

РАЗДЕЛ 6

ТЕКУЩАЯ НАУЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Обзор литературы

Эффекты поражения системы кроветворения человека в связи с аварией на Чернобыльской АЭС

Савина Н.П., Хоптынская С.К.

Авария на Чернобыльской АЭС обострила актуальность проблем оценки последствий влияния радиации на организм человека. В 1986 году было принято решение о создании единого регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате чернобыльской катастрофы. В настоящее время в Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, работающий на базе Медицинского радиологического научного центра РАМН, вносится информация о состоянии здоровья облученных граждан России. Анализируется информация по четырем основным группам: ликвидаторы, эвакуированные, жители загрязненных радионуклидами областей России (Брянской, Калужской, Тульской и Орловской) и дети, рожденные от ликвидаторов [61].

В истекшие 9 лет после аварии опубликованы работы, в которых прослеживается связь между учащением случаев тиреоидной патологии у жителей Белоруссии, Украины, а в последнее время - и России, и облучением в результате чернобыльской катастрофы [124]. В настоящее время пока нет данных о повышении частоты лейкозов у вышеназванных групп населения в связи с радиационным фактором чернобыльской аварии. Однако для понимания некоторых аспектов патогенеза нарушений в кроветворной системе, возникших в результате влияния излучения в результате аварии на ЧАЭС, необходимо обобщение опубликованного материала по последствиям чернобыльской катастрофы с привлечением более ранних публикаций, посвященных гематологическим эффектам под влиянием больших и малых доз излучения [13, 22, 50, 115].

1. Некоторые аспекты состояния системы гемопоэза у лиц, перенесших острую лучевую болезнь

Решение проблемы окончательной диагностики и лечения больных острой лучевой болезнью (ОЛБ), пострадавших на ЧАЭС, и проведение научных исследований осуществлялись преимущественно гематологами специализированного стационара Москвы, а также больниц Киева [14]. Большой интерес и участие к данной проблеме проявлен иностранными специалистами [84, 98 и др.].

Сообщается, что при аварии на ЧАЭС работники АЭС, строители и персонал, вызванный для тушения пожара, подверглись преимущественно внешнему относительно равномерному гамма-облучению (4-10 Гр). Часть пострадавших получила дополнительно бета-гамма-облучение кожи за счет действия радиоактивных газов и аэрозолей радионуклидов [15]. Доза от внутреннего облучения по отношению к внешнему у большинства облученных лиц не превышала 3% [56]. Считают, что отличительной особенностью радиационных поражений в данной аварии были обширные лучевые ожоги кожи [30]. Лучевые ожоги кожи наблюдались только в сочетании с радиационным поражением органов кроветворения и рассматривались как составная часть общего клинического синдрома ОЛБ. Величина дозы облучения щитовидной железы радиоактивным йодом у подавляющего большинства была ниже значений 3,67 Зв, которые, по мнению авторов, могли бы вызвать ее непосредственное поражение и тем самым внести заметный вклад в формирование клинической картины ОЛБ [14].

Ранее показано, что тяжесть и продолжительность панцитопении при ОЛБ зависят от доли облученной кроветворной ткани, дозы и распределения ее во времени, вида излучения. Пострадиационные изменения в костном мозге, в первую очередь, являются результатом гибели пролиферирующих стволо-

вых клеток, ведущей к нарушению клеточного обновления и уменьшению числа функционирующих элементов ткани ниже критического уровня [11, 13, 22, 50, 115].

У пострадавших на ЧАЭС динамика числа нейтрофилов, тромбоцитов, ретикулоцитов, моноцитов и лимфоцитов имеет типичные для такого типа облучения фазы [14, 15]. Происходит закономерное восстановление миелопоэза при дозах общего гамма-облучения до 6-8 Гр. Сделано предположение, что обширные лучевые ожоги способствуют более раннему восстановлению миелопоэза, если дозы внешнего гамма-облучения не превышают 4-5 Гр [15].

Патоморфологическое исследование органов кроветворения у погибших от ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени (3,7-13,7 Гр) в результате аварии на ЧАЭС показало, что прослеженная динамика морфологических изменений укладывается в рамки 3-х периодов: апластического состояния, начальных признаков восстановления и активного восстановления с сохранностью восстановительных потенциалов в зависимости от дозных нагрузок, тяжести ожоговых поражений [33].

Кинетика и механизмы пострадиационного восстановления кроветворения подробно изложены в монографиях и статьях [11, 13, 67]. Проведен анализ кинетики острого радиационного костномозгового синдрома и радиочувствительности всего спектра клеточных элементов гранулоцитарного ростка человека в диапазоне доз 0,1-12,5 Гр. Обнаружены изменения в физиологии миелоидных клеток по мере их созревания. Для клеток коммитированного пула механизм их созревания "сцеплен" с процессом деления, а для клеток делящегося-созревающего пула эти процессы независимы. До клеток, близких по своим физиологическим функциям к стволу пула, равна 1,6-1,7 Гр; $n \approx 1$. Радиочувствительность клеток делящегося-созревающего пула складывается из двух компонентов: 1 - нарушение процессов регенерации кроветворных клеточных элементов, 2 - "абсолютная" радиорезистентность не способных к делению дозревающих клеток. Подтверждено, что транзитное время созревающей миелоидной клетки, начиная от первично-коммитированной и кончая нейтрофилами периферической крови, не является постоянной величиной [12].

Считают, что необходим пересмотр распространенного представления о решающей критической роли постлучевой дефицитности стволовых кроветворных клеток в развитии острого костномозгового синдрома. Полагают, что важную роль играет неспособность к адекватной по времени и силе выработке ростовых факторов лимфоидными и макрофагальными клеточными элементами. Речь идет о функции ростовых факторов, связанной с включением стволовых кроветворных клеток в клеточный цикл и стимуляцией их пролиферации и дифференцировки [62].

Сроки активных репаративных процессов составляют у человека 1-3 года, даже при наиболее высоком уровне доз. В процессе репарации, особенно при тотальном облучении, участвуют относительно радиорезистентные фракции стволового пула. Частичная защита костного мозга облегчает репарацию за счет использования резерва неповрежденных участков кроветворной ткани [13, 15].

У лиц, перенесших ОЛБ (доза более 1 Гр), в зависимости от величины дозы возможны остаточные явления замедленного или неполного восстановления гемопоэза в ближайшие 1-3 года. По предыдущему опыту авторов при дозах ≤ 3 Гр наблюдается иногда умеренная тромбоцитопения, реже - гранулоцитопения и совсем редко - умеренная анемия [15]. У данной категории лиц (дозы не указаны) найдено изменение интенсивности сигналов электронного парамагнитного резонанса Fe^{3+} -трансферрина и Cu^{2+} -церулоплазмينا, связанное, по мнению авторов, с активацией процессов пероксидного окисления липидов, вызывающей серьезные повреждения клеточных структур [3].

Считают, что стойкие цитопении, наблюдаемые через 7 лет после ОЛБ различной степени тяжести, не связаны с облучением. В этих случаях необходимо либо выявление других соматических причин, либо уточнение природы уже развившегося заболевания крови [17].

На основании изложенного материала можно заключить, что характер радиационного поражения и динамика пострадиационного восстановления кроветворения у лиц, перенесших ОЛБ в результате аварии на ЧАЭС, в основном, совпадают с ранее описанной клинической картиной болезни. Полагают, что прежние взгляды на то, что необратимая миелодепрессия наступает при дозах 6 Гр, по-видимому, не соответствует действительности и нуждаются в уточнении [31]. Как уже указывалось, в качестве критических в патогенеза костномозгового синдрома предлагается рассматривать не только стволовые кроветворные клетки, но и соединительнотканые и лимфоидные структуры - продуценты ростовых факторов. Сообщение о положительном влиянии лучевых ожогов на сроки восстановления миелопоэза при достаточно высоких дозах облучения также требует внимания, поскольку известно, что термические ожоги отягощают течение ОЛБ - наблюдается ускорение развития и количественное усугубление панцитопенического постлучевого синдрома и т.д. [32, 58].

