



ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

98-118

P19-98-118

М.М.Комочков

ДОЗА — СТОХАСТИЧЕСКИЙ  
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ  
В МОДЕЛИ ДВУХ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ

Направлено в журнал «Радиационная биология. Радиоэкология»

1998

радиобиологический эффект, которые всесторонне описывали бы всю совокупность результатов наблюдения, лучше освещали состояние проблемы и давали бы более определённый прогноз последствий облучения, в частности при малых дозах. Задача настоящей работы в том, чтобы достичь этой цели хотя бы частично. Зависимость доза – эффект и оценки коэффициентов риска получены на основе модели двух защитных реакций (ДЗР), первое приближение которой представлено в работе [15].

### ОСНОВА МОДЕЛИ ДЗР

Основные соображения и условия, положенные в основу модели ДЗР и формул, следующие:

1. Рассматриваются радиобиологические эффекты, которые являются результатом случайных событий, в том числе и их цепочки.
2. В качестве биологических объектов могут быть любые способные к самозащите организмы.
3. Защитная система реализуется в двух составляющих реакции организма, одна из которых определяется врожденной  $\mu_n$ , а другая – адаптивной  $\mu_a$  радиочувствительностями.
4. Значения  $\mu_n$  определяются, в основном, внутренними факторами организма, а значения  $\mu_a$  – внешними факторами.
5. Возможность адаптивной реакции определяет коэффициент дееспособности резерва защитной системы  $v$ .
6. Облучение ионизирующим излучением уменьшает или увеличивает частоту  $F$  или вероятность  $W$  эффекта, не обязательно создавая новый вид его – радиационно-индуцированный.

Соображения 3-5 нуждаются в аргументации, которая частично может быть заимствована из опубликованных работ, а частично может содержаться в успехе аналитического описания результатов экспериментов и наблюдений. Для высших организмов установлено, что реакция иммунной системы при действии каких-либо вредных факторов складывается из двух составляющих – врожденной и адаптивной; разделенных некоторым промежутком времени [16]. На клеточном уровне эффекты адаптивную реакцию обнаружили в многочисленных опытах (см., например, [17,18]), а в доступной литературе отсутствуют какие-либо факты, противоречащие соображениям 3-6.

Поиском зависимости доза – эффект начали заниматься десятки лет назад [1-8], однако проблема прогноза последствий облучения людей, в частности малыми дозами радиации, далека от своего решения [9]. Наиболее ярким примером нерешенности проблемы являются два взаимоисключающих друг друга прогноза последствий облучения людей в результате чернобыльской аварии [10,11]. Один из них вещает о том, что "...авария на ЧАЭС приведет к 300 000 летальных исходов от злокачественных опухолей..." [10]; второй информирует о том, что полученные населением дозы облучения предотвратят 20 000 летальных исходов от рака в республиках, пострадавших от аварии на ЧАЭС [11]. Другим примером являются рекомендации о пределах доз (ПД) облучения людей. МКРЗ сочла ПД недостаточно малыми и рекомендовала снизить их [12], в то время как ряд специалистов рассматривает эту рекомендацию как неоправданную и расточительную, а автор работы [13] счел принятие её и рискованным "...из-за опасности причинить непосредственный вред здоровью людей." Оба этих примера являются следствием того, что авторы прогнозов, суждений и рекомендаций опирались на различные зависимости доза – эффект для одних и тех же радиационной обстановки и условий. В этой связи может быть оправданным и актуальным поиск новых, более подходящих и эффективных зависимостей доза – стохастический

## ФОРМУЛЫ МОДЕЛИ ДЗР

В основу описания зависимости доза – эффект положим функцию  $f$ , определенную так, что произведение  $(1-W_c)f$  будет являться вероятностью избежать стохастического эффекта при облучении дозой  $H$ ; здесь  $W_c$  - вероятность эффекта в контроле (вероятность спонтанного эффекта, фон).

Тогда вероятность эффекта, очевидно, есть

$$W = 1 - (1 - W_c)f. \quad (1)$$

Превышение эффекта над фоном получим как разность  $W$  и  $W_c$ :

$$\Delta W = W - W_c = (1 - W_c)(1 - f). \quad (2)$$

Относительный риск RR определим как отношение

$$RR = \frac{W}{W_c} = \frac{1 - (1 - W_c)f}{W_c}. \quad (3)$$

Формулы (1)-(3) понадобятся при фитировании результатов расчета к данным эпидемиологических наблюдений. С целью верификации модели потребуется еще формула для средней частоты появления ожидаемого эффекта  $F$ , которую, руководствуясь [12] и (1), можно соответственно записать

