

Эпидемиологические аспекты радиационного канцерогенеза (Научный обзор)

Цыб А.Ф., Иванов В.К., Бирюков А.П., Эфендиев В.А.*

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск;

* - Управление здравоохранения администрации Калужской области

В настоящем обзоре авторами предпринята попытка объединить результаты деятельности огромной армии исследователей самых различных направлений. В связи с этим, данная работа не ставит своей задачей всестороннее описание радиационного канцерогенеза во всем его многообразии и сложности. По мнению авторов, даже самый поверхностный, но проведенный по всем радиационно-зависимым проблемам канцерогенеза, анализ позволит лучше представить основные ориентиры научно-практической деятельности, направленной на изучение эпидемиологических особенностей радиационно-индуцированного злокачественного роста. Ряд вопросов, например, теория канцерогенеза, даны очень схематично, в расчете на самые широкие круги читателей. Кроме того, объем публикации не позволяет осветить все типы злокачественных новообразований, развивающихся после радиационного воздействия, поэтому в тексте приведены данные лишь о так называемых солидных опухолях, среди которых особое внимание уделяется локализациям, имеющим наиболее очевидную связь с воздействием ионизирующей радиации. Подробно представлены эпидемиологические особенности развития злокачественных новообразований под действием ионизирующего излучения, являющегося одним из факторов внешней среды, участвующих в формировании современной канцерогенной ситуации.

Epidemiological aspects of radiation carcinogenesis (Scientific review)

Tsyb A.F., Ivanov V.K., Biryukov A.P., Efendiyev V.A.*

Medical Radiological Research Center of RAMS, Obninsk;

* - Health Department, Administration of Kaluga oblast

An effort by the authors of this review was made to combine results of activity of the great majority of research workers in different lines. In this connection the work presented does not raise the problem of comprehensive description of radiation carcinogenesis throughout its variety and complexity. It is the authors opinion that even a cursory analysis conducted on all radiation-dependent problems of carcinogenesis will provide a better view of basic directions of scientific-practical activity aimed at studying the epidemiological peculiarities of radiation-induced malignant growth. A series of questions, for example, the theory of carcinogenesis is presented very schematized and meant for the most diverse sections of readers. In addition the volume of publication does not allow to discuss all types of malignant neoplasms developing after radiation action, therefore in the text the data about only so-called solid tumours are listed among which particular emphasis has been placed on localizations having the most evident connection with the action of ionizing radiation. Epidemiological features of developing malignant neoplasms under the action of ionizing radiation, one of the factors of the environment taking part in forming the current carcinogenic situation, are discussed extensively.

Содержание

I. Канцерогенная ситуация как частная концепция общей проблемы биосферы	79
1. Современное состояние изучения влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями	79
2. Место ионизирующей радиации среди канцерогенных факторов внешней среды	80
3. Изучение канцерогенной ситуации в ее развитии и прогнозирование заболеваемости злокачественными новообразованиями	82
II. Теория радиационного канцерогенеза	84
1. Канцерогенные эффекты ионизирующего излучения	84
2. Экспериментальные доказательства онкогенной опасности ионизирующей радиации	85
3. Основные механизмы индуцирования рака ионизирующим излучением	88
III. Радиационный канцерогенез на популяционном уровне	90
1. Когортные исследования: изучение смертности и других показателей	90
2. Эпидемиологическая характеристика отдельных локализаций злокачественных опухолей человека	93
3. Модифицирующие факторы радиационного канцерогенеза	98

IV. Количественные и качественные аспекты радиационного канцерогенеза	99
1. Биологические факторы индуцирования рака при радиационном воздействии	99
2. Дозовые зависимости радиационно-индуцированного опухолевого роста	100
3. Проблема порога радиационных воздействий	102
V. Канцерогенные эффекты малых уровней излучения	104
1. Воздействие естественного радиационного фона	104
2. Профессиональное облучение	106
3. Радиоактивные выбросы во внешнюю среду	107
VI. Современная канцерогенная ситуация в России	110
1. Общая характеристика радиационной ситуации в России после аварии на ЧАЭС	110
2. Организационно-методические мероприятия по контролю и управлению канцерогенной ситуацией	112
3. Деятельность МРНЦ и РГМДР	113
Заключение	114
Литература	114

I. Канцерогенная ситуация как частная концепция общей проблемы биосферы

Среди наиболее актуальных проблем медицинской науки и здравоохранения одно из первых мест занимает проблема рака. Это обусловлено, прежде всего, тем ущербом, который наносится обществу смертностью от этого заболевания, являющегося причиной гибели каждого пятого из умерших среди экономически развитых стран. В настоящее время общепризнанна роль факторов окружающей среды в возникновении рака различных органов. Среди онкогенных факторов окружающей среды главными являются разнообразные химические соединения, вызывающие опухоли у животных и человека, однако следует всегда учитывать возможность комбинирования различных онкогенных факторов, особенно сейчас, когда последствия воздействия радиационного фактора приобретают особую актуальность.

Со времени появления человека в истории природы нашей планеты все отчетливее проявляется влияние антропогенных факторов. Современные возможности техники и масштабы хозяйственной деятельности общества настолько возросли, что под действием человека на поверхности Земли начинает формироваться новое состояние природы, которое называют биотехносферой. Превращение биосферы в биотехносферу - процесс исторически неизбежный и закономерный. Но он противоречив и нередко сопровождается загрязнением окружающей среды, уничтожением естественных ресурсов, нарушением экологического равновесия.

Изучение влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями осуществляется в рамках целого ряда направленной медицинской науки, таких как экспериментальная онкология, эпидемиология рака, радиационная эпидемиология, социальная и коммунальная гигиена, медицинская география и географическая патология и ряд других.

1. Современное состояние изучения влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями

Изучение влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями неотделимо от общей проблемы влияния окружающей среды на здоровье населения [4, 62, 121]. В настоящее время под окружающей средой принято понимать целостную систему взаимосвязанных природных и антропогенных объектов и явлений, включающих социальные, природные и искусственно создаваемые физические, химические и биологические факторы, которые прямо или косвенно воздействуют на жизнь и деятельность человека. Злокачественные новообразования в последние годы занимают по значимости второе место среди болезней человека, уступая лишь сердечно-сосудистым [51, 75, 147]. Возрастание их удельного веса связывают не только с увеличением продолжительности жизни людей и улучшением диагностики, но и значительным расширением контакта людей с канцерогенами различной природы. Согласно литературным данным, до 90% всех случаев рака в настоящее время обусловлено воздействием факторов окружающей среды, из них 70-80% случаев связывают с воздействием химических канцерогенов и около 10% - радиационных [54, 82]. Устранение или ограничение действия канцерогенов может иметь большое значение в плане профилактики этого тяжелого заболевания [108, 248]. Исследование влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями неотделимо от общей проблемы изучения влияния этих факторов на здоровье населения. Для правильного суждения о влиянии различных факторов окружающей среды на заболеваемость раком необходима, прежде всего, общая санитарно-гигиеническая оценка важнейших природных факторов (климата, солнечной радиации, атмосферного воздуха, химического состава почв и воды) и социально-экономических условий жизни населения, так как проблема влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями имеет четкую социальную направленность [26, 39, 82, 88, 240]. Именно социально-гигиеническое изучение злокачественных новообразований позволяет выявить природные, этнические, социально-бытовые, профес-

сиональные и другие факторы, влияющие на возникновение и распространение онкологической заболеваемости и смертности, во многом способствуя разрешению общей проблемы этиологии опухолей и организации научной системы противораковой борьбы.

До настоящего времени многие ученые, изучая вопросы этиопатогенеза злокачественных новообразований, использовали при оценке причин существующих различий заболеваемости раком между отдельными группами населения методы, которые не позволяли учесть всей сложности связей, всесторонне оценить влияние многофакторного комплекса элементов окружающей среды на заболеваемость [117, 145]. В большинстве исследований, посвященных этой проблеме, отдельные факторы окружающей среды или их группы рассматривались изолированно, вне их взаимного влияния. Такой подход не дает целостного представления о причинах существующих различий географического распространения заболеваемости раком. При проведении многофакторных исследований необходимо рассматривать в едином комплексе данные, характеризующие климатогеографические особенности территории и социально-экономические условия жизни населения параллельно с данными об индивидуальных особенностях лиц, заболевших раком. Такое изучение может быть осуществлено только при условии, что весь комплекс факторов окружающей среды будет рассматриваться как единая целостная система. Исследование влияния комплекса факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями должно включать изучение природных и социально-экономических условий жизни. При этом необходимо учитывать, что влияние природных факторов на здоровье населения опосредовано социально-экономическими условиями, а влияние социально-экономических условий осуществляется на фоне воздействия природных факторов. В последние годы все больше ученых приходят к мысли о необходимости комплексного изучения влияния факторов окружающей среды на заболеваемость злокачественными новообразованиями, однако методология такого подхода, методологические принципы исследования, учитывающие специфику патологического процесса, разработаны недостаточно [108].

В последние десятилетия в нашей стране и за рубежом активно проводились исследования особенностей распространения заболеваемости злокачественными новообразованиями [54, 71, 147]. Эти исследования сформировались в научное направление, получившее название "Эпидемиология рака" и ставившее своей целью:

а) выяснение влияния комплекса различных климатогеографических, производственных, бытовых и других условий, а также некоторых эндогенных факторов (генетических, гормональных и пр.) на заболеваемость злокачественными опухолями;

б) определение значения предполагаемых причинных факторов в этиологии и патогенезе отдельных форм рака;

в) разработку на основе полученных данных путей профилактики злокачественных опухолей и целенаправленной организации противораковой борьбы.

Следует особо подчеркнуть, что эпидемиология рака является точкой соприкосновения многих научных дисциплин и требует тесного взаимодействия с целым рядом клинических и экспериментальных областей медицины, физики, биологии и математики.

2. Место ионизирующей радиации среди канцерогенных факторов внешней среды

Этиологическая роль и природа многих онкогенных факторов известны. К их числу относятся канцерогенные химические вещества, вирусы, различные виды лучевой энергии, а также комплекс факторов, которые характеризуют как "образ жизни" (питание, курение и другие привычки, употребление лекарств и т.д.). Все эти факторы можно считать экологическими, поскольку большинство онкогенных агентов возникает и циркулирует в природе, а другие оказывают канцерогенный эффект, комплексируясь с "внешними" факторами. Ряд научных дисциплин, таких как, например, экология канцерогеноза, исследует взаимодействие между живыми организмами и средой обитания, которое может привести к образованию опухолей, вызванных модифицирующими биоценозы онкогенными факторами [71, 72, 233].

Современная онкология накопила обширные данные об образовании и циркуляции в окружающей среде многих канцерогенов и об их действии на организм животных и человека. Однако в большинстве работ анализируются источники канцерогенов, особенности их распространения в природе вне связи с влиянием на живые организмы, действие же канцерогенных агентов исследуется в лабораторных условиях на ограниченном числе биологических видов. К числу экологических дисциплин, несомненно, относится онкологическая гигиена, но она исследует экологию человека, принципы которой не всегда могут быть распространены на другие биологические объекты. Так, например, заслоном против действия онкогенных факторов является установление их предельно допустимых доз и концентраций, которые распространяются не только на производственные помещения, но и на зоны окружающей среды в районе промышленных предприятий. Однако сам факт присутствия в этих зонах канцерогенов свидетельствует о грубом нарушении экологического равновесия, при котором природные экосистемы утратили способность к деструкции и устранению опасных веществ [202]. Гигиенические нормативы, установленные для человека, неприменимы к другим организмам, составляющим биоценозы, поскольку у них иная чувствительность к тем же канцерогенам и иные патологические реакции.

Большинство канцерогенных агентов обладают широким спектром биологического действия и оказывают мутагенный, тератогенный или токсический эффект на живые организмы [29, 75, 149, 232]. Поэтому справедливо представление об их трансформирующем действии, которое может включать повреждающий эффект, изменение наследственной основы, стимулирующее или ингибирующее влияние на морфогенез, рост и развитие организма. Указанные биологические эффекты часто неодинаковы для различных классов организмов. Так, например, одни и те же нитрозосоединения оказываются летальными для простейших, вызывают мутации у некоторых видов организмов, нарушают или стимулируют морфогенез растений, а для теплокровных животных - токсичны и канцерогенны. Пестициды с избирательной летальностью для определенных видов растений могут оказаться слабotoксичными для животных, но обладать бластомогенной активностью. Вирусы патогенны для одних видов животных и онкогенны для других и т.д. В связи с этим канцерогенные агенты можно считать факторами, изменяющими, модифицирующими биоценозы [78, 89, 117]. Современная канцерогенная ситуация на уровне биоценоза характеризуется резко возросшей ролью радиационного фактора, так как катастрофа на ЧАЭС привела к загрязнению радионуклидами огромных территорий [134, 219]. Все это расширяет круг людей, подвергающихся дополнительному внешнему и внутреннему облучению, дозы которого уже превышают уровни естественного фона. Эффективная доза у населения промышленно развитых стран в среднем достигает 0,2-0,4 мЗв/год, а у жителей крупных городов она в 1,5-2 раза выше. Дозы облучения отдельных органов еще выше.

Ионизирующая радиация является одним из наиболее универсальных физических канцерогенов [79, 87, 145]. Экспериментальными работами убедительно доказана бластомогенная роль природных и искусственных радионуклидов в развитии различных злокачественных опухолей. Радиоактивные вещества широко распространены в биосфере и повсеместно присутствуют в земных породах, воде, воздухе, пищевых продуктах и теле человека. Одним из компонентов внешнего облучения человека является источник внеземного происхождения - космическое излучение. Годовая эффективная эквивалентная доза, создаваемая космическим излучением, составляет 280 мкЗв (28 мбэр) [4, 19]. Космическое излучение составляет одну седьмую часть природного уровня облучения человека. Радиационное воздействие природных радионуклидов обусловлено наличием постоянно образующихся в окружающей среде за счет космического излучения радиоактивных изотопов ^3H ,

^7Be , ^{14}C , ^{22}Na , ^{24}Na и некоторых других, а также радионуклидов, содержащихся в горных породах, почве, гидросфере. Это, прежде всего, ^{40}K , ^{87}Rb и радионуклиды радиоактивных рядов ^{238}U , ^{232}Th и ^{235}U . Обобщенные данные об уровнях радиационного воздействия свидетельствуют, что за счет радионуклидов реализуется 84,5% общей эффективной эквивалентной дозы и только 15,5% связано с источниками внешнего облучения. При этом инкорпорированные радиоактивные вещества обуславливают 67% поглощенной эффективной дозы. Из всех инкорпорированных радионуклидов основной вклад в дозу дают ^{222}Rn и ^{220}Rn , ^{40}K , а также ^{210}Pb - ^{210}Po , где основной дозообразующий радионуклид ^{210}Po является α -излучателем [72, 79, 117].

Таким образом, при получении электроэнергии и производстве удобрений за счет освобождаемых природных радионуклидов происходит обогащение биосферы радиоактивными веществами и дополнительное облучение человека в дозах, которые, если их отнести к общей численности населения земного шара, составят 0,01 мкЗв в год, что не превышает 1% естественного облучения от инкорпорированных природных радионуклидов. Вместе с тем уровни дополнительного облучения среди населения, проживающего в крупных промышленных центрах, вблизи электроцентралей и заводов по переработке руд, могут быть существенно выше и соизмеримы с природным радиационным фоном.

Доза, обусловленная медицинскими диагностическими процедурами, достигает 20%; лучевые нагрузки, обусловленные ядерными взрывами, в настоящее время составляют менее 1%, а за счет производства ядерной энергии - примерно 0,5% природного радиационного фона [78, 145, 233]. Очевидно, со временем будет несколько возрастать коллективная и индивидуальная эффективная эквивалентная доза от производства ядерной энергии, но существенно уменьшится облучение от ядерных взрывов, и в связи с улучшением диагностических препаратов, применением ультракороткоживущих изотопов будет снижаться доза облучения при радиационной диагностике заболеваний.

Таким образом, повышение содержания во внешней среде радионуклидов, характеризующихся высокой бластомогенностью, представляет особую опасность для здоровья и не только в условиях длительного проживания на загрязненных территориях. Именно масштабность воздействия радиационного фактора, его повсеместность и универсальность, а также возможность использования данных о канцерогенном действии радионуклидов для фундаментального изучения патогенеза и общих закономерностей опухолевого роста

определяют значение данного элемента современной канцерогенной ситуации.

3. Изучение канцерогенной ситуации в ее развитии и прогнозирование заболеваемости злокачественными новообразованиями

Под термином "канцерогенная ситуация" подразумевается многоуровневая система, построенная по иерархическому принципу, в центре которой находится человеческая популяция, взаимодействующая с канцерогенными и модифицирующими канцерогенез природными и социально-экономическими факторами окружающей среды [78, 82, 145]. Количественным выражением канцерогенной ситуации, сложившейся на различных географических территориях, являются показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями различных органов. Они являются результатом взаимодействия многочисленных факторов, обладающих канцерогенным или модифицирующим канцерогенез эффектом. Степень их влияния на заболеваемость определяется не только свойствами каждого из них, но и их взаимодействием. В свою очередь, особенности взаимодействия факторов окружающей среды определяются их природой и являются предметом исследования различных научных дисциплин [5, 31, 62]. Междисциплинарный характер и сложность канцерогенной ситуации определяют необходимость системного подхода к изучению данной проблемы. При этом необходимо последовательное решение таких задач, как разработка методологических принципов исследования, конструирования вероятных взаимодействий элементов, построение адекватных моделей взаимодействия, их анализ и определение путей управления канцерогенной ситуацией [71, 103, 121]. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен в настоящее время научно-техническим прогрессом, меняющим структуру и масштабы промышленного производства, вовлекающим в хозяйственную деятельность все новые природные элементы и новые синтетические соединения, которые принципиально меняют качественные и количественные характеристики загрязнения окружающей среды. Усиление внимания к этой проблеме связано также с углублением и расширением наших знаний и представлений о биологическом действии загрязнений окружающей среды и возможных неблагоприятных последствий как для настоящих, так и для будущих поколений.

Важнейшей задачей динамического изучения канцерогенной ситуации является разработка и реализация профилактических программ, нацеленных на предупреждение онкологических заболеваний, устранение вызывающих их факторов из окружающей и производственной среды или нейтрализацию их канцерогенного действия. Комплекс регламентированных государственных социально-гигиенических мероприятий в совокупности с широким участием самого населения в оздоровлении окружающей среды и образа жизни составляет, по современным понятиям, систему первичной профилактики рака. Ранняя диагностика злокачественных новообразований, выявление и лечение предопухолевых и ранних стадий опухолевых заболеваний является основой вторичной

профилактики рака [195, 256]. Как первичная, так и вторичная профилактика должна опираться на знание этиологии и патогенеза злокачественных новообразований и носить комплексный и дифференцированный характер, учитывающий специфику распространенности заболеваний отдельных локализаций на различных территориях, половые, возрастные, этнические, профессиональные и пр. особенности, то есть в значительной мере основываться на данных эпидемиологических исследований [51, 117, 257]. Оценка эффективности профилактических мероприятий также исходит из результатов специальных эпидемиологических работ. Таким образом, картина распространенности злокачественных новообразований, влияние наиболее значимых факторов риска и возможность их устранения представляет интерес как для специалистов, занятых фундаментальными исследованиями в онкологии, так и для практических врачей.

Основой изучения частоты злокачественных новообразований является статистика, ибо без корректной регистрации заболевших и умерших от злокачественных новообразований невозможно делать более или менее определенные оценки, а тем более разрабатывать стратегию здравоохранения в этой области [54, 88, 192]. Полнота и качество регистрации злокачественных новообразований в различных странах существенно разнятся. Наиболее полная и достоверная информация об онкологической заболеваемости и смертности имеется в странах, где ведутся национальные канцеррегистры - информационные системы, концентрирующие сведения о заболевших и умерших в связи со злокачественной опухолью. В скандинавских странах система регистрации связывает канцеррегистры с национальными регистрами переписи населения, другими регистрами, фиксирующими профессиональную занятость, состояние окружающей среды и некоторые другие неинфекционные заболевания. Система связанных регистров позволяет, таким образом, проводить анализ тенденций заболеваемости и смертности, выявлять этиологические факторы среднего и профессионального характера и их взаимосвязь. Информация, которой располагают развивающиеся страны, как правило, базируется на госпитальных регистрах и, в основном, отражает структуру обращаемости по поводу злокачественных новообразований. Сказывается низкий уровень экономического развития и малообеспеченность медицинскими кадрами, труднодоступность отдельных районов для охвата их медицинской помощью и другие факторы, отражающие сложившиеся обычаи и традиции. В пределах одной страны возможны колебания репрезентативности статистических данных, обусловленные степенью развитости инфраструктуры регионального здравоохранения [82, 193]. Наиболее полные сводки данных по онкологической заболеваемости публикуются в изданиях ВОЗ и МАИР (Международное агентство по изучению рака). Материалы, публикуемые в этих изданиях ("Рак на пяти континентах" и др.), служат основой для изучения распространенности злокачественных новообразований в отдельных популяциях, этнических группах, ее тенденций.

Наиболее адекватно характеризуют распространение рака показатели заболеваемости. Показатели смертности могут отражать, при отсутствии данных по заболеваемости, частоту злокачественных опухолей только при локализациях, отличающихся малым периодом выживаемости и высокой летальностью, в частности, при таких злокачественных новообразованиях, как рак легкого и поджелудочной железы [75, 145, 193]. В эпидемиологии рака важно изучение обоих параметров, так как направленность тенденций заболеваемости и смертности может отражать различные процессы, воздействующие на них. Так, снижение заболеваемости может быть связано с изменением образа жизни населения, включая питание, курение, с эффективностью первичной профилактики рака, что, естественно, сказывается и на уровне смертности. Снижение которого при росте или стабильности заболеваемости свидетельствует об эффективности вторичной профилактики - успешном лечении предопухолевых заболеваний и раннем выявлении и лечении злокачественных опухолей [117, 147]. Структура заболеваемости и смертности различна по доле, которую злокачественные опухоли отдельных локализаций занимают в ней. Злокачественные опухоли кожи, например, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в СССР в 1980 г. составляли 11,3%, в структуре смертности - 0,9% [232]. Различна структура этих показателей на разных континентах и странах, в различных этнических группах.

Особое место в структуре показателей количественной оценки состояния канцерогенной ситуации занимает определение риска, т.е. количественного выражения прогностических оценок тех или иных стохастических событий, которыми может сопровождаться радиационное воздействие [71, 87, 145]. Однако, понятие риска связано не только с использованием приемлемого метода прогностических оценок вероятности заболеть или умереть от того или иного, в том числе и онкологического, заболевания, а имеет крайне важное социальное значение, как основа для рациональной регламентации воздействия ионизирующего излучения, методологически правильного обоснования конкретного уровня воздействия определенного болезнетворного фактора, принятия социальных решений и выбора приоритетов в исследованиях. Это особенно важно при изучении проблем радиационного канцерогенеза, нацеленных на выявление факторов, обусловленных образом жизни, генетической предрасположенностью, профессиональными воздействиями и пр. В литературе обсуждаются различные подходы к точной оценке риска [205, 258] при исследовании различных популяционных групп: разного социального статуса, в разной степени урбанизированных, этнических, религиозных групп и профессиональных контингентов [283, 298, 331, 352]. В чисто смысловом отношении понятие "риск" тождественно понятию "вероятность неблагоприятного со-

бытия". Это понятие пришло в радиобиологию и радиационную гигиену в связи со случайным характером появления многих эффектов облучения, в том числе и радиационно-индуцированного рака. В соответствии с принятым [101] методом прогноза (канцерогенного) риска - линейной беспороговой концепцией - вероятность R появления у данного человека ракового заболевания как эффекта его облучения в (эквивалентной) дозе H есть

$$R = k \cdot H,$$

где $k = 5,0 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ - коэффициент риска [101].

Из этого простейшего соотношения следует, что в связи с облучением в дозе 0,01 Зв вероятность появления у человека какой-либо из форм рака (в дополнение к той вероятности, которую имеет каждый и без дополнительного воздействия излучения) повышается на 0,0005. Ответить на вопрос, появится ли именно у какого-то конкретного человека раковое заболевание в связи с воздействием излучения, невозможно.

Резюме

Способность канцерогенных факторов патологически преобразовывать процессы деления и дифференциации клеток, органогенез, а при определенных условиях наследственную изменчивость, по-видимому, носит характер общепатологической закономерности. Последствия повреждающего действия канцерогенов на биоценозы трудно прогнозировать, однако есть основания считать, что канцерогенные факторы, особенно антропогенного происхождения, могут со временем вызвать глубокие нарушения в биоценозах, более сложные, чем последствия действия токсических и мутагенных агентов. Накопившиеся в настоящее время многочисленные факты, касающиеся различных сторон проблемы этиопатогенеза злокачественных новообразований, не дают целостного представления о канцерогенной ситуации, сложившейся на различных территориях. Объективная ее оценка возможна только на основе системного подхода, учитывающего взаимодействие комплекса разнородных факторов окружающей среды и их взаимное влияние на заболеваемость злокачественными новообразованиями. Однозначно высока роль ионизирующей радиации как канцерогенного фактора внешней среды. Вместе с тем, пока отсутствуют цельные представления о роли экологически различных систем организмов в круговороте канцерогенов и их вовлечении в пищевые цепи животных и человека. Недостаточно изучено влияние экологических условий обитания или культивирования организмов на их способность к образованию или деструкции онкогенных факторов окружающей среды. Тем не менее, следует признать, что онкологическая экология относится не только к числу фундаментальных, но и важных прикладных дисциплин. Ее развитие может иметь большой социально-экономический эффект, свя-

занный с профилактикой канцерогенеза и снижением онкологической заболеваемости.

II. Теория радиационного канцерогенеза

Опухолевый рост происходит по общебиологическим закономерностям, характер которых имеет скорее количественное, чем качественное различие по сравнению с нормальными физиологическими процессами, протекающими в организме. Тем не менее, процесс развития опухоли является настолько сложным, что с трудом удается выделить даже самые общие закономерности, которые и объединяются понятием канцерогенеза, под которым следует понимать совокупность реакций организма при возникновении и росте злокачественной опухоли. Успехи современной науки позволяют трактовать проблемы канцерогенеза более конкретно, с учетом основных повреждающих факторов, одним из которых и является ионизирующая радиация. Вопросы лучевого канцерогенеза у человека и животных приобретают большое значение. Особое внимание уделяется таким ключевым вопросам сравнительной эффективности различных видов излучения, как взаимосвязь доза-эффект для различных опухолей, значение мощности дозы и энергии излучения в лучевом канцерогенезе, механизм возникновения новообразований и проблема порога. Эти вопросы находятся в центре внимания Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) и Научного комитета по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКАР ООН). Полезная информация получена при анализе материалов, касающихся английских больных анкилозирующим спондилитом, облученных в зрелом возрасте; американцев, облученных в детстве из-за предполагаемого увеличения зобной железы или других заболеваний, и японцев всех возрастов, подвергшихся облучению при атомных взрывах. Значительный опыт накоплен в процессе ликвидации ряда радиационных аварий: Уиндскейл (1957 г.), Три-майл-Айленд (1976 г.), Чернобыль (1986 г.) и др.

1. Канцерогенные эффекты ионизирующего излучения

Проблема радиационных воздействий на организм была и остается одной из наиболее актуальных в медицине [72, 87, 105, 233]. Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой бластоогенной эффективности всех видов ионизирующих излучений [82, 88, 117, 145]. Более высокой эффективностью характеризуются нейтроны и α -излучатели, что связывают с высокой плотностью ионизации ими тканей организма. Опухоли возникают не сразу, а спустя длительное время после облучения. Диагностирование их является лишь последним звеном в длинной цепи изменений, которые нередко называют

предопухолевыми. Длительность латентного периода, как свидетельствуют экспериментальные исследования, зависит от видовой продолжительности жизни животных и дозы облучения. У человека в зависимости от вида опухоли он может достигать 15-20 и более лет.

