

DOI 10.12737/article_5927fc2939abe0.63201589

**В. Рюм (Werner Rühm)¹, Г. Волошак (Gayle E. Woloschak)², Р. Шор (Roy E. Shore)³,
Т.В. Азизова (Tamara V. Azizova)⁴, Б. Гроше (Bernd Grosche)⁵, О. Нива (Ohtsura Niwa)⁶,
С. Акиба (Suminori Akiba)⁷, Т. Оно (Tetsuya Ono)⁸, К. Сузуки (Keiji Suzuki)⁹, Т. Ивасаки (Toshiyasu
Iwasaki)¹⁰, Н. Бан (Nobuhiko Ban)¹¹, М. Кай (Michiaki Kai)¹², К. Клемен (Christopher H. Clement)¹³,
С. Буфлер (Simon Bouffler)¹⁴, Х. Тома (Hideki Toma)¹⁵, Н. Хамада (Nobuyuki Hamada)¹³**

ЭФФЕКТЫ ДОЗЫ И МОЩНОСТИ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ – ДИСКУССИЯ С ПОЗИЦИИ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ*

1. Институт радиационной защиты, Центр Гельмгольца, Мюнхен, Центр исследований в области состояния окружающей среды Германии, Нойэрберг, Германия; 2. Отделение радиационной онкологии, Северо-западный университет, Медицинский колледж Фаенберга, Иллинойс, Чикаго, США; 3. Фонд исследования радиационных эффектов, Хиросима, Япония; 4. Южно-уральский институт биофизики, Озерск, Россия; 5. Федеральное управление радиационной защиты, Обершляйсхайм, Германия; 6. Медицинский университет Фукусимы, Фукусима, Япония; 7. Подразделение экологии и превентивной медицины, Докторантура медицинских и стоматологических наук Университета Кагосимы, Кагосима, Япония; 8. Институт наук об окружающей среде, Аомори-кен, Роккасо, Япония; 9. Отделение радиационных медицинских наук, Институт заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, Университет Нагасаки, Нагасаки, Япония; 10. Центр исследований радиационной безопасности, Лаборатория исследований ядерных технологий, Центральный исследовательский институт электроэнергетической промышленности (CRIEPI), Токио, Япония; 11. Факультет медсестринского дела, Университет здравоохранения Токио, Токио, Япония; 12. Отделение наук о здоровье окружающей среды, Университет медицинской помощи и здоровья, Оита, Мегусуно, Япония; 13. Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ), Онтарио, Оттава, Канада; E-mail: Hamada@icrp.org; 14. Центр изучения рисков, возникающих от воздействия радиации, химических веществ и факторов окружающей среды, Министерство здравоохранения Великобритании, Дидкот, Чилтон, Великобритания; 15. Компания JAPANUS, Ltd., Синдзуку-Ку, Япония

Реферат

Биологические эффекты ионизирующего излучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы всегда вызывали большой интерес. В настоящее время Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) предлагает экстраполировать результаты эпидемиологических исследований по оценке влияния больших доз и высоких мощностей доз излучений на малые дозы и низкие мощности дозы, актуальные для современной системы радиологической защиты, применяя так называемый коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (DDREF). В статье представлена дискуссия по этой проблеме, организованная экспертами МКРЗ и Японии. Представлено историческое развитие концепта DDREF в свете современных научных данных об эффектах доз и мощностей доз облучения. Обобщены выводы, к которым относительно DDREF в последнее время пришли различные международные организации (например, Комиссия по биологическим эффектам ионизирующих излучений, МКРЗ, Комиссия по радиационной защите Германии, Научный комитет по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения). Представлены результаты научно-исследовательских работ, направленных на получение новых знаний об эффектах облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы на молекулярном, клеточном уровнях и на уровне организма животных и человека. Обсуждены планы на будущее, направленные на улучшение и оптимизацию концепта DDREF, применяемого в целях радиологической защиты.

Ключевые слова: радиационный риск, малые дозы, малые мощности доз, линейная беспороговая модель, коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, МКРЗ

Поступила: 14.02.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Сокращения

НКДАР ООН – Научный комитет ООН по действию атомной радиации, БЭИР VII – отчет 7 Комитета по биологическим эффектам ионизирующей радиации, DREF – коэффициент эффективности мощности дозы, DDREF – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите, ЛПИЭ – линейная передача энергии, LSS – исследование на протяжении всей жизни выживших после атомной бомбардировки, NAS – Национальная академия наук, NCRP – Национальный совет по защите от радиации и измерениям США, SSK – Комиссия по радиологической защите Германии, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, 1 рад = 10 Гр.

Введение

Октябрь 2012 г. формально считается датой, когда в Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) началось обсуждение вопроса пересмотра научной базы для оценок рисков эффектов, возникающих вследствие воздействия ионизирующих излучений в малых дозах и с низкой мощностью дозы. В результате, в апреле 2013 г. была сформирована Проблемная группа 91, перед которой была поставлена исследовательская задача сделать вывод о радиационных рисках, возникающих вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы, для использования этих оценок в целях радиологической защиты. Номинальные коэффициенты риска с учетом их

* Представленный материал является переводом англоязычной оригинальной статьи, опубликованной издательством Springer-Verlag GmbH, разрешение на публикацию в России от 26.10.2016.

Werner Rühm, Gayle E. Woloschak, Roy E. Shore, Tamara V. Azizova, Bernd Grosche, Ohtsura Niwa, Suminori Akiba, Tetsuya Ono, Keiji Suzuki, Toshiyasu Iwasaki, Nobuhiko Ban, Michiaki Kai, Christopher H. Clement, Simon Bouffler, Hideki Toma, and Nobuyuki Hamada. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection // Radiat. Environ. Biophys. 2015. Vol. 54. P. 379–401, (doi: 10.1007/s00411-015-0613-6) <http://dx.doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>

вреда являются основой для разработки принципов радиологической защиты (МКРЗ 2007).

Проблемная группа 91 была уполномочена выполнить обзор доступной на данный момент информации о коэффициентах риска, подготовить и представить на рассмотрение МКРЗ документ, в котором будет изложена позиция группы по исследуемому вопросу, и рекомендации по поводу того, как действовать в дальнейшем. В частности, дать рекомендации по следующим вопросам: а) стоит ли продолжать оценивать риск эффектов, возникающих вследствие воздействия малых доз ионизирующих излучений, используя оценку угла наклона кривой доза–эффект для больших доз облучения с последующим применением коэффициента эффективности дозы и мощности дозы (DDREF)?; б) возможно ли применять такой коэффициент в случае острого, хронического и пролонгированного облучения?

После того, как Проблемная группа 91 представит свои выводы, МКРЗ будет решать, следует ли изменить методику определения риска эффектов, возникающих вследствие воздействия малых доз и низких мощностей доз ионизирующих излучений, в целях радиологической защиты. Результатом может стать сохранение существующего подхода, изменение метода расчета и, возможно, численной величины DDREF (сейчас этот коэффициент равен 2), либо применение совершенно иного метода оценки риска эффектов облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. В свою очередь, эти изменения могут повлиять на оценки величины номинального коэффициента риска с учетом их вреда, для которых сейчас МКРЗ рекомендует использовать значение около 5 % на единицу эффективной дозы облучения (зиверт, Зв).