2. Ранние и отдаленные нестохастические гематологические эффекты у ликвидаторов и лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории

2.1. Гематологические показатели у ликвидаторов аварии на ЧАЭС

Полагают, что при проведении длительного гематологического мониторинга за лицами с повышенным радиационным риском, необходимо соблюдение следующих требований: методы исследования крови должны быть простыми и высокочувствительными; трактовка полученных данных должна проводиться с учетом предшествующих показателей и соматической патологии. Наиболее полно эти требования выполняются для лиц, которые находятся под постоянным медицинским наблюдением, например,

для летного состава. В этой связи вертолетчики - участники ликвидации последствий аварии являются уникальной эпидемиологической когортой для изучения гематологических эффектов [23].

У летчиков вертолетной авиации, подвергшихся облучению в дозах 0,25-0,50 Гр (дозы облучения за счет внутреннего поступления радионуклидов не превышали 20%), в первые дни и месяцы после аварии обнаружены относительный лимфоцитоз и снижение числа ретикулоцитов до нижней границы нормы в 25% случаев [18]. У 2% ликвидаторов, проводивших другие работы и получивших дозные нагрузки от 0,25 до 1 Гр, отмечено повышение числа эритроцитов и гемоглобина [1]. У 41,5% вертолетчиков в первую неделю от начала облучения встречалась транзиторная цитопения с преходящими лейко-, лимфо-, тромбоцитопенией в различных сочетаниях [23]. Полагают, что отклонения в показателях обусловлены не только воздействием радиации, но и всем комплексом факторов, характерных для летного труда, в том числе, стресса [18].

Небольшие дозы хронического облучения ликвидаторов чернобыльской аварии (суммарно 0,25 Зв в течение 25-30 дней) приводят к увеличению количества пиноцитозных вакуолей, нарушению пиноцитоза, набуханию, разрыхлению, просветлению матрикса и деформации гранул, усилению дегрануляции и экзоцитоза, другим изменениям значительной части нейтрофилов крови сразу же после пребывания в зоне аварии. Спустя год в крови обследованных лиц присутствовали нейтрофилы с более выраженными признаками экзоцитоза и, вследствие этого, дегрануляции. В цитоплазме обнаруживались липидные капли и лишь небольшое количество типичных гранул. Отмечалась гиперсегментация ядра, очаговое расширение перинуклеарного пространства и конденсация хроматина в ядре. Такие субмикроскопические изменения в циркулирующих нейтрофилах, по мнению авторов, являются отражением нарушенного нейтрофилопоэза в костном мозге [24]. В последующие месяцы (до 2-х лет) наблюдался относительный лимфоцитоз в 40-50% и более случаев [18]. В то же время у 42% ликвидаторов (дозы превышали 0,25 Гр) в течение 24-36 месяцев выявлялось снижение содержания некоторых популяций тимусзависимого звена лимфоцитов с изменением их структурного соотношения, накоплением клеток в поздних фазах цикла, вероятно, относящихся к недавно мигрировавшим из тимуса и свидетельствующих об интенсивности компенсаторных процессов. Регистрировалась также активация окислительно-восстановительных процессов и ферментов деградации нуклеиновых кислот [2].

Спустя 3 года после работы в Чернобыле у ликвидаторов, получивших дозы от 25 до 365 мГр, увеличен объем красных и количество недифференцированных клеток, изменены размеры и плотность ядер у эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови [44]. При дозах 0,25 Зв на протяжении всего периода наблюдения сохраняются качественные изменения отдельных элементов лейкограммы, однако их выраженность постепенно уменьшается [63]. У 25% ликвидаторов (характер проводимых работ не указан) с лучевой нагрузкой от 0,25 Гр и выше в клетках костного мозга остаются стойкие морфологические изменения в этот период. Повышено число больших нейтрофилов и плазматических клеток. В 10% зрелых гранулоцитов, а также в миелоцитах и метамиелоцитах отмечена гиперсегментация, пикноз ядер и другие ультраструктурные изменения [1].

Через 4-5 лет в группах летного и инженерно-технического состава у ликвидаторов-летчиков количество лейкоцитов и нейтрофилов достоверно ниже доаварийных значений, отклонения в обобщенных показателях крови коррелируют с дозой излучения [18]. В данный срок исследования обнаружен абсолютный лимфоцитоз у ликвидаторов, получивших дозу облучения 0,08 - 0,40 Гр [19], наличие аномальных форм эритроцитов - при дозах до 0,3 Гр [36]. Выявлены нарушения в состоянии антиоксидантной защиты организма [19, 36, 41, 49] и метаболизме железа [41].

Считают, что происходит активация мононуклеарных фагоцитов, одним из пусковых механизмов которой является не связанный специфически с трансферрином "свободный" пул железа, образующийся в результате воздействия на организм ионизирующего излучения. Активация мононуклеарных фагоцитов сопровождается увеличением продукции ферритина, который, в свою очередь, является мощным оксидантом, запускающим процессы биологического окисления. Длительная активация может привести к развитию функциональной недостаточности системы мононуклеарных фагоцитов, что в последующем проявится возникновением железодефицитных состояний и снижением иммунологической реактивности организма [41].

Снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов объясняют комбинированным воздействием радиации и хронического стресса [36]. Это предположение в определенной мере подтверждается исследованиями, в которых обнаружены снижение уровня пероксидации крови, гипокоагуляция, повышение концентрации кортизола, тестостерона, IgM [49]. Авторы полагают, что повышенная секреция глюкокортикоидов способствует торможению освобождения арахидоновой кислоты для последующего превращения через липооксигеназные метаболиты (диеновые конъюгаты ацилгидроперекисей). Вместе с тем предполагается, что имеется скрытый дефицит йодсодержащих гормонов [19], которые необходимы для нормальной дифференцировки клеток миелопоэза и, в частности, для созревания гранул, накапливающих миелопероксидазу [46].

2.2. Гематологические показатели у лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории

Среди населения, пострадавшего от чернобыльской катастрофы, наиболее критической группой считаются дети, поскольку их организм отличается высокой радиочувствительностью, обусловленной, в частности, интенсивностью обменных процессов и пролиферативно-дифференцировочной активностью клеток [37, 64]. У детей, эвакуированных из Припяти, а также проживающих на загрязненных радионуклидами территориях (суммарная доза облучения 10-80 мЗв), через 36-40 часов после аварии (ранний йод-

ный период) наблюдались лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево вплоть до миелоцитов, качественные нарушения в элементах грануло-, лимфо- и тромбоцитоза в течение 35-40 дней: высокий уровень активности пероксидазы в гранулоцитах крови (нормализовавшийся через 6 месяцев), существенные изменения в структуре мембран форменных элементов крови, свидетельствующие о нарушениях перекисного окисления липидов. Ультраструктурные изменения регистрировались в различных клеточных популяциях крови, но наиболее выраженные - в тромбоцитах в виде увеличения размеров вакуолей, расширения канальцев, снижения содержания специфических альфа-гранул и гранул гликогена [2, 63].

