

А.В. Иванченко<sup>1</sup>, В.А. Башарин<sup>2</sup>, И.С. Драчев<sup>1</sup>, А.Б. Селезнев<sup>1</sup>, А.Ю. Бушманов<sup>3</sup>

## К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ В НЕПОРАЖАЮЩИХ ДОЗАХ: ВОЗМОЖНО, НЕОБХОДИМО?

### СООБЩЕНИЕ 1.

#### ОБЩИЙ ОБЗОР МЕДИКО-ТАКТИЧЕСКИХ И ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ

<sup>1</sup>Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург.

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Александр Викторович Иванченко, ivanchenko2@yandex.ru

#### РЕФЕРАТ

**Цель:** Обзор современных представлений о биологическом действии ионизирующих излучений в средних дозах на живой организм и о последствиях облучения в интересах оценки необходимости применения лекарственных средств, пригодных для целей модификации эффектов; побуждение к дискуссии по рассматриваемому вопросу.

**Результаты:** Оценены условия происхождения и перечень возможных радиационных эффектов от облучения в средних дозах диапазона 0,1–1 Гр, оценены масштабы и феноменология последствий как предмет модификации противолучевыми средствами (ПЛС).

**Выводы:** Фармакологическая поддержка (применение ПЛС) в условиях кратковременных и протяженных облучений с низкой мощностью дозы и в диапазоне доз 0,2–1 Гр представляется необходимой в связи с реальностью детерминированных эффектов при превышении пределов доз (отчасти преморбидного или доклинического уровня, с выраженными психогенными реакциями – компонентами итогового состояния), а также с возможностью возникновения стохастических эффектов сверх спонтанных, хотя, по приближенным оценкам, с незначительной частотой.

**Ключевые слова:** облучение, средние дозы, противолучевые средства, дискуссируемость применения

**Для цитирования:** К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 1. Общий обзор медико-тактических и феноменологических аспектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 4. С.89–100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-89-100

#### Введение

Проблема химической (фармакологической) защиты от ионизирующих излучений (ИИ) насчитывает не один десяток лет, а в 80-е годы XX века актуализировалась еще и в части профилактики при облучении в непоражающих дозах в связи с известными последствиями аварии на ЧАЭС и других инцидентов.

Как известно, для высоких (поражающих) доз излучений потребность в применении радиопротекторов является вполне очевидной, что в основном разделяется международным научным сообществом. В то же время для защиты от облучения в меньших дозах, как представляется, необходимы дополнительные аргументы, основанные на критическом анализе проблемы. Требуется учитывать современные обновленные представления об аспектах биологического действия ионизирующих излучений в так называемых малых и средних дозах на живой организм, появление новых лекарственных средств, пригодных для целей модификации, обновленную систематику в организации радиационной безопасности и защиты, к которой «примыкает» специфика радиационных эффектов от низкодозового облучения и др. Дискуссионность вопроса предполагает рассмотрение и оценку масштаба проблемы, а также реалистичность и целесообразность применения противолучевых средств (ПЛС).

Применительно к сообщению № 1 целью исследования явилось рассмотрение современных представлений о биологическом действии ионизирующих излучений в средних дозах на живой организм и о последствиях облучения в интересах оценки необходимости применения лекарственных средств, пригодных для целей модификации эффектов; побуждение к дискуссии по рассматриваемому вопросу.

В последующих сообщениях рассмотрены научные публикации, относящиеся к патогенетическим аспектам и оценке эффективности ПЛС в эксперименте, опыту изучения и оценки эффективности противолучевых средств, перспектив их применения, фармаколога-фармацевтическим, медико-правовым аспектам внедрения и итоговым оценкам.

#### Диапазоны непоражающих доз облучения

Общеизвестно, что классические радиопротекторы в основном реализуют свое действие при облучении в так называемых больших дозах (вызывающих острые поражения) в виде снижения смертности, снижения тяжести течения поражения, ускорения восстановления и пр. Вынесенный в заглавие статьи оборот «непоражающие дозы» – временный, так как требует уточнения части дозового диапазона, не приводящего к острым поражениям, поскольку диапазон неоднороден и включает в себя понятия «малых доз», а также «средних доз» ионизирующего излучения [1–4].

Существует достаточно представлений, развивающихся и поддерживаемых международными и национальными авторитетными организациями и исследователями, относительно определений так называемых малых доз ионизирующих излучений [2,5–10].

Как известно, в определении малых доз на сегодня используются микродозиметрический [11–17], радиобиологический, медицинский, эпидемиологический [2–4, 8, 15–19], и даже психологический критерии [2, 8, 20, 21]. Ближе к существу нашей задачи находятся подходы, основанные на медицинском и эпидемиологическом представлениях. Так, малыми дозами называют дозы от 1 до 40 сГр [22], от 50 мГр до 1 Гр [23], 0,5 Гр [24], до 1 Гр [25]. Единства в определении малых доз нет [26, 27].

Малыми дозами применительно к действию ИИ на человека вначале называли дозы, не вызывающие ОЛБ даже легкой степени. Диапазон таких доз при облучении с высокой мощностью доз определяли ниже 1 Гр. Это фактически порог опасного для жизни действия ИИ. При облучении с низкой мощностью дозы эта верхняя граница возрастает. Так обстоит дело, когда критерием эффекта является острое лучевое поражение [28]. Граница соответствует нормативу принятия мер вмешательства при радиационной аварии согласно отечественным НРБ-99/2009 [29].

С другой стороны, медицинское регламентирующее обоснование малых доз предполагает, что они характеризуются минимальными лучевыми эффектами, риском которых нормативно и практически можно пренебречь [3, 30, 31]. Следовательно, при превышении верхнего уровня малых доз риски становятся значимыми, что и влияет на формирование искомого диапазона доз, в котором необходимо применение ПЛС (см. далее). В качестве верхней границы диапазона малых доз предлагаются значения 0,1 – 0,2 Гр [32 – 34].

Как отмечает автор [8], в диапазоне 0,1 – 0,2 Гр излучений «зарегистрированы даже некоторые детерминированные эффекты». Это соответствует требованиям НРБ-99/2009 по контролю последствий при планируемом повышенном облучении: «подвергшиеся однократному облучению в дозе более 100 мЗв в последующем не должны подвергаться облучению в дозе более 20 мЗв в год. Людей, получивших в течение года дозу  $\geq 200$  мЗв или имеющих медицинские противопоказания согласно списку Минздрава России, к работам, связанным с повышенным облучением, не привлекают. Однократное облучение в дозе более 200 мЗв рассматривают как потенциально опасное для здоровья. Подвергшихся такому облучению немедленно выводят из зоны лучевого воздействия и направляют на медицинское обследование». Документ предполагает риски для здоровья и информирование об этом участников ЛПА, а также исключает облучение лиц моложе 30 лет [29].

Обсуждаемые дозы, согласно публикациям НКДАР [19, 35], приняты как приводящие к значимому повышению частоты аберраций хромосом в лимфоцитах после облучения (0,2 – 0,4 Гр), к выходу раков (в «японской когорте», 0,2 Гр). А граница малых доз в 0,1 Гр [35] определяется и тем, что это лимит статистического ограничения возможностей эпидемиологии в получении значимого увеличения выхода раков [8, 36–40].

Ближкие взгляды имеют место и по отношению к мощности дозы (МД): менее чем 0,1 мГр/мин (длительность облучения не более 1 ч) и острое облучение в дозах менее 100 мГр могут рассматриваться как малые [27, 41].

Категория малой МД в 0,1 мГр/мин теоретически основана на отсутствии опухолеобразования у облученных животных и, по мнению [8], во многом условна (более обоснованной является МД по критерию репарации ДНК: к моменту второго поражения клетки-мишени она должна полностью восстановиться от последствий первого поражения, что соответствует  $10^{-3}$  мГр/мин [2–4, 42, 16].

Таким образом, широко используемый термин «малые дозы» на самом деле мало интересен с точки зрения фармакологической защиты. Необходимо, повидимому, признать предел искомого диапазона непоражающих доз в 1 Гр, а соответствующий задаче противолучевой защиты – от значений 0,1 – 1 Гр и выше, так как при превышении нижней границы возможны значимые детерминированные и стохастические эффекты, а ограничение верхней границы – это уровень высокой вероятности развития

детерминированных эффектов (поражений) [43]. При дозах ниже 0,1 Гр сомнительна роль (причинность) радиационного фактора в генезе стохастических эффектов [8], отсутствует доказанная радиационно-индуцированная нестабильность генома (РИНГ) [44].

Таким образом, обозначив границы доз, мы можем понятие «непоражающие дозы» (в рамках настоящего обзора) отождествить с термином и «средние дозы», но вынужденно при цитировании источников употреблять оригинальные обороты (термины), приводимые авторами, хотя в ряде случаев и не соответствующие приведенной общепризнанной систематике.

### Сценарии и ситуации облучения, соотношение аспектов применения ПЛС с основами радиационной безопасности (РБ)

На рис. 1 приведено представление диапазонов доз, от облучения в которых следует ожидать декретированные стохастические (линия 1) и/или детерминированные (линия 2) эффекты [45]. Не станем по понятным соображениям рассматривать условия, обозначенные на рисунке зоной III (она же область «не обнаруживаемых стохастических эффектов», здесь место и «очень малых доз» [8]). В настоящее время дозы облучения персонала и населения, обусловленные нормальной эксплуатацией источников излучения, лежат именно в этой области и продолжают уменьшаться по мере совершенствования радиационных технологий. Вопрос о медикаментозной поддержке для этих условий, очевидно, не имеет смысла.

Однако интерес представляют диапазон II и, прежде всего, его часть близ границы с диапазоном I. На схеме эти дозы обозначены замкнутой линией-маркером. Согласно [8] это средние дозы. Более высокие дозы (зона I на рис. 1) находятся вне рамок предмета настоящего анализа, здесь детерминированные эффекты становятся явными и подпадают под определения радиационных поражений [46–49].

Целесообразно рассматривать возможность облучения человека, в связи с событием и ситуацией (и соответственно, с источниками). В отличие от системы радиационной безопасности (РБ) [50], в нашем случае необходимость детализировать группу физических источников излучения вызвана лишь постольку, поскольку это определяет дозу, мощность дозы, фракционирование и длительность облучения (время пребывания в условиях облучения), что будет обсуждено ниже.