$$F = \ln \frac{1}{1 - W} = \ln \frac{1}{(1 - W_c)f}. \quad (4)$$

Функцию  $f$  найдем путем решения дифференциальных уравнений, которые, в соответствии с изложенными основами модели, могут описывать изменение числа особей, избежавших поражения при дозе  $H$ :

$$df_n = -\mu_n f_n dH, \quad (5)$$

$$df_a = (\mu_n \nu f_n - \mu_a f_a) dH, \quad (6)$$

где  $f_n$  - доля особей, избежавших эффекта (поражения) благодаря врожденной защитной реакции с радиочувствительностью  $\mu_n$ ;  $f_a$  - дополнительное число особей, избежавших поражения благодаря адаптивной реакции защитной

системы с радиочувствительностью  $\mu_a$  и коэффициентом резерва дееспособности её  $\nu$ .

Решение получим для двух частных случаев, с помощью которых можно описать приводимые в следующем разделе результаты наблюдений. В первом случае примем значения  $\mu_n$ ,  $\mu_a$ ,  $\nu$  независимыми от  $H$ , тогда решениями будут

$$f_n = \exp(-\mu_n H), \quad (7)$$

$$f_a = \frac{\nu \mu_n}{\mu_n - \mu_a} [\exp(-\mu_a H) - \exp(-\mu_n H)]. \quad (8)$$

Общее число особей (в долях от единицы), избежавших эффекта (поражения), полагаем суммой  $f_n$  и  $f_a$ :

$$f = \exp(-\mu_n H) + \frac{\nu \mu_n}{\mu_n - \mu_a} [\exp(-\mu_a H) - \exp(-\mu_n H)]. \quad (9)$$

Во втором случае примем  $\mu_n$  независимым от  $H$ , а  $\mu_a$  и  $\nu$  зависящими от  $H$ , тогда решением для  $f_n$  будет (7), а  $f_a$  запишется следующим образом:

$$f_a = \exp\left(-\int_0^H \mu_a dH\right) \left\{ \mu_n \int_0^H [\nu \exp(-\mu_n H) \exp\left(\int_0^H \mu_a dH\right)] dH \right\}. \quad (10)$$

Как и в первом случае, общее число особей, избежавших эффекта, будет суммой  $f_n$  и  $f_a$ . Во всех случаях значения параметров  $\mu_n$ ,  $\mu_a$ ,  $\nu$  должны удовлетворять условию

$$f \leq \frac{1}{1 - W_c}, \quad (11)$$

которое вытекает из того, что  $W$  не может быть отрицательной. Анализ (9) при условии (11) показывает возможность описания гормезиса (см., например, [11, 14]), т.к.  $f$  может быть больше единицы, а  $W \leq W_c$  при  $\nu > 1$ . Коэффициент резерва защитной системы  $\nu$  может принимать и отрицательные значения, что будет свидетельствовать об её угнетенном состоянии. При малых дозах, когда  $\mu_n H \ll 1$  и можно ограничиться первыми двумя членами разложения в ряд экспонент, получим

$$f = 1 + \mu_n (\nu - 1) H. \quad (12)$$

Подставляя это значение  $f$  в формулу (2), будем иметь

$$\Delta W = (1 - W_c)(1 - \nu)\mu_n H, \quad (13)$$

а для производной -

$$W' = \Delta W' = (1 - W_c)(1 - \nu)\mu_n. \quad (14)$$

Формула (13) показывает, что при малых дозах и вышеупомянутых условиях абсолютное превышение риска прямо пропорционально дозе, как это постулируется МКРЗ [12]. В этом случае для производной  $\Delta W'$  МКРЗ рекомендует наименование - коэффициент вероятности стохастических эффектов. Из (14) видно, что его значение может изменяться в широких пределах, что и отмечено в работе [9]. Отрицательные значения  $\Delta W$  и  $\Delta W'$  ( $\nu > 1$ ) будут соответствовать гормезису.

### ПРОВЕРКА МОДЕЛИ

В настоящее время проверка правомерности и действенности соображений, положенных в основу модели, возможна лишь в способности описывать различные по виду и происхождению наблюдаемые зависимости доза — эффект с помощью предложенных формул, параметры которых находятся из условия согласия рассчитанных и наблюдаемых величин (фитирование). В качестве наблюдаемых величин в эпидемиологических исследованиях выберем  $W$  и  $RR$ , а  $f$  и  $F$  - в экспериментах с клетками.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Относительный риск смерти жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомные бомбардировки, представлен на рис.1 [19]. Линиями указаны результаты расчета с помощью формулы (3), параметры которой определены из условия согласия результатов расчета и наблюдений; значения  $W_c$  приняты равными 0,2 для твердых раков [20] и 0,0018 для лейкемии [19]. При этих условиях параметры принимают следующие значения:  $\mu_n = 0,66 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\mu_a = 1,022 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\nu = 0,95$  для твердых раков и  $\mu_n = 0,4 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,16 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\nu = 1,02072$  для лейкемии.