Вскоре после открытия рентгеновского излучения в 1895 г. и естественной радиоактивности в 1896 г. клинические проявления, главным образом эффекты на коже, показали, что ионизирующее излучение вредно для человеческих тканей. Позже стало ясно, что ионизирующее излучение не только повреждает большинство тканей; облучение герминативной ткани растений и животных вызывает к тому же эффекты у потомков [72, 77]. За время почти столетнего исследования с применением ионизирующего излучения было предпринято обширное изучение радиационных эффектов у живых существ. Эти работы и исследования получили огромный импульс после открытия в 1939 г. деления ядер и дальнейшего использования, отчасти военного, которое вскоре получила энергия деления [89, 233]. Стало очевидным, что люди должны изучать биологические эффекты ионизирующего излучения для защиты самих себя и других биологических видов от его вредного воздействия, получая в то же время максимальную пользу от его применения [349]. Разнообразные исследования в многочисленных лабораториях по всему миру, хотя и не вполне исчерпывающие, дали богатую информацию о биологических эффектах излучения, возможно, большую, чем о любом другом ущербе от окружающей среды. В интересах радиационной безопасности рассматриваются два типа эффектов. Первый тип - нестохастические эффекты излучения, называемые в настоящее время детерминированными - включает нарушение деятельности или потерю функции тканей в органах главным образом вследствие потери клеток. Эти эффекты возникают от облучения в больших дозах, и для них существует порог. Второй тип - стохастические эффекты - проявляется через длительное время после облучения и включает в себя повышенный риск рака и наследуемых нарушений, выявленных в экспериментах на животных.

Ионизирующие излучения - это излучения, способные вызвать ионизацию атомов в любой среде, через которую они проходят. Они или состоят из быстрых заряженных частиц (например, α -частиц, β -частиц), которые могут быть испущены радионуклидами, или могут возникнуть в качестве вторичных, когда косвенно ионизирующие излучения, такие, как рентгеновское излучение (генерируемое искусственно), γ -излучение (при ядерных переходах) или нейтроны, выбивают заряженные частицы из атомов среды. Эти вторичные заряженные частицы (обычно электроны или протоны) вызывают затем дальнейшую ионизацию, или возбуждение, таким же образом, как и первичные заряженные частицы. Процессы, при которых фотоны

(рентгеновского и γ -излучений) отрывают электроны от атомов, включают фотоэлектрический эффект, эффект Комптона и образование пар. Относительный вклад этих процессов зависит от энергии фотонов и свойств среды, через которую они проходят. Эти процессы хорошо известны, так же как процессы, при которых нейтроны выбивают протоны и другие частицы из ядер, вызывая отдачу этих ядер [78, 89]. Энергия, переданная атому или малому объему среды, такому, как биологическая мишень или клетка, неодинакова для всех атомов и мишеней. Средняя энергия, переданная единице массы среды, - это поглощенная доза. Эффекты, которые излучение вызовет в среде, связаны с количеством переданной энергии, т.е. с поглощенной дозой, но они также зависят от микрораспределения энергии, т.е. от вида излучения [79, 145, 307]. Передача энергии дает начало последующим физико-химическим процессам, таким, как возникновение свободных радикалов (что может произойти за 10^{-12} с). Эти радикалы могут перемещаться в среде на некоторое расстояние от места первоначального события и вызывать дальнейшие химические изменения молекул среды, прежде чем станут неактивными (за время порядка 10^{-6} с или менее) [233]. Молекулярные изменения, отражающие разрыв химических связей, могут проявиться через различные интервалы времени и разными путями в зависимости от природы среды. Такие изменения в тканях живых организмов представляют особый интерес.

Выделение энергии ионизирующим излучением является случайным процессом. Поэтому даже при очень малых дозах возможно, что в критическом объеме внутри клетки выделится достаточно энергии, чтобы клетка изменилась или даже погибла. Гибель одной или незначительного числа клеток в большинстве случаев не будет иметь последствий для ткани, но изменения в отдельных клетках, подобные генетическим изменениям или преобразованиям, приводящим в конечном счете к озлокачиванию, могут иметь серьезные последствия. Эти эффекты были названы термином "стохастические" [71, 89, 117]. По мере возрастания дозы увеличивается и частота указанных событий, но в отсутствие других модифицирующих факторов не приходится ожидать возрастания степени тяжести возникающих изменений в противоположность случаю детерминированных эффектов [72, 87, 145]. При больших дозах степень гибели клеток может оказаться значительной и достаточной для того, чтобы привести к заметным изменениям ткани. Хотя могут быть включены также и другие механизмы, гибель клеток играет критическую роль в патогенезе тканевого повреждения. Следовательно, чувствительность тканей *in vivo* определяется характеристиками выживания клетки.

Сложным вопросом остается и оценка опасности хронического облучения с малой мощностью дозы. Воздействие хронического об-

лучения по тяжести поражения в 5-10 раз меньше острого [88]. Защитно-компенсаторные механизмы могут в течение длительного срока обеспечивать нормальную жизнедеятельность организма. В развитии патологических процессов при облучении можно видеть 4 фазы: 1 - фаза отсутствия клинических проявлений поражения; 2 - фаза функциональных нарушений; 3 - фаза выраженного напряжения компенсаторных механизмов организма; 4 - фаза структурных изменений органов и систем, сопровождающихся ограничением и нарушением компенсаторно-восстановительных процессов. Изменение гомеостаза приводит к преморбидным состояниям и к развитию хронического радиационного поражения. Длительность фаз и переход одной фазы в другую зависит от условий облучения и действия других неблагоприятных факторов [72, 87, 233].

2. Экспериментальные доказательства онкогенной опасности ионизирующей радиации

Большинство данных по изучению биологических особенностей радиационного канцерогенеза установлено в ходе экспериментальных исследований, хотя существующие методы экстраполяции не всегда позволяют с достаточной надежностью переносить полученные результаты на человека. В экспериментальных исследованиях большое внимание уделяется количественным закономерностям индукции рака в зависимости от вида и энергии облучения, дозы, ритма воздействия и физиологического состояния организма. Опухоли легких у разных видов животных регистрировали как при внешнем облучении, так и при ингаляции различных радионуклидов. Отмечена более высокая канцерогенная эффективность α -излучателей. На уровне минимальных канцерогенных доз α -излучатели обладают большей эффективностью, чем β -излучатели, что можно связать с полной суммацией повреждений и отсутствием восстановительных процессов при α -излучении.

Легкие. Рак легких или бронхиальный рак - один из первых раков внутренних органов, который был оценен как последствие воздействия ионизирующего излучения.

Опухоли легких у экспериментальных животных (крысы, хомяки, собаки) после ингаляции радионуклидов включают плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, бронхоальвеолярные аденокарциномы, гемангиосаркомы, мезотелиомы и саркомы [308]. Канцерогенные эффекты исследованы при ингаляции многих радионуклидов [104]. Воздействие радона и продуктов его распада без пыли приводило к патологии, главным образом, в верхних дыхательных путях, обусловленной адсорбцией на ней фракции свободных ионов дочерних продуктов распада радона. Пр продемонстрировано развитие бронхоальвеолярных карцином

от ^{210}Po , введенного хомякам интратрахеально, при средних дозах 0,15 Гр. При однократном введении 3,7 кБк ^{210}Po в 0,2 мл солевого раствора опухоли развились у меньшего числа животных, чем при несколько более низкой кумулятивной дозе, но накопленной за 15 введений, каждая по 0,207 кБк [78]. После ингаляции радионуклидов у собак возникали два основных типа опухолей: гемангиосаркомы и карциномы. Гемангиосаркомы появлялись в ранние сроки после ингаляции через 644-1318 суток (поглощенная доза в легких от β -излучателей 290-680 Гр), а карциномы - в отдаленные сроки через 1115-3025 суток (поглощенная доза в легких 65-330 Гр). После ингаляции ^{91}Y и ^{144}Ce у собак отмечались высокая частота возникновения карцином носовой полости. Высокие радиационные дозы определяли при ингаляции $^{106}\text{RuO}_4$ в носовых раковинах, а при нахождении в атмосфере ^{85}Kr - в коже и легких [79]. Представляют значительный интерес данные о воздействии β -излучателей на легочную ткань собак в зависимости от их эффективного периода полураспада ($T_{1/2}$). Использовали оплавленные алюмосиликатные частички ^{90}Y , ^{91}Y , ^{144}Ce и ^{90}Sr ($T_{1/2}$ от 2,6 сут до 28 лет) [206]. Вследствие короткого $T_{1/2}$ основная лучевая доза в случае ^{90}Y и ^{91}Y создается в легочной ткани в течение первого года после ингаляции, а в случае ^{144}Ce и ^{90}Sr в течение более длительного периода времени, хотя более половины дозы создается в течение первых двух лет после ингаляции. Предварительные данные указывают на более высокий риск рака легких при ингаляции α -излучателя $^{239}\text{PuO}_2$. Результаты опытов на собаках показывают, что чем длительнее задержка изотопа в легких, тем больше суммарная доза облучения и суммарное число опухолей легких, но меньше риск возникновения опухолей в расчете на единицу дозы облучения.

Анализ опубликованных данных для ингалированных радионуклидов, полученных более чем на 5000 крысах, указывает, что ОБЭ α -излучателей по сравнению с β -излучателями в отношении индукции опухолей легких может превышать 50. Если основываться на данных, полученных на грызунах, то коэффициент риска для индукции рака легких от ингалированных радионуклидов колеблется от 10-50 случаев смерти от рака на 10^6 особей на 1 сГр в легких для β - γ -излучателей до 600-1600 случаев рака на 10^6 на 1 сГр α -излучателей [174]. Уровень риска рака легких при ингаляции α -излучающих радионуклидов оценивается в $(25-36) \times 10^{-6}$ на 1 сГр, а при воздействии β - γ -излучателей $0,8 \times 10^{-6}$ на 1 сГр [321]. Риск рака легких возрастает с уменьшением суммарной дозы, аккумулятивной в легких за время жизни. При дозе 10 Гр риск рака легких в 5-10 раз ниже, чем при меньших дозах, также не влиявших на продолжительность жизни. Поэтому одной продолжительностью жизни нельзя объяснить меньшую канцерогенную эффективность более высоких доз

[206]. Протрагированное облучение легких от ^{90}Sr или ^{144}Ce вызвало более высокую лучевую нагрузку и более высокую суммарную частоту опухолей легких, но меньшую частоту опухолей легких на единицу дозы облучения, чем облучение с более высокой мощностью дозы при ингаляции ^{90}Y или ^{91}Y . Риски рака легких через 10 лет от начала опыта в зависимости от мощности дозы и продолжительного лучевого воздействия различались в 4-8 раз [11, 345].

Желудочно-кишечный тракт. Считается, что слизистая пищевода человека умеренно чувствительна к образованию опухолей после облучения [247]. Описано развитие неороговевающего плоскоклеточного рака пищевода у одного из 20 кроликов после интратрахеального введения 925 кБк $^{144}\text{CeF}_3$ [66]. Радионуклид находился в легких, а патологические процессы развивались не только в легких (пневмосклероз, бронхогенный и альвеолярный рак у 5 из 20 кроликов - 25 %), но и в соседних тканях - пищеводе, на который воздействовало β - γ -излучение ^{144}Ce , находившегося в легких. Обнаружено также возникновение рака пищевода у 9 из 20 мышей после введения в бронх проволоочки, содержащей 9,25 кБк ^{60}Co . Опухоли желудка возникали у собак и крыс при воздействии α -излучения ^{210}Po , β -излучения ^{144}Ce и γ -нейтронного излучения. У крыс они локализовались в преджелудке, у собак - во всех отделах слизистой желудка. Опухоли исходили из эпителия и представляли собой железистые полипы (собаки), папилломы и плоскоклеточный рак (крысы). Все новообразования, возникшие под влиянием ^{210}Po (собаки), оказались доброкачественными, в то время как при введении ^{144}Ce (крысы) у половины животных - злокачественными [92]. Опухоли желудка, тонкого и толстого кишечника у крыс развиваются также при введении радионуклидов, равномерно распределяющихся в организме (^{95}Nb , ^{137}Cs , ^{106}Ru) или преимущественно откладывающихся в печени (^{144}Ce) [228].

Более частое развитие полипов тонкого кишечника у собак при воздействии ^{210}Po указывает на большую радиочувствительность этой части кишечника к бластомогенному эффекту. Этому заключению не противоречат результаты эксперимента с ^{144}Ce , так как при пероральном введении этого радионуклида тканевые дозы в толстом кишечнике оказались на порядок выше, чем в тонком. Риск развития полипов тонкого кишечника у собак после введения α -излучателя ^{210}Po составил 1140×10^{-6} особей на 1 сГр, а у крыс после введения ^{144}Ce 13×10^{-6} на 1 сГр.

При пероральном введении ^{90}Y в количестве 18,5-37 МБк, создававшим в кишечнике дозы излучения 14-28 Гр, в отдаленные сроки у крыс возникали опухоли толстого кишечника и саркомы брыжейки [91]. Рак кишечника чаще был представлен

аденокарциномами; в подслизистой оболочке, лимфатических узлах и внекишечных метастазах (брюшина, сальник, почки) опухолевые клетки интенсивно вырабатывали слизь (слизистый рак) и росли как скirr. В указанных отделах кишечника встречались солитарные и множественные полипы слизистой оболочки.

Язвенное воспаление толстого кишечника обнаруживалось у 50-55% крыс, получавших в течение длительного времени ^{144}Ce и ^{106}Ru (5,55-5,9 МБк в сутки). Этот процесс часто является плацдармом для образования опухолей. Однократное и длительное пероральное введение хорошо всасываемой смеси радионуклидов ^{89}Sr и ^{90}Sr не сопровождалось образованием опухолей кишечника [10, 31, 117].

Печень. Результаты экспериментальных исследований не подкрепляют мнение об относительной радиорезистентности печени. Опухоли печени образуются в результате прямого действия радиации на гепатоциты, эпителий протоков, сосудистый эндотелий. Их появление связано с инициацией мутантных клеток, стимулируемых к росту и формированию клинически выявленного новообразования под влиянием пролиферативных стимулов, которые непрерывно испытывает печень, носителей гепатотропных радионуклидов вследствие повышенной гибели гепатоцитов и интенсификации регенераторных процессов, о которых свидетельствует увеличение содержания полиплоидных клеток и митозов в паренхиме органа [78, 79].

При оценке повреждающего действия радионуклидов на печень необходимо учитывать влияние неравномерности облучения этого органа на биологический эффект, что особенно важно при инкорпорации α -излучающих радионуклидов. Увеличение облучаемой массы органа сопровождается возрастанием частоты хромосомных повреждений. При концентрированном воздействии "горячих" частиц чаще наблюдается гибель клеток. Поэтому высокие локальные дозы могут обладать меньшим канцерогенным действием, чем такая же доза, но равномерно распределенная по органу, при которой канцерогенному риску подвергается большее количество клеток [10].

Кожа. Наиболее обширные экспериментальные данные по индукции опухолей кожи и ее придатков получены в экспериментах на мышах и крысах. Эти наблюдения показывают, что индукция опухолей кожи зависит от размера облучаемой поверхности, глубины проникновения излучения, вида, линии животного, возраста, пола, действия сопутствующих экзогенных и эндогенных факторов. Опухоли кожи могут возникать также при внутривенной или внутрибрюшинной инъекции радионуклидов. Это было показано в экспериментах на крысах при введении животным ^{144}Ce , ^{95}Nb ,

^{137}Cs , ^{106}Ru . При внутрибрюшинном введении ^{95}Nb в количестве 222 кБк на 1 г у 11,2% крыс, переживших 200 суток, развились рак и саркома кожи. Чаще всего возникали веретенноклеточные саркомы подкожной клетчатки, реже - плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак кожи, полиморфноклеточная саркома, аденома сальных желез, круглоклеточная саркома подкожной клетчатки и т.д. [117].

Результаты экспериментов показывают, что неравномерное облучение кожи обладает заметно меньшим канцерогенным воздействием, чем равномерное. Обнаружено заметное уменьшение частоты опухолей с увеличением локальной дозы. Риск развития опухолей кожи от концентрированного излучения "горячей частицы" приблизительно в 3,5 раза ниже по сравнению с равномерным облучением кожи [10].

Кости. Остеосаркомы у экспериментальных животных обычно возникают из эндоста в костномозговой полости, и в процессе роста они прорастают корковый слой кости, периост и подлежащие соседние ткани. Клетки, которые первоначально подвергаются неопластическим изменениям, локализуются внутри эндоста или на расстоянии 10-20 мкм от него. В эндосте находятся остеобласты, преостеобласты и фибробласты.

С увеличением количества радионуклида, как правило, не только увеличивается частота опухолей, но и укорачивается латентный период. Так, при внутривенном введении крысам ^{144}Ce в количестве 40,2; 22,5; 9,25; 3,7 и 0,37 кБк на 1 г остеосаркомы выявлялись соответственно через 200, 325, 420, 640 и 580 суток. То же наблюдается и в случае ^{147}Pm . При введении его крысам в количестве 125; 70 и 37 кБк на 1 г остеосаркомы обнаруживались у крыс, павших соответственно через 307, 356 и 647 суток. По сравнению с β - γ -излучающими остеотропными радионуклидами большей остеосаркомогенной эффективностью обладают α -излучатели (^{239}Pu , ^{241}Am , ^{232}U , ^{233}U). Оптимальные остеосаркомогенные дозы α -излучения значительно ниже, чем от β -излучающих радионуклидов. При инъекции α -излучателей ^{239}Pu крысам они равны 6 Гр, при введении ^{232}U и ^{233}U мышам - 2,4 и 17 Гр соответственно, а при введении β -излучателей ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{144}Ce , ^{91}Y , ^{140}Ba и ^{147}Pm - соответственно 850, 250, 225, 154, 226 и 102 Гр. Для получения одинакового биологического эффекта при инкорпорации α -излучателей требуются более низкие тканевые дозы [79].

Частота остеосарком на единицу дозы у собак (42×10^{-6} на 1 сГр) при инкорпорации ^{226}Ra в 8 раз выше, чем у людей (5×10^{-6} на 1 сГр). При внутривенном введении собакам ^{239}Pu (12000×10^{-6} на 1 сГр) частота остеосарком оказалась примерно в 29 раз выше, чем в случае ^{226}Ra (420×10^{-6} на

1 сГр). Эти данные показывают, что при инкорпорации ^{237}Pu частота остеосарком у собак примерно в 30 раз выше, чем в случае с Ra. Риск остеосарком у человека при инкорпорации ^{237}Pu оценивается равным 1200×10^{-6} на 1 сГр [11, 31, 224].

Почки. Опухоли почек по гистологическому строению оказались неоднородными (гипернефроидные раки, тубулярные аденокарциномы, опухоли Вильямса). Низкие тканевые дозы, при которых выявлено возникновение новообразований почек, не являются истинными, поскольку они рассчитаны без учета неравномерности распределения ^{241}Am в почках. Предполагается, что дозы облучения в отдельных участках почки могут в 10-100 раз превышать средние [80]. Отмечено возникновение опухолей почек у 20% собак после подкожного введения ^{210}Po в количестве 74 кБк на 1 кг со средним латентным периодом $9,9 \pm 0,1$ года и кумулятивной дозе примерно 5,3 Гр. Опухоли происходили из эпителия канальцев мозгового слоя почек. У двух из 20 собак обнаружен рак мочевого пузыря. Риск развития рака почек у собак составил 0,038% на 1 сГр или 380×10^{-6} на 1 сГр [79].

После интраперитонеального введения ^{210}Po (103 кБк на кг) наибольшая частота опухолей почек (31,5%) наблюдается при абсорбированной дозе риска 3,1 Гр. Риск развития опухолей почек у крыс составил 1000×10^{-6} на сГр [10].

Щитовидная железа. Для увеличения частоты карцином щитовидной железы крысы требуются дозы внешнего γ -излучения более 10 Гр или необходимо ввести 1,48 МБк (примерно 80-100 Гр) ^{131}I . У животных лучевые карциномы в основном папиллярного и фолликулярного типов с видимой супрессией раков альвеолярного типа. Подобная тенденция наблюдается и у облученных людей [339].

В экспериментах на животных установлено, что дозы от 1 до 15 Гр вызывают лучевую тиреоидэктомия. Такие низкие дозы, как 0,065 Гр, могут вызвать опухоли щитовидной железы. У мышей, подвергшихся воздействию ^{131}I в период пренатального развития в дозе 80 Гр, обнаружено значительно более частое появление опухолей щитовидной железы, чем при воздействии в дозе около 90 Гр в возрасте 96 суток. Уровень минимальных бластомогенных доз для щитовидной железы в случаях инкорпорации смеси изотопов йода составляет 0,5-0,6 Гр. Для человека эти дозы находятся в том же диапазоне: 0,1-1,0 Гр [79, 339].

В некоторых сообщениях указывалось, что способность внешнего γ - и рентгеновского облучения вызывать опухоли щитовидной железы в 10-80 раз выше этой же способности инкорпорированных частиц β -излучения [79, 221]. Такие оценки сделаны на основании экспериментальных данных, од-

нако очень мало доступных сведений о сравнительном действии радиоизотопов йода и внешних источников излучения на человека.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что одной из характерных особенностей радиационного воздействия на организм является развитие злокачественных новообразований той или иной локализации. При этом процесс развития опухоли характеризуется целым рядом количественных закономерностей, свидетельствующих о специфике воздействия ионизирующей радиации как канцерогенного фактора.

3. Основные механизмы индуцирования рака ионизирующим излучением

Бластомогенное действие радиации является одной из наиболее серьезных форм отдаленной патологии, развивающейся после лучевого воздействия, у представителей различных классов живых существ (насекомые, рыбы, земноводные, птицы, млекопитающие), в том числе и у человека. Опухоли возникают из клеток облученных органов и тканей с различной физиологической специализацией при общем или частичном облучении целостного организма, а также при облучении клеток *in vitro* и *in vivo* [154, 159, 186, 213, 265].

Очевидно, единые общебиологические закономерности лежат в основе указанной патологии, связанной с прямым или опосредованным воздействием радиации на одни и те же мишени соматических клеток, повреждение которых ответственно за приобретение клеткой способности к неограниченному, неконтролируемому размножению [120]. Тем не менее, проблема патогенеза опухолей остается чрезвычайно сложной и рассмотрение ее выходит за рамки статьи. Отметим, что радиация отличается от множества других канцерогенов тем, что может индуцировать все типы спонтанно возникающих опухолей, которые могут возникнуть практически во всех тканях. Вероятность возникновения опухоли носит стохастический характер и зависит от многих факторов: дозы облучения и ее мощности, фракционирования, ЛПЭ излучения, возраста и пола облучаемого, генетических особенностей, условий жизни и других факторов, многие из которых могут играть роль промоторов. Радиация в условиях длительного облучения может быть не только инициатором, но и промотором, что необходимо учитывать в условиях длительного облучения. При одновременном действии других вредных факторов, обладающих канцерогенным и коканцерогенным действием, вероятность развития опухоли повышается. Опухоли наиболее часто возникают в тканях, непосредственно подвергающихся облучению (в местах депонирования радионуклидов). Латентный период зависит от дозы облучения и возраста облученного. По материалам клинических наблюдений, для большинст-

ва опухолей у человека он превышает 20 лет, в среднем - 25 лет [52].

Развитие опухоли в организме - многоступенчатый процесс, в котором принято выделять три качественно различных этапа в порядке их реализации: инициирование, активация и прогрессия опухоли.

Первый этап формируется иницирующим действием канцерогенных факторов на клетки-мишени органа или ткани (клетки, из которых, в принципе, может развиваться диагностируемая опухоль). Продуктом этого этапа являются первично измененные клетки, пока еще фенотипически полностью неотличимые от своих нормальных гомологов [149]. Злокачественная трансформация (активация) одной из первично измененных клеток, ее превращение в собственно неопластическую клетку - источник опухолевого роста осуществляется на втором этапе под действием экзогенных или эндогенных промоторов опухоли [54, 170].

Окончательно развитие злокачественно измененной клетки в диагностируемую опухоль реализуется на последнем, третьем, этапе формирования злокачественного новообразования - опухолевой прогрессии. Основа общих представлений об опухолевой прогрессии была заложена Фулдом [232] и в дальнейшем развита в работах В.С.Шапота [148, 149]. Согласно Фулду, опухоль в ходе прогрессии проходит несколько качественно различных стадий, именно здесь приобретая присущие ей свойства (неуправляемый рост и т.д.). Первые же поколения неопластически измененной клетки, представляющие собой фенотипически гетерогенную популяцию, вовлекаются в регрессию, в ходе которой под влиянием организма-хозяина идет направленный отбор типов клеток, быстрее растущих, лучше приспособившихся к неблагоприятным условиям среды, резистентных к иммунной защите и более автономных [149]. Именно на этих первых стадиях решается судьба опухолевого клона, его подавление или, напротив, развитие в диагностируемую опухоль.

Положение о полиэтиологичности рака как заболевания можно перенести на клетку - мишень канцерогенеза с условием, что в одной из клеток - родоначальниц раковой опухоли разворачивается под действием определенных причин специфическая "программа" заболевания, закодированная в клеточном геноме на уровне так называемого онкогена [68, 99, 112, 233].

По данным, например [233], концепцию онкогена можно коротко сформулировать следующим образом:

- злокачественный фенотип клетки является следствием аномальной экспрессии онкогенов;
- онкогены имеются в нормальном геноме клетки, причем многие транскрибируются и в ходе физиологически нормального функционирования клетки;

- аномальная экспрессия онкогена может являться следствием его переноса в активно транскрибируемую область генома, например, вследствие хромосомной транслокации;

- злокачественный фенотип приобретает клеткой вследствие аномальной экспрессии не менее двух различных онкогенов.

Однако, при всей стройности теории онкогена, до настоящего времени все еще далек от разрешения основной вопрос о связи онкогенов нормального генома с программой онкогена, задающей неопластическое изменение клетки как процесса перехода в злокачественную форму и поддерживающей последующее длительное ее функционирование в этом состоянии [121, 128, 170]. Важнейшей задачей теоретической онкологии остается понимание механизма перехода от совокупности онкогенов как структурной составной части генома нормальной клетки к системе генов, физиологически взаимообусловленная экспрессия которых предопределяет злокачественный фенотип клетки-элемента раковой опухоли.

Нерешенным остается вопрос о бластомогенном действии малых доз радиации, в частности о величине "выхода" опухолей на единицу поглощенной дозы. Сложность проблемы при эпидемиологических исследованиях усугубляется отсутствием, как правило, точных данных о дозах облучения (величине поглощенных доз, мощности дозы, распределении ее в теле). Величины доз обычно получают ретроспективным путем и значение их часто пересматривают. Имеются трудности и в подборе адекватного контроля, сроков наблюдения. Наиболее достоверная информация получена при наблюдении за жертвами ядерной бомбардировки в Японии, хотя в настоящее время основное внимание научной общественности привлекают популяционные оценки радиационных последствий чернобыльской аварии.

Резюме

Научные разработки, направленные на изучение радиационного воздействия на организм, убедительно свидетельствуют о выраженном канцерогенном эффекте ионизирующего излучения. Существование многочисленных случайных факторов в процессе развития злокачественных новообразований, различная чувствительность отдельных индивидуумов, в значительной мере, обуславливает стохастическую природу канцерогенности лучевого воздействия для изучения зависимости между дозой воздействия канцерогена и величиной установленного на качественном уровне эффекта. Теория радиационного канцерогенеза направлена на изучение механизмов и особенностей биологического действия малых доз радиации, оценку стохастических эффектов в области малых доз, роль дестабилизации генома в инициации канцерогенеза, с обязатель-

ной оценкой реакций на моделях патологических состояний, учетом компенсаторно-приспособительных возможностей организма и пределов адаптации, компенсации и патологии на биологических моделях. Современный уровень развития экспериментальных радиобиологических исследований позволяет качественно осуществлять разработку и проведение эпидемиологического мониторинга приоритетных форм злокачественных новообразований.

III. Радиационный канцерогенез на популяционном уровне

Постоянный рост внимания к проблеме лучевого канцерогенеза обусловлен не только тем, что все живое на Земле подвергается постоянному воздействию радиации за счет естественных и искусственных источников, созданных деятельностью человека, и все возрастающим использованием их в медицине, науке и в различных отраслях промышленности, но также возможностью облучения больших контингентов людей при аварийных и чрезвычайных ситуациях. Если к этому прибавить, что в основе новой философии нормирования факторов радиационной природы, разработанной МКРЗ, лежит представление о линейной беспороговой зависимости доза-эффект для канцерогенных и генетических эффектов, а также значимость радиобиологических исследований для понимания патогенеза, механизмов развития, профилактики и терапии опухолей, то станет понятен возрастающий поток публикаций по различным проблемам лучевого канцерогенеза.

Эпидемиологические и экспериментальные наблюдения показывают, что для выявления избыточной частоты опухолей после лучевого воздействия наблюдения за облучаемым контингентом должны проводиться в течение всей жизни, а в ряде случаев - в течение нескольких поколений, когда изменения происходят в генеративных клетках, нарушения в генетическом аппарате которых могут вести или к развитию наследственных опухолей в последующих поколениях, или изменять чувствительность соматических клеток развивающегося организма к действию экзогенных и эндогенных канцерогенных и коканцерогенных факторов.