Стернальная пункция в сроки между 19 и 30 сутками наблюдения у пациентов (по мнению авторов) первичной лучевой реакции свидетельствовала о некотором уменьшении числа миелокариоцитов, повышении процента стромальных элементов, гистиоцитарных и плазматических клеток, начинающимся анизоцитозе элементов гранулоцитарного ряда. В лимфоцитах костного мозга также как и в периферической крови регистрировалась резкая базофилия цитоплазмы, число функционирующих мегакариоцитов было значительным. Эритроидный росток не претерпевал грубых изменений [1].

Через 1 год после аварии с высокой частотой диагностируется недостаточность антиоксидантной системы крови среди лиц, отселенных из зоны аварии, получивших дозу облучения 0,05 и более Зв [10].

В исследованиях стернальных пунктатов и периферической крови детей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории Брянской области (активность инкорпорированного ^{137}Cs на момент исследования составляла 0,01-0,2 мкКи), в этот период показано, что основными тенденциями изменений миелограммы является сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков при увеличении числа лимфоцитов, моноцитов и бластных элементов. Все это в совокупности с общей тенденцией к цитопении в крови можно интерпретировать как некоторое угнетение костномозгового кроветворения. У детей раннего возраста чаще наблюдается лимфоидная реакция костномозгового типа, у детей более старшего возраста - более выраженные метаболические отклонения в лимфоцитах периферической крови [42]. Ежегодная оценка отдельных показателей периферической крови детей, постоянно проживающих на территории с повышенным радиационным фоном этой области, детей Полесья, а также родившихся у женщин, облученных в результате аварии на ЧАЭС, в определенной мере совпадает с вышеназванными результатами [26, 43].

У детей, проживающих на загрязненной территории Белоруссии (5-15 и 15-40 Ки/км² и выше), установлено в 50% случаев увеличение содержания фетального гемоглобина по мере накопления в организме ^{137}Cs . Повышенное содержание этого гемопротеида служит индикатором степени неблагополучия в системе эритроцитоза [20].

Через 2-4,5 года после аварии показатели эритро- и лейкоцитоза не отличались от нормы, в то время как вакуолизированные тромбоциты встречались чаще, чем в контроле [2, 63]. По другим данным многие качественные показатели, характеризующие метаболизм, интрацеллюлярную композицию и ультраструктуру поверхности клеток крови остаются измененными и через 3-4 года после аварии у данной категории детей [65, 66].

При исследовании ферритина сыворотки крови обнаружена лабильность его содержания, что, как считают авторы, позволяет диагностировать анемию на ранней стадии заболевания [59]. Сообщается о значительной частоте железодефицитных анемий у детей младшего возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории Белоруссии [5, 9]. Несмотря на относительно стойкие (4-5 и более лет наблюдения) изменения гомеостаза на молекулярно-клеточном уровне, такие как активация свободнорадикальных процессов в биологических жидкостях, лабилизация клеточных мембран, активация метаболических процессов, нарушение ультраструктуры поверхности и интрацеллюлярной организации клеток, исследователи полагают, что в целом гемопозитическая система ликвидаторов, эвакуированных из Припяти детей и людей, проживающих на загрязненной территории, обладает достаточно высокими компенсаторно-адаптивными возможностями [63].

Изучение динамики показателей периферической крови детей и подростков, проживающих на наиболее загрязненных радионуклидами территориях Калужской области (радиоактивность по ^{137}Cs - 0,13-13,63 Ки/км²), показало, что через 5-6 лет после аварии число детей с пониженным значением эритроцитов и гемоглобина достоверно больше, чем непосредственно после аварии. Обнаружены количественные отклонения от нормы и в системе лейкоцитов. Лимфопении наблюдались чаще, чем лимфоцитозы [70, 71]. Однако авторы не связывают указанные изменения с какой-либо серьезной патологией системы кроветворения.

Обследование детей всех возрастных групп, проживающих на загрязненной радионуклидами территории Брянской области, позволило выявить в этот период отклонения в численности практически всех классов клеток периферической крови. Объяснение этому авторы находят в региональных особенностях структуры гематологической и другой заболеваемости детей [78].

Для обсуждения изложенных данных по динамике гематологических показателей у лиц, получивших в результате аварии на ЧАЭС малые дозы ионизирующих излучений, по-видимому, необходимо коснуться ряда аспектов хронической лучевой болезни.

2.3. Некоторые сведения о хронической лучевой болезни

Полагают, что порог облучения для видимого подавления гемоцитоза превышает 0,4 Гр в год [38, 51], а порог для учащения случаев гипоплазии костного мозга составляет 2 Гр суммарно [51]. У лиц, работающих в атомной промышленности в период ее становления, пороговой дозой на критические органы (для выявления эффекта хронического воздействия радиации) является не менее 0,5-1,0 Зв при мощно-

сти дозы более 0,1 Зв в год. Таким образом, формирование хронической лучевой болезни зависит как от суммарной дозы излучения, так и от ее мощности (при определяющей роли мощности дозы) [5, 79].

Снижение интенсивности воздействия (менее 0,05-0,10 Зв в год при суммарной дозе менее 1,0 Зв) сопровождается отчетливыми восстановительными процессами, нивелирующими выявленные ранее изменения, вследствие регенераторной способности костного мозга. В течение 30-35 лет с момента вывода работавших из условий контакта с радиационным фактором восстановление произошло в 88,1% наблюдений. В остальных случаях отмечена умеренная общая или парциальная гипоплазия белого или мегакариоцитарного ростка кроветворения [5]. Как правило, не наблюдается параллелизма показателей крови и костного мозга [51, 52].

Указывается также, что через 10-25 лет после перенесенной хронической лучевой болезни, вызванной тритием (суммарные дозы 2-6 Зв за 4-5 лет) выявлена умеренно выраженная гипоплазия гранулоцитопоза [5].

Необходимо отметить, что длительное наблюдение за частью населения Челябинской и Свердловской областей Южного Урала, подвергшегося облучению в дозах 0,005-1 Зв в 1957 г. при радиационной аварии в результате выхода из строя системы охлаждения бетонной емкости с нитратно-ацетатными высокоактивными радиационными отходами, практически свидетельствует об отсутствии нестохастических гематологических эффектов [4, 38, 39].

Таким образом, исходя из обсужденных данных, можно предполагать, что отклонения в гематологических показателях лиц, получивших дозы радиации менее 0,5-1,0 Гр, должны быстро и достаточно полно нивелироваться. Однако мониторинг здоровья ликвидаторов и лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях или эвакуированных из зоны аварии на ЧАЭС, позволил выявить отклонения в показателях системы кроветворения как в ранние, так и в поздние сроки исследования.

Полагают, что основной причиной отдаленных изменений в кроветворной системе является стресс. Сообщается, что у ликвидаторов нарушено функциональное состояние эндокринной системы. Происходят стойкие пострадиационные изменения гипофиз-адреналовой, гипофиз-гонадной, гипофиз-тиреоидной систем, несостоятельность адаптационно-компенсаторных процессов [2, 34, 35, 40, 45, 69, 72]. Традиционная биологическая модель болезни сливается с психосоциальной моделью здоровья и болезни, обусловленных радиацией и другими факторами [63]. Дестабилизация деятельности функциональных систем организма на различных уровнях его интеграции при индивидуальной недостаточности репаративных и компенсаторных процессов у части лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующих излучений и других сопутствующих чернобыльской аварии факторов, по-видимому может привести к развитию дезинтеграционного синдрома, т. е. первичному формированию функциональных отклонений на уровне многих физиологических систем организма (в том числе кроветворной), развитию донозологического состояния с переходом в дальнейшем к очерченной патологии [2].