В настоящей статье изложены основные вопросы, посвященные проблеме DDREF, которые обсуждались экспертами.

Коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (DDREF)

В сфере радиологической защиты всегда большой интерес представляли биологические эффекты, возникающие вследствие воздействия ионизирующих излучений в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Предлагались различные концепты для экстраполяции риска возникновения эффекта при облучении в больших дозах и при высоких мощностях доз, на более низкие уровни доз и мощностей доз облучения. Кроме того, часто возникает путаница в терминологии, используемой в научной литературе. В настоящей работе используются понятия «коэффициент эффективности малых доз» (LDEF) и «коэффициент эффективности мощности дозы» (DREF). Здесь LDEF – это отношение угла наклона кривой линейной экстраполяции при определенной дозе облучения линейно-квадратичной зависимости доза–эффект для острого

облучения к углу наклона линейного компонента этой модели. Таким образом, считается, что линейно-квадратичная зависимость может описываться линейным (член α) и квадратичным (член β) компонентами. В отличие от LDEF, DREF можно получить, когда острое облучение (описываемое линейно-квадратичной зависимостью доза–эффект) происходит фракционно и число фракций становится большим, переходя к хроническому облучению. В этом случае количественная оценка LDEF приближается к оценке DREF, учитывая, что угол наклона линейного компонента линейно-квадратичной зависимости доза–эффект не зависит от мощности дозы. Когда МКРЗ (1991 г.) ввела понятие DDREF, оно объединило в себе концепты DREF и LDEF.

Довольно сложно дать количественную оценку тому, что является малой дозой и низкой мощностью дозы (и часто эта оценка в некотором роде субъективна); тем не менее, необходимо установить, к каким дозиметрическим параметрам относятся споры по вопросу DDREF. Например, в публикации НКДАР ООН 2012 г. малыми мощностями доз облучения определили мощности дозы ниже 0,1 мГр/мин, усредненные за 1 ч. Это сравнимо со значением мощности дозы около 2×10^{-4} мЗв/мин для работников, подвергшихся облучению в дозе, соответствующей пределу эффективной дозы, установленному МКРЗ на уровне 20 мЗв/год за 2000 рабочих часов в год. Напротив, облучение в результате воздействия естественного природного фона на уровне 1 мЗв/год соответствует мощности дозы 2×10^{-6} мЗв/мин. Что касается малых доз, то в последнем отчете о смертности в японской когорте лиц, пострадавших в результате атомных бомбардировок (Ozasa и соавт. 2012), был обнаружен статистически значимый радиационно-индуцированный избыточный относительный риск (excess relative risk; ERR) на единицу дозы в диапазоне 0–200 мГр. Таким образом, НКДАР ООН относит к малым дозам облучения дозы ниже 100 мГр. Ясно, что дозы и мощности доз облучения, к которым применяют принципы радиологической защиты в настоящее время, часто гораздо ниже доз облучения, которые анализируются в ходе экспериментальных работ и в эпидемиологических исследованиях.

Исторически сложившиеся позиции различных международных организаций

В таблице представлен обзор биологических эффектов, индуцированных ионизирующим излучением, в зависимости от дозы и мощности дозы облучения, включая развитие понятия DDREF. В первом докладе НКДАР ООН (1958 г.) упоминается, что распределение ионизирующего излучения во времени является важным физическим фактором, и отмечается, что «прогнозы по поводу возможных эффектов облучения низкого уровня должны основываться только

Таблица

Отдельные утверждения и позиции различных институтов, которые важны для понимания того, как исторически развивался DDREF

Организация	Год	Уровень научного знания	Позиция относительно формы зависимости доза-эффект	Позиция относительно эффектов мощности дозы облучения	Численное значение	Источник
НКДАР ООН	1958	Эффекты облучения низкого уровня должны быть экстраполированы на основе опыта, полученного по облучению в больших дозах и при высоких мощностях доз.	Знания о биологических эффектах, возникающих вследствие облучений низкого уровня, очень скудны. Для оценки повреждений, возникающих при облучении в очень малых дозах, необходимо поинимать основные механизмы действия облучения.	Помимо прочих физических факторов, эффекты ионизирующих излучений во времени.	UNSCEAR 1958	
НКДАР ООН	1962	По-прежнему неясна зависимость доза-эффект для лейкоза в коротке LSS. Польза от данных по животным ограничивается «сложностью прайвильной экстраполяции от одних видов к другим, особенно к людям от животных, чья продолжительность жизни намного меньше».	На основе теоретических соображений и экспериментальных данных по клеткам и животным прогнозируется «пропорциональное соотношение между дозами и заболеваемостью соответствующими раками вплоть до самых низких доз облучения».	Очень немного известно о радиационно-индуцированных эффектах, «особенно возникающих вследствие воздействия малых доз излучений, полученного при низкой мощности дозы».	UNSCEAR 1962	
НКДАР ООН	1964	Данные по заболеваемости лейкозом лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, (диапазон доз облучения 100–900 рад) позволяет предположить линейную зависимость доза-эффект.	Предположение линейности – «это единственное предположение, которое позволяет использовать средние дозы облучения для оценки рисков». Это предположение, «вероятно, приводит к завышенной оценке степени риска».	UNSCEAR 1964		
НКДАР ООН	1969	Новые разработки в сфере цитогенетики позволяют оценить радиационно-индуцированные хромосомные аберрации в клетках человека. Однако «уровни хромосомных аберраций и формирования опухолей увеличиваются по мере увеличения дозы облучения, но связь между этими двумя эффектами является сложной».	Наблюдаются различные зависимости доза-эффект <i>in vitro</i> для радиационно-индуцированных хромосомных аберраций в клетках человека, но количественно определить эффект сложно из-за отсутствия стандартизации между лабораториями.	Также возможно оценить радиационно-индуцированные хромосомные аберрации в клетках человека в зависимости от мощности дозы облучения.	UNSCEAR 1969	
НКДАР ООН	1977	Считается, что эксперименты с животными важны, но «единственная надежная основа для количественного определения частоты возникновения вредных эффектов у человека должна зависеть от наблюдения популяций людей, подвергшихся облучению в известных дозах».	Следует ожидать, что, вероятно, излучение с низкой ЛПЭ менее канцерогенно на единицу поглощенной дозы, если дозы составляют несколько рад, чем при уровнях в несколько сотен рад».	На основе данных по животным речь заходит о понижающих коэффициентах, когда выполняется сравнение ряда эффектов, возникающих вследствие острого, фракционированного или длительного облучения с низкой ЛПЭ.	Понижающий коэффициент: 2–20 UNSCEAR 1977	
NCRP	1980	Вводится DREF, основанный на данных по млекопитающим животных. Есть мнение, что полученные значения DREF могут говорить о несколько более высоких значениях, чем те, о которых свидетельствуют ситуации облучения людей».	Представлен диапазон DREF для поглощенной дозы менее 20 рад (0,2 Зв) либо мощности дозы менее 5 рад в год (0,05 Зв/год).	DREF: 2–10 NCRP 1980		
НКДАР ООН	1986	Точечные мутации и хромосомные аберрации вследствие рентгеновского и гамма-облучения с низкой ЛПЭ в основном демонстрируют линейно-квадратичную зависимость от дозы облучения. Когда эти кривые линейно экстраполировали от 1 Гр либо 2 Гр к 0 Гр, эффектом обычно оказывалась завышенная до 5 раз оценка.	Для животных в большинстве случаев «зависимости доза-эффект при рентгеновском и гамма-облучении имели тенденцию к нелинейности и вогнуто-сти вверх в области малых доз облучения». Для индукции раковых заболеваний, однако, «лишь разрозненная информация подтверждает утверждение, что могли бы применяться аналогичные количественные зависимости от дозы облучения».	Для раков у людей линейная экстраполяция коэффициентов риска, полученных для более высоких доз острого облучения, на малые дозы и низкие мощности дозы привела бы к завышенной оценке истинного риска, возможно, в 5 раз.	Понижающий коэффициент: 5 UNSCEAR 1986	
НКДАР ООН	1988	В отчете отмечается, что любой понижающий коэффициент «... конечно, имеет широкий диапазон значений в зависимости от конкретного типа опухоли (у человека), а также от диапазона мощностей доз облучения».	«Все проблемы определения коэффициентов риска, которые также можно применять к малым дозам облучения, те же, что и раньше».	«Сохраняется проблема определения коэффициентов риска ... для низких мощностей доз облучения».	Понижающий коэффициент: 2–10 UNSCEAR 1988	