1. Когортные исследования: изучение смертности и других показателей

После взрыва в Хиросиме и Нагасаки (1945 г.) прошло 50 лет. У лиц, переживших взрыв атомной бомбы, в отдаленные сроки установлено увеличение частоты злокачественных опухолей кроветворной ткани (лейкемия), молочной железы, легких, щитовидной железы, желудка, множественной миеломы, помутнений хрусталика, аберраций хромосом лимфоцитов, уменьшение размера головы и замедление умственного развития у облученных *in utero*, замедление раннего роста и развития.

Предположительно возрастает частота злокачественных опухолей пищевода, толстого кишечника, слюнных желез, мочеполовых органов, лимфом, происходит нарушение гуморального и клеточного иммунитета. В F₁-генерации потомков хибакусы (люди, облученные при взрыве атомной бомбы) не обнаружено увеличения частоты хронических лейкозов и остеосарком, ускорения старения, включая сердечно-сосудистые заболевания, нарушения фертильности, врожденных дефектов или смертности. Эти данные не могут рассматриваться в качестве доказательства того, что такие эффекты не существуют, так как они могут быть следствием недостаточной выборки или использования малочувствительных показателей, или результатом недостаточного периода наблюдений [376].

Эпидемиологические исследования представляют собой практически единственный источник данных о прямых последствиях воздействия ионизирующих излучений на человека, в том числе и об онкологической патологии вследствие облучения [318]. Наиболее часто при проведении эпидемиологических исследований с целью наблюдения над определенными контингентами людей используется так называемый "когортный" метод. Он заключается в наблюдении за контингентами ("когортами") людей. При исследовании когорты в число исследуемых включается целая группа лиц, о которых неизвестно, имеются ли в ее составе люди, страдающие представляющим интерес заболеванием или заболеваниями; за этой группой ведется наблюдение на протяжении длительного времени. Проводится сбор информации о причинах смерти и об отдельных случаях заболеваний среди исследуемой популяции. В радиационной эпидемиологии принято включать в исследуемый контингент тысячи или даже десятки тысяч человек, так как интересующие исследователя заболевания обычно встречаются редко. Для того, чтобы получить наиболее достоверные сведения о когорте, необходимо вести за ней наблюдение на протяжении многих лет или даже десятков лет. Поэтому большинство исследований проводилось ретроспективно путем изучения различных регистрационных данных, таких как истории болезни или данные о трудовой деятельности.

В настоящее время проводится большое число эпидемиологических исследований радиационных эффектов. В первую очередь, это изучение информации о лицах, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки. К дополнительным источникам относятся наблюдения за пациентами, облучавшимися в диагностических или терапевтических целях; исследования работников, подвергавшихся профессиональному облучению в ядерной промышленности; исследования эффектов местных и глобальных выпадений от испыта-

ний ядерного оружия в атмосфере. Исследования лиц, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, продолжают оставаться основным источником информации о риске канцерогенеза после облучения из источников излучения с низкой ЛПЭ, действующего при высокой мощности дозы. В "Исследовании продолжительности жизни" (ИПЖ) в Японии, в ходе которого изучается смертность среди переживших атомные бомбардировки, включено большое число лиц, которые находились в одном из двух городов в момент взрыва. Когорта, ставшая объектом "Исследования продолжительности жизни", включает в себя примерно 76000 человек, в отношении которых оценки доз были рассчитаны на основе дозиметрической системы DS86. Она характеризуется рядом положительных для исследователя качеств, включая большую численность, охват всего возрастного диапазона как мужчин, так и женщин, наличие "внутренней" контрольной группы, характер облучения (облучение всего тела) и широкий диапазон доз, полученных пострадавшими. Однако данная когорта имеет и ряд недостатков. К одному из них относятся значительные различия в заболеваемости раком между Японией и многими другими странами. Так, например, Япония отличается высокой заболеваемостью раком желудка и низкой заболеваемостью раком молочной железы, а хронический лимфоцитарный лейкоз практически отсутствует. К другим недостаткам данной когорты относятся значительные ошибки в дозиметрических данных, связанные с тем, что основная информация о дозах собиралась ретроспективно, через несколько лет после самого взрыва. К ограничительным моментам данной когорты относится и тот факт, что, помимо воздействия гамма-излучения, в обоих городах имелось нейтронное облучение. Хотя до сегодняшнего дня точно не известна относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов по сравнению с гамма-излучением, остается вероятность того, что она количественно различна для разных видов рака и зависит от уровня поглощенной дозы. В ходе ИПЖ, по данным Shimizu Y. et al. (1990) [335], наблюдалось значительное повышение коэффициентов смертности по мере увеличения дозы с учетом экранирования по всем злокачественным новообразованиям, лейкозу; всем видам рака, кроме лейкоза; раку органов пищеварения и брюшины, включая рак пищевода, желудка, ободочной кишки; органов дыхательной системы, в том числе рака легких; молочной железы, яичников, мочевого тракта, мочевого пузыря; по множественной миеломе и по группе "прочие злокачественные новообразования". В работе приводятся значения относительного риска (ОР) при дозе 1 Гр для рака легких 1,46 (доверительный интервал (ДИ) 90%: 1,25-1,72), рака органов пищеварения - 1,24 (1,16-1,33), для рака почки - 1,58

(0,91-2,94), рака печени - 1,12 (0,87-1,70), рака кости - 1,22 (0,83-2,79), рака кожи, кроме меланомы - 1,17 (0,81-2,47) и для рака молочной железы - 2,00 (1,48-2,75). Кроме того, ОР при поглощенной дозе в органе 1 Гр для рака легких составил 1,63 (90% ДИ: 1,35-1,97), для рака молочной железы - 2,19 (1,56-3,09). Хотя основным источником информации о том, каких именно органов касается увеличение заболеваемости раком среди лиц, переживших атомные бомбардировки, остается изучение смертности в рамках ИПЖ, в ходе других исследований этих лиц были выявлены дополнительные органы локализации рака, в отношении которых имеются четкие свидетельства роста заболеваемости в зависимости от увеличения дозы. В работах [166, 167] продемонстрировано увеличение заболеваемости опухолями слюнных желез среди когорты ИПЖ, а исследования [156, 318] показали явный рост заболеваемости раком щитовидной железы.

Анализ когорты, охваченной ИПЖ [335], показал зависимость изменения относительного риска от возраста на момент облучения, причем более высокий относительный риск характерен для облучавшихся в более ранний период жизни, особенно для облучавшихся в детстве. Так, например, для тех, кто был облучен в возрасте до 10 лет ОР смерти после поглощенной дозы в органе 1 Гр составил 2,66 для всех видов рака, кроме лейкоза (90% ДИ: 1,74-4,00 на основе 111 смертных случаев), для сравнения: ОР для всех возрастов равен 1,41. Аналогичная закономерность отмечалась и в отношении смертности от рака желудка, молочной железы, легких и ободочной кишки. В исследованиях заболеваемости раком молочной железы и яичников [359, 360], а также раком щитовидной железы [318] показано, что риск развития данных заболеваний был повышенным для облучившихся в более молодом возрасте. Для всех видов рака, кроме лейкоза, связанный с облучением прирост смертности в когорте ИПЖ наблюдался уже в течение первых пяти лет наблюдения, то есть через 5-10 лет после облучения (ОР после дозы 1 Гр = 1,24 в 1950-1955 годах, 90% ДИ: 1,05-1,48). С течением времени от момента облучения происходило увеличение избыточного абсолютного риска после данной в 9, 3 и 10 раз соответственно для групп возрастов в момент облучения 0-19, 20-34 и 35 лет и старше в промежутке между периодами 1956-1965 и 1976-1985 годов. В отличие от этого, относительный риск смертности от всех видов рака, кроме лейкоза, оставался стабильным [334, 335]. Таким образом, оценки "риска индуцированной облучением смерти" и "потери ожидаемой продолжительности жизни" после воздействия дозы 1 Гр излучения с низкой ЛПЭ, поступающей с высокой мощностью дозы, были сделаны на основе приблизительных оценок избыточного абсолютного и избыточного относительного

риска по данным наблюдений за контингентами лиц, пострадавших от атомных бомбардировок в Японии, которые осуществлялись в рамках "Исследования продолжительности жизни", причем использовались данные за период до 1985 года включительно. Расчет этих оценочных величин проводился на основе данных о поглощенных дозах в органах. Согласно допущению, для лейкоза риск действовал начиная со второго года после облучения и вплоть до сорока лет после облучения, тогда как в отношении других видов рака допускалось, что действие риска начинается через 10 лет после облучения и до конца жизни. При этом риск не зависел дополнительно от времени, прошедшего с момента облучения, а риск для лиц обоего пола являлся одинаковым.

Кроме изучения населения Японии, пережившего атомные бомбардировки, проведен ряд когортных исследований, в ходе которых изучалась заболеваемость раком или смертность от рака среди популяций, подвергавшихся медицинскому облучению [353]. Такое облучение могло проводиться в целях диагностики или же лечения доброкачественных или злокачественных заболеваний. В работе Voise J.D. [182] обобщены результаты некоторых крупномасштабных исследований. Большинство этих исследований имели как сильные, так и слабые стороны. К недостаткам относится то, что само заболевание, явившееся предметом изучения или лечения, могло оказывать влияние на последующее заболевание раком; диапазон возрастов в момент облучения обычно ограничен; облучению часто была подвержена только какая-то часть тела, мощность дозы была ограниченной; иногда в процессе лечения пациенты подвергались воздействию других канцерогенов, кроме облучения. Однако имелось и много положительных моментов: во многих случаях точно были известны дозовые нагрузки, практически всегда велись клинические записи данных; облучение проводилось в широких диапазонах доз; использовалось фракционирование; для целей сопоставления имелись не облучавшиеся пациенты. Исследования эффектов медицинского облучения подтверждают чувствительность к облучению почти всех органов, в отношении которых наблюдалась повышенная заболеваемость раком, связанная с облучением, среди лиц, переживших атомные бомбардировки. Все эти исследования в общей сложности дают обширную информацию о действии ионизирующего излучения в различных режимах. Так как медицинское облучение вносит в популяционную дозу большой вклад, их относительная роль в будущем значительно повысится.

Литературные источники сообщают о значительном увеличении заболеваемости раком молочной железы после флюороскопии, проводившейся в целях контроля за пневмотораксом при лечении туберкулеза [180, 181, 183, 252, 254,

292], среди больных сколиозом, которые подвергались рентгенологическому контролю за состоянием позвоночника [250], среди взрослых, облучавшихся по поводу анкилозирующего спондилита [209, 212], доброкачественных опухолей молочной железы [162, 339] и болезни Ходжкина [207, 309], а также среди детей, облучавшихся по поводу предполагаемого увеличения вилочковой железы [246] и кожной гемангиомы. Значительное увеличение риска заболевания раком молочной железы отмечалось в исследовании детей в Израиле, облучавшихся по поводу стригущего лишая [293]. Относительный риск в сопоставлении с необлучавшейся контрольной группой составил 2,11 (90% доверительный интервал (ДИ): 1,05-4,24) после дозы на ткань молочной железы 16 мГр. В литературе имеются также данные о снижении риска заболевания раком молочной железы среди женщин, получавших значительные дозы на яичники и облучавшихся в целях радиационного индуцирования менопаузы [185, 343]. Отмечается повышенная заболеваемость раком кожи среди детей, облучавшихся по поводу предположительного увеличения вилочковой железы и рака, а также среди пациентов широкой возрастной группы, подвергавшихся лучевой терапии по поводу доброкачественных кожных заболеваний [245, 246, 280, 329, 340]. Наряду с исследованиями пациентов, облучавшихся в медицинских целях, проведено несколько исследований радиологов и других медицинских работников, связанных с рентгеновским излучением. Эти группы облучались главным образом от источников рентгеновского излучения, и, в отличие от лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, и многих пациентов, облучавшихся по медицинским показаниям, их облучение носило крайне фракционированный характер [160, 230, 287, 344, 370, 371]. Сведения о риске заболеваемости раком по этим данным разнонаправлены и нуждаются в дальнейшем развитии.

По данным публикаций НКДАР ООН за 1992 и 1994 годы [364, 365], имеется множественное подтверждение причинного характера увеличения заболеваемости детским раком после воздействия на брюшную полость матери рентгеновским облучением в диагностических целях в период беременности. На основе этой информации сделан вывод, что избыточный абсолютный риск заболевания раком в возрасте до 15 лет после пренатального воздействия рентгеновского излучения с высокой мощностью дозы составляет 640 случаев на 10^4 человеко-лет-Гр. Отмечалось также, что имел место значимый прирост заболеваемости детским раком среди лиц, подвергавшихся внутриутробному облучению в дозах порядка 0,01 Гр; отмечался значимый прирост заболеваемости раком щитовидной железы среди индивидуумов, облучавшихся в младенческом возрасте по поводу

предполагаемого увеличения вилочковой железы, у которых доза на щитовидную железу в среднем составляла порядка 0,17 Гр; наблюдался значительный прирост заболеваемости лейкозом среди детей, проживающих в штате Юта, которые получили дозы в диапазоне 6-30 мГр вследствие радиоактивных выпадений в районе испытательного полигона в штате Невада; происходит плавное увеличение относительного риска по мере увеличения дозы в дозовых категориях диапазона ниже 0,2 Гр по всем видам рака, кроме лейкоза, среди контингента ИПЖ, по раку щитовидной железы среди контингента израильского исследования лиц, облучавшихся по поводу стригущего лишая, и по раку молочной железы среди женщин, подвергавшихся рентгеновским обследованиям в возрасте до 20 лет на предмет контроля по поводу сколиоза. Из ранее закрытых источников стала известна информация о полученных дозах и состоянии здоровья работников установок А и Б первого советского ядерного объекта в Челябинске [307, 336]. Дозовые нагрузки определялись по результатам индивидуального дозиметрического контроля, причем важнейшим компонентом облучения было гамма-излучение. В период пуска и первых лет эксплуатации дозы были высоки, среднегодовой максимум достигал 0,94 Гр на установке А в 1949 году и 1,13 Гр на установке Б в 1951 году. К настоящему времени были прослежены данные о работниках, приступивших к своей деятельности в период с 1948 по 1958 год. На обеих установках для лиц, у которых полная внешняя гамма-доза превысила 1 Гр, и для получивших более 0,25 Гр в течение любого одного года была характерна значительно более высокая смертность от рака, чем для других работников. Смертность среди работников, получивших более низкие дозы, не отличалась существенно от аналогичных данных по стране в целом. Для изучения отдаленных последствий загрязнения окружающей среды военной ядерной установкой на Южном Урале был применен также когортный метод исследования [63, 268]. Более чем 28000 лиц, проживающих вблизи реки Теча и получивших значительные дозы внешнего и внутреннего излучения в начале 50-х годов, обследованы на заболеваемость лейкозом. Диапазон поглощенных доз на красный костный мозг составил, по оценкам, 0-3 Гр. К 1982 году наблюдали 37 случаев лейкоза, и по сравнению с контрольной группой, не подвергшейся облучению, отмечена избыточная статистически значимая заболеваемость. Большинство среди избыточных случаев заболевания, проявившихся в острой или хронической миелоидной формах, произошло в период 5-20 лет после начала облучения. Основываясь на этих данных, авторы дают оценку риска заболеваемости лейкозом 0,48-1,10 случаев на 10^4 человеко-лет-Гр.

Таким образом, когортный метод исследования хорошо зарекомендовал себя при изучении канцерогенного влияния ионизирующей радиации. В настоящее время создаются новые когорты для изучения отдаленной патологии лучевого воздействия.

2. Эпидемиологическая характеристика отдельных локализаций злокачественных опухолей человека

Биологические эффекты большинства вредных факторов (в обоснование гигиенической регламентации их воздействия на людей) исследуются на лабораторных животных. Ионизирующее излучение представило исключение: первые свидетельства его вредного воздействия были выявлены на людях. Первыми пострадавшими от воздействия ионизирующего излучения оказались ученые, вначале исследователи - физики, а затем врачи-рентгенологи. Осознание вредного действия излучения стимулировало проведение как эпидемиологических исследований (наблюдение над подвергшимися воздействию излучения людьми), так и радиобиологических экспериментов (опытов на животных). В дальнейшем пострадавшими оказались люди, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения в медицинских целях. Впоследствии круг этих людей расширился за счет лиц, занятых на производствах, связанных с ядерной технологией, либо пострадавших от аварий на таких производствах. Прогнозируя осуществление случайного события, нельзя быть полностью уверенным ни в заведомом его осуществлении, ни в обратном. Можно оценивать только вероятность его существования. В этом проявляется объективное свойство таких событий, как исходы случайных процессов, поэтому величина риска бластомогенного действия радиации у человека используется МКРЗ для оценки допустимых уровней облучения от внешних источников и инкорпорированных радионуклидов. При локальном внешнем облучении и инкорпорации радионуклидов приемлемым риском является такой же суммарный риск, как и при общем облучении.

Легкие. Актуальность изучения эпидемиологии рака легкого в различных аспектах очевидна. Это локализация, частота которой интенсивно нарастала во многих странах в последние десятилетия, и доля ее в структуре онкологической заболеваемости и смертности в развитых странах наиболее велика. В США рак легкого у мужчин занимает 1-е место и его доля в структуре заболеваемости составляет 22%, в структуре смертности - 35%, у женщин соответственно 11 и 19% [195]. Показатели заболеваемости раком легкого у мужчин имеют почти 10-кратный диапазон колебаний: самые высокие в 1985 году фиксировались в США, штат Луизиана, Новый Орлеан (небелые мужчины) - 237,0, Новая Зеландия (маори) - 232,0; самые низкие - в Индии, Бомбей - 27,7 на 100000 населения. У женщин самые высокие показатели заболеваемости

мости отмечались в Новой Зеландии (маори) - 132,4, а самые низкие - в Испании, Сарагоса - 5,6 и в Индии, Бомбей - 6,2 на 100000 населения. Пятилетняя выживаемость при раке легких составляет менее 10% [193, 194, 195].

Сравнительно новым и важным направлением исследований является изучение последствий пассивного курения. Накапливается все больше данных, подтверждающих предположение, что пассивное курение, то есть вдыхание табачного дыма при курении другими лицами, может представлять гораздо более серьезную опасность, чем это считали ранее [199, 241, 276]. Влияние курения и профессиональных факторов [311] существенно более значимо, чем загрязнение атмосферы, хотя последнее также повышает риск рака легкого. Признавая приоритетность курения в этиологии рака легкого, необходимо подчеркнуть, что пристрастие к курению носит добровольный характер, в то время как подверженность населения, особенно детей, загрязнению атмосферного воздуха и опасность для здоровья, связанная с этим, является невольной. Человек в силу целого ряда обстоятельств (профессия, традиции) не всегда может выбирать среду обитания и регулировать таким образом степень вредного экзогенного воздействия, включая и пассивное курение. Поэтому за риск, которому в этих случаях подвергается население, особенно наиболее уязвимые его группы, несет ответственность общество. И его обязанность снизить этот риск до минимальных величин, стремясь к полному отказу от курения - главного этиологического фактора. Охрана окружающей среды, снижение выбросов канцерогенов в атмосферный воздух также должна входить в программу первичной профилактики рака легкого, как и ограничение или устранение профессиональных контактов с канцерогенами.

Карцинома легких - одна из причин смерти от рака у мужчин. Рак легких довольно редко встречается у людей до 40 лет, а пик частоты наблюдается у людей возрасте 50-60 лет.

На основе данных, полученных при исследовании переживших атомную бомбардировку, установлено, что латентный период лучевого рака легких человека равен примерно 15 годам. Значительное увеличение опухолей легких наблюдалось у лиц, переживших атомную бомбардировку, при дозах выше 0,15 Гр и при дозах 0,77-11,1 Гр у людей, облучавшихся по поводу спондилеза. Риск развития рака легких в этих двух группах равен 10-40 случаев на 10^5 на 1 сГр в год [335].

Избыток опухолей легких также найден у толстокишечных пациентов при кумулятивных дозах 2 Гр, главным образом от выдыхаемого торона и продуктов его распада.

Желудочно-кишечный тракт. Рак желудка в структуре онкологической заболеваемости и смертности занимал, а в ряде стран продолжает занимать 1-е место. Поэтому понятен интерес к изучению этой локализации в различных группах

населения, как с высоким риском рака желудка, так и с низким, с целью выявления этиологических факторов [172, 204, 253, 275, 289, 315].

Смертность от рака желудка имеет такой широкий диапазон колебаний показателей, что его невозможно отнести за счет разных уровней диагностики, учета и т.д. Лидирующие места среди 40 стран мира занимают Япония, Чили, Коста-Рика. Смертность от рака желудка в Японии примерно в 7 раз превышает таковую в США (белое население). Самая низкая смертность отмечается в США, Канаде, Кубе, Австралии. Среди стран Западной Европы наиболее высокие показатели смертности от этой локализации фиксируются в Венгрии, Португалии, Румынии [194]. У мужчин заболеваемость раком желудка встречается приблизительно в два раза чаще. В 1985 году наибольшие показатели заболеваемости среди мужчин отмечались в Японии, Мияги - 155,4, а наименьшие в США, штат Айова - 11,4, на Гавайях - 12,4 на 100000 населения. У женщин наибольшая заболеваемость была также в Японии, Мияги - 70,3, а наименьшая в США, Новый Орлеан (белые женщины) - 4,5 и на Гавайях - 5,8 на 100000 населения. Достаточная доказанность этиологических факторов, прежде всего особенностей питания, которое, по видимому, играет наиболее существенную роль в генезе предопухолевых [263] и опухолевых заболеваний желудка, позволяет оптимистически смотреть на профилактику рака желудка.

Злокачественные новообразования толстой кишки в развитых странах входят в число ведущих локализаций опухолей, что в совокупности с ростом их частоты определяет актуальность изучения [361]. Наибольшая заболеваемость раком толстой кишки отмечена в Европе и Северной Америке, низкие ее уровни характерны для стран Азии и эта локализация практически отсутствует в Африке. Вариация уровня заболеваемости между странами достигает 60-кратных размеров, в Европе различия 4-кратны [187]. Доля этих опухолей в структуре заболеваемости существенно различается: у мужчин - от 2% в Кали (Колумбия) и 3% в Мияги (Япония) до 10% в Коннектикуте (США), у женщин - соответственно 1, 4, 11% [118]. В странах Европы на долю злокачественных новообразований этой локализации в среднем приходится 3 - 4% всех опухолей. Географическое распределение опухолей совпадает со степенью урбанизации региона и уровнем доходов населения. Это факторы находят прямое отражение в образе жизни населения. Основные представления об этиологии этих опухолей связаны с питанием, насыщенным большим количеством животных жиров и белков с малой долей растительной клетчатки и витаминов [173, 239, 282, 313, 361, 374]. Эпидемиология рака прямой кишки во многом сходна с эпидемиологией рака ободочной кишки, в связи с чем нередко их объединяют в одну группу колоректального рака.

Как и опухоль ободочной кишки, рак прямой кишки преимущественно распространен в экономически развитых странах.

Почки. У людей опухоли почек составляют около 2% всех злокачественных заболеваний. Превалируют аденокарциномы почек (90%), остальные опухоли составляют нефробластомы (9%) и саркомы (2%). Очень редко рак почки наблюдается у детей и юношей. У мужчин рак почек встречается в 3 раза чаще, чем у женщин. В 80-х годах максимальная заболеваемость раком почки у мужчин отмечалась во Франции - 30,2, минимальная в Китае, Шанхай - 3,6 на 100000 населения. У женщин больше всего случаев заболеваний встречалась в Дании - 14,8 на 10^6 , менее всего в Индии, Бомбей - 1,2 на 10^6 [194]. Пятилетняя выживаемость при раке почки составляет 40-50%. Рак почек у людей (солидный рак, рак почечной лоханки) возникает через 29-37 лет после диагностического применения торотраста при средней эквивалентной мощности дозы на почки $0,13 \text{ Зв} \cdot \text{нед}^{-1}$ [79]. Вторичные опухоли почек могут развиваться после лучевой терапии первичного рака.

Печень. Первичный рак печени - относительно редкое заболевание в развитых странах, однако он повсеместно распространен в странах Азии и Африки (максимальные уровни отмечаются в Мозамбике). В Северной Европе, которая считается районом низкого риска, заболеваемость в 1978-1982 гг. в среднем находилась на уровне 4%. Первичный рак печени поражает в основном лиц старших возрастов. 2/3 всех первичных раков печени в Дании диагностируется у лиц старше 65 лет [317]. В Норвегии 89% этих опухолей обнаружены у больных старше 50 лет [346].

Этиология первичного рака печени сравнительно хорошо изучена. Ведущими факторами в генезе этих опухолей является носительство вируса гепатита В, загрязнение пищевых продуктов канцерогенными афлотоксинами и наличие нитрозаминов в пищевых продуктах, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, а также сочетание этих факторов [296, 368, 377]. Связь первичного рака печени с профессиональными воздействиями изучена слабо. По данным шведского канцеррегистра, представители ряда профессий имели повышенный риск развития первичного рака печени: повара, рабочие на бойнях, мукомольных и обувных предприятиях, на производстве основных промышленных химикатов, сварщики и монтажники трубопроводов, изолировщики и др. Однако, у мужчин, имевших повышенный риск (пивовары, персонал кафе), отмечено параллельное повышение частоты алкоголизма и цирроза (относительный риск - 3,4), что заставляет предполагать действие именно этих факторов [290].

Наиболее значимые данные об индукции опухолей печени у человека получены у пациентов,

которым вводили торотраст (коллоидальный препарат $^{232}\text{ThO}_2$) как контрастное вещество с диагностическими целями при проведении гепатоспленогграфии или печеночной портографии. Его использование прекратилось в 1955 г. после открытия торотрастных случаев рака печени. Латентный период от инъекции торотраста до появления опухолей печени составлял 20-25 лет. Средняя лучевая доза на печень у торотрастных пациентов с раком печени оценена равной 5 Гр. Риск рака печени после α - или нейтронного облучения оценивается равным 300 случаев на 10^6 лиц на 1 сГр, по сравнению с 15 случаями на 10^6 лиц на 1 сГр для β -, γ - или рентгеновского излучения. Имеются неопределенности, однако, в отношении применения торотрастного риска к облучению печени от других α -излучателей, таких, как ^{239}Pu . Во-первых, коллоидальный торотраст в печени захватывается главным образом фагоцитарными клетками, в то время как плутоний депонируется более равномерно сплошь во всех клетках печени. Показана линейная зависимость доза-эффект для опухолей печени и селезенки при инкорпорации торотраста, обогащенного ^{230}Th . Увеличение числа частиц при постоянной дозе облучения не влияло на частоту опухолей, но приводило к сокращению латентного периода возникновения опухолей [99, 105].

Кости. Злокачественные новообразования костей - относительно редкая локализация. У мужчин они занимают менее 1% всех форм злокачественных новообразований, у женщин от 0,2% до 0,8%. Заболеваемость мужчин в среднем составляет 1,0, а женщин - 0,6-0,7 на 100000 человек [122]. Территориальная вариабельность заболеваемости опухолей костей сравнительно невелика. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Европе (Испания, ФРГ, Румыния, Исландия, Венгрия), самые низкие показатели у негров в США и Африке [118]. На Гавайях среди белого населения и лиц китайского происхождения не зарегистрировано ни одного случая опухолей костей [192].

Этиология опухолей костей изучена недостаточно. Предполагаемым фактором, влияющим на развитие этих опухолей, считается ускоренный рост скелета в подростковом возрасте. Костные опухоли, возможно, являются патологическим ответом на физиологическое стимулирование анаболическими стероидными гормонами [225]. Среди других факторов, повышающих риск этих опухолей, отмечают болезнь Педжета, травмы, профессиональное воздействие ионизирующей радиации, канцерогенов, изотопов Ra, Sr [118, 225, 262]. Многочисленные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой бластомогенной активности ^{226}Ra и ^{224}Ra . Опухоли костей составляют 3,2% всех злокачественных опухолей, с частотой в возрасте меньше 15 лет - 3×10^{-5} ;

$0,2 \times 10^5$ в среднем возрасте и затем снова возрастают в пожилом возрасте до юношеской частоты [193, 194, 195].