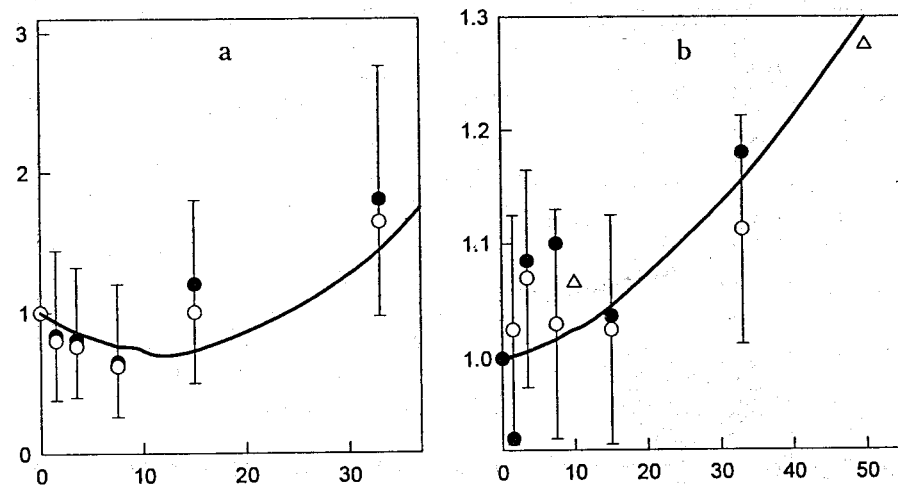


Рис. 1. Относительный риск  $RR$  жителей Хиросимы и Нагасаки, выживших после атомной бомбардировки: а) смертность от лейкемии, б) смертность от всех видов рака кроме лейкемии; •,  $\Delta$ , о - результаты эпидемиологических наблюдений за всеми выжившими (• [18],  $\Delta$ [20]) и теми, кому было менее 40 лет во время бомбардировки ( $\delta$  - 95% доверительный интервал [18]), — - результат фитирования с помощью модели ДЗР.

По оси абсцисс - доза облучения, сГр; по оси ординат - относительный риск

На рис.2 представлена средняя плотность вероятности смерти от рака легкого в зависимости от уровня радона для двух когорт людей: горнорудных рабочих [21] и жителей некоторых округов США [22]. Эффективная доза жителей является кумулятивной дозой за всю предполагаемую продолжительность жизни (70 лет). Экспозиция рабочих в шахтах в 1 РУМ создает эффективную дозу  $E$  приблизительно 0,5 сЗв [13]. Фитирование с помощью модели ДЗР выполняли при следующих условиях:  $\dot{W} = W/70$ , где 70 - значение продолжительности жизни в годах, а  $W$  рассчитывается с помощью (1) при  $W_c = 0,0056$  [12]; нижняя кривая рассчитана при  $\mu_n = 1 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,5 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\nu = 1,22$ , а верхняя - при  $\mu_n = 1 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,644 \text{ Зв}^{-1}$ ,  $\nu = 0,98$ . Значения параметров

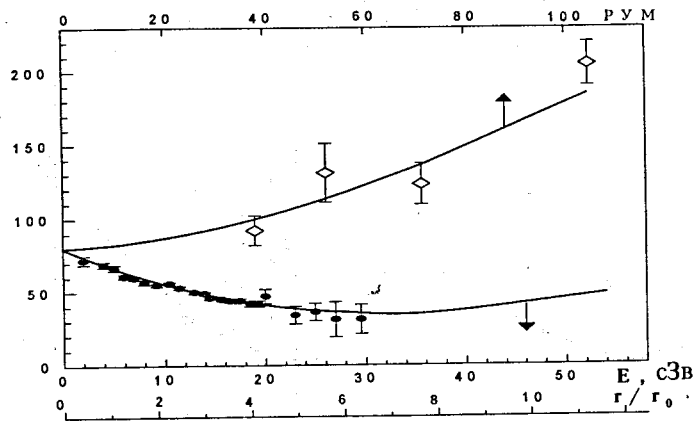


Рис. 2. Смертность людей от рака легкого в зависимости от уровня радона :  
 • – в домах [22],  $\diamond$  – в рудниках [23], — - результаты фитирования с помощью модели ДЗР.