Организация	Год	Уровень научного знания	Позиция относительно формы зависимости доза-эффект	Позиция относительно эффектов мощности дозы облучения	Численное значение	Источник
МКРЗ	1991	Представлен так называемый DDREF с целью «интерпретации данных по влиянию излучений с низкой ЛДЭ в больших дозах при высоких мощностях доз, чтобы оценить вероятность эффектов при малых дозах и низких мощностях доз».	Предполагается использование DDREF для поглощенных доз облучения ниже 0,2 Гр.	Также предполагается использование DDREF для поглощенных доз облучения выше 0,2 Гр при мощности дозы ниже 0,1 Гр/ч	DDREF: 2	ICRP 1991
НКДАР ООН	1993	Более подробно определен DDREF и предложено его численное значение на основе радиобиологических данных, данных по животным и по людям. Однако отмечается, что «результаты эпидемиологических исследований не исключают данное знание, но в случаях за исключением лейкозов, и не подтверждают его».	Следует использовать DDREF для доз облучения ниже 0,2 Гр.	DDREF следует также применять для более высоких доз облучения, если мощность дозы ниже 6 мГр/ч при усреднении по интервалу в несколько часов.	DDREF: 2	UNSCEAR 1993
НКДАР ООН	1994	Отмечается, что в эпидемиологических исследованиях разных когорт сообщается о различных количественных результатах.		Коэффициенты риска для совокупности раков и лейкозов у работников предприятий атомной промышленности США и Великобритании близки к результатам, полученным для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, в то время как для российских работников ПО «Маяк» обнаружен понижающий коэффициент 2,7.		UNSCEAR 1994
НКДАР ООН	2000	Подтверждается вывод публикации НКДАР ООН 1993.		Добавляется, что «эффекты мощности дозы на опухолевые риски могут отличаться в зависимости от типов раков».	DDREF: <3	UNSCEAR 2000
НКДАР ООН	2006	Упор на известную роль, которую ионизирующее излучение играет в работе иммунной системы, которая «может быть как угнетающая, так и стимулирующая». Данные по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, «во многом соответствуют линейному или линейно-кватратичному трендам риска-доза, наблюдаемым для широкого диапазона уровней доз облучения».	Данные по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, описаны с помощью линейно-кватратичной модели. При этом выбранные подходы «освещено учитывают экстраполяцию доз облучения (если не мощностей доз облучения), поэтому в некоторой степени учитывается и DDREF».	Дополнительная поправка для хронического облучения не нужна при таком подходе. При сравнении данных по работникам атомной промышленности и по пострадавшим от атомных бомбардировок отмечается, что «не было получено явное доказательство того, что DDREF выше 1».	DDREF не применяется, но подход соответствует значению DDREF = 2.	UNSCEAR 2006
ВЕР VII	2006	Оценка основана на данных по животным и по людям, использован байесовский подход.			DDREF: 1,5 при диапазоне 1,1–2,3	NAS 2006
МКРЗ	2007	Значения, предложенного в публикации МКРЗ 1991, «следует придерживаться в целях радиологической защиты».			DDREF: 2	ICRP 2007
НКДАР ООН	2010	Действительны выводы НКДАР ООН 2006.	Зависимость доза-эффект для смертности и облучения в малых дозах можно описать с помощью как линейной, так и нелинейной функций.		DDREF не применяется	UNSCEAR 2010
ВОЗ	2013	Принято решение отказаться от DDREF при составлении отчета по Фукусиме.			DDREF: 1	WHO 2013
НКДАР ООН	2013	Прокомментировано решение ВОЗ об отказе от DDREF.	Решение ВОЗ согласуется с результатами по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, а также с оценками опухолевых рисков НКДАР ООН вследствие острого облучения в дозах 0,01–1,0 Зв.	Решение ВОЗ согласуется с метаанализом результатов облучений с низкими мощностями доз в умеренных дозах.		UNSCEAR 2013
КРЗ Германии	2014	Исследования клеточных культур не дают ясной картины, а исследования на животных не позволяют определить явную зависимость доза-эффект для малых доз либо определить зависимость от мощности дозы. Больше не существует оснований для применения DDREF в сфере радиологической защиты.	Данные по пострадавшим от атомных бомбардировок не позволяют четко разграничить различные типы зависимости доза-эффект.	Сравнение данных эпидемиологических исследований, в которых анализируются низкие и высокие мощности доз облучения (Jacob и соавт. 2009), не позволяет сделать предположение о существовании какого-либо эффекта мощности дозы облучения.	Следует отказать от DDREF (что соответствует значению 1).	SSK 2014

на экстраполяции данных, полученных для больших доз и высоких мощностей доз».

В 1962 г. была проанализирована информация по лицам, пережившим атомные бомбардировки в Японии, и НКДАР ООН пришел к заключению, что очень важны результаты экспериментальных исследований на животных. Однако был сделан вывод, что их польза ограничивается «сложностью выполнения полноценной экстраполяции ... данных, полученных в экспериментах на животных, на когорты людей...».

Через два года НКДАР ООН (1964) утверждает: «в общем, вероятно, что предположение о существовании линейной зависимости доза–эффект при малых дозах в результате приведет к завышенной оценке степени риска».