Карциномы параназальных синусов и воздушных клеток сосцевидного отростка также были обнаружены у пациентов после антрального введения $^{232}\text{ThO}_4$. Однако не отмечено ни одного случая карциномы головы среди 2324 немецких пациентов, леченных ^{224}Ra , хотя у 55 развились остеосаркомы. Не обнаружено карцином головы у лиц, загрязненных ^{228}Ra , если доза от ^{226}Ra была не слишком высокой. Это позволяет предположить, что газообразный ^{222}Rn , образующийся в организме при распаде ^{226}Ra , накапливается в полостях головы и является главным индьюсером этих карцином. Латентный период карцином головы длительный - от 19 до 52 лет. Наименьшая лучевая доза в скелете оценена равной 6,05 Гр. Зависимость доза-эффект для этих типов опухолей имеет линейный характер. Кумулятивный риск карцином параназальных синусов и сосцевидного отростка оценен равным 64 случаям на 10^6 человек на 1 сГр в скелете, или 16 карцином в год среди 10^6 пораженных лиц при поступлении ^{226}Ra в кровь в количестве $3,7 \times 10^4$ Бк [99].

В отличие от этого, при инкорпорации долгоживущего ^{226}Ra остеосаркомы появлялись в течение 52 лет после начала облучения. У пациентов ФРГ остеосаркомы находили при дозах в костях 0,9 сГр. Коэффициент риска для ^{224}Ra оценивали равным 40-200 сарком костей на 10^6 человек в год на 1 сГр средней дозы в скелете. Сделана попытка оценить риск возникновения рака у людей за всю жизнь при ежесуточном поступлении радионуклидов с пищей или водой в количестве 0,185 Бк. При инкорпорации ^{226}Ra ожидаемая частота остеосарком и карцином головы (у 10^6 человек) может составить соответственно 9 и 12 случаев, частота остеосарком при поступлении ^{228}Ra , ^{224}Ra , а также долгоживущих изотопов урана (^{233}U , ^{234}U , ^{235}U , ^{236}U , ^{238}U) - 22; 1; 6 и 1,5 (с колебаниями от 1,5 до 5) случая соответственно. Вклад их в спонтанную частоту рака костей невелик. Так, кумулятивный риск карцином костей черепа за 75 лет жизни, индуцируемый ^{226}Ra у 10^6 человек, составляет 17 случаев, в то время как спонтанная частота их равна 375 случаям, а частота остеосарком соответственно 12 и 750 случаев за 75 лет [99, 105].

Множественные миеломы обнаружены у 6 из 1285 рисовальщиц циферблатов, работавших до 1930 г., по сравнению с 2,1 случаев, ожидавшимся для данной популяции. Трехкратное увеличение статистически значимо ($p=0,042$), но увеличение частоты миелом не обязательно обусловлено инкорпорированными ^{226}Ra и ^{228}Ra . Ежегодное внешнее γ -облучение от радия было оценено равным 0,08-0,2 Гр. Из 6 человек, больных миеломой, 4 работали красильщицами циферблатов в течение,

по крайней мере, 50 недель, одна женщина - только 2 недели и продолжительность работы одной женщины не известна. Даже если 4 избыточных случая миеломы вызывались инкорпорированным в скелете радием, индуцированная частота миелом составляла только 6% от 63 случаев остеосарком, наблюдавшихся у 1285 женщин. Среди 2324 немецких пациентов, леченных ^{224}Ra , обнаружен только один случай множественной миеломы (плазмоцитомы), составлявший только 2% частоты из 55 случаев сарком костной ткани, наблюдавшихся среди пациентов. Множественная миелома, по-видимому, индуцируется радием в костях человека [99, 101].

Кожа. Частота рака кожи у светлокотых людей постоянно увеличивается, что делает это заболевание одним из наиболее распространенных в мире. Доля его в структуре онкологической заболеваемости колеблется от 0,8% в Японии до 50 % в США и Австралии [286]. Так же велики и различия в уровнях заболеваемости. Наиболее высоки они в 8 провинциях Канады, особенно в Британской Колумбии: 97,4 на 10^6 у мужчин и 66,7 на 10^6 у женщин. Показатели заболеваемости в возрастных группах 34-65 лет значительно выше, 152,3 на 10^6 и 110,0 на 10^6 у мужчин и женщин соответственно [193], но в отдельных группах населения могут быть еще выше. Кожа наиболее часто подвергается действию профессиональных факторов. ультрафиолетовое излучение выступает в качестве такового в профессиях рыбаков, моряков, фермеров. Канцерогенное действие на кожу ионизирующей радиации выявлено при обследовании шахтеров урановых шахт, особенно имеющих длительный (более 10 лет) период экспозиции [177, 229]. Сажа, смолы, дегти, продукты переработки нефти, угля, сланца, смазочные и охлаждающие масла являются давно признанными канцерогенными агентами, вызывающими рак кожи у лиц, контактирующих с ними. Существует обширная литература, посвященная истории изучения профессионального кожного канцерогенеза и современному состоянию вопроса [56, 256]. Мышьяк отличается от других кожных канцерогенов тем, что он вызывает опухоли кожи при пероральном и инъекционном поступлении в организм его соединений. В некоторых районах Аргентины, Чили, Тайваня повышенная частота рака кожи связана с потреблением питьевой воды, содержащей соединения мышьяка [229]. Повышают риск рака кожи иммуносупрессоры, применяемые в терапевтических целях и для подавления реакции отторжения после трансплантации органов [229, 286]. Профилактика рака кожи заключается, прежде всего, в ограничении воздействия перечисленных выше факторов: защита от солнечного облучения, предотвращение профессиональных контактов с канцерогенными продуктами [279].

Индукция карцином кожи у людей после воздействия ионизирующего излучения хорошо документирована. Доминирующий тип лучевых опухолей кожи - это базально-клеточная и плоскоклеточная карцинома. Около 2/3 радиогенных опухолей кожи - базально-клеточные карциномы со средним латентным периодом 21 год после прекращения радиотерапии, остальные опухоли - главным образом плоскоклеточные карциномы. Базально-клеточные карциномы обычно не инвазивны, в то время как плоскоклеточные имеют значительно больший риск развития метастазов в региональных лимфатических узлах. Абсолютный риск индукции карцином кожи ионизирующим излучением оценивается между 0,4 и 1 случаем на 10^6 лиц на 1 сГр в год [99, 105].

Щитовидная железа. Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет менее 2% от всех злокачественных новообразований у человека, чаще всего развивается в возрасте 30-74 лет, однако, в последнее время все чаще наблюдается случаи заболевания РЩЖ и среди детей. У женщин заболеваемость раком щитовидной железы в два-три раза выше, чем у мужчин. Максимальные величины заболеваемости раком ЩЖ у женщин в 80-х годах отмечены на Гавайях - 23,4 на 10^6 , 40,3 на 10^6 , высоки показатели в Норвегии, Финляндии, Японии и Израиле - порядка 9,0-11,0 на 10^6 , минимальная заболеваемость в Англии, Бирмингеме - 2,5, Венгрии - 3,0 и Индии - 3,1 на 100000 населения. У мужчин на Гавайях выявлено максимальное число случаев рака ЩЖ - 10,6-12,3 на 10^6 , в Венгрии и на Кубе заболеваемость минимальна - 1,0 на 10^6 . Считают, что одной из причин возрастания распространенности РЩЖ среди населения высокоразвитых стран является увеличение числа случаев радиационно-индуцируемых форм этих опухолей [14, 38, 44, 86, 90, 146, 197, 218, 350]. Однако произвести точную оценку вклада радиогенного фактора в этиологическую структуру рака щитовидной железы до сих пор не удалось. Предположение о взаимосвязи между облучением и развитием РЩЖ было высказано еще в начале 50-х годов [116]. В настоящее время эта концепция получила убедительные подтверждения [88, 200, 217, 216-222]. Более противоречивы сведения о канцерогенных эффектах радиоактивных изотопов йода ^{131}I в диагностических и терапевтических целях увеличения частоты РЩЖ не отмечается [137]. Вместе с тем, экспериментально-теоретические предпосылки и результаты эпидемиологических исследований указывают на возможность индукции метастатических изменений при поглощении этого радионуклида щитовидной железой [27, 176, 198, 203]. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении радиогенного РЩЖ [226, 259, 266, 267, 269, 312]. Установлено, что как при внешнем облучении ЩЖ, так и при накоплении ею

радионуклидов йода, возникает риск развития метастатических изменений тиреоцитов. Показано, что вероятность развития радиогенного РЩЖ выше в тех случаях, когда железа подвергается воздействию ионизирующих излучений в раннем детском возрасте. Конкретизированы представления о зависимости между дозой облучения и его канцерогенным эффектом [164]. Установлены временные параметры, необходимые для развития радиогенного РЩЖ. Показано, что срок между облучением и появлением первых признаков опухоли значительно короче, чем это представляли ранее, и составляет около 5-8 лет. С наибольшей частотой радиогенные РЩЖ развиваются через 7-10 лет после облучения [46, 55, 70, 73, 97, 98, 113]. В период с 1920 по 1950 гг. в Соединенных Штатах Америки широко практиковалось применение лучевой терапии в комплексном лечении тонзиллитов, аденоидов, заболеваний тимуса, юношеских угрей и стригущего лишая. В этих случаях щитовидная железа (ЩЖ) попадала в зону облучения и подвергалась воздействию ионизирующей радиации в дозах от 0,05 до 10,0 Гр [189, 197, 216, 218, 338]. Впервые B.Duffy, P.Fitzgerald [116] опубликовали сообщение, свидетельствующее о побочных эффектах такого лечения. В группе больных молодого возраста относительное число ранее облученных достигало 30% [116]. Частота радиогенных опухолей этой локализации достигла пика в конце 60-х - начале 70-х годов, а затем имела выраженную тенденцию к снижению. Эти наблюдения согласуются с предположением о 15-20-летнем сроке, необходимом для развития радиационно-индуцированного РЩЖ [88, 196, 214]. M.P.Mehta с соавт. [197] сообщили о 227 больных РЩЖ, 26-ти из которых в детстве производилось рентгенооблучение шеи в дозах от 0,5 до 3,0 Гр. В период с 1974 по 1979 гг. относительное число больных с радиогенными опухолями ЩЖ составляло 17,8%, в 1980-1984 гг. - 8%, а в 1985-1987 гг. - только 2,5%. Это связано с отказом от практики применения лучевой терапии для лечения аденоидов, тонзиллитов, заболеваний тимуса и других органов шеи в конце 60-х годов [271].

Все радиационно-индуцированные опухоли ЩЖ представляют собой папиллярные раки [40, 47, 48, 88, 197]. Они характеризуются относительно низкой скоростью роста и долгое время (от 4 до 10 лет) не имеют клинических проявлений [20]. Однотипность гистологического строения РЩЖ у ранее облученных лиц рассматривается как еще одно доказательство роли радиогенного фактора в тиреоидном канцерогенезе [45, 129, 306]. В пользу концепции о радиогенном РЩЖ свидетельствуют результаты многолетних исследований, получивших в литературе известность как Rochester enlarged thymus x-ray study [220-222]. Были обследованы группы взрослых людей, которым в раннем детском возрасте был проведен

курс рентгенотерапии для лечения заболеваний вилочковой железы. Дозы облучения ЩЖ колебались от 0,05 до 10 Гр и составляли, в среднем, 1,4 Гр. Исследование продолжалось более 30 лет. За этот период среди 2652 ранее облученных было диагностировано 30 новых случаев РЩЖ и 59 доброкачественных опухолей. Эти показатели значительно превышали аналогичные величины для лиц контрольной группы. Результаты других проспективных исследований также подтверждают вывод о канцерогенном эффекте рентгеновского облучения на тиреоидную ткань [58, 124, 144, 188, 189, 200, 208, 215, 217, 218, 223]. На основании результатов перспективных исследований, выполненных в последние годы, были уточнены показатели радиогенного риска РЩЖ. По данным большинства авторов, рентгеновское облучение в детском возрасте сопровождается опасностью развития злокачественных опухолей этого органа с частотой, равной $2,2-4,3 \times 10^{-4}$ человеко-лет/Гр [88, 124, 216, 221]. Более высокие цифры абсолютного риска сообщаются исследователями группы "Israel x-ray scalp study" [217] и "X-ray or surgery lymphoid tissue hyperplasia" [200]. Особенности клинического течения радиогенных опухолей ЩЖ открывают определенные перспективы для ранней диагностики среди лиц, вовлеченных в орбиту радиационного воздействия после аварии на Чернобыльской АЭС [19, 55, 93]. Постоянный мониторинг тиреоидной системы у людей с высоким риском развития радиогенного РЩЖ является единственно надежным условием для выполнения своевременных и эффективных лечебных мероприятий [70, 77, 95, 97, 98, 126, 127, 135, 136, 139, 141, 150, 151].

Таким образом, для целого ряда отдельных групп раковых заболеваний имеется большое количество эпидемиологических наблюдений, включая и оценку связи уровней заболеваемости со степенью воздействия радиационного фактора.

3. Модифицирующие факторы радиационного канцерогенеза

Изучение канцерогенных агентов в окружающей среде, начатое много десятков лет назад экспериментальной онкологией, постепенно привело к убеждению, что одних канцерогенных веществ недостаточно для возникновения рака. В канцерогенезе существенное, а подчас и решающее значение имеют так называемые модифицирующие факторы, одни из которых способствуют развитию данного процесса, а другие тормозят его [96]. Такие факторы могут быть самой разной природы и широко представлены в окружающей среде, оказывая существенное влияние на заболеваемость злокачественными новообразованиями. Различные физические факторы и химические агенты могут модифицировать инициацию и экспрессию опухолевой трансформации клеток, а главной мишенью трансформации клеток является клеточная ДНК.

Эффект сочетанных воздействий радиации и различных факторов экзогенной и эндогенной природы, в том числе и радиации и химических канцерогенов, да и самой радиации при различных режимах воздействия ее, может быть синергическим, аддитивным, ингибиторным. Модификация бластомогенного эффекта при сочетании воздействия двух канцерогенных факторов существенно зависит от уровней доз воздействующих агентов. Для всех кривых доза-эффект, за редким исключением, характерно возрастание частоты опухолей до определенного максимума, после превышения которого частота опухолей падает в связи с гибелью потенциально опухолевых клеток или вследствие ранней доопухолевой гибели животных из-за общетоксического действия [78, 81-83, 94, 281]. Другие канцерогенные факторы также могут играть свою роль; на качественной основе наблюдалось множество разнообразных взаимодействующих реакций. Одним из важных примеров служит канцерогенное действие излучения на кожу, которое может быть усилено ультрафиолетовым излучением [337]. Другим примером является влияние курения на индуцирование рака легких радоном, наблюдаемое у горняков [300].

Радиационный канцерогенез - многостадийный процесс, на который могут влиять неканцерогенные факторы и на клеточном уровне развития процесса. К таким факторам, прежде всего, относится пролиферация клеток. Однако неопластическая трансформация проявляется лишь после закрепления этих изменений в небольшом числе клеток. Промоторные средства могут интенсифицировать уровни лучевой трансформации клеток *in vitro* подобно тому, как они активируют канцерогенез *in vivo*. Под действием ионизирующего излучения или другого агента в клетке возникают субповреждения, которые, не являясь летальными, определяют степень и величину модификации радиочувствительности при комбинированном воздействии.

Известно о зависимости эффекта синергизма от мощности дозы ионизирующего излучения, причем имеются сведения, что при больших мощностях доз и высокой температуре наблюдается аддитивное взаимодействие, а синергизм наблюдается по мере снижения этих показателей. Широко известным примером синергического взаимодействия является комбинация гипертермии и ионизирующего излучения, а также использование модифицирующего эффекта искусственной гипергликемии, наиболее полные данные о которой получены в эксперименте [60], хотя в клинике также изучаются основные механизмы этого радиомодификационного агента [12]. При оценке риска воздействия на человека комбинированных форм радиационного поражения особое значение приобретают исследования малых уровней доз излучения, особенно при изучении реальных усло-

вий проживания населения, когда изолированное действие на организм радиационного фактора представляется скорее исключением, чем правилом. Кроме того, следует учитывать возможность комбинированного воздействия различных радионуклидов, которое может приводить к изменениям репаративных процессов в отдельных системах организма, вызывая неадекватный суммарный эффект. В клинике эффект модификации используется при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований [11, 60].

Резюме

Многочисленные эпидемиологические обследования, так же как и экспериментальные исследования, свидетельствуют о высокой чувствительности организма к канцерогенным влияниям радиации. Увеличение частоты рака описано у шахтеров, подвергавшихся воздействию α -излучений радона и его дочерних продуктов распада, у пациентов, подвергавшихся облучению по поводу различных заболеваний и с диагностическими целями, а также среди пострадавших в Хиросиме и Нагасаки. Основной трудностью при анализе подобных материалов является то, что в производственных условиях и других ситуациях на частоту диагностируемого рака могли оказывать влияние и другие вредные факторы физической и химической природы. Однако, несмотря на то, что весьма затруднительно оценить влияние радиационного фактора, вычленив его среди комплекса психофизиологических, химических и других воздействий, наблюдение за различными группами населения убеждает в приоритетности изучения проблем радиационного канцерогенеза на популяционном уровне.

IV. Количественные и качественные аспекты радиационного канцерогенеза

Биологические процессы в здоровых тканях находятся в динамическом равновесии, которое нарушается излучением. Ткани организма различаются по чувствительности к ионизирующему излучению. Поэтому при изучении неопластической трансформации клеток в культуре или индуцированных злокачественных опухолей у животных и человека на первый план выступают количественные и качественные закономерности радиационно-индуцированного опухолевого роста, к которым, прежде всего, относятся следующие: определение дозовой зависимости, ее связь со временем и влиянием модифицирующих факторов, таких как мощность дозы, линейная передача энергии, сенсibiliзирующие и защитные средства, а также многие другие факторы радиационного канцерогенеза.

1. Биологические факторы индуцирования рака при радиационном воздействии

Канцерогенный эффект ионизирующей радиации характеризуется рядом существенных особенностей развивающихся биологических реакций [39, 53, 72, 88, 117]. При рассмотрении данной

проблемы необходимо, прежде всего, отделить наследственные, врожденные факторы радиационного канцерогенеза от внешних канцерогенных факторов, прямо или опосредованно влияющих на возникновение опухолей, т.е. отличать генетически обусловленную склонность или резистентность к заболеванию злокачественной опухолью от таких же свойств организма, но обусловленных факторами внешней среды. Большинство исследователей, занимающихся проблемами онкологических заболеваний, согласны, что определенное количество специфических агентов и факторов окружающей среды могут считаться твердо установленными причинами, вызывающими или, наоборот, предотвращающими развитие рака у человека. В ряде других случаев условия, определяющие увеличение заболеваемости раком, достаточно хорошо известны, хотя специфический агент или фактор еще не идентифицирован. В связи со сложностью данного вопроса, в настоящем разделе работы мы остановимся лишь на самых общих закономерностях, имеющих непосредственное отношение к проведению эпидемиологического анализа.

У людей период между облучением и распознаванием рака длится многие годы. Это время называется латентным периодом. Средний латентный период может составлять приблизительно 8 лет в случае индуцированной лейкемии и в 2-3 раза больше в случае многих индуцированных солидных опухолей, например, молочной железы или легкого. Минимальный период латентности - это кратчайшее время после облучения, за которое становится известным или можно полагать, что возникла определенная индуцированная излучением опухоль. Этот минимальный латентный период составляет около двух лет для острой миелоидной лейкемии (и для остеосаркомы, индуцированной ^{224}Ra) и порядка 5-10 лет для других видов рака [322]. В целом можно принять за среднее значение 10 лет. Частота появления радиационно-индуцированных лейкемий (и индуцированных ^{224}Ra остеосарком) спадает после пика, приходящегося приблизительно на 5-7 лет, до значений, мало превышающих фоновые значения, приблизительно после 20 лет или более. В случае раков, отличных от лейкемии и остеосаркомы, относительный риск для лиц, облученных во взрослом возрасте, остается почти постоянным во времени. Однако имеются некоторые доказательства того, что у лиц, облученных в детстве, относительный риск убывает; предполагают, что и для рака легких наблюдается спад со временем частоты случаев при облучении радоном [300, 304, 305]. Кроме того, спад отмечен для некоторых видов рака, возникающего у пациентов, подвергавшихся рентгеновской терапии по случаю анкилозирующего спондилита [211], и рака щитовидной железы, индуцированного излучением [341].

Возникновение радиационно-индуцированного смертельного заболевания зависит от возраста при облучении и достигнутого возраста, отличаясь для различных видов рассматриваемых опухолей [338]. В целом более молодые люди более чувствительны. Например, для молочной железы женщины наибольшая чувствительность, наблюдающаяся у очень молодых женщин, убывает с течением жизни и практически исчезает, если облучение происходит после климактерического периода. Аналогичная тенденция зависимости от возраста характерна для рака щитовидной железы, но так или иначе он появляется в течение всей последующей жизни у облученных детей в 2-3 раза чаще, чем у облученных взрослых. Эта картина просматривается также в оценках относительной вероятности смерти от всех видов рака, за исключением лейкемии. Например, если возраст на время атомной бомбардировки был менее 10 лет, то суммарные данные показывают, что у таких облученных относительный риск возникновения твердого рака был в 2,32 раза больше, чем у контрольной группы для всех достигнутых возрастов [319, 320, 333]. В прошлом считалось, что, за исключением лейкемии, развитие всех радиационно-индуцированных раковых заболеваний у особей женского пола более вероятно, чем у особей мужского пола, особенно для раков молочных и щитовидной желез. К радиационно-индуцированным лейкемиям особи мужского пола более чувствительны, по меньшей мере, если чувствительность оценивать на основе модели абсолютного риска. По последним данным [99, 104, 105], по крайней мере за период наблюдения, различия между полами в целом невелики, избыточных смертей от всех раковых заболеваний, включая лейкемию, приблизительно лишь на 20% больше у женщин, чем у мужчин. Различия между полами может происходить вследствие взаимодействия с другими факторами, такими, как гормонозависимые факторы, а не от различия в радиочувствительности. Различия в частоте заболевания спонтанным раком, таким, как рак щитовидной железы, (которым женщины подвержены приблизительно в 3 раза чаще, чем мужчины) могут оказаться ниже. Радиационно-индуцированные опухоли, подобные раку молочной железы у женщин, имеют тенденцию проявляться в более позднем возрасте, когда независимо от возраста, при котором произошло облучение, появляются также другие опухоли. Этот факт позволяет предположить, что излучение может инициировать процесс в более молодом возрасте, но завершение требует дополнительных стадий в более позднем возрасте, часть которых является гормонально зависимыми.

В настоящее время нет доступных эпидемиологических данных, которые позволили бы отождествить те подгруппы взрослого населения, которые сверхчувствительны к индуцированию рака ионизирующим излучением, хотя известно, что такие группы существуют. В случае облучения ультрафиолетовым светом пациенты с пигментной ксеродермой, редким генетическим нарушением репарации ДНК - проявляют весьма повышенную восприимчивость к заболеванию карциномой кожи, индуцируемой ультрафиолетовым излучением солнца [274, 325].

Таким образом, канцерогенный эффект ионизирующей радиации обуславливается не только специфическим воздействием излучения на какую-то определенную мишень, но и связан с нарушением сложных механизмов внутриклеточного обмена и системного взаимодействия отдельных органов и тканей. Радиационные повреждения развиваются по-разному в различных тканях в зависимости от их специфической организации, что связано с проблемой радиочувствительности, во многом определяющей детерминированные и стохастические эффекты ионизирующего излучения. На уровне целостного организма в процесс включается ряд сложнейшим образом опосредованных биологических факторов, тем или иным образом воздействующих на радиационный канцерогенез. Предполагают, что не существует порога индуцирования молекулярного изменения на особых участках ДНК, затронутых исходными актами взаимодействия, которое приводит к злокачественному перерождению и в итоге к раку. Сами исходные события могут включать в себя более одного этапа, среди которых излучение или любой другой внешний пусковой сигнал необязательно является первым. Через некоторое время после исходных событий может возникнуть клон потенциально злокачественных клеток, а после дальнейших событий в клетках или в их окружении может развиваться рак. По крайней мере для некоторых видов рака эти более поздние изменения зависят от возраста.

2. Дозовые зависимости радиационно-индуцированного опухолевого роста

Существуют сложные соотношения между лучевой дозой и наблюдаемой частотой рака. Математические модели, описывающие соотношение доза-эффект, должны учитывать возрастание частоты опухолей с увеличением дозы и понижение эффекта при высоких дозах, а также предусматривать для каждой конкретной опухолевой системы возможность проявления основных радиобиологических переменных, таких как доза, мощность дозы, фракционирование дозы, качество излучения. Учитывая сложность патогенетических механизмов опухолей, вряд ли может существовать какая-либо универсальная модель, применяемая ко всем видам рака, индуцируемого под действием излучения. Наиболее широкое распространение получила комплексная линейно-квадратическая модель, учитывающая килирующее действие радиации на потенциально опухолевые клетки. Чаще используются упрощенные модели с меньшим числом параметров. Они включают линейную, квадратическую, линейно-квадратическую и, наконец, многокомпонентную линейно-квадратическую форму с экспоненциальным модификатором. Результаты эпидемиологических и экспериментальных наблюдений показывают, что различные математические связи доза-эффект могут существ-

водить для различных раков, вызванных радиацией, у облученных популяций.

Чрезвычайно сложный характер взаимодействия радиации с биологическими объектами на субклеточном, клеточном и организменном уровнях определяет форму кривой доза-биологический эффект. В зависимости от вида излучений, мощности дозы, распределения ее во времени и радиочувствительности органов она может иметь, как показали экспериментальные исследования в области больших и средних доз, линейную, сигмоидную, квадратичную или криволинейную форму. Кривая "доза-эффект" зависит от многих факторов. Наиболее простой моделью является линейная зависимость:

$$N = C + aD,$$

где N - частота опухолей после облучения в дозе D , C - частота опухолей в контроле, a - коэффициент, определяющий наклон линейной кривой. Согласно квадратичной модели

$$N = C + eD^2,$$

частота возникновения опухолей зависит от квадрата дозы. Считается, что для трансформации клетки в опухолевую требуются два независимых события. Привлекает внимание линейно-квадратичная модель

$$N = C + aD + eD^2,$$

занимающая промежуточное положение между первыми двумя. Для модели характерен более крутой подъем кривой с ростом дозы. Общим для этих моделей является признание отсутствия порога в области малых доз. Имеются и другие, более сложные модели, где предполагается наличие порога. Для всех моделей характерна тенденция выхода кривой на плато с увеличением дозы, после чего частота опухолей снижается, что связано с гибелью трансформированных клеток при больших дозах и с гибелью организма в ранние сроки.

Существующие данные, полученные на крысах, цыплятах, собаках, носителей радия в США, лучше всего описываются квадратично-экспоненциальной зависимостью, но эта зависимость не является универсальной. При инкорпорации различных α -излучающих радионуклидов в низких дозах зависимость доза-эффект, по-видимому, была приблизительно линейной в семи исследованиях (^{224}Ra у человека, ^{239}Pu у собак, ^{228}Th у собак, ^{239}Pu у крыс, ^{226}Ra у мышей, ^{227}Th у мышей и ^{239}Pu у мышей) и характеризовалась вогнутой кривой, вверх в трех случаях (^{226}Ra + ^{228}Ra у человека, ^{228}Ra и ^{226}Ra у собак). Трудно на основании как экспериментальных, так и теоретических данных исключить линейный компонент зависимости доза-эффект для индукции остеосарком α -излучателями. Этот компонент может стать доминирующим при очень низких дозах. Оценка эффекта малых доз облучения осложняется трудностью учета ра-

да факторов (длительность латентного периода, роль возраста, заболевания, которые лечили облучением), в том числе модифицирующих воздействий экзогенной и эндогенной природы на лучевой канцерогенез.

Очень важное практическое значение имеют данные о роли мощности дозы и фракционирования ее в бластомогенном действии излучений. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что бластомогенная эффективность излучений с низкой ЛПЭ падает с понижением дозы и ее мощности. Для некоторых типов опухолей это различие может быть малым и выявляться только при низких мощностях доз, в то время как для других оно может быть большим. Влияние фракционирования дозы и мощности дозы на бластомогенное действие радиации зависит также от величины суммарной дозы, при которой сопоставляются канцерогенные эффекты радиации. Поэтому не может быть единой величины снижения эффективности воздействия излучения с низкой ЛПЭ с понижением мощности доз. Частота лейкозов у радиологов США, подвергавшихся хроническому воздействию радиации, по-видимому, в 3-4 раза ниже на единицу дозы, чем у переживших облучение после атомной бомбардировки. Высокофракционированное облучение у женщин, подвергавшимся многократным флюороскопическим обследованиям, оказалось менее эффективным для индукции опухолей молочной железы, чем терапевтические облучения молочной железы с высокой мощностью дозы.