По оси абсцисс - экспозиция радоном в рудниках в числе РУМ (1 РУМ  $\approx$  0,5 сЗв [13]); эффективная доза  $E$ , сЗв; относительная концентрация радона,  $g/g_0$  ( $g_0 = 37 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ ).

По оси ординат - плотность вероятности смерти  $\dot{W} \cdot 10^5, \text{ год}^{-1}$

отражают тот факт, что резерв защитной (иммунной) системы горнорудных рабочих ниже резерва защитной системы жителей в домах. Видимо, это связано с дополнительными факторами опасности при работе в подземных шахтах. Причину различия зависимостей одного и того же эффекта в одном и том же диапазоне доз автор [13] видит в различной мощности дозы в домах и в шахтах: в рудниках мощность дозы выше и потому смертность выше, а гормезис отсутствует. Такое объяснение [13] не находит подтверждения в результатах работы [23], в которой показано, что с ростом мощности дозы относительный риск не растет, а падает. Анализ зависимостей доза – эффект для условий рис.2, объясняющий различия хода кривых, представлен в работе [15]. Явление гормезиса не является обязательным следствием проживания в домах (нижняя кривая рис.2). Эпидемиологические результаты

наблюдения рака легкого у жителей Швеции не свидетельствуют о наличии гормезиса [24, 25].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ С КЛЕТКАМИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

На рис.3 различными символами представлена частота выхода дицентриков в культуре лимфоцитов человека, измеренная при различной дозе облучения:

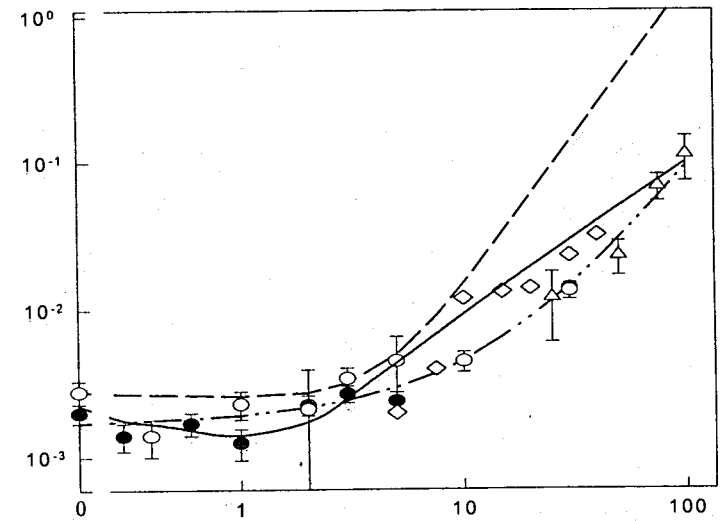


Рис.3. Частота выхода дицентриков в культуре лимфоцитов человека в зависимости от дозы фотонов:  $\diamond$  [26],  $\bullet$  [27],  $\circ$  [28],  $\Delta$  [29] - эксперимент, — - расчет согласно модели ДЗР, - - , - - - расчеты согласно линейно - квадратичной зависимости.

По оси абсцисс - доза облучения, сГр; по оси ординат - число дицентриков на одну клетку

фотонами, а кривыми изображены результаты её фитирования с помощью двух моделей. Фитирование с помощью линейно-квадратичной зависимости выполнено авторами работ [27] (нижняя кривая) и [28] (верхняя кривая). Расчет с помощью модели ДЗР выполнен (4) при следующих значениях параметров:  $\mu_n = 100 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\mu_a = 0,1 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\nu = 1,00193$ . Экстремум в результатах наблюдения лучше описывает модель ДЗР, как это видно из рис.3.

Зависимость выживаемости клеток NT29 опухоли человека от дозы облучения дана на рис.4. Данные эксперимента заимствованы из работы [30]. Результаты

