы собой разумную альтернативу теории Блэра–Дэвидсона, была бы лишена недостатков последней и объясняла бы более широкий спектр эмпирических фактов.

Поэтому *целью настоящей работы* является попытка разработки альтернативного подхода (по отношению к теории Блэра–Дэвидсона) для количественного описания радиационного поражения и восстановления на основе общих радиобиологических закономерностей, характерных для детерминированных эффектов.

Математическое моделирование процессов радиационного поражения и восстановления

Так как летальные и нелетальные эффекты при остром или хроническом внешнем облучении относятся к типу детерминированных эффектов, то удобнее всего начать построение математических моделей на основе нашей предшествующей работы [15]. Кратко рассмотрим основные количественные характеристики и ограничения при описании детерминированных эффектов.

В настоящее время при оценке радиационных рисков детерминированных эффектов широко используется двухпараметрическая функция распределения Вейбулла:

$$R = 1 - \exp(-\ln 2(D/D_{50})^V) \quad (2)$$

здесь R — риск (вероятность) радиационного поражения; D — поглощенная доза излучения, V — параметр формы, определяющий крутизну функции риска; $\overset{*}{D}_{50}$ — медианная доза (обобщенное выражение), которое представляет собой медианную летальную дозу (LD_{50}), если изучаются летальные эффекты, и медианную эффективную дозу (ED_{50}), если рассматриваются нелетальные детерминированные эффекты.

Для описания зависимости D_{50} от мощности дозы при внешнем облучении в наших недавних работах [16–18] была предложена и затем использована в прикладных расчетах обобщенная модель, которая содержала пороговую точку ($\overset{*}{P}$, $\overset{*}{D}_{50}$). Эта модель имеет следующую математическую форму:

$$D_{50} = (D_{50} - \theta_{\infty})(P/P)^{\beta} + \theta_{\infty}, \quad (3)$$

где P — мощность дозы; β и θ_{∞} — положительные параметры модели, а $\overset{*}{P}$ и $\overset{*}{D}_{50}$ — пороговые значения мощности дозы и медианной дозы.

На рис. 1 представлена графическая иллюстрация модели (3), которая облегчает ее понимание.

Введение посредством модели (3) пороговой точки ($\overset{*}{P}$, $\overset{*}{D}_{50}$) имеет принципиальный характер для правильного описания зависимости D_{50} от мощности дозы.

Действительно, с увеличением мощности дозы ($P \rightarrow \infty$) из рис. 1 и формул (2) и (3) видно, что облучаемая биологическая система будет активнее реагировать на воздействие излучения (т.е. кривая «доза — эффект» будет иметь большую крутизну) и, с другой стороны, процессы восстановления, идущие в этой системе, будут подавляться значительно по сравнению с малыми мощностями доз. Так как любая биологическая система не может в силу инерционности мгновенно реагировать на внешнее воздействие, то с возрастанием мощности дозы величина D_{50} будет стремиться к своему предельному значению θ_{∞} . Первой моделью, учитывающей подобную асимптотику для зависимости D_{50} от мощности дозы была гиперболическая модель Скотта [19]:

$$D_{50} = \frac{\theta_1}{P} + \theta_{\infty}, \quad (4)$$

где θ_1 и θ_{∞} — положительные параметры модели. Данная модель вместе с Вейбулловской моделью риска легла в основу рекомендаций Национального совета по радиологической защите Великобритании (NRPB) по детерминированным эффектам [20], а

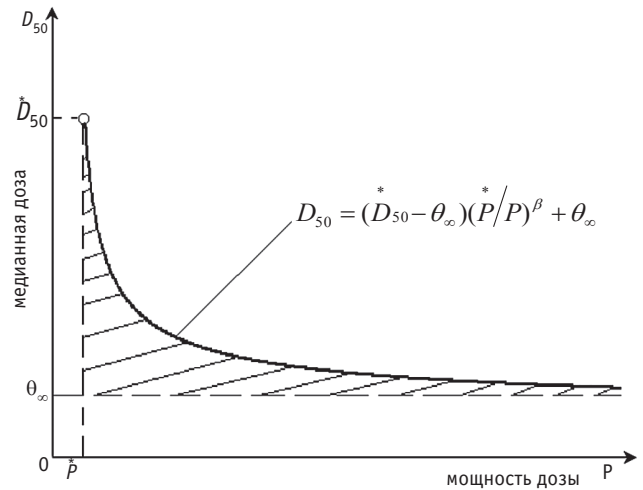


Рис. 1. Обобщенная модель с пороговой точкой ($\overset{*}{P}$, $\overset{*}{D}_{50}$)

также была использована в нашей совместной работе по оценке риска смерти от гемопоэтического синдрома работников атомных предприятий [21].