В эксперименте обычно получают для разных опухолей разнообразные кривые, что может свидетельствовать о разных механизмах их индукции. При больших дозах получают кривые, по которым легче оценить количественную опасность канцерогенеза. Большие трудности возникают при интерпретации материалов при низких дозах облучения ($\leq 0,5$ Гр). Форма кривой при низких дозах остается нерешенной, и оценить величину опасности чрезвычайно сложно. На кривую доза-эффект оказывают влияние многие физические факторы, связанные с характером облучения, и биологические, связанные с физиологическим состоянием облучаемого. Прямое получение количественных характеристик, т.е. зависимости доза-эффект относительно канцерогенных эффектов излучения, в рамках эпидемиологических исследований сопряжено со значительными трудностями. К ним относятся: плохой контроль условий воздействия, полученных, как правило, на основе ретроспективного анализа; необходимость длительных (обычно на протяжении жизни человека) наблюдений; неоднородный состав людей, подвергшихся облучению, по полу, возрасту, генетическим особенностям и другим характеристикам. Неспецифический характер возникновения канцерогенных эффектов требует привлечения и адекватной кон-

трольной группы, относительно которой только и можно выявить частоту появления избыточных опухолей.

В этой связи в качестве рабочей гипотезы можно согласиться с допущением НКДАР ООН и МКРЗ, что для стохастических эффектов зависимость между дозой и биологическим эффектом имеет линейный беспороговый характер. Существующие представления о физическом взаимодействии излучений с веществом и механизмах канцерогенеза на молекулярном, клеточном и организменном уровнях свидетельствуют в пользу такого допущения. Линейная модель подразумевает прямо пропорциональную связь между дозой и вероятностью индукции опухолей. Число примеров клеточных и канцерогенных эффектов, подчиняющихся именно такой кинетике при облучении с низким значением ЛПЭ, ограничено, в то же время эффекты, обусловленные пучками излучений с высокими уровнями ЛПЭ, часто отвечают такой характеристике.

Принятие такой концепции связано с необходимостью практического нормирования уровней ионизирующих излучений. При таком наиболее осторожном подходе представляется возможным прогнозировать лишь суммарный "выход" опухолей в облученной популяции на основании величины коллективной дозы. Предсказать возможность возникновения опухоли у конкретной особи на основе современных знаний невозможно. Сведения о зависимости доза-эффект и влиянии мощности дозы у людей ограничены и во многом недостоверны, что комментировали и НСРЗ США [303], и НКДАР [366, 367]. Последние данные о людях, переживших ядерные бомбардировки, позволяют предположить, что для лейкемии дозовую зависимость можно наилучшим образом аппроксимировать линейно-квадратичной функцией с эквивалентным значением DDREF (коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, принятый НКДАР для оценки воздействия малых доз) около 2 [301]. Для взятых совокупно твердых раков наилучшую аппроксимацию обеспечивает линейная зависимость, хотя отдельные виды опухолей дают несколько разный наклон дозовой зависимости. Но самая последняя попытка повторного анализа [316] позволяет предположить, что зависимости доза-эффект для любой локализации рака, включая лейкемию, различаются мало. Авторы делают вывод, что значение DDREF до 2 можно было бы принять на основе данных о лицах, переживших атомные бомбардировки, но значение больше 2 было бы трудно оправдать.

В клинические данные входят некоторые исследования, в которых сравнивали фракционированные и однократные дозы. Данные исследований молочных и щитовидной желез показывают, что эффекты фракционирования проявляются слабо [184, 342]. Проведенное недавно исследование радиационно-индуцированного рака молочной железы приводит к возможному значе-

нию DDREF, достигающему 3. Недавно было установлено, что раки, индуцированные ^{131}I в щитовидной железе, возникают почти в 4 раза реже, чем при остром воздействии рентгеновским излучением, но здесь могли сказаться и другие факторы, кроме мощности дозы (например, пространственное распределение дозы и баланс гормонов). В другом исследовании фракционированные облучения легких не вызвали в них опухолей даже после дозы в несколько грей (но привели к образованию опухолей молочных желез) в отличие от исследования лиц, переживших атомную бомбардировку, но никаких значений DDREF из этих результатов получить нельзя [13].

Таким образом, мощность дозы оказывает существенное влияние на форму кривой доза-эффект, частоту и скорость развития отдаленных последствий при воздействии излучений с низкой ЛПЭ, в то время как при воздействии радиации с высокой ЛПЭ канцерогенные эффекты, а также онкогенная трансформация клеток *in vitro* при длительном или фракционированном воздействии по сравнению с однократным, как правило, не уменьшаются, но в ряде случаев даже усиливаются. Именно вследствие этого ОБЭ излучений с высокой ЛПЭ возрастает по мере снижения величины суммарной дозы и мощности дозы. В эпидемиологических исследованиях, в области дозы, интересующей практику радиационной безопасности, избыточные опухоли достоверно никогда не выявляются, а выявленный эффект действия излучения - избыточная частота смертности от рака - относится только к периоду времени, охваченному эпидемиологическими исследованиями, большинство которых еще не закончено. Кроме того, выявленная избыточная частота смертности объективно соответствует лишь условиям осуществившегося облучения (однократное, фракционированное, пролонгированное), в том числе и характеристикам конкретного воздействия (вид излучения, его спектральный состав и др.). Наконец, избыточную частоту новообразований можно напрямую соотнести лишь с конкретным контингентом облученных людей (возрастно-половой состав, демографические факторы, социальный статус, общие показатели здоровья и т.п.). Тем не менее, несмотря на всю сложность проблемы, имеющиеся данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований позволяют с известным допущением оценивать канцерогенное действие различных видов излучений в зависимости от условий облучения.

3. Проблема порога радиационных воздействий

Особое внимание привлекает к себе вопрос о наличии или отсутствии порога. Наличие порогового уровня радиационного воздействия, ниже которого реализация канцерогенного эффекта не наступает, продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Доказать наличие порога экспериментально практически невозможно, так как

необходимо огромное количество животных, чтобы экспериментально доказать канцерогенный эффект для доз, вызывающих начальные изменения величин риска развития рака. При популяционных исследованиях статистические ошибки практически исключают возможность демонстрации отсутствия эффекта эпидемиологических программ, так как затруднена корректная оценка степени радиационного воздействия. В то же время, исходя из концепции, что любая доза радиации вредна, порога, очевидно, не должно быть. При малых дозах в результате восстановительных процессов частота индукции опухолей падает, но считается, что полностью не исчезает.

Почти все национальные комиссии по радиационной защите при оценке опасности возникновения опухолей у человека исходят из линейной беспороговой зависимости. Недостатком такой точки зрения является ее консерватизм. При облучении с низкой ЛПЭ можно переоценить реальную опасность, а при высокой - недооценить. Считают, что излучение с высокой ЛПЭ более эффективно в индукции опухолей, чем редкоизионизирующие излучения с низкой мощностью дозы. Теоретическое рассмотрение и большинство имеющихся экспериментальных и эпидемиологических данных не подтверждают идею порога в дозовой зависимости канцерогенеза для изучения с малой ЛПЭ. Тем не менее, на статистической основе нельзя исключить с достоверностью порог для отдельных видов опухолей ни для экспериментальных систем, ни для человека. Однако если пороги существуют, их значения для большинства видов рака у человека должны быть ниже 0,2 Гр, а возможно, и еще меньше.

Согласно исторически первой точки зрения, для появления всех без исключения вредных эффектов любого из факторов существует пороговый уровень воздействия ("неэффективная" доза), ниже которого данный эффект под действием данного фактора не индуцируется. Естественным следствием этого положения является суждение о полном отсутствии вредных эффектов, порождаемых воздействием факторов внешней среды (нулевой риск). Вторая, диаметрально противоположная точка зрения, заключается в том, что для некоторых эффектов (в том числе канцерогенных) биологический порог отсутствует. Так, воздействие канцерогенного фактора в любой сколь угодно малой дозе, сопровождается (малым, но не нулевым) канцерогенным риском для людей [81]. Этим двум крайним точкам зрения соответствуют и две различные идеологии нормирования (гигиенической регламентации) воздействия вредных факторов на людей. Первая основана на признании порога их (канцерогенного) действия ("пороговая концепция"), вторая - полярная ей "беспороговая концепция". Соответственно, медико-биологическая проблема, обсуждаемая сторонниками двух этих крайних точек зрения, сводится к су-

ществованию или же отсутствию порога радиационно-индуцированного канцерогенеза.

В свое время гигиеническая наука, выйдя за пределы собственно медицинских категорий, разработала необходимые основополагающие принципы нормирования факторов, вредное действие которых признается пороговым, и поэтому успешно формализовала действие социальных аспектов при регламентировании воздействия вредных факторов по критериям появления пороговых эффектов. Следует напомнить, что в социальном аспекте в рамках пороговой концепции соблюдение норматива, ограничивающего воздействие на пороговом уровне, предполагают абсолютную безопасность для людей. Принципиально иным оказывается, однако, социальный аспект нормирования факторов по критерию появления эффектов, выход которых, как предполагается, характеризуется беспороговой зависимостью доза-эффект. В этом случае говорят о применении беспороговой концепции нормирования. Здесь абсолютная безопасность оказывается принципиально недостижимой: при любом сколь угодно малом уровне воздействия существует отличный от нуля уровень эффекта. Поэтому и любому установленному нормативу на предел воздействия такого фактора неизбежно объективно соответствует некоторый риск, какие бы соображения немедицинского характера ни были использованы для обоснования данного норматива. В свою очередь, допустимый (заранее планируемый!) риск фатального ракового заболевания человека, порождаемый использованием определенной технологии или введением новой, заведомо не относится к категориям, формализуемым в рамках медицинской науки. А это делает объективно невозможным и разработку гигиенических регламентов облучения, основанных на беспороговой концепции нормирования. Отсюда - стремление разработчиков нормативов остаться на позициях пороговой концепции нормирования.

Одной из основных проблем радиационной безопасности является установление зависимости индукции злокачественных новообразований, учитывающей различные факторы канцерогенеза и основанной на современном уровне знания биологических закономерностей. Однако генетическая сложность многостадийных клеточных процессов, участвующих в злокачественном преобразовании связана с целым рядом количественных и качественных параметров, определяющих течение радиационного канцерогенеза. Неоднородность дозовой зависимости для разных видов опухолей может быть обусловленной неодинаковыми механизмами, лежащими в основе индуцирования радиогенных опухолей, причем влияние мощности дозы может изменяться для различных тканей и различных видов опухолей. Одним из наиболее серьезных дискуссионных вопросов является проблема пороговости канцерогенеза, в значительной мере обусловленная социальными аспектами гигиенической регламентации. При этом количественное описание радиобиологических эффектов

производится на основании аппроксимации эмпирической зависимости доза-эффект определенной математической моделью.

V. Канцерогенные эффекты малых уровней излучения

Проблема лучевого канцерогенеза чрезвычайно сложна и многогранна, причем особое значение имеет изучение малых доз радиации в плане оценки возможного вклада профессионального, медицинского (диагностического, терапевтического) и природного фона радиации в индуцирование опухолей различной локализации. Наиболее широко известны следующие категории исследования облучений при малых дозах:

а) Данные о людях, облученных ядерными источниками, например радиоактивными выпадениями при испытаниях ядерного оружия, или находившихся возле реакторов. Сюда входят хорошо известные исследования жителей округов штата Юта, у которых, как считают, проявилась более высокая частота случаев лейкемии после радиоактивных выпадений от ядерных испытаний; данные о ветеранах США и Великобритании, облучавшихся при ядерных испытаниях, частоту возникновения рака среди которых изучали впоследствии [191, 210, 260, 328]; групповые случаи лейкемии, о которых писали в последнее время, повидимому, наблюдавшиеся вокруг ядерных объектов Великобритании.

б) Источники профессионального облучения, в том числе данные обследования рабочих Хэнфордских заводов [235-237, 285, 294], рабочих судостроительных предприятий [297, 326, 347], работников Комиссии по атомной энергии и Комиссии по атомному оружию Великобритании [167, 168]; последнее обследование рабочих СНГ, включающее относительно высокие дозы [369].

в) Облучение плода во время рентгеновских обследований матери. За первоначальными исследованиями [284, 288] последовали дальнейшие оценки [270, 295]. Они были также пересмотрены [175] и были проведены дополнительные исследования [243].

г) Данные о группах лиц, подвергшихся медицинскому облучению, такому, как рентгеновская терапия лишая (tinea capitis), при которой облучаются также другие органы, например щитовидная железа и молочные железы [278, 293, 294].

д) Обследование жителей областей с "высоким" фоном в Индии [238], Бразилии [163], в Денвере, штат Колорадо [299] и Китае [372, 373].

Исследование популяций населения, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в малых дозах имеет то преимущество, что не требуется недостоверных коэффициентов, учитывающих снижение дозы. Однако некоторые предвзятости могут исказить их толкование за счет малого размера выборки, отсутствия адекватного контроля, влияния других канцерогенных факторов, отсутствия надлежащей дозиметрии, мешающие социальные факторы. Некоторые из этих проблем возникают и в исследованиях при больших дозах, но и в подобных ситуациях их значимость меньше. Радиобиологические эксперименты

и эпидемиологические исследования пока не дают убедительного ответа на вопрос о форме кривой в области малых доз и наличии порога радиационного воздействия или его отсутствии, хотя принятие той или иной формы кривой доза-эффект в области малых доз имеет существенное значение и может привести к недооценке или переоценке действительного риска [165]. В этих условиях убедительные данные могут быть получены в эксперименте лишь на большом числе однородных животных и на большой популяции людей при тщательно подготовленных и хорошо организованных клинко-эпидемиологических исследованиях [109, 110, 114, 178, 179, 280].

1. Воздействие естественного радиационного фона

На протяжении всей своей эволюции человек, как и все другие организмы, всегда подвергался определенному действию ионизирующего излучения, испускаемого естественными источниками. По своему биологическому действию излучение естественных источников не вполне одинаково, и при оценке создаваемой ими реальной опасности эти различия необходимо учитывать. Радиационный фон имеет относительно постоянный уровень, однако находится в непосредственной зависимости не только от естественного уровня радиации, обусловленного природными источниками космического и земного происхождения, но и от технологически измененного радиационного фона. Наиболее распространенным из всех естественных источников ионизирующего излучения технологически измененного радиационного фона является радон - невидимый газ, не имеющий вкуса и запаха (в 7,5 раз тяжелее воздуха). Радон вместе с продуктами его радиоактивного распада ответственен примерно за 3/4 годовой индивидуальной дозы облучения, получаемой человеком от природных источников радиации [65]. Большая часть этой дозы приходится на радионуклиды, попадающие в организм с воздухом. В природе радон встречается в двух основных формах: в виде ^{222}Rn (из радиоактивного ряда ^{238}U) и ^{220}Rn - торона (из радиоактивного ряда ^{232}Th). Доля ^{222}Rn в суммарной дозе облучения человека примерно в 20 раз больше, чем торона, причем в основном излучение исходит от продуктов его распада. Средний уровень радона в атмосфере составляет 0,1-10 Бк/м³ (единица радиоактивного распада радионуклидов в воздухе; Бк=1 распаду в 1 с), над прибрежными территориями и океанами - 0,1-3 Бк/м³, над большими континентами - 3-10 Бк/м³, в почве - 7000-220000 Бк/м³ [257]. Его содержание в воздухе достигает максимума в конце осени и зимой и минимума - весной и летом; наиболее высокий его уровень - ночью и ранним утром, наиболее низкий - в полдень [219, 234]. В разных регионах мира среднегодовое содержание радона в жилых помещениях варьирует от 3 до 160 Бк/м³ и выше [257]. В Европе и Северной Америке средний уровень радона и продуктов его распада составляет 10-50 Бк/м³. В Скандинавских странах, располо-

женных на Скандинавском кристаллическом массиве с относительно высоким содержанием урана [261], его максимум достигает 20000 Бк/м³ [257]. Уровень радона в жилых помещениях, как правило, значительно ниже, чем в шахтах [234], но в некоторых домах он такой, как и в шахтах. Например, в Англии при среднем содержании радона в домах 22 Бк/м³ максимум достигает 1110 Бк/м³, в Швеции - 11-3300 Бк/м³, на северо-западе Финляндии - 13000 Бк/м³. Эффективная эквивалентная доза от радона и его дочерних продуктов составляет в среднем около 1 мЗв/год [65, 219, 234, 257]. На поступление радона в жилые помещения влияют содержание и выделение его из подстилающих горных пород и почвы под зданием и вокруг него; наличие различных отверстий в доме (места соединения фундамента, трещины в полах и стенах, отверстия для коммуникаций и т.д.), давление воздуха (радон переходит из почвы в дом, когда в нем давление воздуха меньше), вентиляция помещения, потребление питьевой воды, содержащей радон.

По данным Международного агентства по изучению рака, радон и продукты его распада канцерогенны для животных и человека. Однако необходимо отметить, что это заключение по отношению к человеку основано на эпидемиологических данных обследования рабочих рудников, в частности урановых. Экспериментальные исследования показали, что α -излучение продуктов распада радона вызывает опухоли респираторного тракта. Легкие подвергаются наибольшему канцерогенному воздействию в связи с α -излучением продуктов распада радона. Установлено, что 70% радиационной нагрузки радона приходится на легкие, причем дети в возрасте до 10 лет из-за малого объема легких могут получить дозу в 2 раза больше, чем взрослые [202]. Данные эпидемиологических исследований онкологической заболеваемости у шахтеров урановых и неурановых рудников свидетельствуют о высоком показателе смертности от рака легкого у первых [257, 264].

Обнаружение продуктов распада радона в жилых помещениях, иногда в довольно больших дозах, вызывало необходимость изучения их влияния на риск возникновения рака легкого. За последние годы за рубежом проведены эпидемиологические исследования методом случай-контроль, результаты которых предполагают увеличение риска возникновения рака легкого в связи с продолжительностью действия излучения радона в жилых помещениях [348]. Таким образом, даже низкий уровень радона в жилых помещениях повышает риск возникновения рака легкого. Максимальный показатель риска выявлен у курящих. Это может быть объяснено тем, что облучение легких у курильщиков существенно возрастает из-за агрегации радона на частицах табачного дыма

[272]. Пассивное курение также, по-видимому, усугубляет влияние радона. H.Bergman, O.Axelsson [171] предполагают, что дети курящих матерей рано подвергаются воздействию радона в доме и это усиливает канцерогенный эффект их курения во взрослом возрасте.

При оценке результатов эпидемиологических исследований необходимо учитывать, что большинство их основано на очень небольшом количестве наблюдений и это значительно снижает их ценность. Кроме того, уровень радона оценивали ориентировочно с использованием непрямых (условных) показателей, иногда на основании выборочных замеров, но непосредственно не измеряли. Определение количественной зависимости между уровнем радона и возникновением рака легкого сопряжено со значительными трудностями, связанными в первую очередь с ретроспективной количественной оценкой радиационного воздействия и оценкой индивидуального воздействия излучения радона и продуктов его распада, а также с выделением влияния радона из комплекса других известных этиологических факторов возникновения рака легкого. На основании расчетов атрибутивного риска высказано предположение, что примерно 10% заболеваний раком легкого могут быть обусловлены воздействием средних доз радона и продуктов его распада в жилых помещениях [231, 261, 332]. По мнению C.Schneider [332], радон может быть причиной 5-20 тысяч заболеваний раком легкого в США в год, а по другим подсчетам, ежегодный средний уровень загрязнения воздуха жилых помещений радоном может вызвать более 10 тыс. заболеваний раком легкого в год среди 225 млн человек. По оценке Национального комитета по радиологической защите, в Англии около 2500 человек умирает ежегодно от рака легкого, что может быть вызвано наличием радона в жилищах [158, 314]. Однако для определения популяционного риска возникновения рака легкого в связи с длительным воздействием радона в низких дозах необходимы многочисленные измерения содержания радона и продуктов его распада в воздухе жилищ.

Таким образом, для уточнения влияния относительно низких доз радона и продуктов его распада в воздухе помещений на риск возникновения рака легкого необходимо проведение крупномасштабных эпидемиологических исследований, как когортных, так и методом случай-контроль с анализом большого количества случаев, использованием уточненных методов оценки, включая измерения уровня излучения. Необходимым условием для определения точной количественной оценки риска, связанного с радоном, является изучение в рамках этих исследования курения, профессии и других факторов риска злокачественных опухолей.

2. Профессиональное облучение

Уровни профессионального облучения скорее следует отнести к более высоким дозовым нагрузкам, что будет справедливо для ранних этапов нормирования радиационной безопасности, современное состояние которой в настоящее время не позволяет профессиональной вредности превышать установленные пределы. Существенно расширяющийся спектр применения источников ионизирующих излучений в народном хозяйстве влечет за собой необходимость контроля радиационной безопасности лиц, по роду своей деятельности связанных с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений. Эта проблема представляется разрешимой только на уровне средних и больших доз, которые, как правило, имеют группы профессионалов, работавших в годы становления и развития критериев радиационной безопасности. Так например, у красильщиц циферблатов (профессиональная популяция США, имевшая непосредственный контакт с радийсодержащими красителями) все, кроме одной, остеосаркомы, происходившие из скелета, возникали при дозе больше 10 Гр. Пороговую дозу для индукции остеосарком трудно оценить у пациентов, которым вводили ^{224}Ra , но она совершенно очевидна у красильщиц циферблатов, подвергшихся воздействию ^{226}Ra . Среди 370 лиц США, подвергавшихся воздействию ^{226}Ra и ^{228}Ra (красильщицы циферблатов, пациенты и др.) у 85 развились остеосаркомы и у 36 карциномы костей черепа, представленные карциномами параназальных синусов и воздушных клеток сосцевидного отростка [99, 104].

Ингаляционное облучение короткоживущими дочерними продуктами распада - главный источник лучевой дозы на легкие у шахтеров урановых рудников. Дочерние продукты распада радона также являются источником естественного облучения легких шахтеров, занятых добычей урана, плавикового шпата и других минералов, которые подвергаются внутреннему облучению радоном и его дочерними продуктами, содержащимися в воздухе шахт в широко варьирующих концентрациях (от 10^3 до 10^6 Бк/м³ воздуха). Радон быстро диффундирует в теле, и большая часть его выделяется с периодами полувыведения, равным 3,5 сут. Его ближайшие дочерние продукты распада с суммарным физическим периодом полураспада около 20 мин быстро прилипают к частицам пыли в воздухе шахты, и большая доля поступивших с воздухом радиоактивных частиц может осаждаться в дыхательных путях. Концентрация радона и его дочерних продуктов и в соответствии с этим мощность дозы излучения будут меняться в зависимости от количества урана, присутствующего в почве. Ингаляция короткоживущих дочерних продуктов распада радона создает очень неравномерное распределение дозы в ды-

хательном тракте человека, где средняя тканевая доза в легких составляет около 10% средней дозы на базальные клетки бронхов. Лобарные и сегментарные бронхи - главные мишени для индукции рака легких [104].

Шахтеры получают лучевую дозу главным образом на эпителиальные клетки проводящих воздушных путей дыхательного тракта. В соответствии с этим у них обычный тип опухолей легких - бронхиальные карциномы. При ингаляции долгоживущих радионуклидов в форме аэрозолей наиболее высокие дозы создаются в периферических частях легких, где и локализуются преимущественно опухоли легких у грызунов. На основании этого часто высказывается предположение, что риск рака легких у шахтеров и животных при поражении долгоживущими радионуклидами может существенно различаться. Однако, если по радиочувствительности эпителиальные клетки бронхов и альвеол различаются мало, то при равных дозах риск возникновения рака будет одинаковым или близким. Предполагается, что риск рака легких у шахтеров составляет 100-500 случаев на 10^6 человек на 1 РУМ (концентрацию продуктов распада радона принято измерять в рабочих уровнях - РУ, а накопленное со временем облучение - в рабочих уровнях-месяцах - РУМ). В бытовых условиях предполагается 100 случаев на 10^6 человек на 1 РУМ. Эквивалент эффективности дозы составляет у шахтеров около 10 мЗв на 1 РУМ, в быту - около 5 [99-101, 104].

Вычислен абсолютный риск рака легких на 1 РУМ для трех возрастных групп. При облучении в дозах менее 300 РУМ равен 8,8 случая на 10^6 лиц в год на 1 РУМ для подгруппы, которая начала работать в возрасте 30 лет; 13,3 случая на 10^6 лиц на 1 РУМ для начавших работать в возрасте 30-39 лет и 46,7 случая на 10^6 лиц в год на 1 РУМ для начавших работать в возрасте 40 лет и более. Эти данные показывают заметное влияние возраста начала работы на риск развития рака. Они согласуются с данными, полученными на лицах, переживших атомную бомбардировку в Японии. При кумулятивных дозах меньше 360 РУМ абсолютный риск рака легких у шахтеров США оценен как 6 случаев на 10^6 человек в год на 1 РУМ, а относительный риск - 0,8% на 1 РУМ. Суммарная оценка риска рака легких у подземных шахтеров от облучения радоном и продуктами его распада находится в пределах 6-47 случаев на 10^6 в год на 1 РУМ, разброс отражает в основном влияние возраста при облучении. Наиболее вероятная оценка риска при облучении радоном и продуктами его распада и дополнительном воздействии курения - 10 случаев на 10^6 в год на 1 РУМ для возрастной группы 35-49 лет, 20 случаев на 10^6 в год на 1 РУМ для возрастной группы 50-65 лет и приблизительно 50 случаев на 10^6 лиц в год на 1 РУМ в возрасте выше 65 лет. Латентный период от радиацион-

ного воздействия до смерти от рака легких обычно 10 лет и более. Избыток случаев рака в некоторых популяциях обнаруживается через 50 лет и более после начала воздействия [99, 101, 104].

Отмечено увеличение частоты рака кожи, главным образом базально-клеточных карцином лица, у шахтеров урановых рудников при кумулятивной дозе α -излучения на базально-клеточный слой кожи около 1 Гр. Наблюдаемая частота оказалась выше ожидаемой в 4,6 раза при абсолютном риске 2,9 на 10^6 человеко-лет на 1 сГр. Средний период времени от начала работы на шахте до постановки диагноза 14,2 $\pm$ 4,3 года. Кроме этого, вопросы зависимости состояния здоровья от профессионального облучения остаются актуальными для целого ряда производственных процессов, в первую очередь связанных с полониевым производством и другими отраслями военно-промышленного производства и ядерной промышленности [130].

3. Радиоактивные выбросы во внешнюю среду

Нарастающее антропогенное загрязнение внешней среды различного рода химическими веществами, физическими факторами и биологическими агентами вызывает обоснованную озабоченность общественности. Неблагополучие в этой сфере отрицательно сказывается на состоянии биосферы, а также на здоровье населения. Выбросы вредных веществ часто бывают причиной острых и хронических заболеваний. Многие загрязнители являются канцерогенами и мутагенами. Складывающаяся экологическая ситуация в отдельных регионах требует коренных изменений в подходах к сохранению окружающей среды. Сложные проблемы социального, экономического, гигиенического и экологического плана могут возникнуть при авариях на предприятиях ядерной энергетики, когда радиоактивному загрязнению подвергаются обширные регионы. Загрязнение в районах радиоактивных выпадений приводит к длительному внешнему и внутреннему облучению населения [291]. Дозы облучения, как правило, относятся к категории малых. Формирование их растянуто на длительное время. Примером может служить ситуация, сложившаяся при аварии на Чернобыльской АЭС [7, 8, 9, 49, 50, 59, 61, 64].

Продукты ядерного деления (ПЯД) урана и плутония представляют собой сложную смесь радионуклидов средней части периодической системы Д.И.Менделеева (от цинка до гадолиния). В их состав обычно входят нуклиды наведенной активности и неразделившаяся часть урана и плутония. Физико-химические свойства ПЯД определяются условиями образования и их возрастом. Токсичность продуктов зависит от нуклидного состава. Острых радиационных поражений легкой, средней и тяжелой степени можно ожидать при поступлении в организм $55,5\text{--}222 \times 10^7$, 333-

370×10^7 , $370\text{--}740 \times 10^7$ Бк (16-60, 60-100 и 100-200 мКи). Из нуклидов ПЯД особое внимание привлекают радионуклиды йода, составляющие значительную часть активности "молодых" продуктов и определяющие в значительной мере биологическую опасность радиоактивных выпадений в начальный период. ^{131}I является главным образом β -облучателем средней энергии, хотя около 10% его энергии выпускается в форме γ -излучения. Период радиоактивного полураспада ^{131}I составляет 8 дней. В медицине радиоактивный йод используется при лечении рака щитовидной железы и гипертиреоза, а также для диагностики заболеваний щитовидной железы. Облучение ^{131}I происходило также вследствие радиоактивных выпадений после испытания ядерного оружия и от выбросов ^{131}I в атмосферу из ядерных установок [215].