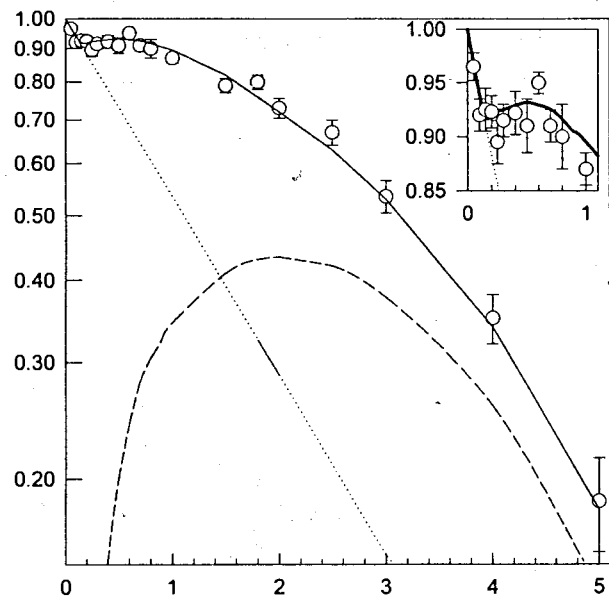


Рис.4. Выживаемость линии клеток NT29 опухоли человека в зависимости от дозы облучения фотонами: о - эксперимент, ..... , ---- , — - результат фитирования с помощью модели ДЗР.

По оси абсцисс - доза, сГр; по оси ординат - выживаемость клеток

фитирования с помощью модели ДЗР представлены тремя линиями. Кривая из точек изображает зависимость от дозы числа клеток (в долях от 1), избежавших поражения и пораженных, но восстановленных благодаря действию врожденной защитной реакции -  $f_n$  (7). Линия из штрихов представляет часть клеток пораженных, но восстановленных благодаря действию адаптивной защитной реакции -  $f_a$  (формула (10)). Сплошная линия представляет выживаемость клеток, являясь суммой  $f_n$  и  $f_a$ .

Параметры, определенные в результате фитирования, принимали следующие значения:  $\mu_n=0,625 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\mu_a=0,606 \text{ Гр}^{-1}$  независимо от  $H$ , значения  $\nu$  изменялись

от 0 до 1,1 вблизи дозы 0,15 Гр в соответствии с сигмоидной формой, что означало ввод в действие адаптивной реакции вблизи дозы 0,15 Гр. Подобное явление наблюдали ранее (см., например, [31]).

Изменение выживаемости *spermatogonia* типа В при сравнительно малых дозах различных видов излучений представлено на рис. 5. Экспериментальные

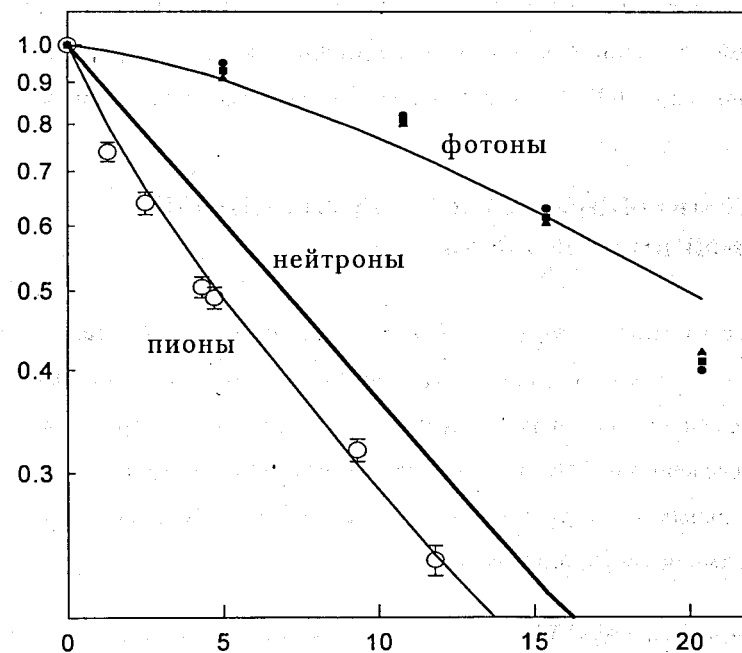


Рис.5. Выживаемость *spermatogonia* типа В после облучения мышей отрицательными пионами (в месте остановки), нейтронами и фотонами. По оси абсцисс - доза облучения, сГр; по оси ординат - выживаемость

данные получены с фотонами, нейтронами и отрицательными пи-мезонами [32]. Облучение фотонами от источника кобальт-60 и рентгеновской установки выполняли с различной мощностью дозы, что отмечено на рис. 5 различными знаками. Источниками нейтронов при облучении являлись Pu-Be смесь, ускоритель частиц, генерирующий нейтроны ~ 14 МэВ, и синхроциклотрон, генерирующий нейтроны до энергии ~ 600 МэВ. Авторы [32] представили свои

результаты отдельно для всех этих групп нейтронов. Однако неявное различие результатов между группами дало основание представить их на рис. 5 единым наименованием и аппроксимировать прямой линией в полулогарифмическом масштабе с параметром  $\mu_n = 10 \text{ Гр}^{-1}$ . В соответствии с основными принципами модели такое же значение  $\mu_n$  принято при расчете выживаемости в случаях облучения фотонами и отрицательными пи-мезонами. Значения остальных параметров следующие:  $\mu_a = 6,25 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\nu = 0,9$  в случае фотонов и  $\mu_a = 50 \text{ Гр}^{-1}$ ,  $\nu = -0,9$  в случае отрицательных пи-мезонов.

### ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОЭФФИЦИЕНТОВ РИСКА

Представленная и верифицированная модель ДЗР для описания зависимости доза — эффект позволяет выполнять оценки радиационного риска при определенных значениях  $\mu_n$ ,  $\mu_a$  и  $\nu$  для когорты людей с известными дозовыми распределениями. Оценим, в частности, значения коэффициентов вероятности смертельных случаев рака  $W_m'$ , сравнив их с рекомендациями МКРЗ и расчетами по линейной модели.

*Сравнение значений  $W_m'$  на основе смертности от рака жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку.*

Значения  $W_m'$  для пожизненного риска есть:

Твердый рак (без лейкемии)

— согласно (14) при  $W_c=0,2$   $W_m'=2,6 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ ,

— согласно МКРЗ [12]  $W_m'=4,5 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ .

Все раки

— согласно (14)  $W_m'=1,8 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ ,

— согласно МКРЗ [12]  $W_m'=5,0 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ .

*Сравнение значений  $W_m'$  на основе смертности от рака легкого горнорудных рабочих.*

Значения  $W_m'$  без поправки на пожизненный риск есть:

— согласно (14) при  $W_c=0,0056$   $W_m'=1,9 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ ,

— согласно линейной модели  $W_m'=14 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ .

### РАЗМЫШЛЕНИЯ НАД РЕЗУЛЬТАТАМИ

*О модели ДЗР.* Представленные результаты показывают хорошие возможности модели для описания результатов наблюдений как на уровне клеточной популяции, так и на уровне популяции людей. В основе таких возможностей лежит принцип разделения защитной реакции организма на две составляющих, который, видимо, реализуется на клеточном, тканевом и организменном уровнях различными защитными системами, но подобным образом, что позволяет описать защитную реакцию одним и тем же решением. Две составляющих защитной реакции определяются как внутренними (генетический статус, возраст, этническая принадлежность и др.), так и внешними (стрессовые ситуации, курение, питание и др.) факторами. Определенные из условия согласия рассчитанных и наблюдаемых значений величин  $W$ ,  $\Delta W$ ,  $RR$ ,  $f$ ,  $F$ , параметры  $\mu_n$ ,  $\mu_a$  и  $\nu$  являются эффективными значениями, полученными по наблюдаемому эффекту. В силу того, что наблюдаемых эффектов может быть множество, то и значений параметров также будет множество. Приведение эффектов к каким-то стандартным условиям (например, к пожизненной вероятности лейкемии и “стандартным” внутренним и внешним факторам) даст возможность получить “стандартные” значения  $\mu_n$ ,  $\mu_a$  и  $\nu$ . При этом важно эти значения связать с какими-либо контролируруемыми параметрами, определяющими состояние и степень дееспособности защитной системы. Например, для человека, защитная система которого определяется иммунной системой, такими параметрами могут быть число лимфоцитов и их составляющих в крови.

Модель ДЗР позволяет описать различные закономерности в зависимости доза — эффект, наблюдаемые в последнее десятилетие: сверхчувствительность [30], бимодальность [33], наличие т.н. плато [34] (см. рис. 4). Вместе с тем она в предельном случае ( $\mu\text{H} \ll 1$ ) представляет линейную зависимость со всеми её преимуществами [12].

*Об адаптивном ответе.* Адаптивным ответом (а.о.) принято называть защитный эффект малой дозы предварительного облучения от действия последующего разового облучения, которое много больше, чем первичная доза [17]. Формализованным определением а.о. можно назвать разность между значениями эффектов поражения без предоблучения и с предоблучением. Такая разность статистически значимо отлична от нуля лишь при некоторых оптимальных условиях, а это означает, что в вышеприведенном определении а.о. - явление редкое. Не случайно мимо него прошло большое количество исследователей. Вместе с тем адаптивный иммунитет (а.и.), который является одной из двух составляющих защитной системы организма, - явление постоянное [16]. Несоответствие в явлениях а.о. и а.и. (которые, видимо, имеют общую природу и истоки происхождения) устраняется, если а.о. определить как разность между значениями эффектов поражения без предоблучения и с предоблучением, обусловленных адаптивным иммунитетом для животных, и адаптивной реакцией для любых организмов, способных к самозащите. Такая рекомендация является в некоторой степени следствием успешного применения модели ДЗР для описания представленных результатов наблюдений и способности объяснить на единой основе упомянутые выше закономерности [30, 33, 34].