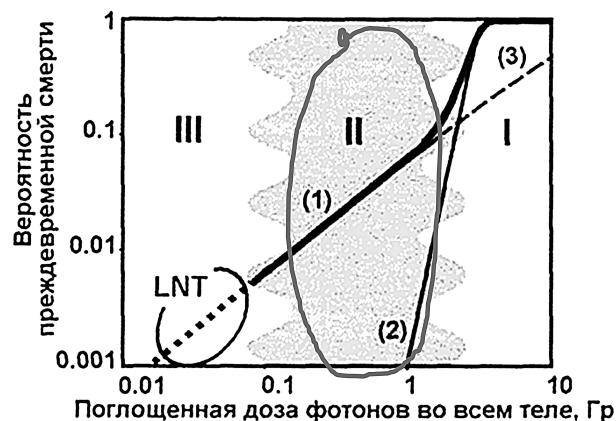


Рис. 1. Эффекты и дозы в радиационной защите и безопасности. Риск преждевременной смерти как функция дозы облучения всего тела (объяснения в тексте). Цит. по [45].  
 Fig. 1. Effects and doses in radiation protection and safety. Risk of premature death as a function of whole body radiation dose (see text for explanation). Cit. according to [45]

Так, требованиями отечественных документов [29, 51] предусмотрены 2 группы ситуаций облучения, отличающихся уровнями доз, смысловым наполнением дозиметрических величин и типом последствий, соответствующих вышеуказанным диапазонам доз (рис. 2, табл. 1).

Речь идет об осуществлении практической деятельности в контролируемых условиях и в случае выхода источника ионизирующего излучения из-под контроля, т.е. в случае радиационной аварии [51]. Контролируемые условия, согласно [29], включают, в частности, и планируемое повышенное облучение (ППО) при предотвращении развития аварии или ликвидации ее последствий (ЛПА). Это весьма редкие, но все-таки возможные события.

При этой ситуации медикаментозная поддержка может быть ориентирована на компенсацию ущерба, который невозможно снизить с помощью вмешательства, то есть влияния на существующую цепь событий, приводящих к облучению. Медикаментозная поддержка не противоречит цели вмешательства – предотвращению детерминированных эффектов, так как должна ослабить повреждения в клетках, приводящих и к стохастическим отдаленным эффектам, и к тканевым реакциям как без клинически значимых последствий (в доклинической форме), так и с таковыми.

Планируемое облучение при ЛПА можно рассматривать как послеаварийное событие (вынужденное пребывание в зоне радиоактивного загрязнения) при надлежащей оценке радиационной обстановки. Здесь, повидимому, возможно и нужно применение средств фармакологической профилактики, ориентированной на эффекты средних доз при различном по длительности облучении (от однократного до относительно протяженного, включая фракционированное).

В ситуации аварии наряду с непосредственно обслуживающим установку персоналом, вовлекаются значительные группы персонала смежных с аварийным помещением, лица, находящиеся поблизости в ближайшие сроки или проживающие в зонах газоаэрозольных вы-

бросов различной интенсивности, а также привлеченные для ликвидации последствий аварии. Ситуация усложняется массовостью, наличием среди участников группы лиц, не имеющих элементарных сведений о характере происшествия, необходимостью привлечения к противоаварийным мероприятиям непрофильных учреждений, трудностями материально-технического обеспечения работ, сложностью срочного выделения малого числа реально облученных и пострадавших среди огромного числа вовлеченных (отношение 1:10, 1:100 и 1:1000) [52], что не может не влиять на принятие решения о медикаментозной поддержке.

Возникает вопрос: на какой объем эффектов (ожидаемых последствий облучения) теоретически ориентирована эффективность медикаментозной поддержки? В части стохастических отдаленных последствий это выглядит так: на какое количество случаев дополнительного рака и наследственных эффектов в соответствии с расчетными коэффициентами, принятыми Публикацией МКРЗ 103 и действующими в России НРБ-99/2009?

Если воспользоваться линейной беспороговой концепцией (ЛБК) выхода отдаленных последствий, то в ситуации планируемого повышенного облучения (ППО, до 200 мЗв в год), то есть при потенциально опасном облучении [29], расчетный объем стохастических эффектов как возможного предмета модификации противолучевыми средствами может составить до 8 случаев рака на 1000 участников ЛПА (до 1 %).

В ситуации аварийного облучения в дозе до 1 Гр (доза декретирована как требующая вмешательства по развитию ОЛБ) расчет стохастических последствий соответствует до ~40 случаев рака на 1000 пострадавших (около 4 %). Можно ожидать тканевые реакции (детерминированные эффекты в доклинической форме): до единиц процентов с начальными проявлениями лучевых реакций или признаками ОЛБ легкой степени, включая первичную реакцию на облучение, психогенные расстройства, возможно и другие.

При этом следует иметь в виду, что в диапазоне доз около 0,2–0,5 Зв математические модели ЛБК для расчетов, достаточно произвольные, в последние годы явились предметом дискуссий [53]. А дозовая область хронического низкоуровневого облучения, в рамках которой как бы имеется некий порог индукции стохастических эффектов облучения, находится в пределах 0,2–0,5 Зв [54, 55].

Полученные расчеты скорее всего отражают завышенные радиационных рисков в области малых доз, которое вытекает из ЛБК: как острого облучения (100–200 мГр), так и пролонгированного – в пределах 2–3 порядков сверх фонового облучения [56] (по данным [57] часть участников ЛПА на ЧАЭС, хотя и относительно небольшая, получила дозы, превышавшие 250 мГр, данные о дополнительных раках и лейкозах по этой когорте описаны в литературе).



Рис.2. Соотношение ситуаций облучения и направленности индивидуального дозиметрического контроля при них [51]  
 Fig. 2. Correlation between exposure situations and the direction of individual dosimetric control during them [51]

Таблица 1

Ситуации облучения и интегральные ожидаемые эффекты непопоражающих доз [5–7, 29]  
 Exposure situations and integral expected effects of non-damaging doses

Диапазон доз	Ситуации облучения	Ожидаемые последствия
До 0,2 Зв нормируемой величины индивидуальной эквивалентной или эффективной дозы	Контролируемое планируемое повышенное при предотвращении развития аварии; при ЛПА	Непревышение уровня индивидуального пожизненного риска стохастических отдаленных последствий соответственно пределам доз для ситуации
До 1 Гр поглощенной дозы	То же при выходе облучения из под контроля	Возможность развития клинически не значимых проявлений тканевых реакций, повышенный риск стохастических отдаленных последствий (в ВС РФ – клинически значимые эффекты от 0,5 Гр)

Применительно к авариям уместно отметить, что типы эффектов не имеют резкого разграничения (на приведенной схеме рис.1 – зубчатая граница), так как с ростом поглощенной дозы для каждой клетки-мишени вероятность рака как стохастического эффекта увеличивается до уровня, при котором клетка не выдерживает повреждения и гибнет, то есть формируется эффект детерминированный [5].

Таким образом, формально медикаментозная поддержка может быть ориентирована на предотвращение развития смертельного рака (как основного феномена стохастических эффектов) у не более 1–4 % участников событий (даже меньше) при условии получения названных доз, а также на предотвращение тканевых реакций.

Следует отметить, что в соответствии с [29] планируемое повышенное облучение рассматривается в дозе, накопленной в течение года (с момента начала ППО), что играет важную роль в уточнении медико-тактических требований к применению средств медикаментозной поддержки.

Вопрос о сценариях будет не полон, если не учесть долю пострадавших при авариях, не вошедших в отчетность по категории «количество лиц с клинически значимыми последствиями в виде ОЛБ I–IV степени тяжести».

Так, в статьях [58,59] приводятся данные, например, по авариям на АПЛ: из 133 моряков 48 чел. не имели такого «диагноза». Что было установлено при диагностике и как квалифицирован статус пострадавших? Обнаружили бы эффективность «классические радиопротекторы», будь они применены по правилам, но при дозах, не приведших к острому поражению?

По данным [60], уже в первые сутки аварии на ЧАЭС на месте была отобрана группа лиц, нуждающихся в специализированном исследовании и лечении. Всего было обследовано для свыше 3 тыс чел., с подозрением на ОЛБ направлено в стационар 350 чел. Как известно, диагноз ОЛБ был поставлен меньшему количеству пострадавших – 134. Чем же характеризовались остальные участники события? Данные в публикациях не встретились.

### **Радиационные эффекты как объект фармакологической модификации**

Как отмечено в [8], диапазон непоражающих (средних) доз эклектичен по эффектам: стимулирующим и повреждающим, стохастическим и детерминированным, причем на всех уровнях. Авторами предложено подразделить этот диапазон доз на два поддиапазона: 0,1–0,5 Гр и 0,5–1 Гр.

Для первого поддиапазона ни стохастические, ни детерминированные эффекты не выражены особенно отчетливо, тем более, что наиболее реальный порог для радиационно-индуцированной нестабильности генома (основного молекулярного механизма индукции стохастических эффектов) находится в районе 0,5 Гр [1–4, 61]. По мере приближения к нижней границе диапазона средних доз (0,1 Гр) прямые мишенные эффекты облучения все менее рассматриваются в качестве механизма индукции мутаций в онкогенах и генах-супрессорах, поскольку слишком мала вероятность поражения нужной мишени квантом излучения. Равным образом не рассматривается и возможность косвенного эффекта облучения. Отсутствует при дозах около 0,1 Гр и механизм, связанный с немисшенным эффектом (нестабильностью генома, РИНГ) [1–4, 35].

В то же время для поддиапазона 0,5–1 Гр все последствия регистрируются более четко. В общем среди радиобиологических эффектов отмечают отчетливые проявления повреждений и прекращение проявлений адаптации и стимуляции [2, 3, 10, 17, 33, 35, 36, 40, 46, 47, 61–68]. При этом важна роль активных форм кислорода в генезе РИНГ [69]. Так, формируется хронический

лучевой синдром, начало проявления признаков которого наблюдается начиная с дозы в 0,7 Гр [70]. Среди детерминированных эффектов отмечают супрессию в системе кроветворения [8, 23, 46–49, 70], изменения в сердечно-сосудистой системе [109]. Важным моментом, свидетельствующим о различиях в генезе повреждений в диапазоне больших (поражающих) и средних (непоражающих) доз, является практически отсутствующий эффект радиопротекторов («классических») во втором случае [47, 71].

Рассмотрим более подробно названные феномены.

### **Клинические и субклинические эффекты при остром (кратковременном) облучении**

Донозологические изменения состояния здоровья, по мнению авторов [10], при облучении в дозах 0,25–0,5 Гр отождествляют с так называемым «чернобыльским синдромом», из-за наличия дополнительных нелучевых факторов сопровождавшегося заметными изменениями иммунного статуса и гематологических показателей, наподобие легкой ОЛБ, что было названо «лучевыми реакциями».

При ЛПА на ЧАЭС у лиц, получивших суммарные дозы 0,05–0,35 Гр, наблюдали проявления астено-вегетативного синдрома (общая слабость, усталость, нарушения сна, снижение аппетита и др.), а также обострения имевшихся заболеваний и изменения лабораторных гематологических показателей (транзиторные отклонения от нормы) [10]. Среди субклинических проявлений называют и нестойкую лейкопению, разнонаправленные изменения эндокринной системы, изменения иммунологических показателей [72] и др.

У участников ЛПА на ЧАЭС однократное  $\gamma$ - $\beta$ -облучение в дозах порядка 0,1–0,9 Гр вызывало снижение уровня эритроцитов и гемоглобина на 40-е сутки, а у участников испытаний ядерного оружия на Новоземельском полигоне при дозах более 0,4 Гр возникала относительно длительная (с 15 по 30 сутки) тромбоцитопения [73]. Однако есть проблемы с достоверностью: по мнению [74], большинство этих параметров в доаварийный период у пациентов не исследовали, и они не имеют адекватного возрастного и динамического контроля.