Несмотря на обилие информации о влиянии ^{131}I на риск развития рака щитовидной железы, имеется очень мало свидетельств связи облучения ^{131}I с повышенным риском этого заболевания [137]. О значимой избыточной заболеваемости сообщалось в исследованиях [242, 249, 251]. Что касается рака других локализаций, помимо рака щитовидной железы, то введение ^{131}I по медицинским показаниям связано с избыточной заболеваемостью лейкозом, раком молочной железы, мочевого пузыря, центральной нервной системы и другими опухолями эндокринной системы [190, 227, 310, 351, 362]. В последние годы выполнен ряд исследований по оценке риска развития РЩЖ под влиянием возрастания уровня содержания радиоактивных изотопов йода в окружающей среде. Так, по данным изучения последствий радиоактивного загрязнения Маршалловых островов, среди их жителей отмечалось резкое увеличение числа больных папиллярным раком щитовидной железы [201, 244, 277, 327, 330,]. Частота этих опухолей была особенно высокой среди лиц, находившихся во время выпадения радиоактивных осадков в детском возрасте [201, 277, 327]. Женщины оказались более чувствительными к канцерогенному влиянию радионуклидов йода, чем мужчины [201]. У некоторых жителей острова Utirik (где выпало меньшее количество радиоактивных осадков) через 20 лет в щитовидных железах также появились узлы и злокачественные опухоли. На основании результатов дозиметрических исследований установлена зависимость между поглощенной дозой облучения и частотой опухолей ЩЖ среди населения Маршалловых островов. Были вычислены показатели абсолютного ($1,3 \times 10^6$ человеко-лет/Гр) и относительного радиогенных рисков [201]. Еще одна серия данных о роли радиоактивных изотопов йода в развитии РЩЖ была получена в эпидемиологических исследованиях лиц, проживающих в штате Невада (США), вблизи от места испытания ядерного оружия [323, 324]. Было обследовано 1278 детей, в течение длительного времени поглощавших избыточное количество радионуклидов йода с моло-

ком коров. Согласно расчетам, лучевая нагрузка на щитовидную железу у них составляла от 0,3 до 3,0 Гр. Контролем служили 3453 ребенка из штатов Юта и Аризона, где уровень загрязнения радионуклидами был значительно меньшим. У 12 детей, проживающих вблизи места испытаний, были обнаружены узлы в щитовидной железе (8,7/1000 лиц). Такие же уплотнения диагностированы у 16 детей контрольной группы (4,6/1000 лиц). У 2-х из 16 детей контрольной группы при морфологическом исследовании был диагностирован рак щитовидной железы. В то же время ни у одного ребенка из основной группы злокачественные опухоли этой локализации обнаружены не были. Такие данные не позволяют сделать окончательных выводов о роли радионуклидов йода в тиреоидном канцерогенезе. Вместе с тем, они однозначно свидетельствуют об опасности этих изотопов в индукции гиперпластических процессов в ткани ЩЖ. В 80-х годах это исследование было продолжено. Были проанализированы результаты 32-летних наблюдений за лицами, проживавшими в детстве вблизи места испытаний ядерного оружия и 1160 лицами из штата Аризона. За этот период было диагностировано по 6 случаев РЩЖ в обеих сравниваемых группах. Считают, что для окончательных выводов о канцерогенной опасности ^{131}I в штате Невада необходимы дальнейшие исследования.

В ряде работ не удалось установить отчетливой взаимосвязи между уровнем содержания радиоактивных изотопов йода и частотой РЩЖ. По данным среди женщин, проживающих в Норвегии, и употреблявших в детстве молоко с высокой концентрацией ^{131}I , частота опухолей ЩЖ несколько возрастала. Однако у мужчин того же района увеличения числа случаев РЩЖ установлено не было. У населения, проживающего вблизи промышленного объекта по производству изотопов в Sellafield (Камберленд, Великобритания) частота РЩЖ была более низкой, чем у жителей отдаленных районов. В период с 1944 по 1967 гг. около 530 кКи ^{131}I было выброшено в атмосферу вблизи одного из объектов ядерной промышленности в Ганфорде (Великобритания). S.Cate с соавторами на основании дозиметрических исследований установили возрастание показателей лучевой нагрузки на ЩЖ у лиц, проживающих в двух соседних графствах [196]. По их данным, поглощенная доза у детей раннего возраста составила 23 Гр, а у юношей - 6,6 Гр. Определенной зависимости между лучевой нагрузкой на ЩЖ и развитием опухолей этого органа не установлено. Трудно сделать какие-либо выводы и на основании результатов исследований последствий аварии атомной электростанции Тримайл Айленд, США, произошедшей в 1979 году, что привело к облучению щитовидных желез лиц, проживающих внутри 80-километровой зоны, расположенной вокруг реактора. Дозы лучевой нагрузки были эквивалентны 0,015 Гр. Каких-либо последствий, в том числе и возрастания случаев РЩЖ, обнаружено не было. Считают, что

сроки эпидемиологических наблюдений за лицами, находившимися вблизи от места этой катастрофы, недостаточны для формулировки окончательных заключений о радиогенном риске инкорпорации изотопов йода [196].

Значительно более многочисленная популяция людей с риском развития радиогенного РЩЖ сформировалось в результате аварии на ЧАЭС [3, 43, 50, 67, 69, 102, 137, 144, 375]. На территории Белоруссии, северной части Украины и Центрального экономического района России в первые дни после катастрофы выпало большое количество осадков, содержащих в том числе и радиоактивные изотопы йода [3, 27, 50, 67, 69, 72, 73, 116]. В орбиту радиоактивных воздействий были вовлечены большие контингенты населения, исчисляемые многими сотнями тысяч человек. На этих территориях проживает 1,5 млн человек, в том числе - около 160 тыс. детей в возрасте до 7 лет [69, 124, 153]. Основным дозообразующим компонентом, обусловившим локальное облучение щитовидной железы у жителей Украины, Белоруссии и России, был ^{131}I [3, 21, 24, 27, 72, 116]. Предполагают, что около двух миллионов людей получили различные дозы облучения щитовидной железы, при этом от 1 до 2% из них - на уровне более, чем 400 бэр. По результатам индивидуальных измерений были проведены расчеты доз облучения щитовидной железы [30, 72, 116]. При сравнительно небольших усредненных по группе обследованных дозах облучения (около 30 бэр на щитовидную железу) часть людей получила сравнительно высокие дозы - вплоть до 1000 бэр [72, 354-358].

В ряде публикаций сообщаются оценочные величины по прогнозированию частоты возникновения РЩЖ среди населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях. По мнению одних авторов, у детей в ближайшие 60 лет возможно ожидать превышение спонтанного уровня заболеваемости РЩЖ в 2,5-5 раз [43, 67]. В работе Л.А.Ильина с соавторами [50] представлены данные, согласно которым в ближайшие 30 лет в 39 районах, подвергнутых воздействию загрязнений ^{131}I , будут иметь место 90 дополнительных случаев РЩЖ среди детей и более двухсот - среди взрослых. Следует отметить, что предложенные прогностические показатели риска радиогенного РЩЖ в значительной степени зависят от используемой модели расчета и базируются на различных представлениях об уровне поглощенных доз. Поэтому нельзя исключить значительной доли неопределенности в приведенных выше оценочных величинах. В последние годы опубликована серия сообщений о резком возрастании числа больных раком ЩЖ в зоне чернобыльской катастрофы [73, 123, 124, 125, 137, 363]. Это диктует необходимость разработки мероприятий, направленных на борьбу с этим грозным заболеванием [36, 37].

Вторым по значимости канцерогенной опасности можно считать радиоактивный цезий, который после распада радионуклидов йода, ха-

рактически короткими сроками жизни, становится критическим нуклидом на протяжении многих лет. Радиоактивный цезий относится к наиболее опасным радионуклидам, так как характеризуется высокой токсичностью и бластоогенной активностью. Радионуклиды имеют различные сроки жизни. К долгоживущим относятся ^{134}Cs : $T_{1/2} = 2,07$ года и ^{137}Cs : $T_{1/2} = 30 \pm 0,2$ года. Другие нуклиды имеют короткие периоды распада. Наибольший практический интерес представляет ^{137}Cs , являющийся β -излучателем. Его дочерний нуклид $^{137\text{m}}\text{Ba}$ имеет период полураспада всего 2,55 минут и испускает γ -кванты с энергией 0,662 МэВ. Основным источником загрязнения внешней среды радиоактивным цезием являются ядерные взрывы и выбросы предприятий ядерной энергетики. Выход ^{137}Cs в реакциях деления в зависимости от делящегося материала и энергии нейтронов, вызывающих деление, достигает 5,1-6,3%. В радиоактивных выпадениях в результате фракционирования количество нуклида может меняться по сравнению с теоретическим содержанием его в продуктах деления. С увеличением возраста продуктов деления вследствие распада короткоживущих радионуклидов относительное содержание ^{137}Cs в них повышается. В результате испытаний ядерного оружия общее поступление ^{137}Cs к началу 1981 г. достигло 960 ПБк [52]. Плотность выпадений в Северном, Южном полушариях и в среднем на Земле достигла 3,42; 0,86 и 3,14 кБк/м². В отдельных регионах (например, субарктических) плотность загрязнения в силу физико-географических и климатических условий выше средних значений. Концентрация ^{137}Cs в выпадениях, начиная с 1970 г., стала снижаться. В больших количествах ^{137}Cs накапливается в ядерных реакторах в процессе их эксплуатации. Во всем мире к 1981 г. накопилось 150 ЭБк, а к 2000 г. количество ^{137}Cs возрастет до 960 ЭБк [52]. В нормальных условиях эксплуатации АЭС выбросы радионуклидов, в том числе радионуклидов цезия, незначительны. Концентрация радионуклидов в районах станций лишь незначительно превышает уровни контрольных районов [4].

Более сложная обстановка может сложиться при крупных авариях. Известно, что при аварии на ЧАЭС из разрушенного ядерного реактора во внешнюю среду попало огромное количество радиоактивных продуктов. Практически полностью выброшены радиоактивные благородные газы (РБГ) и значительное количество других радионуклидов. По оценочным расчетам, суммарный выброс (без РБГ) достиг 1,9 ЭБк (50 МКи), что составило около 3,5% всего количества радионуклидов, накопившихся в реакторе. В силу физико-химических процессов при возгорании графитовой кладки реактора произошла сепарация осколочной активности в сторону обогащения ее нуклидами цезия. Выброс ^{137}Cs достиг 37 ПБк. На территории СССР выпало около 40% инжесктивированного радиоцезия. Загрязнению подверглись обширные

регионы Белоруссии, Украины, России. Радиационная обстановка в ряде районов усложнилась в результате формирования при выпадении дождевых осадков "цезиевых пятен" с повышенными плотностями загрязнения [138, 142, 143, 144]. Цезий характеризуется высокой эмиграционной способностью, чему способствуют условия его образования. Родоначальником ^{137}Cs являются газообразные нуклиды, что приводит при ядерных взрывах к формированию мелкодисперсных частиц, медленно выпадающих на земную поверхность. Вопросы миграции ^{137}Cs , в том числе по пищевым цепочкам, изложены во многих публикациях [22, 23, 25, 62, 71, 75]. В организм человека ^{137}Cs поступает через органы дыхания (в момент выпадений из облака и вторичного пылеобразования) и органы пищеварения с загрязненной пищей и водой. Пищевой путь является доминирующим. Значение ингаляционного пути поступления примерно в 100 раз меньше пищевого [52]. Источником могут быть продукты растениеводства, животноводства и гидробионты. Коэффициент переноса ^{137}Cs из рациона в тело человека (в единицах концентраций) в среднем равен 2,6 Бк/(год·кг⁻¹) массы тела на 1 Бк/(год·кг⁻¹) массы рациона [52]. Обмен цезия в организме человека зависит от возраста, пола, характера питания, водного и минерального обмена и многих других факторов [23, 41, 79, 87, 255]. В кишечнике и легких цезий в растворимой форме всасывается практически полностью. По данным экспериментальных исследований, через неповрежденную кожу резорбируется около 0,007% нанесенного количества нуклида, через обожженную - 21% и через раневые поверхности - 90%. Независимо от пути поступления ^{137}Cs быстро и относительно равномерно распределяется в организме. Около 80% цезия накапливается в мышечной ткани. В организме (крови, тканях) цезий находится преимущественно (85%) в ионной форме и лишь отчасти связан с белками. При пероральном поступлении ^{137}Cs относительно равномерному облучению способствует характер распределения нуклида в организме и высокая проникающая способность γ -квантов дочернего нуклида ^{137}Cs - $^{137\text{m}}\text{Ba}$ ($E_{\gamma} = 0,662$ МэВ), равная около 12 см. В течение первых 160 сут дозы формируются примерно на 50%, а к концу года - на 90%. В условиях длительного поступления радионуклида кратность накопления определяется интенсивностью обмена. У человека равновесное состояние наступает через 150 дней при кратности накопления, равной 150. Выводится цезий в основном с мочой (90%) и с фекалиями (10%). Беременные и кормящие женщины относятся к группе риска при контакте с радионуклидами. Цезий в значительных количествах переходит через плаценту в плод из организма матери. Концентрация нуклида в плоде примерно в 5 раз ниже концентрации в теле матери. По мере увеличения массы плода накопление цезия в его организме повышается и замедляется скорость

выведения нуклида. В период грудного вскармливания ^{137}Cs к младенцу поступает с молоком матери. Процессы обмена цезия у детей протекают интенсивней. У младенцев период полувыведения равен 25 дням, а у детей младшего возраста - 35.

Бластомогенное действие радиации является наиболее опасным отдаленным последствием облучения. Дозы, не вызывающие в начальный период видимых изменений, могут представлять несомненную опасность в отношении индукции опухолей. Канцерогенное действие ^{137}Cs исследовано в эксперименте в широком диапазоне доз. Как следовало ожидать, учитывая характер облучения, бластомогенное действие радиоактивного цезия характеризуется широким спектром опухолей. У подопытных животных регистрировали лейкозы, опухоли кишечника, легких, почек, печени, скелета, желез внутренней секреции, молочных желез, подпочечной клетчатки и других тканей. Так, у крыс, затравленных ^{137}Cs в дозе $7,77 \times 10^4$ Бк/г (2,1 мкКи/г), из 49 животных, проживших более 200 сут, у 20 были опухоли кроветворных органов, толстой кишки, почек, печени, скелета, желез внутренней секреции и других органов [79]. В отдаленные сроки опухоли регистрировали у животных с лучевой реакцией, а также у оставшихся в начальный период без видимых изменений. Прослеживалась тенденция увеличения числа животных с опухолями с повышением дозы облучения. Спектр опухолей при этом оставался без изменений. У крыс, получавших ^{137}Cs в количестве $7,4\text{--}14,8 \times 10^4$ Бк/г (2-4 мкКи/г), опухоли различной локализации зарегистрированы у 36% животных, в таком же количестве были опухоли у крыс, затравленных нуклидом в дозе $27,7\text{--}32,2 \times 10^4$ Бк/г (7,5-8,7 мкКи/г), а при введении $57,4\text{--}62,9 \times 10^4$ Бк/г (15,5-17,0 мкКи/г) - 54%. В контроле опухоли были у 8,4% крыс. При ежедневном введении ^{137}Cs по $18,5$ и $3,7 \times 10^4$ Бк/г (5 и 1 мкКи) на крысу обнаружено развитие лейкозов соответственно у 5,4% и 1,3% животных, аденом щитовидной железы - у 2,7% и 0%, аденом парашитовидной железы - у 1,4% и 0%. Суммарная частота опухолей оказалась равной 18,9% и 3,9%; в контроле - 1,3% [42].

Исследование биологических эффектов малых доз ионизирующих излучений остается одной из наиболее актуальных проблем современной радиационной медицины, так как основная информация о последствиях воздействия ионизирующей радиации на организм получена в экспериментах с высокими дозами и мощностями доз. В то же время после чернобыльской аварии огромные популяции людей оказались подверженными воздействию ионизирующей радиации в малых дозах. Кроме этого, реально существует опасность избыточного облучения населения в процессе его профессиональной деятельности, а также в ряде других случаев массовых воздействий повышенных уровней естественного и искусственного излучения. Несмотря на большое число сообщений об относительно высоких оценках риска для отдель-

ных локализаций рака при малых дозах, можно сказать, что ни одно из исследований не является достаточно убедительным, чтобы послужить количественной основой для переоценки имеющихся значений вероятности смертельного случая рака, полученных по исследованиям при больших дозах.

VI. Современная канцерогенная ситуация в России

Одним из серьезнейших последствий аварии на Чернобыльской АЭС является вызванное ею широкомасштабное радиоактивное загрязнение территории многих государств, в том числе и России. Характер загрязнения неоднороден по уровням и радионуклидному составу. В раннем периоде аварии ведущим дозообразующим фактором были радионуклиды йода, главным из которых являлся ^{131}I . В настоящее время радионуклидный состав выпадений представлен в основном долгоживущими радиоизотопами, прежде всего цезием. Таким образом, особенностью формирования доз у населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, является пролонгированное внешнее и внутреннее облучение за счет долгоживущих радионуклидов в дополнение к сформированным дозам раннего этапа, включающим облучение щитовидной железы. Дозообразующий вклад облучения зависит от степени радиоактивного загрязнения территории и тесно связан с широким диапазоном биогеохимических характеристик среды обитания и многообразием социальных, профессиональных и хозяйственных условий жизнедеятельности населения.

1. Общая характеристика радиационной ситуации в России после аварии на ЧАЭС

Радиоактивное загрязнение природных сред на территории Российской Федерации в настоящее время обусловлено следующими источниками:

- глобально распределенными долгоживущими радиоактивными изотопами - продуктами испытаний ядерного оружия, проводившихся в атмосфере и под землей;
- выбросом радиоактивных веществ из 4-го блока Чернобыльской АЭС в апреле-мае 1986 г.;
- аварийными выбросами радиоактивных веществ в окружающую среду от предприятий атомной промышленности;
- выбросами в атмосферу и в водные системы радиоактивных веществ с действующих АЭС в процессе их нормальной эксплуатации;
- привнесенной радиоактивностью (твердые радиоактивные отходы и радиоактивные источники) [1, 2, 8, 9, 15, 17, 18].

На территории Российской Федерации в приземном слое атмосферы присутствуют долгоживущие радиоактивные изотопы глобального и чернобыльского происхождения [2, 28]. Среднегодовая концентрация ^{137}Cs - $2,5 \times 10^{-20}$ Ки/л. Среднегодовая концентрация ^{90}Sr на территории России -

$0,7 \times 10^{-20}$ Ки/л. Среднегодовое значение трития в атмосферных осадках - $1,0 \times 10^{-10}$ Ки/л. Плотность выпадений ^{137}Cs из атмосферы на подстилающую поверхность в среднем по России (за пределами "чернобыльских пятен") составила $0,065$ мКи/км² за год [302]. После аварии на ЧАЭС на территории Российской Федерации в 14 областях (Брянская, Белгородская, Воронежская, Калужская, Курская, Липецкая, Ленинградская, Орловская, Рязанская, Тамбовская, Тульская, Пензенская, Смоленская, Ульяновская) и Мордовской Республике образовались зоны загрязнения площадью почти $55,1$ тыс. км² [84, 85, 106, 107]. Территории с уровнем загрязнения ^{137}Cs выше 5 Ки/км² расположены в Брянской, Тульской, Калужской, Орловской областях. Их общая площадь - почти 7900 км². В Брянской области находятся территории с уровнем более 15 и 40 Ки/км². Площади этих территорий - 2130 и 310 км² соответственно.

Вопрос об оценке совокупного интегрального ущерба для жизни и здоровья людей, подвергшихся облучению, остается крайне сложным, поэтому организация и координация работ по преодолению последствий аварии на Чернобыльской АЭС и реабилитации загрязненных в результате этой аварии территорий являются приоритетными для Российской Федерации по социальной защите граждан и реабилитации территорий, пострадавших от чернобыльской и других радиационных катастроф [49, 111, 115, 119]. С целью эффективной реабилитации пострадавших продолжается работа по уточнению и детализации радиоактивного загрязнения территории Российской Федерации и оценке дозовых нагрузок на население, проживающее на территориях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС [7, 16, 34, 35, 152, 155]. Зоны радиоактивного загрязнения затронули 138 административных районов. В этих зонах находится 15 городов областного подчинения (Алексеевка, Данков, Дятьково, Клинцы, Новозыбков, Людиново, Богородицк, Кимовск, Донской, Новомосковск, Узловая, Мичуринск, Щекино, Мценск, Болхов) и более 7700 населенных пунктов с общим числом жителей более 2,7 млн человек.

В результате проводимых мероприятий по снижению доз внешнего облучения, дезактивации территорий населенных пунктов, переселению жителей из наиболее загрязненных районов и других контрмер дозовая нагрузка на население, по оценкам, снижена в 1991 г. на 1-3 млн человекобэр. Агрохиммелиоративные мероприятия обеспечивают снижение поступления радиоцезия в растения в 2-3 раза, а коренное естественное улучшение кормовых угодий по специальной технологии приводит к снижению гамма-фона до 4 раз и коэффициента поступления цезия в растения до 10 раз. Принятые меры направлены на обеспе-

чение получения чистых овощей, картофеля и зерна [2].

С целью упорядочения режимов проживания, отселения и хозяйственной деятельности населения в зонах радиоактивного загрязнения подготовлены и внесены в правительство необходимые предложения. С первых часов после аварии медики приняли самое деятельное участие в ликвидации ее последствий. Учеными страны была разработана отраслевая научно-техническая программа в области медицины. Цель программы - научное обоснование, разработка и проведение эффективных лечебно-профилактических мероприятий по защите и сохранению здоровья населения, подвергшегося радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и подготовка рекомендаций по организации медицинского обеспечения населения при крупномасштабных радиационных авариях на основе обобщения и использования приобретенного опыта [4, 5, 57, 131-133, 140]. С учетом известных данных о действии ионизирующего излучения приоритетное место в программе было отведено исследованиям состояния наиболее уязвимых систем, органов (генетический аппарат, репродуктивная функция, иммунная, кроветворная и эндокринная системы), состояния здоровья критически групп населения (беременных, новорожденных, детей) [111, 273].

Исходя из того, что объективная оценка медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС возможна лишь с учетом радиоэкологической ситуации и данных о дозовых нагрузках, должное место отведено радиоэкологическим исследованиям по 3 основным направлениям.

Первое направление предусматривает выявление закономерностей формирования доз внешнего и внутреннего облучения людей. В частности, определение зависимости величины дозы облучения от изменения во времени поля внешнего гамма-излучения на местности, плотности заражения почвы радионуклидами, обобщенных коэффициентов перехода этих радионуклидов в продукты питания и др.

Вторым по важности направлением является создание унифицированной системы организации, хранения и обработки дозиметрических и радиоэкологических данных. Без этого гигантский труд специалистов всех уровней может оказаться неиспользованным, а уникальная информация - утерянной.

Третье направление - изучение территориальной и половозрастной структуры доз облучения щитовидной железы, которая лежит в основе всего медицинского мониторинга онкоэндокринологических последствий йодной атаки.

Научными и практическими учреждениями решена не имеющая мировых аналогов задача - проведены массовые прямые измерения на счет-

чиках излучения у сотен тысяч и термолюминесцентная дозиметрия у десятков тысяч людей. Это позволило объективно оценивать дозы внешнего и внутреннего облучения населения. С помощью целевой диспансеризации, популяционных и эпидемиологических исследований в динамике составлена интегральная оценка состояния здоровья лиц, подвергшихся радиационному воздействию, и на этой основе сделан вывод о его ухудшении. В отношении взрослого населения удельный вес признаваемых здоровыми снизился среди участников ликвидации аварии с 78 до 56%, эвакуированных - с 50 до 38%, проживающих на контролируемых территориях - с 51 до 28%. Ухудшение состояния здоровья обусловлено повышением заболеваемости по большинству классов болезней, особенно по патологиям органов пищеварения, дыхания, кровообращения, нервной и мочеполовой систем. Дальнейшее развитие эпидемиологических исследований по широкому спектру социальных и медицинских последствий аварии на ЧАЭС с количественной оценкой влияния факторов риска, ущерба здоровью является актуальной, приоритетной задачей. Совершенствование системы диспансеризации различных групп и категорий населения, подвергшегося радиационному воздействию, - важнейший аспект профилактики возможных неблагоприятных последствий аварии.

Клинические исследования были сосредоточены на решении 3 главных задач.

1. Изучение влияния ионизирующего излучения в диапазоне малых доз на различные морфофункциональные характеристики важнейших информационных, регуляторных, физиологических систем организма и метаболических процессов у взрослых и детей, причастных к аварии на Чернобыльской АЭС и ее последствиям.

2. Динамическое наблюдение за лицами, перенесшими острую лучевую болезнь различной степени тяжести, изучение эволюции изменения их органов и систем, выяснение специфических и неспецифических сдвигов, компенсирующих лучевые повреждения, разработка реабилитационных программ, способствующих улучшению и поддержанию здоровья у этих лиц, снижение удельного веса инвалидизирующих факторов и повышение общей работоспособности как интегрального показателя состояния здоровья.

3. Критериальная оценка влияния малых доз ионизирующего излучения на уровне клетки, субклеточных органелл и биомолекул на клиническом материале, разработка методов объективизации и верификации "специфического" влияния слабых лучевых нагрузок на различные микро- и макросистемы и дифференциация этого влияния с другими конкурирующими воздействиями (химическими, стрессогенными, профессиональными вредностями). Решению этих задач была подчинена дея-

тельность многих специализированных и неспециализированных учреждений страны.

2. Организационно-методические мероприятия по контролю и управлению канцерогенной ситуацией

Злокачественные новообразования представляют собой серьезную проблему современности, так как в ней сконцентрировались медицинские, социальные, биологические, демографические, технические, экономические и другие вопросы, прямо или косвенно связанные с ростом поражаемости населения этими заболеваниями и требующие для их решения объединения усилий специалистов различных областей фундаментальной и прикладной науки. Современная ситуация в России характеризуется не только изменением физико-химических характеристик окружающей среды, но и значительными социально-экономическими сдвигами в жизни населения, изменениями исторически сложившегося социального уклада жизни, социально-бытовых и семейных отношений. Все это оказывает существенное влияние на процессы адаптации организма человека к изменяющимся условиям окружающей среды, на состояние здоровья населения [76].

Для контроля состояния канцерогенной ситуации на загрязненной территории систематически проводят анализ и оценку данных первичного учета и отчетных документов санитарной статистики. Объектом изучения онкологической статистики являются вопросы распространения опухолей среди всего населения и отдельных групп, сравнительной частоты опухолей различных разновидностей и локализаций, географических, возрастно-половых, профессиональных и других особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них, эффективности системы противораковой борьбы [32, 33, 74, 75, 82]. Для квалифицированной оценки перечисленных вопросов требуются расчет и анализ прежде всего показателей смертности, летальности, заболеваемости и болезненности как в целом для всех заболевших злокачественными новообразованиями, так и для заболевших и умерших в различных районах страны с учетом локализации и разновидности опухоли, клинической группы и стадии процесса. Наряду с этим необходимо разрабатывать показатели статистического контроля за качеством представленных сводных материалов, показатели оценки частоты впервые выявленных заболеваний, эффективности профилактических осмотров и полноты охвата ими соответствующих контингентов, объема и своевременности госпитализации больных, качества диагностики и своевременности выявления онкологических больных, адекватности использования специальных методов терапии и отдаленных результатов лечения [88]. Наконец, важнейшей стороной деятельности онкоэпидемиологии является изучение состояния и тенденций развития онкологической службы в общей системе здравоохранения [71, 75,

76, 88]. Онкологическая статистика функционирует в соответствии с тремя основными принципами, обеспечивающими эффективность ее работы:

1) полнота учета всех заболевших злокачественными новообразованиями и умерших от них. Она обеспечивается обязательностью для любого врача сообщать в онкологическую службу о каждом вновь выявленном больном и ежемесячной сверкой сведений об учтенных онкологических больных со сведениями об умерших от злокачественных опухолей, которыми располагают органы загсов на основании медицинских свидетельств о смерти;

2) сигнально-оперативный характер получения, анализа и использования информации, что создает возможность управления деятельностью онкологической сети;

3) территориальность системы накопления и оперативного использования сведений о больном со злокачественным новообразованием (по месту постоянного жительства больного).