*О зависимости доза — эффект.* Анализ формул модели ДЗР и представленных результатов показывает, что наличие неопределенности в оценках последствий облучения - закономерно. Зависимость доза — эффект определяется радиочувствительностью индивидуума или когорты (популяции), резервом их защитной реакции, которая, в свою очередь, определяется средой обитания и условиями облучения. Ярким примером

сказанного являются прямо противоположные эффекты облучения радоном в зависимости от условий облучения: наибольший ущерб - для горняков с сочетанием у них многих неблагоприятных факторов и благоприятные последствия облучения для проживающих в домах в США, а также при принятии радоновых ванн для некоторых категорий больных. При прогнозировании последствий облучения следует также принимать во внимание уровень вредных спонтанных эффектов. Отсутствие гормезиса у популяции шведов, возможно, объясняется повышенным естественным радиационным фоном в Швеции при более благоприятных других условиях (меньшее значение  $W_c$  по сравнению с американцами).

*О коэффициенте DDREF* (коэффициент, учитывающий эффективность дозы и мощности дозы). Этот коэффициент является, в сущности, отношением  $W'(H)/W'$  ( $H \rightarrow 0$ ) и может быть определён с помощью данных рис. 5 из работы [15]. Из них следует, что при  $H > 0,3$  Зв (диапазон доз, при котором получены статистически значимые результаты) значения DDREF превышают цифру 2, используемую МКРЗ для установления номинальных коэффициентов вероятности стохастических эффектов  $W'(H \rightarrow 0)$ . Это подтверждает предположение МКРЗ о консервативности выбора значений  $W'$  [12] и свидетельствует о переоценке риска облучения малыми дозами для рассмотренных когорт людей.

Автор благодарен Е.А. Красавину и В.И. Корогодину за поддержку работы, а Н.А. Зюзикову за помощь при подготовке публикации.