С другой стороны, очевидно, что при уменьшении мощности дозы в облучаемой биологической системе процессы восстановления (по сравнению с процессами поражения) играют все большую роль, и в итоге при некотором пороговом значении мощности дозы $\overset{*}{P}$ медианная доза, характерная для изучаемого детерминированного эффекта, станет равной максимальному своему значению $\overset{*}{D}_{50}$. Таким образом, постулируется, что существует пороговая точка ($\overset{*}{P}$, $\overset{*}{D}_{50}$), в которой процессы поражения и восстановления в облучаемой биологической системе уравновешены.

Из рис. 1 видно, что если бы в облучаемой биологической системе отсутствовали процессы восстановления, то при различных мощностях доз изменилась бы только продолжительность облучения ($T = \theta_{\infty}/P$), а величина D_{50} оставалась бы постоянной и равной предельному значению θ_{∞} . В реальности же за счет процессов восстановления величина D_{50} при уменьшении мощности дозы может значительно увеличиваться. Вклад восстановительных процессов показан на рис. 1 в виде заштрихованной области.

Следует также отметить, что при $\beta = 1$ обобщенная модель (3) с учетом соотношения $\theta_1 = (\overset{*}{D}_{50} - \theta_{\infty})\overset{*}{P}$ переходит в гиперболическую модель (4). На многочисленных экспериментальных и клинических данных было показано, что такое упрощение ($\beta = 1$) не снижает универсального характера обобщенной модели [22–24]. Если в этом случае записать обобщенную модель (3) в безразмерном виде:

$$\frac{D_{50} - \theta_{\infty}}{\overset{*}{D}_{50} - \theta_{\infty}} = \frac{\overset{*}{P}}{P}, \quad (5)$$

то можно ввести в рассмотрение величину $U = (D_{50} - \theta_{\infty}) / (\dot{D}_{50} - \theta_{\infty})$, которую удобно назвать потенциалом восстановления (или вероятностью восстановления).

Действительно, из соотношения (5) следует, что при увеличении P ($P \rightarrow \infty$) значение U стремится к нулю, а при $P = \dot{P}$ потенциал восстановления будет равен единице. Следовательно, безразмерная форма записи обобщенной модели позволяет дать количественную оценку процессов восстановления, идущих в облучаемом биологическом объекте.

Далее в указанной выше публикации [15] было доказано, что пороговые точки \dot{P} и \dot{D}_{50} для обобщенной модели (3) при условии $\beta = 1$ определяются следующими простыми соотношениями:

$$\dot{P} = \theta_1 / 2\theta_{\infty}, \quad (6)$$

$$\dot{D}_{50} = 3\theta_{\infty}, \quad (7)$$

Таким образом, потенциал (вероятность) восстановления (см. формулу (5)) можно записать в более конкретном виде:

$$U = \frac{D_{50} - \theta_{\infty}}{2\theta_{\infty}} = \frac{\theta_1}{2\theta_{\infty} P}. \quad (8)$$

Помимо этого, если учесть, что при мощности дозы $P = 2\dot{P}$ вероятность восстановления U будет равной 0,5, а медианная доза $D_{50} = 2\theta_{\infty}$, что в качестве дополнительной характеристики для детерминированных эффектов удобно ввести понятие периода полувосстановления $T_{1/2}$ в процессе облучения биологической системы:

$$T_{1/2} = \frac{2\theta_{\infty}^2}{\theta_1}. \quad (9)$$

Величина, обратная периоду восстановления, характеризует в среднем скорость восстановления во время облучения, а также в пострадиационный период.

Полученные соотношения (1) ÷ (9) позволяют в качестве следующего шага построить альтернативный подход к теории Блэра–Дэвидсона. Рассмотрим такой подход более конкретно.

Из формулы (8) при условии $P = D_{50} / T$, где T — время облучения, следует, что $U = (\theta_1 T) / (D_{50} 2\theta_{\infty})$ и $D_{50} = \theta_{\infty}(2U + 1)$. Откуда относительно U получаем квадратное уравнение:

$$2U^2 + U - \frac{\theta_1 T}{2\theta_{\infty}^2} = 0 \quad \text{или}$$

$$U^2 + \frac{1}{2}U - \frac{T}{2T_{1/2}} = 0, \quad (10)$$

где величина $T_{1/2}$ согласно формуле (9) есть период полувосстановления.