Масштабность катастрофы, определяющая вклад ионизирующей радиации в общей структуре канцерогенных факторов внешней среды, требует не только контроля состояния здоровья населения загрязненных территорий [85]. Одной из основных задач контроля современной канцерогенной ситуации является наблюдение за уровнем радиоактивного загрязнения продуктов животноводства и растениеводства с целью предупреждения возможных последствий и изучения тенденций пространственно-временной динамики радиоактивного загрязнения объектов контроля, выбор которых производится с учетом их роли и вклада в суммарное поступление радионуклидов пищевого рациона населения. При этом технология производства продуктов животноводства после радиоактивного загрязнения сельскохозяйственных угодий выдвигает необходимость контроля параметров миграции радионуклидов в трофических цепях сельскохозяйственных животных и действия на них модифицирующих факторов.

Все вышесказанное требует существенных усилий и нетрадиционных подходов при реализации принципов управления канцерогенной ситуацией в ее сегодняшнем состоянии. Служба онкологической статистики сможет оказаться на уровне все возрастающих по своей сложности задач лишь при переходе к системе централизованного учета больных со злокачественными опухолями во всех союзных республиках и обработке полученных данных с использованием ЭВМ. Однако, несмотря на то, что именно система государственной регистрации заболеваемости и смертности является постоянно действующей и используется для планирования и управления медицинской помощью [3, 6], следует отметить как несовершенство существующей системы отчетности, так и ее несоответствие задачам современной медицины [4, 7]. Осуществить принципиально новый подход к проблеме позволяет деятельность Российского государственного медико-дозиметрического регистра

(РГМДР) как единой системы мероприятий медико-дозиметрического мониторинга населения, проживающего на загрязненных территориях. Именно поэтому в основе работы по изучению состояния заболеваемости отдельных групп населения должны лежать научные исследования, направленные на разработку единых технологий сбора, передачи и анализа информации о злокачественных новообразованиях на территориях, пострадавших от радиационных катастроф различного масштаба. К таким исследованиям, в первую очередь, должны относиться работы по созданию систем анализа динамики, структуры и статистического прогноза онкологической заболеваемости и смертности на основании персонифицированного регистра злокачественных новообразований.

3. Деятельность МРНЦ РАМН и РГМДР

В 1986 г. непосредственно после чернобыльской катастрофы Министерством здравоохранения СССР была принята крупномасштабная программа по созданию в стране Всесоюзного распределенного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию. К 1992 г. (моменту распада СССР) база данных Регистра включала медицинскую и дозиметрическую информацию на 659292 человека, в том числе на 284919 участников ликвидации последствий катастрофы (ликвидаторов). В создание Регистра были вовлечены все республики бывшего Советского Союза, большое число научных и практических учреждений [3, 131, 133, 134].

В настоящее время (в соответствии с Постановлением Правительства России № 948 от 22.09.93 г.) в стране действует Национальный радиационно-эпидемиологический регистр. Генеральным заказчиком работ по Регистру является МЧС России. Головная организация - Медицинский радиологический научный центр РАМН, который осуществляет сбор первичных медицинских и дозиметрических данных через 24 региональных центра, объединенных структурой Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР). В состав НРЭР входят три основные базы: регистрационный список подвергшихся облучению, создаваемый по специальным дозиметрическим критериям Постановления Правительства России № 948; чернобыльский регистр, который в 1992 г. получил официальное название - Российский государственный медико-дозиметрический регистр (РГМДР); регистр по межведомственным экспертным советам [134].

На протяжении всех лет функционирования банк данных государственного уровня РГМДР непрерывно пополнялся медико-дозиметрической информацией и на 1.12.94 г. охватывает 370120 чел. со всей территории Российской Федерации. Все лица, зарегистрированные в системе РГМДР, разделены на пять групп первичного учета (ГПУ):

- 1 ГПУ - ликвидаторы - 159027 (43,0 %);
- 2 ГПУ - эвакуированные - 8091 (2,2 %);

3 ГПУ - проживающие или проживавшие на неблагоустроенных территориях - 185912 (50,4 %);

4 ГПУ - дети, родившиеся от ликвидаторов 1986-87 гг. - 16226 (4,4 %);

5 ГПУ - лица, переехавшие из зоны отчуждения (после 1986 г.), отселения и с правом на отселение - 864 (0,2 %).

Максимальное количество зарегистрированных в Брянской области (110002 чел.) обусловлено численностью населения, проживающего на территории с наиболее высокими уровнями радиоактивного загрязнения в России. Среди региональных центров, образованных по территориально-административному делению России, максимальное количество зарегистрированных находится в Северокавказском регионе (25808 чел.) и определяется проживающими там ликвидаторами.

Половозрастной состав зарегистрированного в РГМДР контингента следующий:

мужчины	255301	(69 %);
женщины	114819	(31 %).
дети	65542	(17,7 %);
подростки	14147	(3,8 %);
взрослые	290431	(78,5 %).

С 1994 года на базе РГМДР функционирует Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, в качестве региональных центров которого помимо уже существующих создаются новые региональные центры в Барнауле (Алтайский край), Челябинске ("Южный Урал") и спецподрегистр ветеранов подразделений особого риска [131-134]. Для корректного учета и верификации случаев онкологической заболеваемости у декретированного контингента в составе РГМДР функционирует специализированный подрегистр - канцеррегистр, аккумулирующий углубленные данные о качественных и количественных аспектах данной патологии.

Заключение

Обеспечение сохранения здоровья населения в условиях дополнительного радиационного риска требует проведения адекватно обоснованных мероприятий, к числу которых в первую очередь следует отнести выбор и осуществление оптимальных способов управления канцерогенной ситуацией. Формирование существующих уровней заболеваемости злокачественными новообразованиями, ее структуры и трендов динамики идет под влиянием комплекса факторов, складывавшегося достаточно длительное время, тем не менее вклад радиационного фактора трудно переоценить, особенно с учетом прогрессирующего ухудшения экологической обстановки, когда процессы деградации окружающей среды приобретают характер глубокого экологического кризиса. Для оценки, управления и контроля сложившейся обстановки необходима организация тщательного мониторинга заболеваемости злокачественными новообразованиями с использованием не только

традиционной медицинской статистики, но и методов радиационной эпидемиологии. Для этого наиболее приемлемо применение оценок канцерогенного риска воздействия излучения, т.е. вероятности того, что в связи с этим воздействием у облученного индивида впоследствии появится индуцированное злокачественное новообразование любого типа. Для конкретного биологического вида канцерогенный риск зависит от дозы излучения, его вида (качества), режима сообщения дозы, пола, возраста, наконец, периода наблюдения. При прогнозе канцерогенного риска в интересах практики регламентации облучения людей в качестве количественной меры (показателя) вреда облучения используют суммарный (по всем нозологическим единицам рака) пожизненный риск. Принципиальной основой реализации подобной методологии является сформированный банк данных РГМДР, позволяющий с помощью современных компьютерных средств вести системный анализ накопленной информации и давать прогноз ситуации с приемлемой степенью достоверности и точности.

Литература

1. **Аветисов Г.М.**//Вестник АМН СССР.-1992.-№ 2.-С.59-63.
2. **Алексахин Р.М.**//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.40-43.
3. **Астахова Л.Н.**//Здравоохранение Беларуси.-1990.-№ 6.-С.11.
4. **Бабаев Н.С., Демин В.Ф., Ильин Л.А. и др.** Человек и окружающая среда.-М.: Энергоатомиздат, 1984.
5. **Бабешко В.Г., Коваленко А.Н., Чумак А.А. и др.**//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 11.-С.14-18.
6. **Барабой В.Д.** От Хиросимы до Чернобыля.-Киев: Наукова думка, 1991.
7. **Бархударов Р.М., Борисов Б.К., Книжников В.А. и др.**//Гиг. и сан.-1987.-№ 5.-С.34-37.
8. **Бархударов Р.М., Гордеев К.И., Савкин М.Н.**//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 8.-С.56-59.
9. **Беляев С.Т.**//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.1. - Брянск, 1993.-С.21.
10. **Беляев С.Т., Демин В.Ф., Книжников В.А.**//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.20-35.
11. Биологические эффекты малых доз радиации/Под ред. Москалева Ю.И.-М., 1983.
12. **Бирюков А.П.** Диагностика, лечение и организация онкологической помощи больным опухолями головы и шеи. - Вильнюс, 1986.-С.23-25.
13. **Блинов Н.Н.**//Вопросы онкологии.-1987.-№ 10.-С.9-12.
14. **Богданова Т.И., Безверхая Т.П.**//Клиническая хирургия.-1993.-№ 12.-С.56-60.
15. **Бузунов В.А.**//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 11.-С.36-38.
16. **Булдаков Л., Гуськова А.**//Врач.-1991.-№ 5.-С.35-39.
17. **Булдаков Л.А.**//Медицинская радиология.-1992.-№ 1.-С.55-57.

18. Булдаков Л.А.//Медицинская радиология.-1993.-№ 6.-С.20-24.
19. Бунявичус Р.//Социальная и клиническая психиатрия.-1994.-Т.4, Вып.1.-С.24-28.
20. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (хирургические аспекты). - М., 1993.
21. Василенко И.Я.//Вопросы онкологии.-1988.-№ 6.-С.643-651.
22. Василенко И.Я.//Вопросы питания.-1988.-№ 4.-С.4-11.
23. Василенко И.Я.//Гиг. и сан.-1989.-№ 7.-С.55-58.
24. Василенко И.Я.//Мед. радиология.-1981.-№ 2.-С.75-83.
25. Василенко И.Я.//Вопросы питания.-1986.-№ 2.-С.2-8.
26. Воробьев Б.И., Воробьев С.В.//Экологически обусловленные заболевания: Тез. докл. 21 октября 1993 г. - Ростов-на-Дону, 1993.-С.61.
27. Гаврилин Ю.И., Гордеев К.И., Иванов В.К. и др.//Вестник АМН СССР.-1992.-№ 2.-С.35.
28. Гаврилин Ю.И., Хрущ В.Т., Шинкарев С.М. и др.//Медицинская радиология.-1993.-№ 6.-С.15-20.
29. Георгиевский В.И. Минеральный обмен. Физиология сельскохозяйственных животных. - Л.: Наука, 1978.
30. Герасимов Г.А.//Проблемы эндокринологии.-1991.-№ 4.-С.64.
31. Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза/Под ред. Л.А.Ильина и В.А.Книжникова. - М., 1979.-С.85-91.
32. Гольдбурт Н.Н., Анохин Б.М., Маркин С.С. //Архив патологии.-1993.-№ 5.-С.64-65.
33. Григорьев Ю.К., Пронин М.А.//Актуальные вопросы последипломной подготовки военных врачей: Тез. докл. - М., 1991.-Т.1.-С.63-64.
34. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Бендюг Г.Д. и др. //Медицинская радиология.-1993.-№ 11.-С. 29-31.
35. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. - М.: Медицина, 1993.
36. Дедов И.И., Марова Е.И., Герасимов Г.А. и др.//Проблемы эндокринологии.-1994.-№ 2.-С.4-9.
37. Дедов И.И., Марова Е.И., Петеркова В.А. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.2. - Брянск, 1993.-С. 379-381.
38. Дедов И.И., Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г. и др. //Проблемы эндокринологии.-1993.-№ 5.-С.10-13.
39. Жиляев Е.Г., Легеза В.И., Абдуль Ю.А. //Военно-медицинский журнал.-1993.-№ 11.-С.15-18.
40. Жорно Л.Я., Запольская Н.А.//Вопросы онкологии.-1975.-№ 5.-С.114.
41. Журавлев В.Ф. Токсикология радиоактивных веществ. - М.: Энергоатомиздат, 1990.
42. Запольская Н.А., Лаврентьев Л.П., Жорно Л.Я.//Вопросы онкологии.-1978.-№ 9.-С.80-85.
43. Звонова И.А., Лихтарев И.А., Филюшкин И.В. и др.//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 8.-С.32.
44. Зеленко С.М. Клинико-функциональное состояние щитовидной железы и особенности иммунобиохимического статуса детей Беларуси, подвергшихся воздействию радионуклидов: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Минск, 1993.
45. Zubovskiy G.A.//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С. 35-37.
46. Зурнаджи Ю.Н., Богданова Т.И., Тронько Н.Д. и др.//Архив патологии.-1993.-№ 5.-С.55-60.
47. Зурнаджи Ю.Н., Дебеленко Л.В.//Архив патологии.-1993.-№ 5.-С.61-64.
48. Иванов Е.В., Рамзаев П.В., Балонов М.И. и др. //Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.1.-Брянск, 1993.-С.40-43.
49. Ильин Л.А.//Мед. радиология.-1991.-№ 12.-С.9-18.
50. Ильин Л.А., Балонов М.И., Булдаков Л.А. и др.//Медицинская радиология.-1989.-№ 11.-С.59.
51. Ильницкий А.П., Соловьев Ю.Н. Первичная профилактика рака. - М., 1986.-С.5-14.
52. Ионизирующие излучения: Источники и биологические эффекты. НКДАР. Доклад за 1982 г. ООН, Т 1, 2. - Нью-Йорк, 1982.
53. Источники и действие ионизирующей радиации. ООН, Нью-Йорк, Т. I-II-III, 1978. НКДАР. Доклад за 1977 г. Генеральной Ассамблее.
54. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. - Киев: Наукова думка, 1977.
55. Калинин А.П., Потемкина Е.Е., Пешева Н.В. и др.//Проблемы эндокринологии.-1994.-№ 1.-С.56-58.
56. Канцерогенные вещества. Справочник. - Материалы Международного агентства по изучению рака/Ред. Турусов В.С. - М.: Медицина, 1987.-333 с.
57. Карлин Н.Е., Кислов М.В., Кацевич Н.А. //Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.1. - Брянск, 1993.-С.113-116.
58. Кветной И.М. Вездесущие гормоны.-М., 1988.
59. Книжников В.А.//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.4-8.
60. Коноплянников А.Г. Количественные закономерности радиационного поражения, защиты и восстановления нормальных и опухолевых клеток: Автореф. докт. дисс.-Обнинск, 1980.-С.38.
61. Константинов Ю.О.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.1.-Брянск, 1993.-С.44-47.
62. Корнеев А.А., Сироткин А.Н. Основы радиоэкологии сельскохозяйственных животных. -М.: Энергоатомиздат, 1987.-С.208.
63. Косенко М.М., Ижевский П.В., Дегтева М.О. и др.//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.51-53.
64. Кощеева И.В., Надеждина Н.П., Протасова Т.Г. и др.//Радиобиологические последствия аварии на ЧАЭС: Тез. докл. - Минск, 1991.-С.60-61.
65. Крисюк Э.М. Радиационный фон помещений.-М.: Энергоатомиздат.-1989.-С.119.
66. Куршакова Н.Н., Иванов А.Е.//Бюл. эксперим. биологии и медицины.-1962.-Т.7.-С.79-83.
67. Лихтарев И.А., Шандала Н.К., Рулько Г.М. и др.//Тезисы респ. конференции "Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС". - Минск, 1991.-С.134.
68. Лучник Н.В. Образование аберраций хромосом при облучении клеток на разных стадиях //Радиобиология.-1973.-Т.13, №2.-С.163-173.
69. Люцко А.М. Фон Чернобыля. - Минск, 1990.

70. Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Цыпляковская Л.М. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.2. - Брянск.-1993.-С.239-242.
71. Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Материалы научной конференции, 11-13 мая 1988 г., Киев.-Киев: Здоровье, 1988.
72. Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных.-Вып. 2.-Обнинск, Москва, 1994.
73. Международная программа по медицинским последствиям чернобыльской аварии. Доклады совещания экспертов по раку щитовидной железы, Киев, 18-21 окт. 1993. WHO/EOS/ 94/9.-1994.
74. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Литвин А.А. и др. //Гематология и трансфузиология.-1993.-№ 3.-С.30-33.
75. Моисеев А.А. Цезий-137: Окружающая среда: Человек. - М.: Энергоатомиздат, 1985.
76. МордACHEВ И.П., БУРЯК И.И., ЗЯЦ В.И. и др. //Советское здравоохранение.-1991.-№ 4.-С.37-39.
77. Моршина Т.Н., Бобовникова Ц.И., Корпусова Ю.В. и др.//Гигиена и санитария.-1993.-№ 3.-С.45-47.
78. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина, 1991.
79. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. - М.: Энергоатомиздат, 1989.
80. Москалев Ю.И., Булдаков Л.А., Калмыкова З.Н. и др. Проблемы радиобиологии америдия-241. - М.: Атомиздат, 1977.
81. Москалев Ю.И., Стрельцов В.Н., Василенко И.Я.//Вопросы онкологии.-1983.-Т.29, № 3.-С.95-106.
82. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. - М.: Энергоатомиздат, 1982.
83. Напалков Н.П., Дикун П.П., Плисс Г.Б. Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза/Под ред. Л.А.Ильина и В.А.Книжникова. - М., 1979.-С.12-19.
84. Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. 3-й респ. конф., Гомель, 15-17 апреля 1992. - Минск, 1992.
85. Нечаев Э.А., Жилев Е.Б., Легеза В.В. и др. //Врач.-1992.-№ 4.-С.50-52.
86. Николайчук Л.В., Козюк Е.С., Порохняк Л.А. //Тезисы респ. конференции "Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС", Минск, 1991.-С.156.
87. Нифатов А.П., Булдаков Л.А. Распределение, биологическое действие радиоактивных изотопов. - М.: Медицина, 1964.-С.183-190.
88. НКДАР. Радиационный канцерогенез у человека. - Нью-Йорк, 1977.
89. Обатуров Г.М. Биофизические модели радиобиологических эффектов. - М.: Энергоатомиздат, 1987.
90. Океанов А.Е., Демидчик Е.П., Анкудович М.А. и др. Рак щитовидной железы в республике Беларусь до и после аварии на ЧАЭС. Препринт ВОЗ WHO/EOS/94.26. - Женева, 1994.
91. Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации. Тезисы Всесоюз. конф. Москва, 3-5 окт. 1978. - М.: ИБФ МЗ СССР, 1978.
92. Отдаленные последствия лучевых повреждений/Под ред. Ю.И.Москалева. - М.: Атомиздат, 1971.
93. Павлюк П.М., Примаков А.В., Сахно Т.А. //Лікарська справа.-1993.-№ 7.-С.116-119.
94. Панов А.Г., Говорова Г.В.//Иммунный статус человека и радиация: Тез. докл.-1991.-С.136-137.
95. Пашинская Н.Б. Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию малых доз радиационного излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис... канд. мед. наук.-М., 1993.
96. Петин В.Г., Комаров В.Г. Количественное описание модификации радиочувствительности.-М.: Энергоатомиздат, 1989.
97. Поверенный А.М., Рябухин Ю.С., Цыб А.Ф. //Радиобиология. Радиозология.-1994.-Вып. 1.-С.8-11.
98. Полянская О.Н. Состояние гипотизарно-тироидной системы у детей и подростков Беларуси, подвергшихся воздействию радионуклидов в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Минск, 1993.
99. Публикация №60 МКРЗ, Ч.2. Пер. с англ./Под ред. И.Б.Керим-Маркуса. - М.: Энергоатомиздат, 1994.
100. Радиационная защита. Публикация №27 МКРЗ /Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1981.
101. Радиационная защита. Публикация №26 МКРЗ. Пер. с англ./Под ред. А.А.Моисеева и П.В. Рамазаева. - М.: Атомиздат, 1978.
102. Радиобиологический эксперимент и человек /Под ред. Ю.И.Москалева. - М.: Атомиздат, 1970.-С.155.
103. Рамад Ф. Основы прикладной экологии.-Л.: Гидрометеиздат, 1981.
104. Рекомендации МКРЗ. Биологические эффекты ингалированных радионуклидов. Публикация №31. Пер. с англ./Под ред. А.А.Моисеева.-М.: Энергоатомиздат, 1984.
105. Рекомендации МКРЗ. Публикация № 40 и 43. Радиационная защита населения/Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1987.
106. Романенко А.Е.//Вестник АМН СССР.-1992.-№ 2.-С.7-14.
107. Романенко А.Е.//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 11.-С.9-13.
108. Рубенчик Б.Л.//Успехи совр. биологии.-1968.-Т.66, № 2/5.-С.62.
109. Руднев М.Н.//Вестник АМН СССР.-1991.-№ 8.-С.60-61
110. Саенко А.С., Пелевина Н.И.//Тезисы докладов Всесоюзного радиобиологического съезда. - Пушкино, 1989.
111. Сборник нормативных документов к Закону Российской Федерации "О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС". -М.: Энергоатомиздат, 1993.

112. Севаньяев А.В. Закономерности возникновения аберраций хромосом в митотическом цикле клеток человека при гамма- и нейтронном облучении: Автореф. докт. дисс. - Обнинск, 1988.
113. Семеновых С.В. Прогнозирование и ретроспективная оценка доз облучения щитовидной железы участников подземных ядерных взрывов в штольнях: Автореф. дис... канд. биол. наук. - Обнинск, 1994.
114. Спитковский Д.М.//Радиобиология.-1992.-№ 3.-С.382-400.
115. Способ восстановления гемо- и иммунопоэза после облучения и трансплантации костного мозга: Информ. письмо МЗ Украины. - Киев, 1991.
116. Степаненко В.Ф., Цыб А.Ф., Омельченко В.Н. и др.//Материалы конференции. - Калуга, Обнинск, 1992. - С. 18.
117. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. Бластоогенное действие ионизирующей радиации. -М.: Медицина, 1964.
118. Стуконис М.К.//Эпидемиология и профилактика рака. - Вильнюс: Мокслас., 1984.-163 с.
119. Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф., Ляско Л.И.//Медицинская радиология.-1992.-№ 9-10.-С.50-58.
120. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. - М.: Атомиздат, 1968.
121. Токин Б.П. От простейших до биосферы (о жизни и взглядах М.М.Камшилова)//Эволюционные идеи в биологии: Сб. статей. Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1984.-С.35-43. (Труды Ленинг. общества естествоиспытателей; Т.85, Вып. 1).
122. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Синюков П.А.//Опухоли костей.-М., 1986.-С.7-17.
123. Тронько Н.Д., Безверхая Т.П., Корнюшенко Н.П.//Врачебное дело.-1992.-№ 6.-С.38-48.
124. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Т.И. и др.//Международная программа по медицинским последствиям чернобыльской аварии. Доклады экспертов по раку щитовидной железы, Киев, 18-21 окт. 1993 г. WHO/EOS/ 94/9, 1994, стр. 24.
125. Тронько Н.Д., Корнюшенко Н.П., Безверхая Т.П.//Лікарська справа.-1993.-№ 8.-С.5-13.
126. Филюшкин Н.В., Петоян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. - М.: Энергоатомиздат, 1988.
127. Харченко В.П., Zubовский Г.А.//Вестник рентгенологии и радиологии.-1994.-№ 2.-С.41-42.
128. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. - М.: Медицина, 1975.
129. Хмельницкий О.К.//Архив патологии.-1993.-№ 5.-С.5-11.
130. Цыб А.Ф., Бульбуля М.А., Шевченко В.Н. //Мед. радиология.-1991.-№ 1.-С.54-55.
131. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др. //Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.46-51.
132. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др. //Мед. радиология.-1992.-№ 10.-С.44-47.
133. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др. //Вестник АМН СССР.-1991.-№ 11.-С.32-36.
134. Цыб А.Ф., Ильин Л.А., Иванов В.К.//Радиологические, медицинские и социально-экономические последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Реабилитация территорий и населения. Тезисы докладов. - М., 1995.-С.37-52.
135. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф. и др.//Медицинские аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Приложение 3 к Бюллетеню ЦОИАЭ. - М., 1993.-С.108-109.
136. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф. и др. Анализ состояния гипотизарно-тиреоидной системы у детей и подростков из загрязненных радионуклидами районов Калужской области после чернобыльской аварии (1986-1993 гг.). Препринт ВОЗ WHO/EOS/94.11.-Женева, 1994.
137. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.В. //Мед. радиология.-1993.-№ 6.-С.3.
138. Цыб А.Ф., Деденков А.Н., Иванов В.К. и др. //Мед. радиология.-1989.-№ 7.-С.3-5.
139. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Омельченко В.Н. и др.//Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1993.-№ 4.-С.32-34.
140. Цыб А.Ф., Паршков Е.М.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.2. - Брянск, 1993.-С.243-246.
141. Цыб А.Ф., Паршков Е.М., Шахтарин В.В. и др. Характеристика тиреоидной патологии детей и подростков наиболее загрязненных радионуклидами территорий Брянской области России после чернобыльской катастрофы. Препринт ВОЗ WHO/EOS/94.15. - Женева, 1994.
142. Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Гаврилин Ю.И. и др. Проблема ретроспективной оценки доз облучения населения вследствие аварии в Чернобыле: особенности формирования, структура и уровни облучения по данным прямых измерений. Ч.1: Дозы внутреннего облучения щитовидной железы. Препринт ВОЗ WHO/ EOS/94.14. - Женева, 1994.
143. Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Питкевич В.А. и др.//Материалы научной конференции 11-13 мая 1988 г. - Киев, 1988.-С.193.
144. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред/Под ред. Ю.А.Израэля. - Л., 1990.
145. Чернобыльская катастрофа: причины и последствия (экспертное заключение). В четырех частях. - Минск: Тест, 1993.
146. Черстой Е.Д., Фурманчук А.В., Анищенко С.Л. и др.//Архив патологии.-1993.-№ 2.-С.54-58.
147. Шабад Л.М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. - М.: Медицина, 1973.
148. Шапот В.С.//Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-1976.-№ 2.-С.3-11.
149. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. - М.: Медицина, 1975.
150. Шинкаркина А.П. Антитела к микросомальному антигену щитовидной железы у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис... канд. биол. наук. - Обнинск, 1994.
151. Шинкаркина А.П., Подгородниченко В.К., Паршин В.С. и др.//Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Материалы международного семинара. Ч.2. -Брянск, 1993.-С. 264.
152. Щеплягина Л.А., Баранов А.А., Балева Л.С. //Педиатрия.-1993.-№ 5.-С.80-81.
153. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Тронько Н.Д. и др.//Мед. радиология.-1993.-№ 6.-С.25-27.