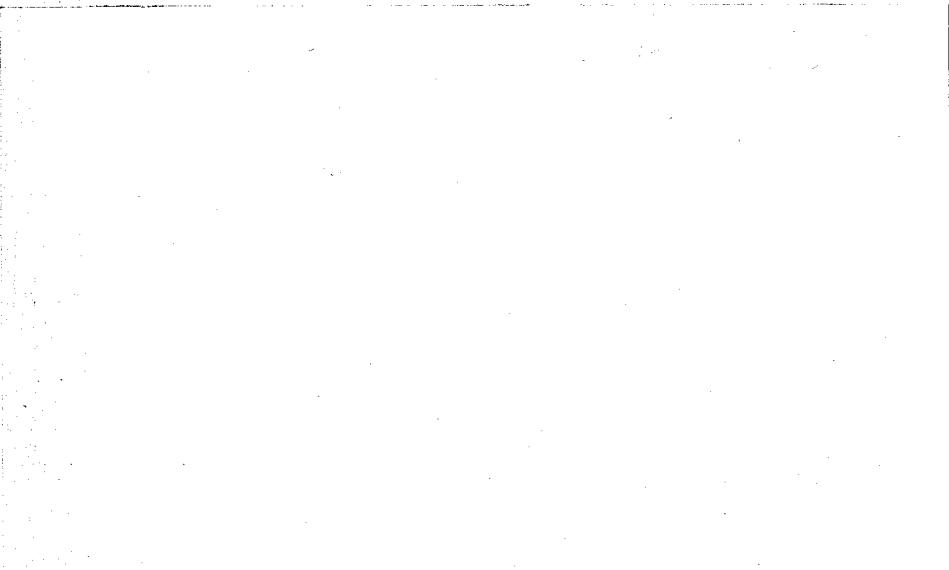


## ЛИТЕРАТУРА

1. Циммер К.Г. Проблемы количественной радиобиологии : Пер. с англ. /Под ред. Корогодина В.И. М.: Госатомиздат, 1962.
2. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодина В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1968.
3. Хуг О., Келлерер А. Стохастическая радиобиология: Пер. с немец. /Под ред. Корогодина В.И. М.: Атомиздат, 1969.
4. Капульцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат, 1978.
5. Филошкин И.В., Петоян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. М.: Энергоатомиздат, 1988.
6. Красавин Е.А. Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1989.
7. Красавин Е.А., Козубек С. Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М.: Энергоатомиздат, 1991.
8. Рекомендации МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиологической защите 1977 года. Публикация 26 МКРЗ. Пер. с англ. / Под ред. А. А. Моисеева и П.В. Рамзаева. М.: Атомиздат, 1978.
9. Комочков М.М. ОИЯИ, Р16-96-70, Дубна, 1996.
10. Гофман Д. Чернобыльская авария : радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Минск : Вышэйшая школа, 1994.
11. Luckey T.D. Radiation hormesis. CRC Press, BocaRaton, Florida, USA, 1991.
12. Рекомендации МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ : Пер. с англ. / Под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Энергоатомиздат, 1994.
13. Кеирим-Маркус И.Б. // Атомная энергия. 1995. Т.79. Вып.4. С.279-285.
14. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995.
15. Комочков М.М. - ОИЯИ, Р16-96-323, Дубна, 1996. 11 с.

16. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology : The Immune System in Health and Disease. N.Y.: Garland Pub. Inc. 1994. P. 1:28.
17. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P., Robson T., Arrand J.I., Skov K.A., Marples B. // Mutation Res. 1996. V.358. P. 171-182.
18. Skov K.A. // Radiat. Res. 1994. V.138. P. s1-s4.
19. Okada S. / Panel discussion on health effects of low-dose ionizing radiation: scientific findings and non-threshold hypothesis. JAERI - Conf. 95-010. Tokyo, 1995. P. 4.
20. Kellerer A.M. // Kerntechik. 1990. V. 55. № 4. P. 198-203.
21. ICRP Publication 65. Protection against radon-222 at home and work. Ann. ICRP, 1993, V. 23. №2. 48p.
22. Cohen B. // Health Phys. 1995. V.67. P.157-174.
23. Lubin J.H., Boice J.D., Edling C., Hornung R.W., Howe G., Kunz E., Kusiak R.A., Morrison H.I., Radford E.P., Samet J.M., Timarche M., Woodward A., Yao S.X. // Health Phys. 1995. V.69. P.494-500.
24. Lagarde F., Pershagen G., Åkerblom G., Axelson O., Bäverfjord V., Damber L., Enflo A., Svartengren M., Swedjemark G. // Health Phys. 1997. V. 72. P. 269-276.
25. Lagarde F., Pershagen G. // Health Phys. 1997. V.73. P. 393-394.
26. Luchnik N.V., Sevankaev A.V. // Mutation Res. 1976. V.36. P. 363-377.
27. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A., Deknutt G.L., Vershaeve L., Natarajan A.T., Darraudi F., Obe G., Palitti F., Tanzarella C., Tawn E.J. // Int. J. Radiat. Biol. 1992. V. 61. P. 335-343.
28. Pohl-Ruling J., Fisher P., Haas O., Obe G., Natarajan A.T., van Buul P.P.W., Buckton K.E., Bianchi N.O., Larramendy M., Kucerova M., Poliková Z., Leonard A., Fabry L., Palitty F., Sharma T., Binder W., Mukherjee R.N., Mukherjee V. // Mutation. Res. 1983. V. 110. P. 71-82.
29. Севанкаев А.В., Аникина М.А., Завитаева Т.А., Жлоба А.А., Голуб Е.В., Епифанова Н.В., Козлов В.М., Михайлова Г.Ф., Монсеенко В.В., Поздышкина О.В., Потетня О.И., Потетня В.И., Семенова Т.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.35. С.611-617.
30. Lambin P., Coco-Martin J., Legal J.D., Begg A.C., Parmentier C., Joiner M.C., Malaise E.P. // Radiat. Res. 1995. V. 138. P. s40-s43.

31. Irushima T. / Proceedings of the third Japan-US workshop on tritium radiobiology and health physics, Nov. 8-10, 1988. Kyoto, Japan. 1989. P.189-197.
32. Baarly J., Bianchi M., Sallivan A.H., Di Paola M. / Proceedings of a symposium on "Biological and environmental effects of low-level radiation", Chicago, 3-7 November 1975, IAEA, Vienna. 1976. V. I. P. 195-204.
33. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Горбунова Н.В., Гуревич С.М., Жижина Г.П., Козаченко А.И., Конрадов А.А., Корман Д.Б., Молочкина Е.М., Наглер Л.Г., Озерова И.Б., Скалацкая С.И., Смотряева М.А., Тарасенко О.А., Трещенкова Ю.А., Шевченко В.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. Вып.4. С.610-631.
34. Гераськин С.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.35. Вып.5. С.563-571.



Рукопись поступила в издательский отдел  
28 апреля 1998 года.