В 1969 г. стали доступны данные о хромосомных aberrациях как *in vivo*, так и *in vitro*, и НКДАР ООН (1969 г.) отметил, что «возникновение хромосомных aberrаций и заболеваемость раком увеличиваются по мере увеличения дозы облучения, но связь между этими двумя эффектами довольно сложна».

В 1977 г. НКДАР ООН предложил первые количественные величины потенциального понижающего коэффициента (значения от 2 до 20), основанные главным образом на результатах экспериментальных исследований на животных. Но Комитет сделал особый упор на то, что величина вредных последствий, возникающих у человека, должна рассчитываться на основе данных наблюдения популяций облученных людей.

В 1980 г. Национальный совет по радиационной защите и измерениям США (НКРЗ США) представил первый анализ DDREF, отмечая, что для различных эффектов, изучаемых на моделях животных, наблюдаются значения от 2 до 10 (NCRP 1980).

Шестью годами позже НКДАР ООН (1986) тоже представил первую количественную оценку, утверждая, что «для опухолей, развивающихся у человека, линейная экстраполяция на малые дозы и низкие мощности дозы привели бы к завышенной оценке истинного риска, возможно в 5 раз». В 1988 г. НКДАР ООН добавляет, что «...такой коэффициент, конечно, очень сильно варьирует в зависимости от типа опухоли человека, а также от диапазона мощности дозы облучения. Однако уместно было бы использовать значение от 2 до 10».

В 1991 г. МКРЗ рекомендовала использовать DDREF, равный 2, признавая, что это значение может быть в некоторой степени субъективно и консервативно. Через два года такая точка зрения была принята НКДАР ООН (1993), который на основе радиобиологических и эпидемиологических данных тоже предложил величину DDREF порядка 2, а также подчеркнул, что этому значению свойственна существенная неопределенность. Частично это было вызвано тем, что эпидемиологические исследования различ-

ных когорт давали различные количественные оценки этого коэффициента (НКДАР ООН 1994).

В 2000 г. НКДАР ООН подтвердил заключение отчета 1993 г., что «в общем, понижающий коэффициент менее 3... по-прежнему представляется вполне приемлемым», тогда как в 2006 г. НКДАР ООН перешел к использованию альтернативного подхода, когда с помощью зависимости доза–эффект, включающей квадратичный компонент, были описаны данные японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок (когорты LSS). При таком подходе DDREF рассматривался косвенно, а в отчете говорилось, что «значение DDREF около 2 согласуется с этим подходом».

В 2006 г. в 7-м отчете Комитета по биологическим эффектам ионизирующего излучения (BEIR VII) Национальной академии наук США сообщалось об использовании байесовского анализа данных, полученных в экспериментах на животных и в эпидемиологических исследованиях, в результате чего был определен диапазон значений (1,1–2,3), а также точечная оценка DDREF, равная 1,5. И, напротив, через год МКРЗ (2007) рекомендовала сохранить неизменной оценку DDREF, равную 2.

Недавно в отчете по Фукусиме, представленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ 2013), было использовано значение DDREF, равное 1, которое было прокомментировано НКДАР ООН следующим образом: «это не противоречит оценкам рисков рака ... и результатам, представленным в работе Ozasa и соавт. (2012)...» Однако НКДАР ООН (2013) признает, что «напротив, данные, собранные в ходе экспериментов, указывают на то, что значения DDREF больше единицы для облучений в больших дозах при низких мощностях доз».

Совсем недавно Комиссия по радиологической защите Германии (SSK) опубликовала обстоятельный доклад, посвященный различным аспектам DDREF (SSK 2014). В отчете рассматриваются базовые научные принципы, а также иные критерии, используемые для оценки DDREF. В отчете обсуждаются результаты исследований в области радиобиологии, проводимые на молекулярном и клеточном уровнях, экспериментальные исследования на животных, эпидемиологические исследования и модели механизмов развития радиационно-индуцированных эффектов. Более того, в докладе обсуждаются критерии применения полученных данных в практике радиологической защиты, включая влияние неопределенностей, последствия введенных ограничений и информирование о рисках. Основываясь на научной информации, имеющейся на сегодняшний день, SSK считает, что уже недостаточно того обоснования применения DDREF в радиологической защите, которое имеется сегодня. Поэтому SSK рекомендует либо отказаться от DDREF, либо пересмотреть его и привести в соответствие с результата-

ми последних научных исследований. Однако в случае пересмотра DDREF, учитывая его значение для оценки риска и радиологической защиты, SSK одновременно рекомендует согласовать с результатами последних научных исследований все другие параметры, имеющие отношение к ущербу от воздействия ионизирующего излучения. Срочно необходимо согласованное мнение международных организаций по этому вопросу. Важнейшая роль в этом принадлежит МКРЗ (SSK 2014).

Таким образом, в течение десятилетий DDREF является постоянно меняющейся величиной. В настоящее время Проблемная группа 91 выполняет обзор исторического развития концепта DDREF, позиций, занимаемых различными международными организациями по этому вопросу, а также последних опубликованных данных, полученных в результате молекулярных исследований, исследований клеток, экспериментальных исследований на животных, а также результатов эпидемиологических исследований.

Корректно ли DDREF описывает DREF?

Впервые DREF был рассчитан Национальной комиссией по радиологической защите США (NCRP 1980) на основе уравнения линейно-квадратичной зависимости доза–эффект, а затем эта величина была расширена до DDREF. МКРЗ предложила использовать значение 2 для оценки риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах и при низких мощностях доз, таким образом отождествляя риск, возникающий вследствие радиационного воздействия в малых дозах, и риск, возникающий вследствие радиационного воздействия при низких мощностях доз. В более поздней публикации МКРЗ (2005) утверждает, что линейная беспороговая модель (ЛБП), объединенная с DDREF, служит основанием для радиологической защиты, когда речь идет о малых дозах и низких мощностях доз облучения. В попытке определить значение DDREF Комитет BEIR VII применил линейно-квадратичную модель к данным когорты лиц, выживших во время атомных бомбардировок, что позволило получить численное значение 1,5 (2006). Более того, НКДАР ООН (2006) рассчитал значение риска эффектов при малых дозах облучения, не используя DDREF, путем применения линейно-квадратичной модели в исследовании когорты LSS, что позволило получить значение риска, аналогичное тому, которое получено МКРЗ при использовании DDREF, равного 2.

Во всех случаях линейно-квадратичная модель была использована так, как показано ниже. Эту модель можно применять для оценки риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы, и для расчета значения DDREF. Линейно-квадратичная модель использовалась при описании индукции хромосомных аберраций в работе Neary (1965), которая затем была продолжена

Kellerer и Rossi (1972). Эта модель хорошо себя зарекомендовала в области радиологических наук как модель механизма действия облучения. Она состоит из двух членов: линейного и квадратичного. Линейно-квадратичная модель позволяет допустить, что хотя линейный член не зависит от мощности дозы, квадратичный член чувствителен к ней. Поэтому зависимость доза–эффект для описания биологического эффекта облучения с высокой мощностью дозы (E_H) и облучения с низкой мощностью дозы (E_L) можно выразить так, как показано ниже, а также вывести DDREF следующим образом:

$$E_H = \alpha D + \beta D^2$$

$$E_L = \alpha D$$

$$DDREF = E_H / E_L = (\alpha D + \beta D^2) / \alpha D = 1 + \frac{\beta}{\alpha} D$$

(D – доза облучения).