Сравнительная оценка показателей состава периферической крови у ликвидаторов и детей, проживающих на загрязненной радионуклидами территориях Украины, Белоруссии и России, в различные сроки исследования, показывает, что динамика и характер изменений в системе гемопоэза в значительной мере совпадают в этих группах, несмотря на известные особенности гемопоэза у детей. Данное обстоятельство позволяет склоняться к мнению, что полученные стойкие эффекты имеют больше радиационный, а не стрессорный генез, поскольку дети в меньшей степени подвержены влиянию хронического стресса. В то же время возможны и другие механизмы стойких изменений в системе гемопоэза, в частности, обусловленные нарушением функции щитовидной железы. Для окончательного суждения по анализируемому вопросу необходима верификация и реконструкция доз радиации, полученных указанным контингентом лиц, проведение корреляционного анализа с гематологическими показателями.

Как указывалось выше, для обеспечения долговременного автоматизированного персонального учета людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, их детей и последующих поколений, оценки состояния здоровья и его изменений, сразу же после аварии была создана крупномасштабная программа по созданию Государственного регистра [74, 76]. В рамках международной программы IPNECA по исследованию последствий аварии на ЧАЭС, и в рамках исследований Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР) устанавливается дозная зависимость выявленных после аварии заболеваний по 15-ти основным классам болезней, в том числе по 5 классу - "Болезни крови и кроветворных органов" [28]. Окончательные результаты этого исследования еще не опубликованы.

Важнейшей медицинской проблемой анализа последствий аварии на ЧАЭС является определение частоты заболеваний лейкозами жителей загрязненных территорий и других категорий лиц, поскольку данные заболевания являются индикаторными в отношении величины лучевой нагрузки и чрезвычайно важны для прогноза отдаленных последствий.

3. Вероятность и условия возникновения радиогенных стохастических эффектов в кроветворной ткани

Роль ионизирующей радиации как фактора канцеро- и лейкогенеза не вызывает сомнений [8, 52, 68, 108], однако твердо установленным считается лишь то, что лейкоз возникает в ответ на облучение в больших дозах. Вопрос же о возможности его развития при низких дозах излучения пока не решен однозначно [87]. В частности, нет единого мнения о минимальной радиационной нагрузке на костный мозг, вызывающей учащение возникновения лейкозов. Предполагают, что при низких дозах излучения вероятность ракового заболевания на единицу поглощенной дозы выше, чем при средних и высоких дозах [99].

По одним сведениям минимальное время для появления лучевого лейкоза равняется одному году [50], по другим - не менее двух лет [87]. Продолжительность латентного периода зависит от возраста в момент облучения, дозы излучения, типа злокачественной гемопатологии. Одновременно утверждают, что предположение о латентном периоде биологически не обосновано (гипотеза построена на отсутствии даже минимального латентного периода для индуцированных радиацией злокачественных опухолей) [9]. Известно также, что дети чувствительнее взрослых к лейкозогенному действию радиации [50]. Частота развития лейкозов возрастает у лиц, подвергшихся действию радиации в процессе профессиональной деятельности, при диагностических исследованиях, лучевой терапии [16, 22, 93, 103].

Для лучшего понимания вопроса о заболеваемости лейкозами в постчернобыльский период, считаем необходимым привести некоторые сведения по радиогенным стохастическим гематологическим эффектам, в том числе по заболеваемости лейкозами лиц, проживающих вблизи ядерных установок.

3.1. Заболеваемость лейкозами лиц, работавших в ядерной промышленности, проживающих в местности вблизи ядерных установок и некоторых других категорий

Повышенная заболеваемость лейкозом отмечена у радиологов, приступивших к работе в 1920-1939 гг. (общая доза облучения по ориентировочным оценкам составила 6 Гр) [50]. У лиц, работавших в атомной промышленности в период ее становления также выявлена достоверная связь развития гемобластозов с воздействием радиации [5, 52]. Полагают, что стохастические последствия могут быть выявлены со статистической достоверностью (в виде отличия их от частоты фоновых изменений) лишь при дозах более 0,05 Зв/год и более 1 Зв суммарно [5].

Международное агентство исследования рака (IARC) в сотрудничестве с учеными Канады, Америки, Великобритании предприняло попытку оценить риск смертности от лейкемии, исключая хроническую лимфоидную лейкемию, под влиянием низких доз излучения, полученных в течение длительного времени. Обследованию подверглись около 96000 рабочих 7 когорт ядерной промышленности трех стран. Установлено превышение относительного риска смертности от лейкемии за исключением хронической лимфоцитарной лейкемии - 2,2 на 1 Зв (90% доверительный интервал 0,1-5,7) означающее, что среди людей, получивших во время работы суммарную дозу 0,1 Зв в течение жизни возрастает смертность от лейкемии на 22% в сравнении с необлученными людьми [90].

У лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, превышение частоты лейкозов зависело от типа лейкоза и возраста пострадавших. Зависимость "доза-эффект" для лейкоза описывалась линейно-квадратической функцией [50]. При пересмотре данных дозиметрии и продлении сроков наблюдения до 15 лет оказалось, что действительная частота развития лейкозов у детей, пострадавших в результате атомной бомбардировки в Японии, в 2 раза, а новообразований других органов и систем в 2-3 раза выше среднестатистической [119, 126]. В течение первых 25 лет после облучения риск лейкозов возрастал в среднем на 1-2 случая на 106 человек в год на 10 мГр [50]. Показано также повышение риска развития злокачественных опухолей, в первую очередь остро лимфобластного лейкоза, при внутриутробном облучении детей в результате взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки и по медицинским показаниям [9, 111, 116, 126].

Изучение возможной связи смертности от лейкозов населения штата Юта (США) с количеством радиоактивных осадков в результате наземных испытаний на ядерном полигоне в штате Невада с 1951 по 1958 гг. выявило тенденцию к повышению смертности от острой лимфоцитарной лейкемии у лиц, получивших на костный мозг дозу выше 6 мГр. Коэффициент различий составил 1,69 (95% доверительный интервал 1,01-2,84; $p=0,068$). Наибольшее значение коэффициента наблюдалось у больных, умерших от лейкоза в возрасте до 20 лет: относительный риск 5,82 (95% доверительный интервал 1,55-21,8; $p=0,022$). Отмечено также увеличение риска возникновения солидных опухолей у детей [123]. Полагают, что оценка дополнительного риска лейкозов от действия излучения с низкой ЛПЭ в диапазоне доз 6-30 мГр несколько выше величин риска, полученных на основании экстраполяции результатов при высоких дозах [25].

Показано, что на территории, расположенной вокруг ядерного полигона в Семипалатинске, где с 1949 по 1963 гг. проводили наземные, а с 1964 по 1990 гг. - подземные испытания ядерного оружия, у детей достоверно повысился относительный риск возникновения злокачественных опухолей с уменьшением расстояния до полигона. За 10 лет (1981-1990 гг.) выявлена высокая заболеваемость острым лимфолейкозом, особенно в Семипалатинской области, где она составляла 5,2 у мальчиков и 5,5 у девочек (на 100000 детей). Относительный риск заболеваемости острым лимфолейкозом для детей, проживающих в 200-километровой зоне от полигона, составил 1,67 (доверительный интервал 1,13-2,46) при $p=0,005$. Относительный риск заболеваемости лимфосаркомой и ретикулосаркомой достоверно повышен у детей, проживающих на расстоянии менее 200 км от так называемого "атомного озера", оставшегося после производства ядерного взрыва экскавационным способом в 1964 г. Отмечена тенденция к увеличению риска заболеваемости лимфогранулематозом. Авторы полагают, что результаты эпидемиологического обследования позволяют предположить связь между повышенной частотой злокачественных опухолей у детей и деятельностью ядерного полигона, но для установления причинно-следственных связей нужны данные дозиметрии [25].