Решая квадратное уравнение (10) относительно U , находим зависимость вероятности восстановления от времени облучения:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}} - 1). \quad (11)$$

Легко проверить, что U — функция вероятности, т.к. при $T = 0$ $U = 0$; при $T = T_{1/2}$ $U = 0.5$ и при $T = 3T_{1/2}$ $U = 1$.

Дифференцируя левую и правую часть равенства (11) по переменной T , найдем функцию плотности вероятности восстановления:

$$f(T) = \frac{dU}{dT} = \frac{1}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}}. \quad (12)$$

Это новое распределение, ограниченное временным интервалом $[0; 3T_{1/2}]$.

Вычислим его основные характеристики — математическое ожидание m_T и дисперсию D_T .

$$m_T = \int_0^{3T_{1/2}} \frac{T}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}} dT = \frac{7}{6}T_{1/2}, \quad (13)$$

$$D_T = \int_0^{3T_{1/2}} \frac{T^2}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}} dT - (m_T)^2 = \frac{139}{180}T_{1/2}^2. \quad (14)$$

Полезными дополнительными характеристиками являются следующие величины скоростей восстановления при различных значениях T :

$$\begin{cases} \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\max} = \frac{1}{T_{1/2}}, \text{ при } T = 0; \\ \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\text{сред}} = \frac{1}{3T_{1/2}}, \text{ при } T = T_{1/2}; \\ \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\min} = \frac{1}{5T_{1/2}}, \text{ при } T = 3T_{1/2}. \end{cases} \quad (15)$$

Здесь обозначения *max*, *сред*, *min* относятся соответственно к максимальной, средней и минимальной скорости восстановления при конкретных значениях T .

Важным следствием модели (3) при $\beta = 1$ является соотношение между D_{50} и временем облучения:

$$D_{50} = \frac{1}{2} \left[\theta_{\infty} + \sqrt{\theta_{\infty}^2 + 4\theta_1 T} \right], \quad (16)$$

которое легко получить из (4) с учетом равенства $P = D_{50} / T$.

Полученные соотношения (10) ÷ (16) позволяют сформировать альтернативный подход (по сравнению с теорией Блэра–Дэвидсона) к процессам радиационного поражения и восстановления, не выходя за рамки современного математического моделирования рисков детерминированных эффектов.

Здесь следует отметить два важных момента, связанных с обобщением полученных результатов. Во-первых, все полученные результаты, относящиеся к медианной величине D_{50} (50%-ному квантилю), легко перенести на произвольный квантиль, т.к. из формулы (2) и (3) следует соотношение:

$$D_{\%} = \left[(D_{50}^* - \theta_{\infty}^*) (P/P)^{\beta} + \theta_{\infty} \right] \left[-\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right]^{\frac{1}{\beta}}, \quad (17)$$

где $D_{\%}$ — произвольный квантиль дозового распределения (2). В частности, при $R = 0,5$ получаем формулу (3) для D_{50} . При $R = 0,01$ или $R = 0,05$ получаются зависимости соответственно для 1 % или 5 %-ного квантилей, для которых справедливы (до коэффициента пропорциональности) все соотношения, как и для D_{50} .

Во-вторых, распределение $f(T)$ плотности вероятности восстановления U (см. (11) и (12)) можно обобщить с учетом $\beta \neq 1$ в формуле (3), но соотношения получаются в этом случае более сложными и записываются в неявном виде:

$$f(T) \frac{dU}{dT} = \left[\frac{\theta_1}{(\beta+1)\theta_{\infty}} \right]^{1/\beta} \frac{\beta U^{1-\frac{1}{\beta}}}{\theta_{\infty} [(\beta+1)U^2 + 1]}, \quad (18)$$

$$T = \theta_{\infty} \left[\frac{(\beta+1)\theta_{\infty}}{\theta_1} \right]^{1/\beta} U^{1/\beta} [(\beta+1)U + 1]. \quad (19)$$

Из формулы (19) видно, что для функции распределения U аргумент и переменная поменялись местами. Однако эту формулу легко проверить, задавая различные значения $T(0; T_{1/2}; 3T_{1/2})$ при условии $\beta = 1$ и вычисляя величину U . В результате убеждаемся, что формула (11) частный случай неявного соотношения (19), которое, в свою очередь, является решением уравнения (18).

В заключение данного исследования на конкретных примерах покажем практическую эффективность и применение полученных количественных соотношений.

В качестве первого примера воспользуемся результатами опыта по рентгеновскому облучению мышей, которые приведены в монографии Дэвидсона [2].