Детерминированные эффекты возникают после гибели критического числа функциональных клеток в органах и тканях. В источниках [33 и др.] приведены пороговые дозы для возникновения эффектов, в частности: рвоты и временного угнетения кроветворения (острое облучение) – 0,5 Гр, временной олигоспермии (острое облучение) – 0,15–0,5 Гр.

Порогом ОЛБ легкой степени принято считать дозу 1 Гр [29]. Строго говоря, такая поглощенная доза является лишь нормативом для соблюдения «дисциплины безопасности» в системе радиационной защиты. Ввиду гетерогенности популяции человека вероятность возникновения ОЛБ I степени при остром облучении в данной дозе не равна единице, как и не равна нулю, вероятность численно приближается к 0,5. И лишь с дальнейшим ростом дозы вероятность острой лучевой болезни равна единице, при этом событием является категория «ОЛБ I степени и тяжелее». Истинным порогом острого эффекта приблизительно является доза 0,5 Гр (табл.1).

### **Клинические и субклинические отсроченные эффекты при пролонгированном (хроническом) облучении**

В контексте отсроченных эффектов прежде всего следует рассматривать результаты многолетних наблюдений за переоблученным населением Уральского региона, подвергшегося хроническому радиационному воздействию

в широком диапазоне доз (бассейн реки Течи и Восточно-Уральский радиоактивный след, ВУРС). Значительная неоднородность облучения позволила выделить группы людей, подвергшихся преимущественно внешнему и внутреннему облучению [76]. Для радиационной ситуации в бассейне р. Течи дозы на костный мозг и на поверхности костей (за счет инкорпорированных радиоизотопов стронция) составили для основных жителей, облучившихся в период максимальных сбросов, 0,2–0,5 Гр. У лиц без диагноза хронической лучевой болезни (ХЛБ) ориентировочная оценка доз не превышала 200 мЗв (в среднем около 30 мЗв). У этой когорты контакт с источником излучения был менее 3 лет, отмечены доклинические эффекты [76].

Уже в ранние сроки после начала облучения (в 1951 г.), в частности, у обследуемых отмечены быстрая утомляемость, общая слабость, бессонница, головная боль и головокружение, ослабление памяти, боли в костях, желудке, кишечнике, тошнота. Констатировали поражение кроветворения (лейкопения и тромбоцитопения), повышение проницаемости сосудов и астенический синдром, что у части облученных лиц позволило установить диагноз ХЛБ. Гематологический синдром являлся ведущим для обоснования диагноза (порог пролонгированного облучения, приводящий к видимому подавлению гемопоэза, оценивался как 0,4 Гр). У 63,3 % с диагнозом ХЛБ дозы на красный костный мозг составили менее 0,5 Гр.

Значительно чаще, чем хроническая лучевая болезнь или клинически значимые изменения, у жителей прибрежных сел в первые годы после начала облучения выявлялись изменения со стороны отдельных органов и систем. Отмечались статистически значимые отличия от необлученных людей по некоторым параметрам, характеризующим состояние кроветворения, иммунитета, нервной и костной систем. Изменения, как правило, находились в пределах физиологических колебаний конкретных параметров.

Первые медицинские осмотры жителей прибрежных сел, проведенные в 1951 г. и 1952 г., позволили выявить объективные изменения в состоянии здоровья жителей прибрежных сел. У жителей верховья реки (дозы внешнего гамма-облучения до 1 Зв/год) отмечены лучевые реакции. В периферической крови наиболее часто отмечалось снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и тромбоцитов. Реже отмечали анемию и лимфопению как правило транзиторного характера. Пороговая мощность эквивалентной дозы на красный костный мозг (ККМ), вызывающая устойчивое снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической; крови, составила около 400–500 мЗв/год [76]. Это согласуется с положениями Публикации МКРЗ [93] о пороге мощности дозы для подавления гемопоэза, составляющем 40 сЗв/год (здесь и далее дозиметрические единицы цитируем по источнику) при протяженном или сильно фракционном облучении за много лет.

В первые годы после начала облучения изменения показателей иммунной системы у части жителей возникали достаточно рано, через 2–4 года отмечались признаки снижения антиинфекционной резистентности и алергической перестройки организма [77].

При изучении иммунологической реактивности организма облученных людей (средняя накопленная доза за 6 лет на ККМ 85 сЗв, диапазон доз от 35,0 до 145,0 сЗв) было выявлено выраженное подавление барьерных антимикробных функций кожи и слизистых, понижение фагоцитарной активности нейтрофилов, угнетение способности продуцировать антитела после вакцинации. Снижение содержания лизоцима в слюне у этих людей

было выражено так же сильно, как у больных хронической лучевой болезнью [61, 77]. Пороговая доза облучения ККМ, вызывавшая угнетение иммунитета (по критерию аутомикрофлоры кожи), оценена как 30–40 сЗв/год в условиях многолетнего облучения. Следует отметить, что лабораторные изменения иммунитета отмечались и у практически здоровых людей, подвергшихся радиационному воздействию.

У жителей прибрежных сел реки Течи в первые годы в ряде случаев выявлялись преимущественно, функциональные сдвиги в состоянии нервной системы. Увеличилась численность лиц, предъявляющих жалобы на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, общую слабость, раздражительность, нарушение сна, боли в костях. Объективные данные и результаты инструментального исследования свидетельствовали о наличии у части обследуемых изменений функции черепно-мозговых нервов, двигательной, чувствительной рефлекторной сфер, вегетативной системы. Сочетание определенных жалоб и объективных симптомов позволило выделить четыре неспецифических неврологических синдрома: вегетативной дисфункции, астенического, остеоалгического, органического поражения нервной системы.

Анализ динамики неврологических изменений у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, показал, что сначала появлялись признаки вегетативной дисфункции (неустойчивость артериального давления и частоты пульса, изменение кожно-сосудистых реакций и функции потовых желез, сдвиги желудочной секреции и др.), к которым в дальнейшем присоединялись признаки астенического состояния. Наиболее ранними реакциями нервной системы были нарушение функции обонятельного и вкусового анализаторов, изменение биоэлектрической деятельности коры головного мозга, возникновение патологических кожно-сосудистых реакций и снижение вибрационной чувствительности [77–79].

После аварии на ЧАЭС производились оценки функционального состояния жителей загрязненных территорий. Так, в Гомельской области у 30–40 % обследованных жителей наблюдалось снижение работоспособности и адаптационных возможностей организма, у 51 % обследуемых отмечено снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л (что наряду с некоторым увеличением числа ретикулоцитов может свидетельствовать о незначительном раздражении красного ростка костного мозга), установлены существенные сдвиги в клеточном и гуморальном звене иммунного ответа, снижение активности практически всех показателей неспецифической резистентности [80].

По данным [81], при оценке клеточного и гуморального иммунитета у участников ЛПА (суммарная доза 25–30 бэр, наблюдение до 5 лет) не установлено достоверных изменений количественного состава и формулы клеток периферической крови, за исключением фракции больших гранулоцитарных лимфоцитов (БГЛ). Сразу после облучения содержание БГЛ снизилось более чем в 3 раза, отмечались нарушения их ультраструктуры, снижение титра антител сыворотки крови к бактериальным антигенам, что сохранялось в течение года. Спустя 5 лет после аварии большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета не отличалось от нормальных значений. Вместе с тем, сохранялась тенденция к повышению пролиферативной активности лимфоцитов, отмечено снижение титра антител к раково-эмбриональным антигенам.

Сходные данные приводят авторы по уровню заболеваемости ОРВИ и частоте вирусносительства у лиц, подвергшихся в прошлом действию ионизирующих излучений в малых дозах [82], по выявлению нарушения в метаболизме железа и диспротеинемии (по составу бел-

ков острой фазы), высокому уровню циркулирующих иммунных комплексов, существенно сниженным показателям антиоксидантной активности сыворотки крови [81].

Авторы [83] приводят данные о действии излучения в малых дозах на систему иммунитета человека, касающиеся двух групп: а) участников ЛПА на ЧАЭС, дозы 0,1–0,5 Гр: установлено снижение переваривающей способности фагоцитов, бактерицидной активности сыворотки крови и комплемента (альтернативный путь активации); содержание лимфоцитов колеблется, наблюдается изменение удельного веса отдельных фракций, увеличение коэффициента СД4/СД8; концентрация иммуноглобулинов крови снижается, а затем увеличивается; данные о заболеваемости инфекциями крайне противоречивы; б) населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами (15–40 Ки/км<sup>2</sup>): выявлено нарушение иммунологических показателей, колебание фагоцитарной реакции с увеличением ее активности в отдаленные сроки, снижение уровня лизоцима, увеличение и в дальнейшем снижение концентрации IgG и IgM в сыворотке крови, появление патологических субстанций (Р- и С-реактивного белка), увеличение NK-киллеров на фоне снижения СД8+ лимфоцитов по сравнению с «чистыми» населенными пунктами; среди населения зафиксировано повышение случаев инфекционной заболеваемости, а также аллергозов. Делается вывод о том, что изменения показателей иммунитета после воздействия на людей излучения в малых дозах, выраженные слабо, отличались нестабильностью и волнообразностью течения; в некоторых случаях отмечен эффект гормезиса.

Опыт ЛПА на ЧАЭС в течение периода около двух месяцев после облучения показал, что лучевой фактор играет весьма существенную роль в генезе ранних иммунологических проявлений «чернобыльского» или «постчернобыльского синдрома». Вместе с тем, ведущая роль в формировании такого синдрома принадлежит нерadiационным факторам (дозы до 30 сГр), а облучение рассматривается как дополнительное условие развития общесоматических заболеваний наряду с социальными и психологическими факторами [84].

У летчиков, участвовавших в ЛПА на ЧАЭС (дозы от 5 до 50 сГр), отмечены колебания в показателях крови, более заметные через 2–3 года с нормализацией к 4–5 году (адаптация и репарация) [85].

Соответствующие результаты [86] получены в эксперименте (протяженное облучение в течение 6 мес в дозе ~0,2–0,3 видовой ЛД<sub>50/30</sub>, крысы): наблюдали снижение адгезивной способности лейкоцитов, что связывают со специфическими нарушениями клеточных мембран иммунных клеток.

### **Отсроченные последствия у участников ЛПА на ЧАЭС**

Общеизвестны (по крайней мере в нашей стране) события, когда в ходе ЛПА ввиду особых обстоятельств выхода за рамки контролируемого процесса облучения участники подвергались облучению с различной длительностью в том числе или преимущественно в средних дозах. Преобладающим по длительности периодом облучения в 1986–89 гг., как известно, был период до 2 мес.