154. Эрэнпрейс Я.Г.//Экспериментальная онкология.-1982.-Т.4, № 6.-С.13-18.
155. Ярмоненко С.П., Филюшкин И.В.//Мед. радиология.-1992.-№ 1.-С.13-20.
156. Aciba S., Lubin J., Ezaki H. et al. Thyroid cancer incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-79. RERF TR/5-91, 1991.
157. Ahuja S., Ernst H.//Acta Endocrinol.-1991.-V. 124.-P.146.
158. Aldhous P.//Nature.-1990.-N.345, 3 May.-P.4.
159. Alper T.//Cellular Radiobiology. - Cambridge: University Press, 1979.
160. Aoyama T.//Journal of UOEH.-1989.-V.11 (supplement).
161. Ashizawa K., Yamashita S., Nagayama Y. et al. //J.Clin.Endocrinol.Metab.-1986.-V.69.-P.475.
162. Baral E., Larsson L.E., Mittsso B.//Cancer.-1977.-V.40.-P.2905-2910.
163. Barenski M.A., Abreu C.A., De Almeida J.C. et al.//Am.J.Hum.Genet.-1975.-V.27.-P.802-806.
164. Baxter M.A., Stewart P.M., Daykin J. et al. //Quarterly J. of Medicine.-1993.-V.86, N.8.-P.495-499.
165. BEIR. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. - Washington: National Academy Press.-1980.-P.524.
166. Belsky J.L., Tashikawa K., Cihak R.W. et al. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1957-70. ABCC TR/15-71, 1971.
167. Belsky J.L., Takeichi N., Yamamoto T. et al. Salivary gland neoplasms following atomic radiation. Additional cases and reanalysis of combined data in fixed population, 1957-70. ABCC TR/23-72, 1972.
168. Beral V., Fraser P., Carpenter L. et al.//Brit. Med.J.-1988.-V.297.-P.757-770.
169. Beral V., Inskip H., Fraser P. et al.//Brit.Med. J.-1985.-V.291.-P.440-447.
170. Berenblum I. The two-study mechanism of carcinogenesis as an analytical tool//Celular control mechanisms and cancer.-Amsterdam: Elsevier, 1964.-P.259-267.
171. Bergman H., Axelson O.//Lancet.-1983.-V.2.-P.995-996.
172. Bibliography on stomach cancer. WHO, Tokyo, Japan.-1987.-V.17, N.4.-P.466.
173. Bingham S.A.//Nutr. and Health.-1985.-V.4, N.1.-P.17-23.
174. Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Proceed. of Symposium, Vienna, March, 1979. Vienna, IAEA, 1979.-V.1-2.
175. Bithel J.F., Stiller C.A.//Statistics in Medicine.-1988.-V.7.-P.857-864.
176. Block M.A., Miller M.J., Horn R.C.//Am.J. Surg.-1969.-V.118.-P.764.
177. Bogdan C., Muresan D., Gradina V.//Rom.J. Geront.Geriath.-1986.-V.7, N.3.-P.706-716.
178. Boice I.D., Blettner M., Kleinerman R.A. et al. //J.Natl.Cancer Inst.-1987.-V.79.-P.1295-1311.
179. Boice J.D., Engholm G., Kleinerman R.A. et al. //Radiat. Res.-1988.-V.116.-P.3-55.
180. Boice J.D., Monson R.R., Rosenstein M. //J.Natl.Cancer Inst.-1981.-V.66.-P.863-867.
181. Boice J.D., Monson R.R.//J.Natl.Cancer Inst.-1977.-V.59.-P.823-832.
182. Boice J.D.//Health Phys.-1988.-V.55.-P.621-630.
183. Boice J.D., Preston D., Faith G. et al.//Radiat. Res.-1990.-V.125.-P.214-222.
184. Boice J.D., Land C.E., Shore R.E., Norman R.E., Tokunaga M.//Radiologi.-1979.-V.131.-P.589-597.
185. Boice J.D., Blettner M., Kleinerman R.A. et al. //Int.J.Cancer.-1989.-V.44.-P.7-16.
186. Borek C.//Adv.Cancer Res.-New York, 1982.-V.37.-P.159-232.
187. Boyle P., Zaridze D.G., Smans M.//Int.J. Cnfer.-1985.-V.36, N.1.-P.9-18.
188. Brandi M.L., Rotella C.M., Mavilla C. et al. //Mol.Cell.Endocrinol.-1987.-V.54.-P.91.
189. Bray G.A.//J.Clin.Invest.-1968.-V.47.-P.1640.
190. Brincker H., Hansen H.S., Andersen A.P.//Br.J. Cancer.-1973.-V.28.-P.232-237.
191. Caldwell C.G., Kelley D., Zack M. et al. //JAMA.-1983.-V.250.-P.620-624.
192. Cancer Incidence in Finland, 1983/Finnish Cancer Registry. - Helsinki, 1987.-P.32.
193. Cancer Incidence in five continents/IARC. - Lyon, 1982.-V.IV.-P.811.
194. Cancer mortality statistics in the world/Eds. Kurihara M., Aoki K., Tominaga S. - Japan: The University of Nagoya Press, 1984.-P.119.
195. Cancer Statistics, 1986: Amer. Cancer Society.-New York: Profess. education publ., 1986.-P.37.
196. Cate S., Ruttenber A., Conkin A.//Health Phys.-1990.-V.59.-P.169.
197. Chiacchierini R.P.//Radiat.Res.-1990.-V.124.-P.359.
198. Clifton K.H. Quantitative studies of the radiobiology of hormone responsive normal cell populations. In: "Radiation biology in cancer research", 32nd M.D.Anderson Symposium on Fundamental Cancer Research (R.E.Meyn and H.R.Withers, eds.). - New York: Raven Press, 1980.
199. Collishaw N.E., Kirkbride J., Wigle D.T.//Can. Med.As-soc.J.-1984.-V.131, N.15.-P.1199-1204.
200. Colman M., Simpson L., Patterson L. et al. Thyroid cancer associated with radiation exposure: Dose-effect relationship. In: "Biological and environmental effects of low-level radiation". -Vienna: International Atomic Energy Agency, 1976.-V.II.-P.285.
201. Conard R.A. Late radiation effects in Marshall Islanders exposed to fallout 28 years ago. In: "Boice J.D., Fraumeni J.F., eds. Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance". - New York: Raven Press, 1984.-P.57.
202. Coper W.K.//Heavy metals environ. int. conf., Athens, sept. 1985. - Edinburgh, 1985.-V.1.-P.396-398.
203. Corcoran J.M., Waters M.J., Eastman C.J. et al. //Endocrinology.-1986.-V.119.-P.214.
204. Correa P.//Proc. Nutr. Sooc.-1985.-V.44, N.1. -P.111-112.
205. Cothorn C.R., Schnare D.W.//Drug. Metab. Rev.-1986.-V.17, N.1-2.-P.145-169.
206. Cuddihy R.G. Risks of Radiation-Induced Lung Cancer. Proceed. of Seventeenth Annual Meeting of the National Council of Radiation Protection and Measurements Critical issues in sitting Radiation dose Limits. Proceedings №3 Bethesda, Md NCRP, 1982.-P.133-152.
207. Curtis R.E., Boice J.D.//N.Engl.J.Med.-1988.-V.319.-P.244-246.

208. **Damante G., Cox F., Rapoport B.** //Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988.-V.151.-P.1194.
209. **Darby S.C., Nakashima E., Kato H.** //J.Natl. Cancer Inst.-1985.-V.75.-P.1-21.
210. **Darby S.C., Kendall G.M., Fell T.P. et al.** //Brit.Med.J.-1988.-V.296.-P.332-338.
211. **Darby S.C., Kato H.** //J.Natl.Cancer Inst.-1985.-V.75.-P.1-21.
212. **Darby S.C., Doll R., Gill S.K. et al.** //Br.J. Cancer.-1987.-V.55.-P.179-190.
213. **Davis F.G., Boice J.D., Hrubec Z., Monson R.R.** //Cancer Res.-1989.-V.49.-P.6130-6136.
214. **DeGroot L.J.** Radiation associated thyroid carcinoma.- New York: Grune and Stratton, 1977.
215. **DeGroot L.J., Larsen P.R., Refetoff S. et al.** //The Thyroid and its diseases.-N.Y., 1984.
216. **DeGroot L.J., Reilly M.** //Am.J.Med.-1983.-V.74.-P.852.
217. **DeMott R.K., Mulcahy R.T., Clifton K.H.** //Radiat. Res.-1979.-V.77.-P.395.
218. **Dobyns B.M., Sheline G.E., Workman J.B. et al.** //J.Clin.Endocrinol.metab.-1974.-V.38.-P.976-985.
219. **Doll R., Peto R.** //Oxford University Press.-1981.-V.181.-P.1256-1260.
220. **Doniach I.** //Br.J.Cancer.-1974.-V.30.-P.487.
221. **Doniach I.** Damaging effect of x-irradiation of less than 1000 rads on goitrogenic capacity of rat thyroid gland. In: "Thyroid neoplasia" (S.Young, D.R.Inman, eds.). - New York: Academic Press, 1967.
222. **Doniach I.** //Health Phys.-1963.-V.9.-P.1357.
223. **Doniach I.** Pathology of irradiation thyroid damage. In: "Radiation-associated thyroid carcinoma" (L.J.DeGroot, L.A.Grohman, E.L.Kaplan, S.Refetoff, eds.). - New York: Grune and Stratton, 1977.
224. Dose-response relationships for bone cancers from Plutonium in dogs and people. B.A. Muggenburg, J.A.Mewhinney, W.C.Griffith et. al. //Health Phys.-1983.-V.44, Suppl, N.1.-P. 529-535.
225. **Draper G.J.** //Bone tumours and soft-tissue sarcomas. - Edward Arnold Publ. Ltb., 1985.-P.1-5.
226. **Drozd V.N., Astakhova L.M., Polyanskaya O.M. et al.** //Bundesamt fur Strahlenschutz Schriften.-1993.-N.9.-P.127-128.
227. **Edmonds C.J., Smith T.** //Br.J.Radiol.-1986.-V.59.-P.45-51.
228. **Tilet W.H.** An assessment of the new dosimetry for A-bomb Survivors. - National Academy Press. - Wach, 1987.
229. **Emmett E.A.** //Occup. Med.-1987.-V.2, N.1.-P. 165-177.
230. **Ennow K., Andersson M., Engholm G. et al.** Epidemiological Assessment of the Cancer Risk among the Staff in Radiotherapy Department in Denmark. In: "Low Dose Radiation Biological Bases of Risk Assessment" (K.F. Baverstock and J.W. Stather, eds.). - Taylor & Francis, 1989.
231. Exposure to enhanced natural radiation and its regulatory implications. Proc. of seminar held in Maastricht, March, 1985. The Science of the Total Environment.-1985.-V.45.-P.233.
232. **Foulds L.** Neoplastic development. - Academic Press, 1969.-V.1, N.Y.
233. Genetic effects of radiation (Annex A) //Genetic and somatic effects of ionizing radiation.- New York: United Nations, 1986.-P.165-262.
234. **Gessel T. F.** //Health Physics.-1983.-V.45, N.2.-P.289-302.
235. **Gilbert E.S., Marks S.** //Radiat.Res.-1979.-V.79. - P.122-148.
236. **Gilbert E.S., Fry S.A., Wiggs L.D. et al.** //Radiat. Res.-1989.-V.120.-P.19-35.
237. **Gilbert E.S., Petersen G.R., Buchanan J.A.** //Health Phys.-1989.-V.56.-P.11-25.
238. **Gopal-Ayengar A.R., Sunderam K., Mistry K.B. et al.** //Proceedings of the 4th International Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy.-1971.-V.2.-P.31-51.
239. **Graham S.** //Cancer Res.-1983.-V.43, N.5.-P. 2409-2413.
240. **Greenspan E.M.** //N.Engl.J.Med.-1986.-V.315.-P.963.
241. **Gruer L.D., Collingham K.E., Edwards C.W.** //Lancet.-1983.-N.8351.-P.677-678.
242. **Hamilton T.E., van Belle G., LoGerfo J.P.** //J.Am.Med.Assos.-1987.-V.258.-P.629-636.
243. **Harley E.B., Boice J.D. et al.** //N.Engl.J.Med.-1985.-V.312.-P.541-545.
244. **Hamilton T.E., van Belle G., LoGerfo J.P.** //JAMA.-1987.-V.258.-P.629-636.
245. **Hawkins M.M., Draper G.J.** //Br.J.Cancer.-1987.-V.56.-P.339-347.
246. **Hildreth N.G., Shore R.E., Hempelmann L.H. et al.** //Radiat.Res.-1985.-V.102.-P.378-391.
247. **Hinds P.W.** //Cell growth and development.-1990.-V.1.-P.571-580.
248. **Hirono J.** //CRC Crit. Rev. Toxicol.-1981.-V.8, N.3.-P.235-277.
249. **Hoffman D.** Effects of ¹³¹I therapy in the United States. In: "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance" (J.D. Boice and J.F.Fraumeni, eds.). - New York: Raven Press, 1984.-P.273-280.
250. **Hoffman D.A., Lonstein J.E., Morin M.M. et al.** //J. Natl. Cancer Inst.-1989.-V.81.-P.1307-1312.
251. **Holm L.E., Wiklund K.E., Lundell G.E. et al.** //J. Natl. Cancer Inst.-1989.-V.81.-P.302-306.
252. **Howe G.R.** Epidemiology of radiogenic breast cancer. In: "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance" (J.D. Boice and J.F.Fraumeni, eds.). - New York: Raven Press, 1984.-P.119-129.
253. **Howson Ch.P., Hiyama T., Wynder E.L.** //Epidemiol. Rev.-1986.-V.8.-P.1-27.
254. **Hrubec Z., Boice J.D., Monson R.R. et al.** //Cancer Res.-1989.-V.49.-P.229-234.
255. **Hailhot H., Peters R.H.** //Health. Pygs.-1989.-V.56.-P.473-484.
256. IARC monographs on the evaluation on of carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of carcinogenicity: An Updating of IARC monographs volumes 1 to 42. - Lyon, 1982.-V.28.-P.486.
257. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human. Man-made mineral fibres and radon. - Lyon: IARC, 1988.-V.43.-P.300.
258. **Inversen O.H.** //Environ. Int.-1987.-V.13, N.2.-P.155-158.
259. **Ito T., Seyama T., Iwamoto K.S et al.** //Lancet.-1994.-V.344, N.8917.-P.259.
260. **Jablon S.** Do atomic veterans have excess cancer? New results for correcting for the healthy soldier

- bias//Am. J. Epidemiol. (Letters).-1987.-V.126.-P.1214-1215.
261. **Jacobi W.**//Radiation Protection Dosimetry.-1985.-V.7, N.14.-P.395-401.
262. **Jacobs R.**//J.Sol.Occup.Med.-1987.-V.37, N.1. -P.24-26.
263. **Jamakawa H.**//Jap.J.Cancer Chim.-1986.-V.32, N.16.-P.10-11.
264. **James A.C.**//Radiol.Prot.Bull.-1981.-N.42.-P.6-14.
265. **Kato H., Shull W.J., Awa A. et al.**//Health Phys.-1987.-V.52.-P.645-652.
266. **Kazakov V.S., Astakhova L.M., Demidchik E.P. et al.**//Bundesamt fur Strahlenschutz Schriften.-1993.-N.9.-P.129-146.
267. **Kerber R.A., Till J.E., Simon S.L. et al.**//JAMA.-1993.-V.270, N.17.-P.2076-2082.
268. **Kim J.H., Chu F.C.H., Woodward H.Q. et al.**//Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.-1983.-V.9.-P.107-110.
269. **Kingman S.**//British Medical J.-1993.-V.307. N. 6914.-P.1230.
270. **Kneale G.W., Stewart A.M.**//Brit.J.Cancer.-1980.-V.41.-P.222-226.
271. **Konig K., Grosche B.**//Bundesamt fur Strahlenschutz Schriften.-1993.-N.9.-P.2.
272. **Korecky K.J., Nakishima E., Yamamoto T. et al.** Lung cancer radiation and smoking among A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. - REFR TR/13-86, 1986.
273. **Korkina L.G. et al.**//Biochem. Soc. Trans.-1993.-V.21.-P.3148.
274. **Land C.E., Boice J.D. et al.**//J.Natl.Cancer Inst.-1980.-V.65.-P.353-376.
275. **Lawrence W.**//Cancer.-1986.-V.36, N.4.-P.216-236.
276. **Lee P.N.**//Smoke and Lung. Proc. 7th Course Int. School Thoracic Med. Erice, Sicily, Oct. 9-15, 1983. - New York-London, 1984.-P.187-214.
277. **Lessard E.T., Miltenberger R.P., Cohn S.H. et al.**//Health Physics.-1984.-V.46.-P.511-527.
278. **Levis C.A., Smith P.G., Stratton I.M.**//Br.J. Radiol.-1988.-V.61.-P.212-220.
279. **Lindelof B., Eklund G.**//Arch.Dermatol.-1986.-V.122.-P.1391-1395.
280. **Linos A., Gray J.E., Orris A.L. et al.**//N.Engl.J. Med.-1980.-V.302.-P.1101-1105.
281. **Little I.B.**//Radiat.Res.-1981.-V.87.-P.240-250.
282. **Lyon J.L., Klauber M.R., Gardner W., Smart C.R.**//Cancer J. for Clinic.-1983.-V.33, N.5.-P.309-316.
283. **Mack Th., Peters Jh., Yu M.C. et al.**//Am. J. Ind. Med.-1985.-V.7, N.3.-P.253-266.
284. **MacMahon B.**//J.Natl.Cancer Inst.-1962.-V.28.-P.1173-1191.
285. **Mancuso T.F., Stewart A., Kneale G.**//Health Phys.-1977.-V.33.-P.369-385.
286. **Marks R.**//Int.J.Dermatol.-1987.-V.26, N.4.-P. 201-205.
287. **Matanoski G.M., Sartwell P., Elliott et al.** Cancer Risks in Radiologists and Radiation Workers. In: "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance" (J.D. Boice and J.F. Fraumeni, eds.). - New York: Raven Press, 1984.
288. **Mayneord W.V. and Clarke R.H.**//Brit.J. Radiol, Suppl.-1993.-N.12.
289. **McGlashan N.D., Harrington I.S., Bradshaw E.**//Brit.J.Cancer.-1982.-V.46, N.6.-P.947-954.
290. **McLaughlin J.K., Walker H.S.R., Walker B.K. et al.**//Cancer Res.-1987.-V.47, N.1.-P.287-291.
291. **Michaelis J., Keller B., Haaf G. et al.**//Cancer Causes and Control.-1992.-V.3.-P.255-263.
292. **Miller A.B., Howe G.R., Sherman G.J. et al.**//N.Engl.J.Med.-1989.-V.321.-P.1285-1289.
293. **Mole R.H.**//Environ. Res.-1979.-V.18.-P.192-215.
294. **Mole R.H.**//Br. J. Cancer.-1990.-V.62.-P.152-168.
295. **Monson R.R., MacMahon B.** Prenatal x-ray exposure and cancer in children. In: "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance". - New York: Raven Press, 1984.-P.97-106.
296. **Nagasue N.**//Фукуока итаку дзасеи.-1982.-V.73, N.6.-P.281-295.
297. **Najarian T., Colton T.**//Lancet.-1978.-V.1.-P.1018-1020.
298. **Najem G.R., Luria D.B., Lavenhar M.A., Fenerman M.**//Int.J.Epidemiol.-1985.-V.14, N. 4.-P.528-537.
299. **NAS (1980).** The Effects on Population of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: 1980. BEIR III Report. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
300. **NAS (1988).** Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alphaemitters. BEIR IV Report. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
301. **NAS (1990).** Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR V Report. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
302. **Nau J.Y.** Reports on Chernobyl effects //Lancet.-1994.-V.344, N8916.-P.184.
303. **NCRP (1980).** Influence of Dose and its Distribution in Time on Dose-Response Relationships for Low - LET Radiations. NCRP Report No. 64, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland.
304. **NCRP (1984a).** Exposures from the Uranium Series with Emphasis on Radon and its Daughters. NCRP Report No. 70, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland.
305. **NCRP (1984b).** Evaluation of Occupational and Environmental Exposures to Radon and Radon Daughters in the United States. NCRP Report No. 78, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland.
306. **NCRP (1985).** Induction of Thyroid Cancer by Ionizing Radiation. NCRP Report No. 80, National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, Maryland.
307. **Neary G.J.**//Studia Biophysica.-1969.-V.18.-P. 11-25.
308. **Norris W.P., Futz T.E.**//Radiat.Res.-1974.-V.59.-P.145-152.
309. **Curtis R.E., Boice J.D., Kleinerman R.A. et al.**//Natl.Cancer Inst.Monogr.-1985.-V.68.-P.219-242.
310. **Osterlind A., Olsen J.H., Lynge E. et al.**//Natl. Cancer Inst. Monogr.-1985.-V.68.-P.361-388.
311. **Pedersen E., Hogetueit A.C., Anderson A.**//Int.J.Cancer.-1973.-V.12.-P.32-41.
312. **Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster - Patomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus** //Cancer.-1994.-V.74, N2.-P.748-766.

313. **Perera F.** //J.Nat.Cancer Inst.-1987.-V.78, N.5. -P.887-888.
314. **Peto J.** //Nature.-1990.-N.345, 31 May.-P.389-390.
315. **Pfeiffer C.J.** //Cancer Epidemiology.-New York, 1982.-V.6.-P.153-165.
316. **Pierce D.A., Vaeth M.** //In: "Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment" (K.F. Baverstock and J.W. Stather, eds). - London: Taulor and Francis, 1989.-P.54-75.
317. **Prenner A., Jorgensen M.J.** //Ann.Chir.et Gynaecol.-1986.-V.75, suppl., N.200.-P.13-15.
318. **Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M. et al.** //Radiat.Res.-1994.-V.137.-P.568-597.
319. **Preston D.L., Pierce D.A.** //Radiat.Res.-1988.-V.114.-P.437-466.
320. **Preston D.L., Kato H., Korecky K.J. et al.** //Radiat. Res.-1987.-V.111.-P.151-178.
321. Radiation-Risk-Protection. Proceed. 6th International Congress IPRA. Ed. by A. Kaul, R. Neider, J. Pensko et al. Berlin (West): Publ. by Fachverband fur Strahlenschutz, 1984, vol. 1-3.
322. **Rall J. E., Beebe G.W., Hoel D.G., Jablon S., Land C.E., Nygaard O.F., Upton A.C., Yalow R.S., Zeve V.H.** (1985). Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to Develop the Radioepidemiological Tables. US Government Printing Office, Washington, DC.
323. **Rallison M.L., Dobyns B., Keating R. et al.** // Am. J. Med.-1974.-V.56.-P.457-463.
324. **Rallison M.L., Lotz T.M., Bishop M.A. et al.** Prevalence, incidence and regression of thyroid disease over a 20-year period in adolescence and young adults. American. Thyroid Association, Montreal, 1988.
325. **Reik W., Surani M.A.** //Nature.-1989.-V.338.-P.112-113.
326. **Rinsky R.A., Zumwald R.D., Waxweiler R.J. et al.** //Lancet.-1981.-V.1.-P.231-235.
327. **Robbins J., Adams W.H.** Radiation effects in the Marshall Islands. In: "Radiation and thyroid" (Sh. Nagataki, eds). - Amsterdam-Tokyo: Excerpta Medica, 1989.
328. **Robinette C.D., Jablon S.** Studies of participants at nuclear weapons tests: 1. The Plumbob series. In: "Somatic and Genetic Effects" (J.J.Broer et al., eds). - Amsterdam: Martinus Nighoff, 1983.-P.8-13.
329. **Ron E., Modan B., Preston D. et al.** //Radit. Res.-1991.-V.125.-P.318-325.
330. **Safa A.M., Schumacher O.P., Rodriguez-Antunez A.** //N. Engl. J. Med.-1975.-V.292.-P. 167.
331. **Samet J., Key L.R., Hunt W.C. et al.** //J. Nat. Cancer Inst.-1987.-V.79, N.3.-P.457-463.
332. **Schneider C.** //EPA Journal.-1986.-V.8.-P.14.
333. **Shigematsu J., Kato H.** //In: "Radiation-Risk-Protection" 6th Intern. Congress. (Ed. by A.Kaul, R.Neider, J.Pensko et al.). - Berlin: IRPA Berlin West.-1984.-V.1.-P.47-50.
334. **Shimuzu Y., Kato H. & Schull W.J. et al.** // Radit. Res.-1989.-V.118.-P. 502-524.
335. **Shimuzu Y., Kato H., Schull W.J.** //Radit. Res.-1990.-V.121.-P.120-141.
336. **Shlyakhter A., Wilson R.** //Nature.-1991.-V. 350.-P.25.
337. **Shore R.E., Albert R.E., Reed M., Harley N.H., Pasternak B.S.** //Radiat. Res.-1984.-V.100.-P. 192-204.
338. **Shore R.E., Hildreth N., Dvoretzky P. et al.** //Radiat. Res.-1993.-V.134.-P.217.
339. **Shore R.E., Hildreth N., Woodard E. et al.** //J.Natl. Cancer Inst.-1986.-V.77.-P.689-696.
340. **Shore R.E., Albert R.E., Reed M. et al.** //Radit. Res.-1984.-V.100.-P.192-204.
341. **Shore R.E., Woodward E., Hildreth N. et al.** //J. Nalt. Cancer Inst.-1985.-V.74(b).-P.1177-1184.
342. **Shore R.E., Woodward E.D., Hempelman L.H.** Radiation induced thyroid cancer. In: "Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance" (J.D.Boice, J.F.Fraumeni, eds). - New York: Raven Press, 1984.-P.131-138.
343. **Smith P.G., Doll R.** //Br. J. Radiol.-1976.-V.49.-P.224-232.
344. **Smith P.G., Doll R.** //Br.J.Radiol.-1981.-V.54.-P.187-194.
345. Somatic and genetic effects: Proceed. of the Seventh Intern. Cong. of Radiation Res. Eds. J.J. Broerse, G.W.Barendsen et al. - Amsterdam: Martinus Nijhoff Publishers, 1983.
346. **Soreide O., Langmark F.** //Ann. chir. et gynaecol.-1986.-V.75, suppl., N.200.-P.7-9.
347. **Stern F.B., Waxweiler R.P., Beaumont J.T. et al.** //Am. J. Epidemiol.-1986.-V.123.-P.980-992.
348. **Svenson C., Eklung G., Pershagen G.** //Int. Occup. Environ. Health.-1987.-V.59.-P.123-131.
349. **Swarm R.L.** Distribution, retention and late effects of thorium dioxide. Ann. N.Y.Acad. Sci.-1967.-V.145.-P.523-858.
350. **Tamura K., Shimaoka K., Tsukada et al.** //Jap. J. Clin. Oncol.-1981.-V.11.-P.457.
351. **Teppo L., Pukkala E., Saxen E.** //J.Natl.Cancer Inst.-1985.-V.75.-P.207-217.
352. **Thomas D.B., Karagas M.R.** //Cancer Res.- 1987.-V.47, N.21.-P.5771-5776.
353. Thyroid Cancer among Persons given X-ray treatment in Infancy for an England Thymus Gland//Amer.J.Epidemiol.-1993.-V.137, N.10.-P.1068-1080.
354. Thyroid cancer in children following Chernobyl nuclear Plant Accident in 1986//Radiation Res.-1993.-N.4.-P.372.
355. Thyroid cancer in children living near Chernobyl. Commission of the European Communities, Report EUR 15248EN. Brussel, Luxemburg, 1993.
356. Thyroid disease after the Chernobyl accident: 8th European Congress of Radiology. - Vienna, 1993.-P.302.
357. Thyroid doses resulting from the Ukraine Chernobyl accident. Part I: Dose estimation for the population of Kiev//Health Physics.-1994.-V.66.-P.137-146.
358. Time Delay of Maximal human Thyroid ¹³¹I uptake after the Chernobyl Accident//Naturwissenschaften.-1993.-V.80.-P.125-127.
359. **Tokunaga M., Land C.E., Yamamoto T. et al.** //Radiat. Res.-1987.-V.112.-P.243-272.
360. **Tokuoka S., Kawai K., Shimizu Y. et al.** //J.Nati. Cancer Inst.-1987.-V.79.-P.47-57.
361. **Tollefson L.** //Regul. Toxicol. and Pharmacol.- 1986.-V.6, N.1.-P.24-54.
362. **Tucker M.A., Boice J.D., Hoffman D.A.** //Natl. Cancer Inst.Monogr.-1985.-V.68.-P.161-189.

363. Ukrainian Thyroid Doses after Chernobyl Accident//Health Physics.-1993.-V.64, N.6.-P. 594-599.
364. United Nations. Genetic and Somatic Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988. Report to the General Assembly. - New York: United Nations, 1988.
365. United Nations. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988. Report to the General Assembly, with annexes. - New York: United Nations, 1988.
366. UNSCEAR (1986a). Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. Annex B. Dose Response Relationships for Radiation Induced cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. E86.IX.9. - New York: United Nations, 1986.
367. UNSCEAR (1986b). Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. Annex C. Biological Effects of Prenatal Irradiations. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. E86.IX.9. - New York: United Nations, 1986.
368. Wagstaff D.J.//Regulatory toxicol. and pharmacol.-1985.-V.5, N.4.-P.384-404.
369. Wainson A.A., Yakow J.G., Knizhnikov W.A. et al.//J.Med.Radiol.-1990.-V.10.-P.21-29.
370. Wang J.X., Inskip P.D., Boice J.D.//Int. J. Cancer.-1990.-V.45.-P.889-895.
371. Wang J.X., Boice J.D., Li B.X. et al.//J. Natl. Cancer Inst.-1988.-V.80.-P.334-350.
372. Wang Z., Boice J.D., Wei L. et al.//J. Natl. Cancer Inst.-1990.-V.2.-P.478-485.
373. Wei L., Zha Y., Tan Z. et al.//J. Radiat. Res. (Tokyo).-1990.-V.31.-P.119-136.
374. Weisburger J.H.//Proc. Nutr. Sol.-1985.-V.44, N.1.-P.115-120.
375. Working Group on Assessment of Radiation Dose Commitment in Europe due to the Chernobyl Accident. Radiation levels: WHO reports on Chernobyl//IAEA Bulletin.-1986.-V.28.-P.27-29.
376. Yamamoto T., Kopecky K.J., Fujikura T. et al.//Radiat. Res.-1987.-V.28.-P.156-171.
377. Zaman S.N., Johnson P.I., Williams R.//Quart. J. Med.-1986.-V.60, N.232.-P.813-817.