Как говорилось выше, МКРЗ опирается на ЛБП модель и на DDREF, равный 2. ЛБП модель означает, что риск радиационно-индуцированного эффекта изменяется по отношению к дозе линейно без отклонений, а значение DDREF = 2 означает, что линейный член модели чувствителен к мощности дозы облучения. Такой подход отличается от использования исходной линейно-квадратичной модели.

Однако многочисленные радиобиологические данные демонстрируют факт уменьшения линейного члена, зависящего от мощности дозы облучения изменения величины линейного члена уравнения при изменении величины мощности дозы. Одним из примеров может служить индукция хромосомных аберраций *in vitro*, когда обнаружено, что линейный член зависимости доза–эффект становится ниже, когда мощность дозы облучения снижается с 1 Гр/мин до 1 мГр/мин (Loucas и соавт. 2004). Помимо данных *in vitro*, о существенном уменьшении величины линейного члена в зависимости от мощности дозы облучения свидетельствуют также результаты исследования на животных (облучение всего организма). Например, зависимость доза–эффект для наследственных эффектов облучения у самцов мышей является линейной, но угол наклона прямой уменьшается, когда мощность дозы снижается с 1 Гр/мин до 10 мГр/мин (Russell и Kelly 1982). В большей степени изменялась зависимость доза–эффект от мощности дозы облучения для самок мышей, когда угол кривой доза–эффект становился нулевым при мощности дозы облучения ниже 0,01 мГр/мин (Searle 1974).

Репарация двунитевых разрывов ДНК, возникших вследствие облучения, продолжается в течение периода от нескольких часов до нескольких дней после облучения, поэтому необходимо рассматривать диапазон мощностей доз облучения от Гр в час до Гр в неделю, т.е. диапазон от 1 мГр/мин до 100 мГр/мин.

Важно отметить, что, помимо репарации ДНК, вероятно, еще один механизм, действующий на тканевом уровне, имеет отношение к линейному члену, зависящему от мощности дозы облучения. Этим механизмом является реакция на облучение стволовых клеток тканей, которые являются мишенью при радиационном канцерогенезе. Стволовые клетки отдельных тканей постоянно соперничают друг с другом за место в «нише» стволовой клетки ткани. Недавно выдвинуто предположение, что конкуренция стволовых клеток представляет собой систему контроля качества, которая уничтожает нездоровые стволовые клетки ткани (ICRP 2015). Вероятно, мишенями для этой системы являются стволовые клетки, поврежденные при облучении. Скорее всего, это конкурентное уничтожение клеток будет активнее всего происходить при мощностях дозы облучения от нескольких мГр в месяц до нескольких мГр в год (примерно 0,01 мГр/ч до 0,001 мГр/ч) при облучении с низкой линейной передачей энергии, т.к. в таких условиях число радиационных событий-попаданий всегда фактически единично, и стволовая клетка, попавшая под «удар», тоже единична, т.е. окружена здоровыми стволовыми клетками, не попавшими под «удар». Таким образом, это конкурентное уничтожение стволовых клеток, происходящее при облучении с мощностью дозы от нескольких мГр в месяц до нескольких мГр в год, может объяснить уменьшение угла наклона прямой линейного члена.

Таким образом, линейный член линейно-квадратичной зависимости доза–эффект уменьшается по мере снижения мощности дозы облучения, и механизм этого уменьшения включает в себя репарацию ДНК и возможное выборочное уничтожение абerrантных мишеных клеток посредством конкуренции стволовых клеток за место в «нише» для стволовых клеток тканей. Следовательно, DDREF, допускающий независимость линейного члена от мощности дозы облучения, является ошибочным концептом и не может соответствующим образом представить эффект мощности дозы облучения.

Эффекты облучения, возникающие на молекулярном и клеточном уровнях

Чтобы сформировать правильное мнение об экстраполяции рисков, возникающих вследствие облучения в малых дозах и низких мощностях доз, необходимы исследования эффектов ионизирующих излучений, возникающих на молекулярном и клеточном уровнях. С этой точки зрения особенно важно определить процессы, которые участвуют в развитии эффектов, возникающих вследствие облучения в малых дозах и при низких мощностях доз, а также то, как эти процессы реагируют на изменение дозы/мощности дозы облучения в рамках широких диапазонов доз. Из радиационно-индуцированных эффектов в

настоящее время раки и наследственные эффекты являются самыми важными, т.к. именно они учитываются при расчете ущерба, причиняемого облучением в малых дозах, согласно подходу, которым пользуется МКРЗ. Однако, если вследствие воздействия малых доз излучений обнаружен повышенный риск, может возникнуть необходимость учитывать и другие эффекты, такие как болезни системы кровообращения. Учитывая имеющуюся на сегодняшний день информацию (например, НКДАР ООН 2010, 2012), пристальное внимание уделяется генным мутациям и хромосомным абerrациям, формирующимся при повреждении ДНК, как главному механизму, с помощью которого облучение повышает риск заболеваемости раком и наследственными болезнями. Однако предполагается, что могут существовать модуляторы, способные изменять уровень риска заболевания, но пока о них известно немного.

Информация, имеющая отношение к экстраполяции риска, включает результаты исследований индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК, генных мутаций, хромосомных абerrаций, а также порогов, при которых происходит активация клеточного цикла и апоптоза. На данном этапе предварительного анализа можно сделать вывод о том, что многочисленные наборы данных, полученные в экспериментах на клетках, скорее свидетельствуют в пользу применения DDREF для оценки рисков вследствие облучения в малых дозах. Значение DDREF не очень велико, результаты хромосомных исследований указывают на значение около 4.

Все больше появляется данных, указывающих, что при малых дозах облучения (до 20 мГр) и при низких мощностях доз (от 1 до 20 мГр/день) возникают такие же реакции на повреждение ДНК и происходят такие же мутационные процессы, что и при более высоких дозах и мощностях доз. Однако иногда появляются данные о том, что реакции на облучение на протяжении широкого диапазона не обязательно линейны. Например, в некоторых исследованиях были высказаны предположения о том, что образование кластеров белков в местах двунитевых разрывов ДНК при малых дозах облучения может быть супра-линейным (Beels и соавт. 2009, 2010; Neumaier и соавт, 2012). Более того, некоторые исследования указывают, что репарация двунитевых разрывов ДНК, отслеживаемая по кластерам скопления белков хроматина, происходит медленнее либо не завершается при воздействии малых доз излучений (Rothkamm и Loebrich 2003, Ojima и соавт. 2011, Grudzenski и соавт. 2010). Для активации определенных стадий клеточного цикла необходимо достичь относительно высоких порогов. Например, фаза G₂/M не активизируется при дозах излучений с низкой ЛПЭ ниже 200 мГр, и считается, что для активации необходимо формирование 10–20 двунитевых разрывов ДНК (Loebrich и Jeggo 2007). На молекулярном уровне боль-

шой интерес вызывают генная экспрессия при больших и малых дозах излучений и при высоких и низких мощностях доз, их общие черты и различия. Несмотря на то, что могут существовать различия генной экспрессии при облучении в больших и малых дозах и при высоких и низких мощностях доз (Ghnadhi и соавт. 2015), некоторые гены реагируют на воздействие при любых дозах и мощностях доз, в частности р53-зависимые гены (Manning и соавт. 2013, 2014; Ghandhi и соавт. 2015). Поэтому, что касается фаз клеточного цикла, о которых упоминалось выше, важно понять, как изменения генной экспрессии связаны с заболеванием, тем более что эти изменения обычно фиксируют в течение нескольких часов или, возможно, дней после облучения.