Неспецифические соматические последствия, по данным [108], наблюдали спустя месяцы после контролируемого облучения при ЛПА на ЧАЭС. У участников работ обнаруживался симптомокомплекс усталости, утомляемости, нарушения сна, головных болей, диспептических расстройств, обострения имевшихся хронических соматических заболеваний. Отмечены транзиторные изменения гематологических показателей и иммунного статуса

(проходящая цитопения, снижение количества естественных клеток-киллеров в периферической крови, изменение ферментативной активности и структуры лейкоцитов).

По данным [87], показатели заболеваемости среди ликвидаторов превышали таковые для населения России (по основным классам болезней и значимо при эффективных дозах более 20 сЗв). Клинические данные об изменениях в основных регуляторных системах организма после облучения в дозах, не вызывающих острую или хроническую лучевую болезнь, указывали на то, что функциональные изменения деятельности основных физиологических систем чаще всего характеризовались как полисиндромные. Это проявлялось в первичных функциональных отклонениях на уровне многих физиологических систем организма, развитии донозологических состояний. В структуре неврологической заболеваемости особое место занимали синдром вегетативной дистонии (стойкие и выраженные нарушения выявлены при дозах 25 – 50 сГр). Однако рост заболеваний объяснялся и тем, что уровень, полнота и качество диспансеризации ликвидаторов значительно отличался от общероссийской практики.

По данным [88], радиобиологические последствия аварии на ЧАЭС, установленные в короткие сроки на уровне преморбидных и морбидных состояний, подтверждаются и через длительное время, а также подтверждаются молекулярно-биологическими методами. Через 20 и более лет после аварии в крови ликвидаторов частота встречаемости лимфоцитов с абберациями хромосом или микроядрами (МЯ) не увеличена, но в спектре аббераций хромосом достоверно выше частота аббераций хромосомного типа. В ДНК лимфоцитов ликвидаторов существенно возрастает количество двунитевых разрывов ДНК и существенно повышена концентрация активных форм кислорода. Делаются выводы о нестабильности генома, возникшей в стволовых клетках во время облучения, что проявляется в виде повреждений генетического аппарата через весьма длительные сроки после аварии; о возникновении популяции клеток, более чувствительных к дополнительным воздействиям и с пониженной способностью к адаптивному ответу.

### **Отдаленные стохастические эффекты**

Рассмотрим вопрос лишь в общих чертах, так как это – самостоятельная проблема. Среди стохастических эффектов острого и хронического облучения в средних дозах – увеличение частоты раков и лейкозов [3, 4, 8, 17, 46, 47]. У участников ЛПА на ЧАЭС в 1986–88 гг., получивших (цитируем) «высокие дозы облучения» обнаружены «повышенные уровни заболевания лейкозом; статистически значимое увеличение на 18 % заболеваемости всеми типами солидных раков» (цит. по [89]).

Вместе с тем, нельзя не отметить, что у большинства участников ЛПА были ограничения по суммарной поглощенной дозе в 25 бэр, обнаружить при таком уровне доз эффекты (в следовательно, и эффекты возможной защиты) практически невозможно (требуются значительные выборки цитогенетических показателей, чего не было) [90].

### **Влияние на радиационные эффекты дополнительных факторов труда и среды обитания**

#### **Нерадиологический ущерб от психогенных последствий**

Подобный ущерб проиллюстрируем цитатой: «Само понятие «малые дозы» является неоднозначным и критерии его определены недостаточно четко... Отсутствие единства в определении основного понятия, которое ис-

пользуют специалисты, обосновывая свои выводы о ничтожности радиационного воздействия, для большинства населения уже само может стать основой психологического стресса и тревожных интерпретаций пострадавшими» (цит. по [8, 34, 36]).

Реальный ущерб для жизни и здоровья людей, оказавшихся в ареале радиоактивных осадков Чернобыля, вышел далеко за рамки радиологического ущерба от этой катастрофы [53, 91]. Гиперболизация вреда вызвала с точки зрения радиологии ничем не обоснованные массовые переселения людей, социально-психологические, стрессовые ситуации и другие отрицательные последствия. Так было и на Южном Урале у жителей сел бассейна р.Течи, когда в большинстве случаев неврологические изменения были связаны не столько с облучением, сколько с ситуационно обусловленным психологическим стрессом в связи со сложившейся радиационной обстановкой, переселением, нарушением привычного образа жизни, связанного с введением санитарно-охранного режима [76].

В реальной жизни с комбинацией ионизирующего излучения и психотравмирующих факторов, обусловленной работой на радиоактивно загрязненной местности, недостаточной квалификацией врачей в области радиобиологии, профессиональными и бытовыми вредностями, сопутствующими заболеваниями а также радиофобией и эгоистически-рентными установками происходил и происходит рост психоневрологических нарушений, что требует профилактики и реабилитационных мероприятий для ликвидаторов [92].

Так, отмечено, что плановая работа персонала с источниками ИИ в течение года (дозы порядка 2,5 мЗв/год), не вызывая роста соматической патологии у персонала, сопровождалась изменениями функционального состояния организма: повышенной утомляемостью, головной болью, раздражительностью, нарушением сна, появлением тревожности, снижением активности ЦНС и устойчивости сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке, угнетением клеточных и гуморальных факторов неспецифической защиты. Рассматривается ведущая роль длительного психоэмоционального напряжения в генезе таких изменений [75].

Спустя 5–6 лет после работ на ЧАЭС у участников ЛПА повышалась частота заболеваний нервной системы, органов кровообращения, дыхания и пищеварения. Все это происходило на фоне отсутствия роста лейкозов и солидных раков (кроме опухолей щитовидной железы). Решающую роль в возрастании частоты соматических последствий могли сыграть и дополнительные нелучевые факторы – социальные и психологические (психоэмоциональный и ситуационный стресс), химические (испарение материалов, заброшенных в реактор для его подавления). Впрочем, не исключена и роль повышенной информативности диагностики у специфического контингента ликвидаторов по сравнению с диагностикой у других когорт [108].

### **Синергизм**

Следует отметить радиофобию, как вполне реальный феномен, который связывают с радиационными авариями, испытанием ядерного оружия и даже эксплуатацией АЭС, отмечая, что эффекты радиофобии и ионизирующей радиации могут взаимодействовать синергически [40].

Дополнительное воздействие нерадиационных факторов понижает порог дозы, вызывающей ХЛБ (0,5 Гр согласно [93]). Так, например, у жителей прибрежных сел р.Течи имевшиеся заболевания (паразитарные инвазии, бруцеллез, туберкулез, малярия) могли модифицировать порог дозы. Эти же факторы становились причи-

ной ошибок в установлении диагноза ХЛБ ввиду сходства симптоматики и затруднений при осуществлении дифференциальной диагностики [76].

В эксперименте показано, что у животных, подвергшихся сочетанному воздействию гамма-облучения в дозе около видовой  $LD_{25/30}$  и эмоционального стресса наблюдали торможение пострадиационного восстановления костномозгового кровотока. Выявлена возможность коррекции феномена применением феназепамы и афобазола [94, 95]. Отмечено повышение уровней ППОЛ при комбинации облучения в малых дозах и иммобилизационного стресса [96]. Показано нарушение развития адаптационных реакций на эмоциональный стресс в системе крови и ее компенсаторных возможностей у крыс, облученных в дозе 0,9 Гр [97]. Отмечено усиление фагоцитарных функций альвеолярных макрофагов при комбинации облучения в дозе 1 Гр (крысы) и иммобилизационного стресса [98].

Известно, что на канцерогенность ионизирующего излучения в малых дозах указывают и результаты оценки комбинированного действия радона и курения. У шахтеров урановых рудников доза облучения легких не превышает 0,02 Зв в год и сама по себе мало влияет на заболеваемость раком легких. Однако у курящих шахтеров заболеваемость раком легких значительно больше, чем в необлученной курящей группе сравнения [99].

Согласно [7], в числе агентов и факторов, усиливающих радиационные ответы – цитотоксические агенты (антиметаболиты, алкилирующие агенты); антиангиогенные препараты; антибиотики; сопутствующие заболевания. В эксперименте на крысах стрессорное воздействие (эмоциогенный фактор) после хронического гамма-облучения в видовой дозе  $\sim 0,15\text{--}0,2 LD_{50/30}$  приводило к напряжению симпат-адреналовой системы в ранние и отдаленные сроки [100].

Следует отметить и особенности радиобиологических эффектов при облучении в космосе, где реальна реакция организма на комбинированное воздействие, включая микрогравитацию, хронический стресс, гипомагнитную среду, специфическую среду обитания [101].

Перечень агентов, усиливающих радиационные эффекты, может быть расширен за счет производственных факторов (например, на предприятиях судостроения и судоремонта при утилизации АПЛ, судов с ЯЭУ, кондиционировании и утилизации радиоактивных отходов и др.) [102–106] и нелучевых факторов радиационной аварии [60].

У участников ЛПА на ЧАЭС кроме излучений актуальными факторами являлись курение, хроническая алкогольная интоксикация, несбалансированное питание, низкая физическая активность, хронический поставарийный стресс, нерациональный режим труда и отдыха [107].

Основываясь на молекулярных и клеточных механизмах злокачественного роста, можно полагать, что независимо от специфики первичных механизмов инициирования теми или иными индукторами опухолевого процесса на молекулярно-клеточном уровне, конечный результат в виде экспрессии измененных злокачественных клеток принципиально не зависит от специфики канцерогенных или мутагенных факторов, его спровоцировавшего. Подтверждением этому служит, в частности, тот факт, что все виды раков, вызванных излучением, биохимически, иммунологически и гистологически неотличимы от раков, возникающих вследствие других причин [53].

### **Заключение**

Итоги анализа литературы показывают, что на данном этапе рассмотрения вопроса и в соответствии с задачей сообщения №1 фармакологическая поддержка (приме-

нение ПЛС) в условиях кратковременных и протяженных облучений с низкой мощностью дозы и в диапазоне доз 0,2–1 Гр представляется **необходимой**. Основанием для такого вывода является возможность облучения, настроенность требований системы радиационной безопасности на консерватизм и ограничение доз, реальность детерминированных эффектов при превышении пределов доз (отчасти преморбидного или доклинического уровня, с выраженными психогенными реакциями – компонентами итогового состояния). Не исключены и случаи симптомокомплекса острых лучевых поражений легкой степени с симптоматикой, требующей коррекции в ранние сроки. Фатальные последствия не ожидаются. Возможны

стохастические эффекты сверх спонтанных, хотя, по приближенным оценкам, частота их незначительна.

Убедительно значение нерадиогенных эффектов при воздействии ионизирующих излучений, в основном как последствий психоэмоционального стресса. Это позволяет предполагать, что целевое применение противолучевых средств участниками ЛПА может рассматриваться как фактор, обеспечивающий не только радиомодифицирующий эффект (что, собственно требует специальной оценки), но и «нерадиологический эффект» (психогенный).

Вопрос о **возможности** применения ПЛС – предмет дальнейшего анализа.

Discussion

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 4. P. 89–100

## To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation in Non-infecting Doses: Maybe, Necessary?

### Part 1.

#### General Overview of Medical-tactical and Phenomenological Aspects

A.V. Ivanchenko<sup>1</sup>, V.A. Basharin<sup>2</sup>, I.S. Drachev<sup>1</sup>, A.B. Seleznev<sup>1</sup>, A.Yu. Bushmanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia.