В этом эксперименте рассматривали 4 группы мышей. Первую группу подвергали однократному мгновенному облучению в смертельной дозе, и LD_{50} была найдена равной 518Р. Вторую, третью и четвертую группы подвергали сначала кратковременному облучению в дозе, равной половине LD_{50} . Затем через промежутки времени соответственно в 2, 10 и 20 дней животных этих групп подвергали второму облучению и определяли, какая общая доза приводит к смерти

50 %, т.е. определяли величину LD_{50} . Результаты опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость LD_{50} от условий облучения мышей [2]

Группа	Условия облучения	Общая доза (LD_{50}, p)
1	Однократное мгновенное	518
2	Двукратное, интервал 2 дня	563 (566)
3	Двукратное, интервал 10 дней	695 (669)
4	Двукратное, интервал 20 дней	736 (751)

Примечание:

В круглых скобках — расчетные значения общей дозы; LD_{50} — здесь и далее сокращенная запись величины $LD_{50/30}$

Из табл. 1 видно, что если не было процесса восстановления в облученном организме, то в каждом из этих случаев общая LD_{50} была бы равной 518Р, т.е. 50 %-ная смертность во второй, третьей и четвертой группах должна была бы произойти при втором облучении в дозе, равной 518 — 260 (первое облучение) = 258Р, а не 303, 435 и 476Р, как показал эксперимент. Этот пример четко показывает, как протекает процесс восстановления при двукратном облучении мышей с различными интервалами времени между первым и вторым облучением. В круглых скобках для 2, 3 и 4-ой групп приведены расчетные оценки общей дозы LD_{50} , полученные с учетом вероятности восстановления от поражения (с использованием формулы (11), в предположении что пострадиационное восстановление подчиняется по форме тому же самому закону, что и восстановление в процессе облучения, но просто идет с другой скоростью), полученного при первом облучении в дозе $D = 260$ Р. При этом также учитывался период полувосстановления ($t_{1/2} = 8$ дней) и величина интервала t между двумя облучениями.

Остаточную дозу D_e (чистое поражение), в отличие от формулы (1), определяли с помощью соотношения:

$$D_e = D \left[1 - \frac{1}{4} (\sqrt{1 + 8t/t_{1/2}} - 1) \right]. \quad (20)$$

Очевидно, что данная формула не содержит такого параметра, как необратимая доля поражения и не постулирует экспоненциальный характер пострадиационного восстановления. Из сравнения эмпирических и расчетных значений также видно хорошее согласие между теорией и экспериментом.

В качестве второго примера приложения полученных теоретических результатов попытаемся аппроксимировать с помощью формулы (16) эмпирическую зависимость между LD_{50} и продолжительностью рентгеновского облучения мышей [25].

Результаты расчетов представлены на рис. 2.

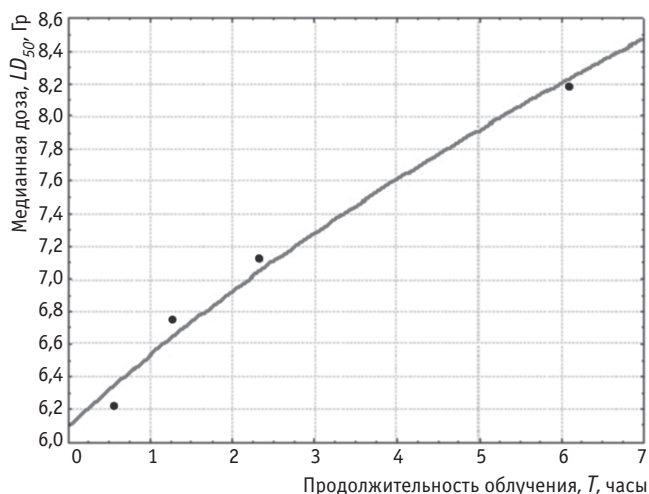


Рис. 2. Зависимость LD_{50} от времени облучения T

Из рис. 2 видно, что, несмотря на малое количество эмпирических точек, найденная зависимость LD_{50} от T статистически значима и имеет высокий коэффициент детерминации $R^2 = 0,982$, а ее параметры $\theta_{\infty} = 6,09 \pm 0,12$ Гр, $\theta_1 = 2,89 \pm 0,32$ Гр²/час также статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, на примерах двух наборов различных опытных данных по внешнему облучению животных (мышей) показана работоспособность и эффективность предлагаемого в работе феноменологического подхода по количественной оценке процессов радиационного поражения и восстановления.