Большое внимание исследователей привлекают кластеры заболеваемости лейкозами среди населения, проживающего вокруг ядерных установок с целью получения достаточных оснований для суждения о природе эффекта. В Великобритании, в частности, при изучении детской смертности от злокачественных опухолей в районе предприятия по переработке плутония в Селлафилде (Англия), которое начало функционировать с 1950 г., выявлено 5 случаев смерти от острого лимфобластного лейкоза против 0,53 ожидаемых среди 1000 детей, родившихся от матерей, проживавших в период с 1950 по 1983 гг. в Сис-

кейле, округ Западная Камбрия, расположенном в нескольких милях от Селлафилда. Среднегодовая доза на костный мозг, которую могли получить дети в возрасте до 1 года за период до 1961 г., превышала естественный радиационный фон на 20% [94, 95]. Генетическим фактором, повышающим риск заболеваемости лейкозом, была занятость отца (до зачатия ребенка) на предприятии по переработке плутония. Относительный риск для этого фактора был равен 2,82 (95% доверительный интервал 1,07-7,40) [96, 97]. Близкие результаты получены при изучении эпидемиологической ситуации вокруг другого предприятия по переработке ядерного топлива в Даунрэй (Шотландия) [104], а также вблизи объектов по производству ядерного оружия в Англии [86, 122]. Выявлена повышенная смертность от лейкоза и лимфогранулематоза при проведении комплексных исследований среди молодых людей, проживающих около 14 ядерных установок, 8 из которых - атомные электростанции [88, 89, 92].

В то же время при подсчете числа линейного риска, базирующегося на степени планирования чувствительности к повышенной заболеваемости при приближении к предполагаемому источнику риска, а также использовании стандартного метода, основанного на соотношении наблюдаемых и ожидаемых чисел, при оценке зависимости между риском заболеваемости детской лейкемией и неходжкинскими лимфомами и близким проживанием к ядерным установкам в Англии и Уэльсе (проживание в 25 км от 23 ядерных объектов и в 6 контрольных городах) показано, что ни в одном из 25 жилых районов вокруг ядерных установок не было относительных значений больше 1,0. Значимые результаты при подсчете линейного риска были только для Селлафилда ($p=0,00002$) и Бёгфилда ($p=0,031$). Учитывая, что один контрольный город также дал существенное значение линейного риска ($p=0,020$), полагают, что вокруг ядерных установок в Англии нет очевидного роста лейкемией и неходжкинских лимфом (для Селлафилда относительный риск крайне слаб) [82]. Сообщается также, что повышение заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в Селлафилде является подтвержденным фактом (не статистической абберацией), причинно не связанным с радиацией [100]. На территориях, свободных от радиоактивного загрязнения в Кэмбаслэнге (Шотландия) обнаружено увеличение числа лейкемий в трех возрастных группах (0-24, 25-64, ≥ 65 лет) в течение 14 лет с 1975 по 1988 гг. [107]. Предполагают, что лейкемия у детей вызвана микроэпидемией [80] и рост заболеваемости лейкозами по отдельным регионам Великобритании связывают с инфекционной, возможно, вирусной этиологией [113].

В Канаде обнаружено повышение возникновения лейкозов у детей в возрасте от 5 лет, живущих недалеко от атомных установок и заводов по очистке плутония [85]. В исследованиях же, проведенных во Франции, не подтверждено увеличения смертности от лейкоза и других злокачественных заболеваний у жителей населенных пунктов, соседствующих с ядерными объектами [91, 105, 125]. За 1950-1982 гг. смертность от лейкоза и других видов рака среди населения, проживающего вблизи атомных объектов США, не превышает значений в контрольных округах. Коэффициент детской смертности от лейкоза был ниже после ввода атомных объектов в работу, чем до начала эксплуатации (соответственно 1,03 и 1,08). Авторы резюмируют, что риск заболеваемости населения под влиянием радиационного воздействия атомных объектов настолько мал, что его невозможно определить существующими методами [110]. Считается, что облучение населения США в результате работы ядерных объектов не превышает 3 мЗв/год [121]. Эти дозы намного ниже радиационного фона (около 10 мЗв/год), исключая дозные нагрузки при вдыхании природного радона [110]. Некоторое повышение числа случаев лейкемий, лимфом и других раков обнаружено в 1982 году вблизи Три Майл Айленд, где наблюдались выбросы радиоактивности при неполадке в работе оборудования в 1979 г. впрямую не связано с радиацией. Авторы пытаются объяснить рост онкопатологии влиянием стресса [101, 102].

У жителей Южного Урала (Россия), облучившихся в связи с загрязнением радиоактивными отходами реки Теча (0,005-4 Зв), выявлено увеличение заболеваемости лейкозами. За 31 год наблюдений зарегистрировано 37 случаев лейкоза, что на 23 случая превышает ожидаемое количество относительно контроля. Установлена корреляционная связь между частотой лейкозов и дозой в красном костном мозге [38, 39].

3.2. Заболеваемость гемобластомами в постчернобыльский период

На базе Гематологического научного центра РАМН создан и функционирует Регистр гемобластозов, в котором накапливается и верифицируется персональная эпидемиологическая информация о каждом случае заболевания среди населения Брянской области, проживающего на территориях, подвергшихся наибольшему загрязнению радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС [54]. По этой области собраны детальные данные о 2300 заболеваниях гемобластомами с 1979 по 1990 гг. За период до аварии показатель заболеваемости составил 9,68 на 100000 населения, в 1986-87 гг. - 9,16; а в 1988-90 гг. - 13,17. Подъем произошел за счет роста нелейкемических гемобластозов и острых лейкозов. Хронические формы лейкозов, лимфогранулематоз, парапротеиновые гемобластоzy не имели тенденции к статистически значимому изменению показателей заболеваемости. Анализ форм острых лейкозов показал статистически достоверное повышение нелейкемических лейкозов в 2-3 раза. По предварительным данным отсутствует прирост числа заболеваний радиационно-зависимыми формами гемобластозов как среди детей, так и в молодом возрасте [73]. Для 6 наиболее загрязненных радионуклидами западных районов Брянской области риск заболевания острым лейкозом близок к 1,0, тогда как практически незагрязненном радионуклидами Брянске превышает 1,0 [6, 7]. В 1986 году был зафиксирован эксцесс заболеваемости острыми лейкозами на территориях 6 районов с весьма малой вероятностью случайного возникновения ($p=0,0004$). Относительный риск составил 4,49 ($p=0,006$). Даты установления диагнозов у детей, заболевших острыми лейкозами в 1986 г., не позволяют связать эксцесс заболеваемости с аварией на ЧАЭС. Это лишний раз подчеркивает недостаточность одних лишь дескриптивных методов для анализа

поставарийной ситуации [55]. По мнению авторов описанный эксцесс по своей статистической значимости близок к эксцессу заболеваемости острым лейкозом в Селлафилде (Англия).

Не увеличилась заболеваемость лейкозами и злокачественными лимфомами в районах Калужской области (Россия), подвергшихся радиоактивному заражению ($\geq 1-5$ Ки/км² в результате чернобыльской аварии [57].

Установленное в 1990 году увеличение числа лейкозов и других раков среди жителей 65 лет и старше в 80-километровой зоне от ЧАЭС (Украина) является, вероятно, результатом более тщательного обследования на онкопатологию данной возрастной группы после аварии [60, 120].