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

<sup>3</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexander Viktorovich Ivanchenko, ivanchenko2@yandex.ru

#### ABSTRACT

**Purpose:** Review of modern concepts of the biological effect of ionizing radiation in medium doses on a living organism and the consequences of radiation in order to assess the need for the use of drugs suitable for the purpose of modifying the effects; stimulation of discussion on the issue under consideration.

**Results:** The conditions of origin and the list of possible radiation effects from irradiation at medium doses of the 0.1–1 Gy range were assessed, the scale and phenomenology of the consequences were assessed as a subject of modification by antiradiation agents.

**Conclusions:** Pharmacological support (use of PLC) under conditions of short-term and prolonged irradiation with a low dose rate and in the dose range of 0.2–1 Gy seems to be necessary due to the reality of deterministic effects when the dose limits are exceeded (partly at the premorbid or preclinical level, with pronounced psychogenic reactions – components of the final state), as well as with the possibility of stochastic effects in excess of spontaneous ones, although, according to approximate estimates, with an insignificant frequency.

**Key words:** irradiation, average doses, antiradiation agents, disputable use

**For citation:** Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu. To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation in Non-infecting Doses: Maybe, Necessary? Part 1. General Overview of Medical-Tactical and Phenomenological Aspects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(4):89-100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-89-100

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Котеров А.Н. Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004. Т. 49. №4. С.55–72
2. Котеров А.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона. В кн.: Радиационная медицина. Под ред. Л.А.Ильина. Т.1. М.: ИздАТ, 2004. С.871–925
3. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация и реалии XXI века.// Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009.Т. 54. № 3. С.5–26
4. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Основные понятия и нестабильность генома. М.: Изд-во ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2010, 283 с. (<http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000>)
5. Рекомендации-2003 Европейского Комитета по радиационному риску. Выявление последствий для здоровья облучения ионизирующей радиацией в малых дозах для целей радиационной защиты. Регламентированное издание. Брюссель. 2003. Перевод с англ. М. 2004
6. Москалев А.А., Шапошников М.В. Генетические механизмы воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. – СПб.: Наука, 2009. – 137 с.
7. Публикация 118 МКРЗ. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Перевод с англ. Челябинск. 2012. 384 с.
8. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21.
9. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). Под ред. В.К. Мазурика и М.Ф. Ломанова. М. Физматлит. 2004.
10. Воронцов И.В., Жилиев Е.Г., Карпов В.Н., Ушаков И.Б. Малые радиационные воздействия и здоровье человека (очерки системного анализа). – М.; Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002.- 276 с.
11. Kellerer A.M. 5th Symposium on Microdosimetry.// EUR 5452. Eds J.Booz, H.G.R.Smith. – Luxembourg: Commission of the European Communities, P. 409-442
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU, 1983. Microdosimetry, Rep. 36/ – Bethesda:ICRP.
13. Bond V.P., Feinengen L.E., Booz J. What is low dose of radiation?// In./ J. Radiat. Biol., 1988, T. 53, № 1, C. 1–12
14. Booz J., Feinengen L.E. A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects. // Int. J. Radiat. Biol., 1988, T. 53, № 1, C. 13–21
15. United Nations. UNSCEAR 1986. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. B. Dose-relationships for radiation-induced cancer. - United Nations, New York, 1986, P. 165-262
16. United Nations. UNSCEAR 1994. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. B. Adaptive responses to radiation in cells and organisms. - United Nations, New York, 1994, P. 185-272
17. United Nations. UNSCEAR 2000. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. G. Biological effects at low radiation doses. – New York, 2000, P. 73-175
18. National Council on Radiation and Measurements. Influence of dose and distribution in time on dose-response relationship for low-LET radiations. 1980. NCRP Report 64. Prepared by NCRP Scientific Committee 40. – Bethesda, Maryland, USA: TCK3ю 1980
19. United Nations. UNSCEAR 2006. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex. A. Epidemiological studies of radiation and cancer. - United Nations, New York, 2008, P. 17-322
20. Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Бежина Л.Н. Радиационные инциденты и психическое здоровье населения. – М.: ФГУ ГНЦ ССП, 2009, 288 с.
21. Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Шишков С.Н. Экспертная оценка психических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию повышенного уровня: Руководство для врачей и психологов. – М.: ФГУ ГНЦ ССП, 2011, 260 с.



22. Кудяшева А. Действие малых доз ионизирующего излучения. // Вестник ИБ, 2009, №2. С.2-6
23. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. – М.: Изд-во РМАПО, 2010, 272 с.
24. Репин М.В., Репина Л.А. Быстрый анализ дицентриков в лимфоцитах крови человека после воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2011, №4 (51). С.411-418
25. Beinke C., Neineke V. Highpotential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry. // Health Phys., 2012, 103, No.2, P.127-132
26. Smith G.M. What is low dose? // J. Radiol. Prot., 2010, 30, No. 1, P. 93-101
27. Wakoford R., Tawn E.J. The meaning of low dose and low dose-rate. // J. Radiol. Prot., 2010, 30, No. 1, P. 1-3
28. Рождественский Л.М. Основы биологического действия ионизирующего излучения (дуального характера действия радиации на биообъекты). Лекция 1. ФМБЦ им. А.И.Бурназяна. [https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy\\_biologicheskogo\\_deystviya\\_ioniziruyushchego\\_izlucheniya\\_dualnyy\\_harakter\\_deystviya\\_radiatsii\\_bioobek#293](https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushchego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobek#293)
29. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.6.1.2523-09
30. Терацкий С.А. Критический характер современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1995, №5(35). С.563-571
31. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф. и др. Некоторые аспекты биологического действия малых доз радиации. // Радиобиология, 1991, №3(31). С.318-325
32. Koterov A.N., Biryukov A.P. The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors. // Int. J. Low Radiation (Paris), 2011, 8, No. 4, P. 256-312
33. Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бирюков А.П. Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, №4(55). С.55-84
34. III Международный симпозиум «Хроническое радиационное воздействие: медицинские-биологические эффекты». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2006, №2(51). С.24-30
35. United Nations. UNSCEAR 2012. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Biological mechanism of radiation action at low doses. - United Nations, New York, 2012, 45pp.
36. Tubiana M., Arengo A., Averbeck D., Masse R. Low-dose risk assessment: comments on the summary of the international workshop. // Radiat. Res., 2007, 167, No. 6, P. 742-744
37. Martin C.J., Sutton D.G., Wright E.G. The radiobiology/radiation protection interface in health-care. // J. Radiat. Prot., 2009, 29, 2A, P. A1-A20.
38. Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low dose ionizing radiation. // Radiat. Prot. Dosim., 2010, No. 2, P. 103-136.
39. Averbeck D. Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? // Health Phys., 2009, 97, No. 4, P.493-504
40. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека. // Радиация и риск, 2012, 21, №1, С.39-57
41. Muirhead C.R., Cox R., Statler J.W/et al. Estimates of late radiation risks to the UK population. // Doc. NRBP, 1993, 4, P.13-157
42. United Nations. UNSCEAR 2000. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. - New York, 1993, P. 619-727
43. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels Ionizing Radiation, National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>
44. Котеров А.Н. Радиационно индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009, №4(54), С.5- 13
45. Кутыков В.А. Величины в радиационной защите и безопасности. Научно-информационный журнал по радиационной безопасности АНРИ (Аппаратура и новости радиационных измерений). №3 (50), 2007, С.2-25
46. Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт. Радиация и патология: Учебн. Пособие. Под ред. А.Ф.Цыба. - М.: Высш. шк., 2005, 341 с.
47. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. - М. Высш. шк., 2004, 549 с.
48. Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария на Чернобыльской атомной станции (1986-2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К.Гуськовой. – М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, 2011, 254 с.
49. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека (черчерки). – М.: Медицина, 1971, 380 с.
50. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер. с англ. /Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009.
51. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Дозиметрический контроль внеш-него профессионального облучения. Общие требования. Методические указания. МУ 2.6.1.25- 2000
52. Гуськова А.К. Уроки полувекowego развития радиационной медицины и принципы целевой подготовки медицинских специалистов для ее нужд. Материалы Российской научн. конф. Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». 11-12 октября 2001 г. СПб. ВМедА. 2001. С.26-32
53. Л.А. Ильин. Фундаментальные основы регламентации допустимых уровней радиационного воздействия на человека и биоту. Лекция 6. ФМБЦ им. А.И.Бурназяна. [https://ozlib.com/857245/tehnika/fundamentalnye\\_osnovy\\_reglamentatsii\\_dopustimyh\\_urovney\\_radiatsionnogo\\_vozdeystviya\\_cheloveka\\_biotu](https://ozlib.com/857245/tehnika/fundamentalnye_osnovy_reglamentatsii_dopustimyh_urovney_radiatsionnogo_vozdeystviya_cheloveka_biotu)
54. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. - 2-е изд. - М.: Alara Limited, 1996.
55. Ильин Л. А. Радиационные аварии: медицинские последствия и опыт противорадиационной защиты. // Мед. радиология и радиац. безопасность, 1998, № 1, с. 8-17.
56. Рождественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы «ПРО» и «CONTRA». Прикладная реализация. Радиационная биология. Радиоэкология. 2011, том 51, №5, С.576-594
57. Ильин Л.А., Крючков В.П., Осанов Д.П., Павлов Д.А. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986—1987 г. и верификация дозиметрических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995, №6 (35). С. 803-828.
58. Ильин Л.А., Соловьев В.Ю. Непосредственные медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР. . Мед. радиология и радиационная безопасность. 2004, №6(49). С.37-48
59. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К., Ильин Л.А. Анализ медицинских последствий радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (по материалам регистра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России). Мед. радиология и радиационная безопасность, 2013, №1(58). С.36-42
60. Гуськова А.К. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Основные итоги и нерешенные проблемы. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2010, №3(55). С.17-28
61. Алексеева О.Г. Состояние иммунитета при острой и хронической лучевой болезни. Дисс. докт. мед. наук. – М., 1961. - 437 с.
62. Tubiana M. Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: The joint report of the Academie des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale de Medicine. //Int.J.Radiat.Oncj. Biol. Phys., 2005, 63, No. 2, P. 317-319
63. Кузин А.М. Радиационный гормезис. // В кн.: Радиационная медицина. Руководство 64. для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Под общ. ред. акад. РАМН Л.А. Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ, 2004, С. 861-871.
64. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм: положительные эффекты. - М.: Информ-Атом, 2005, 246 с.
65. Pollycove M., Feinendegen L.E. Radiation hormesis: the biological response to low doses of ionizing radiation. // Health Effects of Low-Level Radiation, BNES, 2002, P.1-12
66. UNSCEAR 2006. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. C. Non targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. - UN. – New York, 2009, P. 1-79.
67. Sutherland B.M., Bennett P.V., Cintron-Torres N/ et al. Clustered DNA damages induced in human hematopoietic cells by low doses of ionizing radiation. // J/Radiat. Res., 2002, 43, Suppl, P.S149-S152
68. Литтл Д.Б. Немешенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, №3(47). С.262-272
69. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф., Ушенкова Л.Н. и др. Взаимосвязь содержания активных форм кислорода и состояния структуры ДНК в клетках костного мозга у мышей в динамике после обшего воздействия  $\gamma$ -излучения. Радиационная биология. Радиоэкология, 2003, №6(43). С.625-632
70. Радиационная медицина. Под ред. Л.А.Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. - М.: Изд.АТ, 2004, С.871-925
71. Гребенюк А.Н., Лёгеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. Учебное пособие. - СПб: ООО «Издательство ФОЛИ-АНТ», 2011, 92 с.
72. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеев А.В. и соавт. Некоторые вопросы действия малых доз ионизирующего излучения. // Мед. радиол. и радиационная безопасность. 2003, 48, №1(48). С. 30-39
73. Суворова Л.А., Нугис В.Ю. Динамика показателей периферической крови после однократного облучения человека в малых дозах. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2009, №5(54). С.42-48
74. Гуськова А.К. Радиация и мозг человека. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2001, №5(46). С. 47-55
75. Астров В.В. Обоснование целесообразности использования новых адаптаторов при профессиональном облучении в малых дозах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Научно-исследовательский институт военной медицины МО РФ. Санкт-Петербург. 1996
76. Аксёв А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю., и соавт. Здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях уральского региона. /Под ред. проф. А.В. Аксёва. – М.: РАДЭКОН, 2001. – 194 с.
77. Санитарные последствия сброса промышленных сточных вод базы 10 в реку Теча. Отчет о НИР /ИБФ МЗ СССР. – М., 1957. – 323 с.
78. Изучение последствий воздействия продуктов деления урана в прибрежных районах рек Т, И, То.: Отчет о НИР /ИБФ МЗ СССР – М., 1965. -134 с.
79. Изучение санитарно-гигиенической обстановки и состояния здоровья населения в районе, загрязненном жидкими радиоактивными отходами комбината №817: Отчет о НИР /ИБФ МЗ СССР – М., 1961. -348 с.
80. Антушевич А.Е., Бойко В.Н., Боткевич Л.Г. и др. Влияние малых доз ионизирующих излучений на состояние здоровья людей. В сб.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Материалы конф. СПб. 1992. С.6-8
81. Лёгеза В.И., Абдуль Ю.А., Жилыев Е.Г. Динамика восстановления иммунологических сдвигов при облучении в «малых дозах». В сб.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Материалы конф. СПб. 1992. С.116-118
82. Цыбалова Л.М., Голованова А.К., Веселкова А.В. и др. Острые респираторные заболевания и вирусносительство у испыателей ядерного оружия и ликвидаторов радиационных аварий в отдаленный период. Материалы Российской. Научн. Конф. Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». 11-12 октября 2001 г. СПб. ВМедА.2001. С.175-176
83. Шальнова Г.А., Уланова А.М., Мальцев В.Н. Реакция системы иммунитета на действие ионизирующего излучения в малых дозах. VI Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность). Тез. Докл.Т.П (секция VII-XIV). М., 25-28 октября 2010 г. – М.: РУДН, 2010. - С.97
84. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений: Учебн. Пособие. М.: Бюро оперативной полиграфии ГНИИИ военной медицины МО РФ, 2000. 264 с.