Заключение

На основе развития базовых математических моделей, используемых для количественного описания детерминированных эффектов, сформулирован и в значительной степени развит альтернативный подход к моделированию процессов радиационного поражения и восстановления организма млекопитающих по сравнению с классической теорией Блэра–Дэвидсона. Показано, что при внешнем облучении организма процесс восстановления происходит аналогично по математической форме, но с разной интенсивностью в период облучения и в пострadiационный период. Получены новые распределения и формулы, адекватно описывающие вышеуказанные процессы воздействия радиации на организм млекопитающих. Таким образом, представленные результаты, наряду с существующей теорией Блэра–Дэвидсона, дополняют и развивают методы количественного описания процессов радиационного поражения и восстановления. Необходимо дальнейшее развитие теории с целью практических приложений в радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blair H.A. A formulation of the injury, life span, dose relations for ionizing radiations. 1 – Application to the mouse. 2 – Application to the guinea pig, rat, dog. — University of Rochester. Atomic Energy Commission Report UR-206, UR-207, 1952.
2. Дэвидсон Г.О. Биологические последствия общего гамма-облучения человека. — М.: Атомиздат, 1960, 108 с.
3. Корогодин В.И. Проблемы пострadiационного восстановления. — М.: Атомиздат, 1966.
4. Акоев И.Г. Проблемы постлучевого восстановления. — М.: Атомиздат, 1970, 368 с.
5. Акоев И.Г., Максимов Г.К., Мальшев В.М. Лучевое поражение млекопитающих и статистическое моделирование. — М.: Атомиздат, 1972, 97 с.
6. Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма. — Пушкино: Институт биологической физики АН СССР, 1975, 182 с.
7. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В. и соавт. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 200 с.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 2004, 549 с.
9. Petin V.G., Kim J.K., Zhurakovskaya G.P., Rassokhina A.V. Mathematical description of synergistic interaction of UV-light and hyperthermia for yeast cell. // J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2000, **55**, P. 74–79.
10. Petin V.G., Kim J.K., Zhurakovskaya G.P., Dergacheva I.P. Some general regularities of synergistic interaction of hyperthermia with various physical and chemical inactivating agents // Int. J. Hyperthermia, 2002, **18**, P. 40–49.
11. Petin V.G., Kim J.K. Survival and recovery of yeast cells after combined treatment with ionizing radiation and heat // Radiat. Res., 2004, **161**, P. 132–139.
12. Петин В.Г., Жураковская Г.П., Комарова Л.Н. Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. — М.: ГЕОС, 2012, 219 с.
13. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ, 2004, **1**, 992 с.
14. Радиационные поражения человека. — М.: Изд. АТ, 2001, **2**, 432 с.
15. Осовец С.В. Основные количественные характеристики и ограничения при моделировании детерминированных радиобиологических эффектов. // В сб.: «Источники и эффекты облучения работников ПО «МАЯК» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия, часть 4.» — ЮУрИБФ, Челябинский Дом печати, 2012, С. 142–152.
16. Осовец С.В. Математическое моделирование зависимости медианной дозы от мощности излучения.

- // Тезисы докладов научно-технической конференции «Дни науки-99». — Озерск: ОТИ МИФИ, 1999, **2**, С. 88–90.
17. *Осовец С.В., Скотт Б.Р.* Моделирование зависимости медианой дозы от мощности излучения. // IV съезд по радиационным исследованиям, Москва, 20–24 ноября 2001 г. Тезисы докладов. — М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2001, **IV**, С. 772.
 18. *Осовец С.В.* Фактор мощности дозы в оценке и моделировании детерминированных эффектов при внешнем облучении. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, **50**, № 3, С. 37–46.
 19. *Scott B.R., Habn F.F., McClellan R.D., Sellar F.A.* Risk estimators for radiation-induced bone marrow syndrome lethality in human. // Risk Anal., 1998, **8**, P. 393–402.
 20. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, 1996, **7**, No. 3, P. 1–31.
 21. *Scott B.R., Lyzlow A.W., Osovets S.V.* Evaluating the risk of death via the hematopoietic syndrome mode for prolonged exposure of nuclear workers to radiation at very low rates. // Health Phys., 1998, **74**, No. 5, P. 545–553.
 22. *Тяжелова В.Г.* О временной последовательности развития лучевой патологии. // В сб. «Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма». Научный центр биол. исследований. Институт биол. физики. — Пуццино. 1975, С. 136–149.
 23. *Jones T.D., Morris M.D., Young R.W.* Dose rate models for human survival after exposure to ionizing radiation. // In: Proceedings of ANS Topical Perspectives and Emergency Planning. Bethesda, M.D. September 15–17, 1986, P. 64–68.
 24. Framework of Emergency Response Intervention and Countermeasure Criteria IAEA, Vienna, Austria, July, 2004, 103 pp.
 25. *Даренская Н.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф.* Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения. — М.: Атомиздат, 1968, 375 с.

Поступила: 11.03.2014

Принята к публикации: 27.05.2015