Возможно, сочетание ряда неблагоприятных факторов для системы крови способствовало увеличению частоты лейкозов в Витебской и Гомельской областях Белоруссии, в то же время не удается установить связи выявления лейкозов с радиационным фактором. Отмечены спорадические всплески числа лейкозиев среди детей от 0,5 до 5 лет, проживающих в загрязненных и незагрязненных радионуклидами районах. Однако известно, что с определенным постоянством развиваются лейкозы в 40-50 случаях на 1 млн детского населения не только в Белоруссии, но и в других странах [29, 53, 109].

Объединенными усилиями ученых и врачей Белоруссии, Украины, России, Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по исследованию рака разработаны программы исследований, которые позволят оценить заболеваемость лейкозами в районах с высоким и низким уровнем загрязнения [114]. Программа ECLIS (European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study) направлена на изучение до- и постчернобыльской частоты заболеваний лейкозами у детей. Возникновение этого заболевания связывают с чрезвычайно малыми дозами (10-100мГр - при пренатальном облучении). Характеризуется оно коротким латентным периодом и выраженной связью с ионизирующим излучением по сравнению с другими формами рака. Пока достоверного лейкомогенного эффекта чернобыльской катастрофы не обнаружено [47, 48, 109, 118].

В зарубежной печати обсуждается возможность повышения частоты случаев лейкозов, причинно связанных с постчернобыльским загрязнением территории не только бывшего СССР, но и западных стран - Финляндии, Швеции и др. [117]. В раковых регистрах 20 европейских стран собраны и проанализированы случаи заболеваемости лейкозами детей от 0 до 14 лет в 1980-1988 годах. Заболеваемость в 1987-1988 гг. не коррелировала с облучением населения в результате аварии на ЧАЭС. Конечно, этот срок наблюдения невелик, и требуются дальнейшие исследования, по крайней мере еще 10 лет [118]. В частности, в Финляндии в 1976-1992 годах эпидемиологические исследования показали, что и на территориях, где жители получали среднюю эффективную дозу 410 мкЗв для жителей всей страны и 970 мкЗв для части населения в первые 2 года после аварии на ЧАЭС, возрастания детских лейкозиев, связанных с радиацией, не произошло [81]. Аналогичные результаты получены в Швеции (уровень радиоактивности в загрязненных областях составляет ≤ 10 кБк/м²), где диагностированные лейкозы у детей в 1980-1992 гг. не имели связи с радиационными нагрузками [106].

Данные РГМДР свидетельствуют о росте показателей как общей заболеваемости ликвидаторов, так и по нозологическим формам, в том числе злокачественными новообразованиями, заболеваниями крови и кровяной системы [48, 73]. Публикаций о заболеваемости ликвидаторов опубликовано крайне мало, поэтому необходимо продолжение системного радиационно-эпидемиологического анализа поступающих в Национальный регистр данных [75].

Полагают, что лица, перенесшие ОЛБ в результате аварии на ЧАЭС, потенциально могли бы быть группой повышенного риска для развития лейкозов [15]. Однако, по мнению авторов, крайняя редкость этого заболевания ($1-10 \times 10^{-5}$), а также малая численность группы (менее 250 человек) не позволит выявить достоверное отличие от контроля.

Совершенно очевидно, что при изучении эпидемиологической ситуации необходимо установление корреляции с дозой при территориально-временном и когортном анализе. Между тем из приведенных работ следует, что в постчернобыльский период существующими методами сбора и анализа материала не удалось выявить возрастания числа радиационно-индуцированных гемобластозов.

4. Заключение

Исследования системы кроветворения в ближайший период после аварии на ЧАЭС регистрировали степень радиационного поражения, в последующем - динамику и степень восстановления, наличие остаточных и отдаленных последствий у лиц, перенесших ОЛБ, ликвидаторов, эвакуированных, лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, в том числе детей. Морфофункциональные изменения клеточных популяций, органов и систем под воздействием малых доз ионизирующих излучений носят стойкий характер и требуют разработки основ для дальнейшего систематического наблюдения, лечебных и реабилитационных мероприятий. Только долгосрочные динамические наблюдения смогут выявить истинный объем последствий аварии на ЧАЭС для здоровья населения и прояснить вопросы о повреждающем действии малых доз облучения, генезе стойких изменений в системе гемопоэза.

Опубликованные результаты клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований не исключают бластомогенной эффективности малых доз ионизирующих излучений. Среди множества факторов, определяющих риск проявления злокачественных новообразований, выделены доза, ее мощность, экспозиция. Одновременно существуют убедительные доказательства того, что не может быть такой дозы, ниже которой риск ракового заболевания исчезает [99]. Большую роль играет возраст, в котором произошло облучение, продолжительность латентного периода, в свою очередь, зависящая от тканевой радиочувствительности, степени компенсаторно-восстановительных процессов, характера нозологии. Кроме того, существует высокая гетерогенность в чувствительности к действию малых доз облучения, что

может служить причиной того, что обычная зависимость "доза-эффект" нарушается [77]. Возможно, отсутствие в постчернобыльский период повышения частоты лейкозов, коррелирующих с малыми дозировками, объясняется более длительным латентным периодом, чем предполагалось ранее при изучении последствий атомных бомбардировок. Однако имеются хорошо обоснованные данные, согласно которым лейкоз диагностируется намного раньше других видов раковых заболеваний после одинаковой дозы однократного облучения. Процентное увеличение частоты лейкозов по отношению к другим видам рака намного выше в первые 10 лет, затем оно резко уменьшается и через 25-30 лет может вообще не проявляться [9]. В этой связи имеют значение сведения о диагностированных радиогенных раках щитовидной железы в постчернобыльский период [9, 48, 112].

В то же время латентный период для радиоиндуцированной онкопатологии может продолжаться всю жизнь [9]. Очевидна необходимость продолжения наблюдений за пострадавшими в результате аварии на ЧАЭС, особенно детьми. При этом, в эпидемиологических и клинических исследованиях по выявлению злокачественных гемобластозов, и других эффектов, обусловленных облучением в результате чернобыльской катастрофы, на наш взгляд, исключительно важна корректность и адекватность методического подхода.