85. Ушаков И.Б., Солдатов С.К. Адаптационно-компенсаторные механизмы восстановления гематологических показателей у ликвидаторов-летчиков после аварии на Чернобыльской АЭС. В сб.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Материалы конф. СПб. 1992. С.201

86. Лукина Е.А., Левина А.А., Шефель Ю.В. и др. Дисфункция системы мононуклеарных фагоцитов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. В сб.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Материалы конф. СПб. 1992. С.121-122

87. Клинические аспекты действия малых доз радиации на человека. Материалы интерна, студентам и врачам / Отдаленные последствия облучения организма в малых дозах / Клинические аспекты действия малых доз радиации на человека. <http://www.medinterm.ru/terms-823-1.html>

88. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и др. Молекулярно-биологические особенности отдаленных последствий Чернобыльской аварии. VI Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность): Тез. Докл. Т.П (секции VII-XIV). М., 25-28 октября 2010 г. – М.: РУДН, 2010.-С.9

89. Радиационная медицина. Под ред. Л.А.Ильина. Т.3. Радиационная гигиена. М.: ИздАТ, 2002. С.608

90. Рождественский Л.М. Острые вопросы обеспечения радиационной безопасности при радиационных авариях: радиобиологическое, радиационно-медицинское и организационное обеспечение мер противодействия при аварии на Чернобыльской АЭС. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62. №2. С.66–70.

91. Гуськова А.К. Медицинские последствия аварии на ЧАЭС: основные итоги и нерешенные проблемы. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. Докл. Российской науч. Конф. С международн. участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. – СПб: 2011, С.4-5

92. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Нейроморфологические корреляты психоневрологических расстройств у ликвидаторов радиационных аварий. VII Съезд по радиационным исследованиям. Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность. М. 21-24 октября 2014 г. Тез. Докл. М. 2014. С.126

93. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ. Публикации 41, 42 МКРЗ. Пер. с англ. Публ. 41, 42. 1987. 88 с.

94. Мороз Б.Б., Дешевои Ю.Б. Модифицирующее действие  $\gamma$ -облучения в низких дозах на реакции гемопозитической системы при эмоциональном стрессе. Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность. М., 14-17 октября 1997 г. Тез. Докл. Т.1 С.159-160

95. Дешевои Ю.Б., Мороз Б.Б., Лебедев В.Г. и др. Эмоциональный стресс и радиационная патология. IV Съезд по радиационным исследованиям. М. 20-24 ноября 2001 г. Тез. Докл., Т.2. М.2001. С. 362

96. Гришко Г.Н. Состояние свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы в плазме и эритроцитах крови при изолированном и комбинированном действии малых доз радиации и стресса. IV Съезд по радиационным исследованиям. М. 20-24 ноября 2001 г. Тез. Докл., Т.2. М.2001. С.384

97. Дешевои Ю.Б., Мороз Б.Б., Лыщикова А.В. и др. Костномозговое кровотво-

рение при эмоционально-стрессовых реакциях различной интенсивности на фоне действия ионизирующей радиации в низкой дозе. Радиационная биология. Радиоэкология, 2004, №1(44). С.56-61

98. Ролевич И.В., Маленченко А.Ф., Сушко С.Н. и др. Реакция альвеолярных макрофагов на комбинированное воздействие ионизирующего излучения и стресса. Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность. М., 14-17 октября 1997 г. Тез. Докл. Т.1 С. 69-70

99. Радиация: Дозы, Эффекты.Риск. Изд. «Мир». 1985

100. Ушаков И.Б., Бочарова В.Н., Ролевич И.В., и соавт. Структурно-функциональные изменения в симпатoadренальной системе при длительном действии ионизирующего излучения в малых дозах и эмоциональном стрессе. III Международный симпозиум «Механизмы действия малых доз». М. 3-6 декабря 2002 года. Тез. Докл. С.98

101. Ушаков И.Б., Бояринцев В.В., Петров В.М., Штемберг А.С. Вчера, сегодня и завтра космической радиобиологии. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Российской научной конф. с международн. участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. – СПб: «Издательство «Фолиант», 2011. С.10-11

102. Иванченко А.В., Сосюкин А.Е., Васильков В.Б. Перспективные направления ранней диагностики производственно обусловленной патологии у работников предприятий атомного судостроения и судоремонта. –Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Российской науч. конф. с международн. участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. - С.5

103. Витвицкий В.Н., Соболева Л.С., Шевченко В.А. Модификация мутагенных эффектов гамма-излучений солями хрома (VI) и свинца (II). Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность. М., 14-17 октября 1997 г. Тез. Докл. Т.2 С.222-223

104. Иванов С.Д., Кованько Е.Г. Развитие отдаленных эффектов радиационно-химических воздействий. Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность. М., 14-17 октября 1997 г. Тез. Докл. Т.2. С.224-225

105. Салтанова И.В., Скурят В.В. Проблемы оценки экологического риска при комбинированном действии радиации и химического канцерогена. IV Съезд по радиационным исследованиям. М. 20-24 ноября 2001 г. Тез. Докл., Т.2. М.2001. С.374

106. Ролевич И.В., Морзак Г.И. Влияние длительного комбинированного радиационно-химического действия и эмоционального стресса на процессы адаптации организма. Малые дозы. Материалы международн. Научн. Конф. посвященной 25-летию Института радиобиологии (Гомель, 26-28 сентября 2012 г.). Минск. Институт радиологии. 2012. С.112-114.

107. Коваленко А.Н. Экзо- и эндогенные факторы, способствующие развитию органических изменений в головном мозге пострадавших, в связи с аварией на ЧАЭС: анализ проблемы (обзор литературы). //АМН Украины, 2000, т.6, №4. С.686-702

108. Лебеза В.И. Медицинские последствия воздействия на организм малых доз ионизирующего излучения. В кн.: Клиническая радиология: Учебное пособие // Под ред. Ю.Ш.Халимова. – СПб: Фолиант, 2020. - 224 с.

109. Азизова Т.В., Власенко Е.В., Григорьева Е.С. и соавт. Показатели заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте рабочих ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56. № 3. С.28–36

REFERENCES

1. Koterov AN. Spells about genome instability after low-dose irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2004; 49(4): 55-72. (In Russian).

2. Koterov AN. Low Doses of Ionizing Radiation: Approaches to Determining the Range. In the book: Radiation Medicine. Ed. L.A. Ilyin. Vol. 1. М.: Изд.АТ, 2004, S. 871-925. (In Russian).

3. Koterov AN. Low doses and low dose rates of ionizing radiation: regulation and realities of the XXI century. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54. (3): 5-26. (In Russian).

4. Koterov AN. Small doses of radiation: facts and myths. Basic concepts and genome instability. - М.: Publishing house of FMBC im. A.I.Burnazyan FMBA of Russia, 2010, 283 p. (In Russian). (<http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000>)

5. Recommendations-2003 of the European Committee on Radiation Risk. Identification of health consequences of exposure to ionizing radiation in low doses for the purposes of radiation protection. Regulated edition. Brussels. 2003. Translated from English. М. 2004. (In Russian).

6. Moskalev AA, Shaposhnikov MV. Genetic mechanisms of exposure to ionizing radiation in low doses. - SPb.: Nauka, 2009.137 p. (In Russian).

7. ICRP Publication 118. ICRP report on tissue reactions, early and long-term effects in normal tissues and organs - threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection. Translation from English. Chelyabinsk. 2012. 384 p. (In Russian).

8. Koterov AN. From very small to very large doses of radiation: new data on the establishment of ranges and their experimental epidemiological justification. Medical Radiology and Radiation Safety. 2013; 58(2): 5-21. (In Russian).