Это подводит к тому, что, возможно, является ключевым моментом, а именно, что между индукцией генных мутаций, хромосомными aberrациями, изменениями генной экспрессии и т.п. и появлением клинических признаков рака проходит много времени. Вероятно, на развитие заболевания, возникающего вследствие ранней индукции мутаций или иных изменений, происходящих на клеточном или молекулярном уровнях, оказывают влияние многие процессы. Лишь в очень редких ситуациях в экспериментах на животных возможно установить связь между процессами, происходящими сразу после облучения, и заболеванием, развившемся в отдаленном периоде после облучения (Verbiest и соавт. 2015).

Таким образом, можно сделать вывод, что основными задачами в радиобиологии по-прежнему является идентификация биологических механизмов, приводящих к развитию эффектов в отдаленном периоде после облучения, определение способности этих механизмов реагировать на дозу и мощность дозы облучения, а также выяснение того, какие процессы могут влиять на показатель и частоту прогрессирования нарушений до момента клинической манифестации заболевания. Все эти факторы имеют отношение к определению DDREF с точки зрения механизма развития эффекта. Ясно, что в настоящий момент можно разобраться лишь с отдельными фрагментами общей картины.

Увеличение риска смертности животных вследствие воздействия излучений с низкой ЛПЭ не линейно-квадратично

Ионизирующее излучение – это фактор риска, с которым можно встретиться повсеместно. В отчете комитета BEIR VII говорится об оценках абсолютного увеличения риска рака, приводящего к смерти, 3–12 % на зиверт облучения (NAS 2006). Комитет BEIR VII использовал данные когорты лиц, выживших во время атомных бомбардировок, чтобы рассчитать DDREF, и данные по животным, чтобы определить зависимость между дозой облучения, мощностью дозы облучения

и риском. DDREF применяется для оценки рисков, возникающих при малых дозах облучения: считается, что дозы ниже 100 мЗв, соответствующие большинству современных ситуаций облучения, в 1,5 раза ниже тех, для которых определен риск на единицу дозы облучения лиц, выживших во время атомных бомбардировок (NAS 2006).

В ходе ряда недавно проведенных исследований была озвучена неопределенность в отношении значения DDREF. С одной стороны, Jacob и соавт. (2009) выполнили мета-анализ результатов эпидемиологических исследований и обнаружили, что увеличение риска рака на зиверт для лиц, подвергшихся продолжительному облучению, сравнимо с увеличением риска на зиверт для лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок, которые подверглись острому облучению. Этот результат, хоть и содержит существенные неопределенности, означает, что риски, возникающие вследствие острого и пролонгированного облучения, равны, т.е. DDREF равен 1. К такому же выводу пришли и авторы работы Ozasa et al. (2012), которые опирались непосредственно на результаты исследования когорты лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок. При облучении в малых дозах риск развития рака иногда равен риску, получаемому на основе линейного описания данных, или даже выше последнего. С другой стороны, Hoel (2015) заявляет, что оценка DDREF, предложенная комитетом BEIR VII, является слишком низкой, и что изменения, которые смело можно внести в расчеты BEIR VII, приведут к получению более высоких оценок DDREF, который приблизится к 2.

Одним из способов получить улучшенную оценку DDREF является увеличение объема набора данных, который был использован для расчетов, чего можно легко достичь путем расширения пула данных по животным. Комитет BEIR VII не использовал значительное число исследований с большим количеством животных. Благодаря усилиям Международных радиобиологических архивов (Geber и соавт. 1996), Европейских радиобиологических архивов (Tarjo и соавт. 2008) и Тканевым архивам Janus (Haley и соавт. 2011, Wang и соавт. 2010), многие из этих наборов данных готовы к использованию в анализе посредством Интернет-сети.

Группа Гейл Волощак вернулась к анализу BEIR VII, добавив данные 15 экспериментальных исследований на животных, которые не были включены в первоначальный анализ. В анализ включали дозы облучения от 0 до 1,5 Гр (как в анализе BEIR VII), мощности дозы от 4 до 0,001 Гр/мин, количество фракций составляло от 1 до 60 (большинство данных относилось к острому облучению), интервалы между фракциями составляли от 3 ч до 1 нед, а возраст на момент начала облучения – примерно от 4 (*in utero*) до 580 сут. Было обнаружено, что линейно-квадратичная модель,

которую использовал BEIR VII для оценки DDREF, не объясняет эти данные, поэтому был сделан вывод о том, что линейно-квадратичную модель следует модифицировать либо заменить на другую в целях повышения качества расчетов для целей радиологической защиты (Haley и соавт. 2015).

Линейно-квадратичная модель, которая использована в отчете комитета BEIR VII, допускает, что DDREF можно рассчитать на основании данных о двух видах облучения: острого облучения или сравнений острого и хронического облучений. При использовании линейно-квадратичной модели оба набора данных должны привести к одному и тому же значению DDREF. Haley и соавт. (2015) обнаружили, что это не так. Точнее, значение DDREF, полученное на основе кривой, построенной на основе эффектов острого облучения, было статистически значимо ниже, чем значение DDREF, полученное при прямом сравнении эффектов острого и хронического облучения. Это позволяет предположить, что для оценки риска облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы требуется другая модель. Когда используются данные по острому облучению, линейно-квадратичная модель BEIR VII и каждый из проверенных ее вариантов выдают низкое значение DDREF. Центральное значение колеблется от 0,9 до 1,3; причем ни одно из этих значений не было статистически значимо больше 1. Линейно-квадратичная модель BEIR VII допускает, что можно использовать облучение в больших дозах и с высокой мощностью дозы для экстраполяции на эффекты малых доз/низких мощностей доз облучений. Тем не менее, когда для экстраполяции на пролонгированное облучение были использованы данные по острому облучению, полученный DDREF был близок к 1 (Haley и соавт. 2015). Напротив, когда анализ был ограничен данными как по острому, так и по хроническому облучению, оценки DDREF были стабильно высокими. Все центральные значения стремились к бесконечности, что могло бы означать, что пролонгированное облучение не оказывает пагубных эффектов. Все значения были статистически значимо больше единицы, а также больше, чем значения, полученные в ходе соответствующих анализов данных по острому облучению.