Литература

1. Бебешко В.Г., Бруслова Е.М., Клименко В.И. и др.//Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Информ. бюлл./Отв. ред. Романенко А.Е. - Киев, 1991. - С.210-232.
2. Бебешко В.Г., Коваленко А.А., Чумак А.А. и др.//Вестн. АМН СССР. - 1991. - № 11. - С.14-19.
3. Бебешко В.Г., Клименко В.И., Юхимук Л.Н. и др.//Врачеб. дело. - 1992. - № 4. - С.7-10.
4. Булдаков Л.А., Демин С.Н., Косенко М.М. и др.//Мед. радиол. - 1990. - № 12. - С.11-15.
5. Булдаков Л.А., Гуськова А.К.//Врач. - 1991. - № 5. - С.35-39.
6. Воробьев А.И., Домрачева Е.В., Клевезаль Г.А. и др.//Тер. архив. - 1994. - № 7. - С.3-6.
7. Воробьев А.И., Осечинский И.В., Мартиросов А.Р.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара. Ч.II. - Брянск, 1993. - С.215-219.
8. Гольдберг Е.Д. Радиационные лейкозы. - Томск: Изд-во Томского университета, 1969.
9. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений /Пер. с англ. - Минск, 1994.
10. Григорович Н.А.//Здравоохран. Белоруссии. - 1991. - № 8. - С.6-11.
11. Груздев Г.П. Острый радиационный синдром. - М.: Медицина, 1988.
12. Груздев Г.П., Чистопольский А.С.//Радиобиология. - 1992. - № 1. - С.3-18.
13. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. - М., 1971.
14. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Баранова А.Б. и др.//Мед. радиол. - 1987. - № 12. - С.3-18.
15. Гуськова А.К., Баранов А.Е.//Мед. радиол. - 1991. - № 8. - С.31-37.
16. Гуськова А.К.//Клинич. медицина. - 1992. - № 2. - С.3-7.
17. Гуськова А.К.//Военно-мед. журн. - 1993. - № 4. - С.14-20.
18. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Солдатов С.К.//Мед. радиол. - 1993. - № 12. - С.34-39.
19. Данилов И.П., Азарова Л.А., Микша Я.С.//Здравоохран. Беларуси. - 1992. - № 7. - С.7-10.
20. Данилов И.П., Крылова Л.Я.//Здравоохран. Беларуси. - 1992. - № 5. - С.8-11.
21. Жаков И.Г., Океанов А.Е.//Чернобыльская катастрофа: медицинские аспекты. - Минск, 1994. - С.31-42.
22. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. - М.: Медицина, 1989.
23. Жиляев Е.Г., Ушаков И.Б., Солдатов С.К. и др.//Военно-мед. журн. - 1992. - № 11. - С.44-47.
24. Зак К.П., Афанасьева В.В., Гринченко И.М. и др.//ДАН СССР. - 1991. - № 3. - С.760-762.
25. Заридзе Д.Г., Ли Н.А., Мень Т.К.//Мед. радиол. - 1993. - № 11. - С.24-28.
26. Засимова И.В., Хоробрых В.В., Балева Л.С.//Симпозиум по клинике, диагностике и лечению патологических состояний при экстремальных воздействиях. - Москва, 1993. - С.33-36.
27. Иванов А.Е.//Архив патологии. - 1992. - № 11. - С.10-15.
28. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г. и др.//Радиация и риск. - 1994. - Вып. 4. - С.17-27.
29. Иванов Е.П.//Чернобыльская катастрофа: медицинские аспекты: Сб. научн. тр. - Минск, 1994. - С.43-53.
30. Ивашкин В.Т., Кириллов М.М., Новоженев В.Г. и др.//Военно-мед. журн. - 1990. - № 4. - С.32-41.
31. Ивашкин В.Т., Григорьев Ю.К.//Военно-мед. журн. - 1991. - № 9. - С.16-21.
32. Инструкция по диагностике, медицинской сортировке и лечению пострадавших с комбинированными радиационными поражениями на этапах медицинской эвакуации/Абушенко В.С., Аббасов Р.Ю., Бритун А.И. и др. - М., 1988.
33. Квачева Ю.Е., Власов П.А.//Мед. радиол. и рад. безопасность. - 1994. - № 3. - С.12-14.
34. Коваленко А.Н., Сушко В.А.//Тер. архив. - 1993. - № 2. - С.59-62.
35. Коваленко А.Н., Халявка И.Г.//Мед. радиол. и рад. безопасность. - 1994. - № 3. - С.15-20.
36. Козинец Г.И., Жиляев Е.Г., Легеза В.И. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1993. - № 9. - С.35-38.
37. Королева Т.М., Кудрицкий Ю.К., Либман А.Н. и др. Влияние малых доз ионизирующего излучения на функцию воспроизводства/Научный обзор под ред. Ю.К.Кудрицкого. - М.: ВНИИМИ, 1982.
38. Косенко М.М. Медицинские последствия облучения населения вследствие радиационных инцидентов на Южном Урале: Автореф. дис... доктора мед. наук. - М., 1991.
39. Косенко М.М., Костюченко В.А., Шведов В.Л., Булдаков Л.А.//Атомная энергия. - 1991. - № 5. - С.444-448.
40. Краснов В.Н., Петренко Б.Е., Войцех В.Ф. и др.//Социальная и клиническая психиатрия. - 1993. - № 4. - С.6-20.
41. Левина А.А., Цибульская М.М., Лукина Е.А. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1993. - № 9. - С.5-8.
42. Ленская Р.В., Румянцев А.Г., Буянкин В.М. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1991. - № 4. - С.25-28.
43. Ленская Р.В., Иконникова О.А., Держинская А.М. и др.//Клиническая лабораторная диагностика. - 1992. - № 11-12. - С.47-49.
44. Любченко П.Н., Боженко В.К., Масленникова В.Г. и др.//Лабораторное дело. - 1991. - № 8. - С.47-51.