9. Kudryashov YB. Radiation biophysics (ionizing radiation). Ed. VK. Mazurik and M.F. Lomanov. М. Fizmatlit. 2004. (In Russian).

10. Vorontsov IV, Zhilyaev EG, Karpov VN, Ushakov IB. Small Radiation Impacts and Human Health (Essays on Systems Analysis). - М.: Voronezh: Voronezh State University, 2002. - 276 p. (In Russian).].

11. Kellerer AM. 5th Symposium on Microdosimetry. EUR 5452. Eds J.Booz, H.G.R.Smith. – Luxembourg: Commission Jf the European Communities, P. 409-442

12. International Commission jn Radiation Units and Measurements. ICRU, 1983. Microdosimetry, Rep. 36/ - Bethesda:ICRP.

13. Bond VP, Feinengen LE, Booz J. What is low dose of radiation? In/ J. Radiat. Biol., 1988, 53, No. 1, P. 1-12

14. Booz J, Feinengen LE. A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects. Int. J. Radiat. Biol., 1988, 53, No. 1, P. 13-21

15. United Nations. UNSCEAR 1986. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. B. Dose-relationships for radiatijn-induced cancer. - United Nations, New York, 1986, P. 165-262

16. United Nations. UNSCEAR 1994. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. B. Adaptive responses to radiation in cells and organisms. - United Nations, New York, 1994, P. 185-272

17. United Nations. UNSCEAR 2000. Rep. to the General Assembly, with Scientific

Annexes. Annex. G. Biological effects at low radiations doses. – New York, 2000, P. 73-175

18. National Council on Radiation and Measurements. Influence of dose and distribution in time on dose-response relationship for low-LET radiations. 1980. NCRP Report 64. Prepared by NCRP Scientific Committee 40. – Bethesda, Maryland, USA: TCK3ю 1980

19. United Nations. UNSCEAR 2006. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex. A. Epidemiological studies of radiation and cancer. - United Nations, New York, 2008, P. 17-322

20. Rumyantseva GM, Chinkina OV, Bezina I.N. Radiation incidents and public mental health. - М.: FGU GNTs SSP, 2009, 288 p. (In Russian).

21. Rumyantseva GM, Chinkina OV, Shishkov SN. Expert Evaluation of Mental Disorders in People Exposed to Elevated Radiation Exposures: A Guide for Physicians and Psychologists. - М.: FGU GNTSSSP, 2011, 260 p. (In Russian).

22. Kudyasheva A. The effect of small doses of ionizing radiation. Bulletin IB, 2009; 2: 2-6. (In Russian).

23. Ivanov IV. Initial reactivity of the organism and radiation exposure in small doses. - М.: Publishing house of RMAPO, 2010, 272 p. (In Russian).

24. Repin MV, Repina LA. Rapid analysis of dicentric in human blood lymphocytes after exposure to ionizing radiation in low doses. Rad. biology. Radioecology, 2011; 4 (51): 411-418 (In Russian).

25. Beinke C, Neineke V. Highpotential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry. Health Phys., 2012, 103, No.2. P.127-132

26. Smith GM. What is low dose? J.Radiol. Prot., 2010, 30, No. 1, P. 93-101

27. Wakoford R, Tawn EJ. The meaning of low dose and low dose-rate. J. Radiol. Prot., 2010, 30, No. 1, P. 1-3

28. Rozhdestvensky LM. Fundamentals of the biological effect of ionizing radiation (the dual nature of the effect of radiation on biological objects). Lecture 1. FMBC them. A.I.Burnazyan. (In Russian). ([https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy\\_biologicheskogo\\_deystviya\\_ioniziruyuschego\\_izlucheniya\\_dualnyy\\_harakter\\_deystviya\\_radiatsiio\\_bioobekt#293](https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyuschego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsiio_bioobekt#293))

29. Radiation safety standards NRB-99/2009. Sanitary rules and regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. (In Russian).

30. Geraskin SA. The critical nature of modern concepts and approaches to assessing the biological effect of small doses of ionizing radiation. Radiats. biol. Radioecology, 1995; 35(5): 563-571. (In Russian).

31. Gotlib VYa, Pелевина II, Konoplya EF. et al. Some aspects of the biological action of small vnes of radiation. Radiobiology, 1991; 31(3): 318-325. (In Russian).

32. Koterov AN, Biryukov AP. The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors. Int. J. Low Radiation (Paris), 2011, 8, No. 4, P. 256-312

33. Koterov AN, Zharkova GP, Biryukov AP. Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for the practice of radiation protection. Medical radiol. and radiation.

- Safety, 2010; 4 (55): 55-84 (In Russian).
34. III International Symposium "Chronic Radiation Exposure: Medical and Biological Effects". Medical Radiology and Radiation Safety. 2006; 51(2): 24-30 (In Russian).
  35. United Nations. UNSCEAR 2012. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Biological mechanism of radiation action at low doses. - United Nations, New York, 2012, 45pp.
  36. Tubiana M, Arengo A, Averbeck D, Masse R. Low-dose risk assessment: comments on the summary of the international workshop. Radiat. Res., 2007, 167, No. 6, P. 742-744
  37. Martin CJ, Sutton DG, Wright EG. The radiobiology/radiation protection interface in health-care. J. Radiat. Prot., 2009, 29, 2A, P. A1-A20.
  38. Dauer LT, Brooks AL, Hoel DG, et al. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low dose ionizing radiation. Radiat. Prot. Dosim., 2010, No. 2, P. 103-136.
  39. Averbeck D. Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? Health Phys., 2009, 97, No. 5, P.493-504
  40. Petin VG, Pronkevich MD. Analysis of the effect of low dose radiation on human cancer. Radiation and risk, 2012; 21(1): 39-57 (In Russian).
  41. Muirhead CR, Cox R, Statler JW, et al. Estimates of late radiation risks to the UK population. Doc. NRBP, 1993, 4, P.13-157
  42. United Nations. UNSCEAR 2000. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. - New York, 1993, P. 619-727
  43. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels Ionizing Radiation, National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>
  44. Koterov AN. Radiation-induced genome instability under the action of low doses of radiation in scientific publications and in documents of international organizations. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54(4): 5-13 (In Russian).
  45. Kutkov VA. Quantities in radiation protection and safety. Scientific and informational journal on radiation safety ANRI (Equipment and news of radiation measurements), 2007; 3 (50): 2-25 (In Russian).
  46. Tsyb AF, Budagov RS, Zamulaeva IA. et al. Radiation and pathology: Textbook. Benefit. Ed. A.F. Tsyba. - M.: Higher. shk., 2005, 341 p. (In Russian).
  47. Yarmonenko SP, Vainson AA. Radiobiology of man and animals. - M. Vyssh. shk., 2004, 549 p. (In Russian).
  48. Guskova AK, Galstyan IA, Gusev IA. The accident at the Chernobyl nuclear power plant (1986-2011): health consequences, doctor's thoughts. Edited by A.K. Guskova. - M.: FMBC im. A.I.Burnazyan, 2011, 254 p. (In Russian).]
  49. Guskova AK, Baysogolov GD. Human radiation sickness (essays). - M.: Medicine, 1971, 380 p. (In Russian).]
  50. Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). Transl. from English / Ed. M.F. Kiselev and N.K. Shandala. Moscow: Ed. LLC PKF "Alana", 2009. (In Russian).
  51. Ionizing radiation, radiation safety. Dosimetric control of external occupational exposure. General requirements. Methodical instructions. MU 2.6.1.25-2000. (In Russian).
  52. Guskova AK. Lessons from the half-century development of radiation medicine and the principles of targeted training of medical specialists for its needs. Materials of Russian. scientific. conf. Medical aspects of radiation and chemical safety". October 11-12, 2001 St. Petersburg. VMedA. 2001.S. 26-32. (In Russian).
  53. L.A. Ilyin. Fundamentals of regulation of permissible levels of radiation exposure to humans and biota. Lecture 6. FMBC them. A.I.Burnazyan. (In Russian). ([https://ozlib.com/857245/tehnika/fundamentalnye\\_osnovy\\_reglamentatsii\\_dopustimyh\\_urovnyh\\_radiatsionnogo\\_vozdeystviya\\_cheloveka\\_biotu](https://ozlib.com/857245/tehnika/fundamentalnye_osnovy_reglamentatsii_dopustimyh_urovnyh_radiatsionnogo_vozdeystviya_cheloveka_biotu))
  54. Ilyin LA. Realities and myths of Chernobyl. - 2nd ed. - M.: Alara Limited, 1996. (In Russian).
  55. Ilyin LA. Radiation accidents: medical consequences and experience of anti-radiation protection. Med. Radiology and Radiation. safety, 1998, 1: 8-17. (In Russian).
  56. Rozhdestvensky LM. The threshold of stochastic effects of ionizing radiation: arguments "PRO" and "CONTRA". Applied implementation. Radiation biology. Radioecology, 2011, 5(51): 576-594. (In Russian).
  57. Ilyin LA, Kryuchkov VP, Osanov DP, Pavlov DA. Exposure levels of participants in the elimination of the consequences of the Chernobyl accident in 1986-1987 and verification of dosimetric data. Rad. biology. Radioecology, 1995; 6 (35): 803-828. (In Russian).
  58. Ilyin LA, Soloviev VYu. Immediate medical consequences of radiation incidents on the territory of the former USSR. Medical Radiology and Radiation Safety. 2004; 49(6): 37-48 (In Russian).
  59. Soloviev VYu, Barabanova AV, Bushmanov AYu, Guskova AK, Ilyin LA. Analysis of the medical consequences of radiation incidents on the territory of the former USSR (based on the materials of the register of the Federal State Budgetary Institution SSC FMBC named after A.I.Burnazyan, FMBA of Russia). Medical Radiology and Radiation Safety. 2013; 58(1): 36-42. (In Russian).
  60. Guskova AK. Medical consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Main results and unresolved problems. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010; 55(3):17-28 (In Russian).
  61. Alekseeva OG. The state of immunity in acute and chronic radiation sickness. Diss. doct. Med. sciences. - M., 1961. 437 p. (In Russian).
  62. Tubiana M. Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: The joint report of the Academie des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale de Medicine //Int.J.Radiat.Oncj. Biol. Phys., 2005, 63, No. 2, P. 317-319
  63. Kuzin AM. Radiation hormesis. In the book: Radiation medicine. Guideline 64. for medical researchers, health care providers and radiation safety specialists. Under total. ed. acad. RAMS L.A. Ilyin. T.1. Theoretical foundations of radiation medicine. - M.: Ed. AT, 2004, S. 861-871. (In Russian).
  64. Buldakov LA, Kalistratova VS. Radiation effects on the body: positive effects. - M.: Inform-Atom, 2005, 246 p. (In Russian).
  65. Pollycove M., Feinendegen L.E. Radiation hormesis: the biological response to low doses of ionizing radiation. Health Effects of Low-Level Radiation, BNES, 2002, P.1-12
  66. UNSCEAR 2006. Rep. to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex. C. Non targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. - UN. - New York, 2009, P. 1-79.
  67. Sutherland BM, Bennett PV, Cintron-Torres N, et al. Clustered DNA damages induced in human hematopoietic cells by low doses of ionizing radiation. J/Radiat. Res., 2002, 43, Suppl, P.S149-S152
  68. Little DB. Non-targeting effects of ionizing radiation: conclusions as applied to low-dose exposures. Radiation Biology. Radioecology, 2007; 3 (47): 262-272 (In Russian).
  69. Mazurik VK, Mikhailov VF, Ushenkova LN, et al. The relationship between the content of reactive oxygen species and the state of the DNA structure in bone marrow cells in mice in dynamics after the general exposure to  $\gamma$ -radiation. Radiation biology. Radioecology, 2003; 6 (43): 625-632 (In Russian).
  70. Radiation medicine. Ed. LA Ilyin. Vol. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. M.: Publishing house AT, 2004, pp. 871-925 (In Russian).
  71. Grebenyuk AN, Legeza VI, Nazarov VB, Timoshevsky AA. Medical means of prevention and therapy of radiation injuries. Tutorial. - SPb: LLC "FOLIANT Publishing House". 2011; 92 p. (In Russian).
  72. Stavitsky RV, Lebedev LA, Mekhechev AV, et al. Some questions of the action of small doses of ionizing radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2003; 48(1): 30-39 (In Russian).
  73. Suvorova LA, Nugis VYu. Dynamics of peripheral blood parameters after a single exposure to a person in low doses. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54(5): 42-48 (In Russian).
  74. Guskova AK. Radiation and the human brain. Medical Radiology and Radiation Safety. 2001; 46(5): 47-55 (In Russian).
  75. Astrof VV. Substantiation of the expediency of using new adaptogens during occupational exposure at low doses. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Research Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation. St. Petersburg. 1996. (In Russian).
  76. Akleev AV, Kosenko MM, Krestinina LYu, et al. Health of the population living in the radioactively contaminated territories of the Ural region. Ed. prof. A.V. Akleev. - M.: RADEKON, 2001. 194 p. (In Russian).
  77. Sanitary Consequences of Discharge of Industrial Wastewater from Base 10 into the Techa River. Report on R&D. IBF MZ USSR. - M., 1957. 323 p. (In Russian).
  78. Study of the consequences of the impact of uranium fission products in the coastal regions of the rivers T., I., To.: Report on research. IBF MZ USSR. M., 1965. -134 p. (In Russian).
  79. Study of the sanitary and hygienic situation and the state of health of the population in the area contaminated with liquid radioactive waste of the plant No. 817: Report on research. IBF MZ USSR. - M. 1961. -348 p. (In Russian).
  80. Antushevich AE, Boyko VN, Botkevich LG. and other Influence of small doses of ionizing radiation on the state of health of people. In collection: Rehabilitation and compensatory processes in radiation injuries. Materials conf. SPb. 1992.S. 6-8. (In Russian).
  81. Legeza VI, Abdul YuA, Zhilyaev EG. The dynamics of the restoration of immunological shifts under irradiation in "small doses". In collection: Rehabilitation and compensatory processes in radiation injuries. Materials conf. SPb. 1992.S. 116-118. (In Russian).
  82. Tsybalova LM, Golovanova AK, Veselkova AV. et al. Acute respiratory diseases and virus carriers among nuclear weapons testers and liquidators of radiation accidents in the remote period. Materials of Russian. Scientific Conf. Medical aspects of radiation and chemical safety". October 11-12, 2001 St. Petersburg. VMedA. 2001. P.175-176. (In Russian).
  83. Shalnova GA, Ulanova AM, Maltsev VN. The reaction of the immune system to the action of ionizing radiation in small doses. VI Congress on radiation research (radiobiology, radioecology, radiation safety): Abstracts. Report T. II (sections VII-XIV). M., October 25-28, 2010 - Moscow: RUDN, 2010. -P.97. (In Russian).
  84. Vasin MV. Means of prevention and treatment of radiation injuries: Textbook. Benefit. Moscow: Bureau of Operative Printing of the State Research Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 2000.264 p. (In Russian).
  85. Ushakov IB, Soldatov SK. Adaptive-compensatory mechanisms for restoring hematological parameters in liquidators-pilots after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. In collection: Rehabilitation and compensatory processes in radiation injuries. Materials conf. SPb. 1992.S. 201. (In Russian).
  86. Lukina EA, Levina AA, Shefel YuV, et al. Dysfunction of the system of mononuclear phagocytes in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. In collection: Rehabilitation and compensatory processes in radiation injuries. Materials conf. SPb. 1992.S. 121-122. (In Russian).
  87. Clinical aspects of the effect of low doses of radiation on humans. Materials for interns, students and doctors. Long-term effects of exposure to low doses of the body. (In Russian). <http://www.medinterm.ru/terms-823-1.html>.
  88. Pelevina II, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, et al. Molecular biological features of the long-term consequences of the Chernobyl accident. VI Congress on radiation research (radiobiology, radioecology, radiation safety): Abstracts. Dokl. T. II (sections VII-XIV). M., October 25-28, 2010 - Moscow: RUDN, 2010. -P.9. (In Russian).
  89. Radiation medicine. Ed. LA Ilyin. T.3. Radiation hygiene. M.: Izd. AT, 2002: S.608. In Russian).
  90. Rozhdestvensky LM. Acute issues of ensuring radiation safety in radiation accidents: radiobiological, radiation-medical and organizational support of countermeasures in the event of an accident at the Chernobyl nuclear power plant. Med. radiology and radiation safety, 2017; 2 (62): 66-70 (In Russian).
  91. Guskova AK. Medical consequences of the Chernobyl accident: main results and unresolved problems. Actual problems of toxicology and radiobiology: Abstracts. Dokl. Russian scientific. Conf. From international Learning, St. Petersburg, May 19-20, 2011 - St. Petersburg: 2011, pp. 4-5. (In Russian).
  92. Ushakov IB, Fedorov VP. Neuromorphological correlates of neuropsychiatric disorders in liquidators of radiation accidents. VII Congress on Radiation Research. Radiobiology. Radioecology. Radiation safety. M. 21-24 October 2014 Abstracts. Dokl. M. 2014.S. 126. (In Russian).
  93. Dose dependences of non-stochastic effects, basic concepts and quantities used in the ICRP. Publications 41, 42 of the ICRP. Per. from English Publ. 41, 42.1987.88 p. (In Russian).
  94. Moroz BB, Deshevoy YuB. Modifying effect of  $\gamma$ -irradiation in low doses on the reactions of the hematopoietic system under emotional stress. Radiobiology, ra-