То же самое противоречие очевидно и в исходном анализе BEIR VII. Данные по канцерогенезу у животных, а также данные по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, включают только острое облучение, что в результате дает низкие оценки DDREF = 1,3 и 1,4. Однако на основе данных по смертности животных проведено сравнение острого и пролонгированного облучения, что дало самую большую оценку DDREF = 2,0. Хотя это различие не было статистически значимым, оно согласуется с результатами, описанными выше.

Описанное противоречие подрывает значение оценки DDREF BEIR VII и призывает поставить под вопрос любую оценку DDREF, основанную на линейно-квадратичной модели. Кумулятивная оценка 1,5 субъективно зависит от того, какой вес придается данным по острому облучению в противовес данным при сравнении эффектов острого и пролонгированного облучений. Анализируя более объемный набор данных, можно повысить точность оценки DDREF, полученную BEIR VII. Однако было обнаружено, что тип анализируемых данных вносит в оценку систематическую ошибку. В частности, кривые зависимости доза–эффект, построенные для острого облучения, не предполагают поправку на DDREF, тогда как при сравнении острого и пролонгированного облучений DDREF учитывается. Необходима иная модель зависимости доза–эффект, чтобы получить оценку, которая не содержит систематических ошибок вследствие влияния случайных факторов на анализируемые данные.

Можно сделать вывод о том, что анализируемые данные по животным представляют убедительное доказательство того, что пролонгированное облучение ассоциируется с более низким риском по сравнению с острым облучением. Ряд моделей позволяют предположить с 95 % статистической значимостью, что DDREF при длительном облучении имеет значение от 2 до бесконечности. Этот результат подтверждает анализ, проведенный Hoel, который предположил, что оценка DDREF BEIR VII слишком низка (Hoel 2015). Это также противоречит результатам Jacob с соавт. (2009), которые показали, что пролонгированное облучение представляет такую же опасность для здоровья работников, подвергшихся профессиональному облучению, что и острое облучение для лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок. Однако в основе результатов, полученных Haley с соавт. (2015), лежит небольшое число исследований, в ходе которых напрямую сравнивались острое и пролонгированное облучение, причем в этой работе не рассматриваются отдельно различия среднего возраста на момент облучения животных, подвергшихся острому облучению, и тех животных, которые подвергались пролонгированному облучению, и в среднем были старше в момент воздействия.

Предлагается в будущем для оценок эффектов пролонгированного облучения использовать линейную, а не линейно-квадратичную модель, в которую будут включены и острое, и пролонгированное облучение и где будет учитываться средний возраст на момент облучения. Это связано не с тем, что истинная зависимость доза–эффект имеет обязательно линейный вид, но с тем, что невозможно с уверенностью определить истинный характер зависимости доза–эффект, а линейные описания позволяют получать простые модели, с помощью которых можно аппроксими-

ровать данные наблюдений. Оценка риска облучения в малых дозах намного сложнее, потому что такие риски сложно определить статистически. Наконец, для оценки относительных рисков пролонгированного облучения разумно было бы использовать столько данных, сколько возможно. Объем данных можно увеличить, если включить более широкий диапазон доз облучения (например, 0–3 Зв), а также результаты эпидемиологических исследований и экспериментальных исследований на животных как по смертности, так и по заболеваемости раком.

Биологические эффекты хронического облучения с малой мощностью дозы у мышей: исследования Института научных исследований окружающей среды (IES)

Хотя ежедневно люди подвергаются воздействию различных видов излучений в малых дозах, о том, какое влияние на здоровье оказывает такое облучение, известно немного. Одним из подходов на пути изучения эффектов облучения людей является анализ биологических эффектов облучения в малых дозах, наблюдаемых в ходе экспериментальных исследований. Основное внимание Института научных исследований окружающей среды (IES) направлено на хроническое облучение с малой мощностью дозы, аналогичное тому, которому подвергаются люди, работающие с источниками излучений, и космонавты.

Целью использования мышей в качестве экспериментальной модели является оценка любого эффекта, который мог бы быть вызван хроническим гамма-облучением с малой мощностью дозы. Были определены конкретные мощности дозы – 0,05 и 1 мГр/сут, облучение продолжалось в течение 400 сут, начинаясь с возраста 8 нед. Таким образом, суммарные накопленные дозы облучения составили 20 и 400 мГр, что сравнимо с пределом дозы облучения за год, установленным для лиц, работающих с источниками ионизирующих излучений, а также с дозой облучения, полученной космонавтами после пребывания в космосе в течение 1 года соответственно. Была также сформирована третья группа, животные которой облучались с мощностью дозы 20 мГр/сут (суммарная доза 8000 мГр), выступая в качестве положительного контроля. Каждый день на 2 ч хроническое облучение прерывалось (с 10.00 до 12.00), чтобы обследовать состояние здоровья каждой мыши, а также заменить подстилку, еду и воду. На данный момент изучены следующие биологические эффекты: продолжительность жизни (Tanaka и соавт. 2003), частота новообразований (Tanaka и соавт. 2007), антиопухольный иммунитет (подкожное введение опухолевых клеток 15 мышам из каждой группы, подвергшимся хроническому облучению, с последующей оценкой роста опухолей) (Takai и соавт. 2009), изменение массы тела (Tanaka и соавт. 2007), хромосомные aberrации (Tanaka и соавт. 2009), уровни не-

которых ферментов (Nakajima и соавт. 2008) и трансгенерационные эффекты. Важно отметить, что в 90 % случаев причиной смерти был рак, поэтому сложно сказать, влияет ли радиация на заболеваемость раком, приводящим к смерти. Было проведено несколько экспериментов, в ходе которых через каждые 100 дней после начала хронического облучения с мощностью дозы 20 мГр/сут умерщвлялось по 60 животных. В группах облученных животных опухоли в некоторых тканях развивались раньше. Некоторые другие опухоли появлялись в одном и том же возрасте, но их частота была выше.

Все перечисленные выше эффекты статистически значимо изменялись при облучении в дозе 8000 мГр, за исключением новообразований у потомков облученных особей. У животных, подвергшихся облучению в дозе 400 мГр, наблюдались небольшие, но статистически значимые изменения таких показателей, как продолжительность жизни, частота хромосомных aberrаций, уровни мРНК и некоторых белков. Все наблюдавшиеся эффекты были статистически значимы (95 % уровень значимости). При облучении в дозе 20 мГр не выявлено статистически значимых эффектов ни по одному из исследованных показателей, кроме уровней мРНК. Биологическая важность изменения уровней мРНК неясна, однако, вероятно, со временем это изменение исчезает.

В заключение можно сказать, что результаты исследования позволяют предположить, что у космонавтов, которые находятся в космосе дольше года и подвергаются облучению в дозе более 400 мЗв, могут развиваться радиационно-индуцированные эффекты. Хромосомные aberrации (транслокации), индуцированные облучением клеток селезенки с малой мощностью дозы, продемонстрировали, что эффективность индукции ниже, чем прогнозируется зависимостью доза–эффект для острого облучения, основанного на линейно-квадратичной модели.