45. Ляско Л.И., Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара. Ч. II. - Брянск, 1993. - С.164-166.
46. Маянский А.Н., Галлиулин А.Н. Реактивность нейтрофилов. - Казань, 1984.
47. Международная программа ВОЗ по медицинским последствиям Чернобыльской аварии (IPHECA). Протокол пилотного проекта "Гематология". Публикация ВОЗ PEP/93.10. - Женева, 1993.
48. Международная программа по медицинским последствиям чернобыльской аварии (IPHECA). Доклад Генерального директора на 95 сессии Исполнительного комитета ВОЗ 25 октября 1994 г. Документ ВОЗ EB95/30. - Женева, 1995.
49. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Литвин А.А. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1993. - № 3. - С.30-37.
50. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина, 1991.
51. Окладникова Н.Д., Цестерникова В.С., Сумина М.В. и др.//Вестник АМН. - 1992. - № 2. - С.22-26.
52. Окладникова Н.Д., Цестерникова В.С., Сумина М.В. и др.//Мед. радиол. - 1993. - № 12. - С.24-28.
53. Осечинский И.В., Иванов Е.П., Мартиросов А.Р. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1991. - № 5. - С.36-38.
54. Осечинский И.В., Мартиросов А.Р., Прошин А.Д. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1994. - № 4. - С.32-36.
55. Осечинский И.В., Сидорович Г.И., Зингерман Б.В. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1994. - № 5. - С.7-11.
56. Острые радиационные эффекты у человека/Баранова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и др. - М., 1986.
57. Павлов В.В., Богатырева Т.И., Данилова М.А. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара. Ч. II. - Брянск, 1993. - С.222.
58. Патогенез и лечение комбинированных радиационных поражений/Балуда В.П., Бритун А.И., Будагов Р.С. и др. Под ред. А.Ф.Цыба и А.И.Бритуна. - М., 1989.
59. Погорелова Т.Н., Длужевская Т.С., Афонин А.А. и др.//Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей и подростков: Сб. научн. трудов. Вып. 1. - Обнинск, Москва, 1992. - С.128-130.
60. Присяжнюк А.Е., Бебешко В.Г.//Вестник АМН СССР. - 1991. - № 11. - С.39-40.
61. Радиация и риск. Бюллетень РГМДР. - 1992. - Вып. 1. - С.12.
62. Рождественский Л.М.//Радиобиологический съезд. Киев, 20-25 сентября 1993 г.: Тез. докл. Т.3. - Пущино, 1993. - С.865-866.
63. Романенко А.Е.//Вестник АМН СССР. - 1991. - № 11. - С.9-13.
64. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения/Под ред. Л.А.Ильина. - М.: Энергоатомиздат, 1986.
65. Степанова Е.И., Колпаков И.Е., Кондрашова В.Г. и др.//Вестник АМН СССР. - 1991. - № 11. - С.211-225.
66. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Давиденко О.А. и др.//Гематол. и трансфузиол. - 1992. - № 7/8. - С.31-33.
67. Стрелин Г.С. Процессы регенерации при облучении. - М., 1978.
68. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. Отдаленные последствия радиационного поражения. Бластомогенное действие//Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. Т. 5. - М.: ВИНТИ, 1985.
69. Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф., Ляско Л.И.//Мед. радиол. - 1992. - № 9/10. - С.50-58.
70. Хаит С.Е., Нилова Э.В., Иванов В.К. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара. Ч. II. - Брянск, 1993. - С.235-238.
71. Хаит С.Е., Матвеев Е.Г., Боровикова М.П. и др.//Педиатрия. - 1994. - № 5. - С.25-28.
72. Халитов Р.И., Цыб А.Ф., Спасский Б.Б.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара. Ч. I. - Брянск, 1993. - С.36-39.
73. Халитов Р.И., Цыб А.Ф., Спасский Б.Б.//Мед. радиол. и рад. безопасность. - 1994. - № 3. - С.6-11.
74. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др.//Вестн. АМН. - 1991. - № 11. - С.32-36.
75. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др.//Радиация и риск. - 1992. - Вып. 2. - С.69-77.
76. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др.//Мед. радиол. - 1992. - № 9-10. - С.44-47.
77. Чернобыльская катастрофа: причины и последствия (экспертное заключение). Часть 2. - Минск: ТЕСТ, 1993. - С.71.
78. Чернов В.М., Финогенова Н.А., Шахтарин В.В., Сидорович Г.И. Структура гематологической заболеваемости детей в городе Клинцы Брянской области//Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей и подростков: Сб. научн. трудов. Вып. 1. - Обнинск, Москва, 1992. - С.92-95.
79. Шильникова Н.С., Лызлова А.Ф.//Мед. радиол. - 1993. - № 12. - С.28-31.
80. Alexander F.A., Cartwright R.A., McKinney P.A.//The Lancet. - 1994. - V. 344. - P.551.
81. Auvinen A., Hakama M., Arvela H. et al.//Brit. Med. J. - 1994. - V. 309, № 6948. - P.151-154.
82. Bithell J.F., Dutton S.J., Draper G.J., Neary N.M.//Brit. Med. J. - 1994. - V. 309. - P.501-505.
83. Cerny J., Warner E.A., Rubin A.J.//J. Immunol. - 1975. - V. 115, № 2. - P. 513-525.
84. Champlin R.//Rad.Res. - 1988. - V. 113, N 2. - P.205-210.
85. Clarke E.A., McLaughlin J., Anderson T.W. Childhood leukaemia around canadian nuclear facilities. Phase 1. Final Report. - Ottawa: Atomic Energy Control Board, 1989.
86. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Third report: Report on the incidence of childhood cancer in the West Berkshire and North Hampshire area, in which are situated the atomic weapons research establishment. - London: H.M.Stationary Office, 1989.
87. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. - Washington: National Academy Press, 1990.
88. Cook-Mozaffari P., Ashwood F., Vincent T. Cancer incidence and mortality in the vicinity of nuclear installations in England and Wales, 1959-1980. - London: Office of Population Censuses and Surveys, 1987.
89. Cook-Mozaffari P., Darby S., Doll R. et al.//British J. Cancer. - 1989. - V. 59. - P.476-485.
90. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionizing radiation: an international study. IARC study group on cancer risk among nuclear industry workers//The Lancet. - 1994. - V. 344, № 8929. - P.1039-1043.
91. Dousset M.//Health Physics. - 1989. - V. 56. - P.875-884.
92. Forman D., Cook-Mozaffari P., Darby S.//Nature, 1987. - P.499-505.
93. The future of human radiation research/Ed. by G.B.Gerber, Taylor D.M., Cardis E., Thiessen J.W. - West Yorkshire: H. Charlesworth & Co, Ltd, 1991.
94. Gardner M.J., Hall A.J., Downes S. et al.//BMJ. - 1987. - V. 295. - P.819-822.
95. Gardner M.J., Hall A.J., Downes S. et al.//BMJ. - 1987. - V. 295. - P.822-827.

96. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J. et al.//BMJ. - 1990. - V. 300. - P.423-429.
97. Gardner M.J.//J. National Cancer Institute. - 1992. - № 12, monographs. - P.133-135.
98. Gale R.P.//J. Am. Assoc. - 1987. - V. 258, № 5. - P.625-628.
99. Gofman J.W. Radiation-induced cancer from low dose exposure: An independent analysis. - San Francisco: Committee for Nuclear Responsibility. - 1990.
100. Hall E. Anknown agent//Nature. - 1994. - V. 367. - P.421.
101. Hatch M.C., Beyea J., Nievens J.N., Susser M.//Amer. J. Epidem. - 1990. - V. 132, № 3. - P.397-412.
102. Hatch M.C., Wallenstein S., Beyea J. et al.//Amer. J. Publ. Health. - 1991. - V. 81, № 6. - P.719-724.
103. Health effects of exposure to low levels of ionising radiation. BEIR V. - Washington: Natl. Acad. Press, 1990.
104. Heasman M.A., Kemp J.W., Urquhart J.D. et al.//Lancet. - 1986. - V. 1, № 8475. - P.385.
105. Hill C., Laplanche A.//Nature. - 1990. - V. 347. - P.755-757.
106. Hjalmar U., Kulldorf M., Gustafsson G.//BMJ. - 1994. - V. 309. - P.154-157.
107. Hole D.J., Lamont D.W., Brogan R.T. et al.//The Lancet. - 1994. - V. 344. - P.552.
108. Ionising Radiation and Cancer Epidemiology: Proceedings of International Conference. - Birmingham, 1989.
109. Ivanov E.P., Tolochko G., Lazarev V.S., Shuvaeva L. Child leukaemia after Chernobyl//Nature. - 1993. - V. 365, № 6448. - P.702.
110. Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. Cancer in population living near nuclear facilities//JAMA. - 1991. - V. 265. - P.1403-1408.
111. Kato H., Yoshimoto Y., Shull W.J. Risk of cancer among Urals: Report of the Japan-USSR. Seminar of radiation effects research. - Tokyo, 1990.
112. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. et al.//Nature. - 1992. - V. 359, № 6390. - P.21.
113. Kinlen L.//Lancet. - 1988. - V. 2. - P.1323-1327.
114. Linet M.S., Boice J.D.Jr.//Eur. J. Cancer. - 1993. - V. 29A, № 1. - P.1-3.
115. Manual on Radiation Haematology. - Vienna: International Atomic Energy Agency, 1977.
116. Monson R.R., MacMahon B. Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance/Eds. J.D.Boice, J.F.Fraumeni. - New York, 1984. - P.97-105.
117. Nau J.-Y.//The Lancet. - 1994. - V. 344. - P.184.
118. Parkin D.M., Cardis E., Masuyer E. et al.//Eur.J.Cancer. - 1993. - V. 29A, № 1. - P.87-95.
119. Preston D.//The future of human radiation research. - 1991. - P.7-10.
120. Prisyazniuk A., Pjatak O.A., Buzanov V.A. et al.//The Lancet. - 1991. - V. 338, № 8778. - P.1334-1335.
121. Public radiation exposure from nuclear Power generation in the United States. Bethesda: National Council on Radiation Protection and measurements/NCRP Report 92. - 1992.
122. Roman E., Beral V., Carpenter L. et al.//BMJ. - 1987. - V. 294. - P.597-602.
123. Stevens W., Thomas D.C., Lyon J.L. et al.//JAMA. - 1990. - V. 264, № 5. - P.585-591.
124. Stsjazko V.A., Tsyb A.F., Tronko N.D. et al.//BMJ. - 1995. - V. 310, № 6982. - P.801.
125. Viel J.F., Richardson S.T.//BMJ. - 1990. - V. 300. - P.580-581.
126. Yoshimoto Y., Kato H., Schull S.J.//The Lancet. - 1987. - V. 2. - P.665-669.