- radioecology, radiation safety. M., October 14-17, 1997 Abstracts. Dokl. T.1 P.159-160. (In Russian).
95. Deshevoy YB, Moroz BB, Lebedev VG, et al. Emotional stress and radiation pathology. IV Congress on Radiation Research. M. 20-24 November 2001 Abstracts. Doc., Vol. 2. M.2001. P. 362. (In Russian).
  96. Grishko GN. The state of free radical processes and the antioxidant system in blood plasma and erythrocytes under the isolated and combined action of low doses of radiation and stress. IV Congress on Radiation Research. M. 20-24 November 2001 Abstracts. Dokl., Vol. 2. M. 2001.S. 384. (In Russian).
  97. Deshevoy YuB, Moroz BB, Lyshchikova AV, et al. Bone marrow hematopoiesis in emotional stress reactions of varying intensity against the background of the action of ionizing radiation in a low dose. Radiation biology. Radioecology. 2004;1 (44): 56-61. (In Russian).
  98. Rolevich IV, Malenchenko AF, Sushko SN, et al. Response of alveolar macrophages to the combined effects of ionizing radiation and stress. Radiobiology, radioecology, radiation safety. M., October 14-17, 1997 Abstracts. Dokl. Vol. 1 p. 69-70. (In Russian).
  99. Radiation: Doses. Effects. Risk. Ed. "Mir". M. 1985. (In Russian).
  100. Lapsha VI, Bocharova VN, Rolevich IV, et al. Structural and functional changes in the sympathoadrenal system under prolonged exposure to ionizing radiation in low doses and emotional stress. III International Symposium "Mechanisms of Action of Small Doses". M. December 3-6, 2002. Abstracts. Dokl. P.98. (In Russian).
  101. Ushakov IB, Boyarintsev VV, Petrov VM, Shtemberg AS. Yesterday, today and tomorrow of space radiobiology. Actual problems of toxicology and radiobiology: Abstracts. report Russian Scientific Conf. with international participation, St. Petersburg, May 19-20, 2011 - St. Petersburg: "Foliant" Publishing House, 2011. P.10-11. (In Russian).
  102. Ivanchenko AV, Sosyukin AE, Vasilyuk VB. Promising directions of early diagnostics of production-related pathology in workers of nuclear shipbuilding and ship repair enterprises. –Current problems of toxicology and radiobiology: Abstracts. report Russian scientific. conf. from international participation, St. Petersburg, May 19-20, 2011 - St. Petersburg: LLC "Foliant Publishing House", 2011.- P.5. (In Russian).
  103. Vitvitsky VN, Soboleva LS, Shevchenko VA. Modification of mutagenic effects of gamma radiation with chromium (VI) and lead (II) salts. Radiobiology, radioecology, radiation safety. M., October 14-17, 1997 Abstracts. Dokl. T.2 S.222-223. (In Russian).
  104. Ivanov SD, Kovanko EG. Development of long-term effects of radiation-chemical impacts. Radiobiology, radioecology, radiation safety. M., October 14-17, 1997 Abstracts. Dokl. T.2. S.224-225. (In Russian).
  105. Saltanova IV, Skurat VV. Problems of assessing environmental risk under the combined action of radiation and a chemical carcinogen. IV Congress on Radiation Research. M. 20-24 November 2001 Abstracts. Doc., Vol. 2. M.2001. P. 374. (In Russian).
  106. Rolevich IV, Morzak GI. Influence of long-term combined radiation-chemical action and emotional stress on the adaptation processes of the organism. Small doses. International materials. scientific. Conf., dedicated to the 25th anniversary of the Institute of Radiobiology (Gomel, September 26-28, 2012). Minsk. Institute of Radiobiology. 2012.S. 112-114. (In Russian).
  107. Kovalenko AN. Exo- and endogenous factors contributing to the development of organic changes in the brain of victims in connection with the Chernobyl accident: analysis of the problem (literature review). AMS of Ukraine, 2000, Vol. 6, No. 4, pp. 686-702. (In Russian).
  108. Legeza VI. Medical consequences of exposure to low doses of ionizing radiation on the body. In the book: Clinical Radiology: Textbook Ed. Yu.Sh. Khalimov. - SPb: Foliant, 2020. 224 p. (In Russian).
  109. Azizova TV, Vlasenko EV, Grigorieva ES, et al. Indicators of morbidity and mortality from ischemic heart disease in a cohort of workers at the Mayak Production Association exposed to chronic irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011; 56(3): 28-36. (In Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 16.02.2021. Принята к публикации: 20.04.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 16.02.2021. Accepted for publication: 20.04.2021.