Повреждение ДНК клеток тканей и реакция тканей органов у мышей, подвергшихся воздействию γ -излучения в малой дозе и с низкой мощностью дозы

Влияние радиации на живые клетки приводит к различным повреждениям ДНК, среди которых наибольшей летальностью и канцерогенным свойством обладают двунитевые разрывы ДНК. Их индукция и репарация вследствие облучения в больших дозах и при высоких мощностях доз хорошо изучены. Однако до сих пор имеется мало информации об эффектах малых доз и низких мощностей доз излучений. Поэтому с использованием *in vivo* модели животных был изучен уровень двунитевых разрывов ДНК, образовавшихся в различных тканях и органах вследствие гамма-облучения в разных дозах и при разных мощностях доз.

Мыши линии В6С3F1 подвергались внешнему воздействию γ -излучения радиоактивного цезия-137 при низкой мощности дозы (0,05–20 мГр/сут), при средней мощности дозы (400 мГр/сут) и высокой мощности дозы (850 мГр/сут). После облучения на протяжении нескольких дней мышей умерщвляли, извлекали отдельные органы и ткани и получали их срезы. Производили косвенный подсчет двунитевых разрывов ДНК методом иммунной флуоресценции с использованием антител к анти-p53-связывающему белку 1 (53BP1), а также с использованием антитела анти-Ki-67 определяли пролиферирующие клетки. Следует отметить, что по 53BP1 оценивалась реакция на повреждение ДНК, но не репарация двунитевых разрывов. Например, в дифференцированных тканях очень редко можно обнаружить участки, содержащие 53BP1, хотя облучение индуцирует двунитевые разрывы ДНК. Поэтому всегда нужно быть осторожными, когда в качестве суррогатного маркера двунитевых разрывов ДНК используются те или иные участки флуоресценции. Кроме того, в этом эксперименте были использованы мыши в возрасте 8 нед, но у мышей, чей возраст был 1 нед, распределение участков, содержащих 53BP1, было совсем другим. Например, большинство клеток печени мышей в возрасте 8 нед не проявили никакой реакции. Напротив, у однедельных мышей участки флуоресценции наблюдались не только для глиссоновых капсул, но также для гепатоцитов. Таким образом, реакция в виде репарации повреждения зависит от возраста, что необходимо учитывать, когда речь идет о реакции на повреждения ДНК стволовых клеток тканей.

Участки, содержащие 53BP1, были обнаружены в эпителиальных клетках всех тканей и органов, но не в каждой их части. Например, участки, содержащие 53BP1, обнаруживались в реснитчатых столбчатых клетках в районе бронхиол, но редко обнаруживались в районе альвеол. У необлученных мышей спонтанная частота образования участков, содержащих 53BP1, была довольно низкой, а облучение с высокой мощностью дозы (суммарно 4 Гр) статистически значимо увеличивало число двунитевых разрывов ДНК. Остаточные участки флуоресценции можно было обнаружить даже спустя 10 сут после облучения с высокой мощностью дозы, тогда как уровень участков, содержащих 53BP1, индуцированных облучением со средней мощностью дозы на протяжении 10 сут (суммарная доза 4 Гр), к седьмому дню после окончания облучения снижался до уровня, наблюдаемого в контроле. Следует отметить, что повреждения ДНК накапливались в тканях/органах при облучении со средней мощностью дозы, но не с низкой мощностью дозы. В исследовании показано, что скопление повреждений ДНК можно не выявить, если уровень двунитевых разрывов не превышает способность ткани к репарации. Весьма любопытен тот факт, что частота

Ki-67 в бронхиолах была статистически значимо выше через 3 дня после облучения с высокой мощностью дозы терминальных отделов бронхиол, где содержатся стволовые клетки легких. Можно сделать вывод, что такие реакции тканей, зависящие от дозы и мощности дозы облучения, следует учитывать во время оценки риска рака вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью доз.

Обновление популяции стволовых клеток кишечника

Влияние мощности дозы облучения на развитие радиационно-индуцированного рака является одним из наиболее важных вопросов оценки рисков для целей радиологической защиты. Действующий концепт радиологической защиты основан на линейной беспороговой модели, которая предполагает, что риск увеличивается в соответствии с суммарной дозой облучения, но не зависит от мощности дозы облучения (например, Nair и соавт. 2009). Но это утверждение пока вызывает противоречия и требует подтверждения биологическими механизмами. Изучаются тканевые стволовые клетки, в которых начинает развиваться рак, поэтому понимание того, как ведут себя стволовые клетки тканей после облучения, может способствовать пониманию механизмов радиационного канцерогенеза.

В общем в ткани поддерживается постоянное количество стволовых клеток, которые составляют пул стволовых клеток. Если накопленная доза облучения существенно превышает дозу в 1 мГр фотонов при облучении с высокой мощностью дозы, то будет поврежден весь пул стволовых клеток ткани одновременно. Более того, в этом случае посредством радиационно-индуцированной клеточной смерти или старения и истощения вследствие индукции повреждения ДНК произойдет утрата стволовых клеток. Следовательно, пул стволовых клеток может быть пополнен только посредством пролиферации поврежденных радиостойчивых стволовых клеток с длительным клеточным циклом. Такое пополнение можно было бы наблюдать как усиленное обновление делящихся стволовых клеток, но это также может приводить к накоплению радиационных повреждений в пуле стволовых клеток.

Когда мощность дозы облучения достаточно низка, поврежденным окажется лишь ограниченное количество стволовых клеток пула. Недавно была опубликована информация о клеточной конкуренции между здоровыми и опухолевыми клетками (Kajita и Fujita 2015). Если в случае облучения с низкой мощностью дозы существует конкуренция между радиационно-поврежденными и окружающими их здоровыми клетками, поврежденные клетки могли бы быть удалены из пула. Если существует система поддержания уровня геномной целостности ткани, это могло бы

объяснить результаты эпидемиологических исследований лиц, подвергшихся облучению с малой мощностью дозы (например, Nair и соавт. 2009). Эта гипотеза была проверена с помощью простой стохастической численной модели, имитирующей механизмы восстановления делящихся стволовых клеток, в результате чего обнаружено, что даже при слабой конкуренции накопление повреждений подавляется, если мощность дозы ниже, чем скорость обновления делящихся стволовых клеток.

Чтобы оценить скорость обновления стволовых клеток, а также их реакции на облучение, условные методы наблюдения утраты стволовых клеток посредством, например, апоптоза, позволяют оценить биологический феномен лишь в определенный момент времени. Однако, используя эти методы, невозможно на должном уровне оценить долгосрочные кумулятивные эффекты облучения, которые характеризуют облучение с малой мощностью дозы. В качестве альтернативного метода была использована система отслеживания клеточных линий, с помощью которой можно проследить за необходимыми клетками тканей. Для данного исследования использовались мыши линий Lgr5-EGFP-IRES-Cre^{ERT2} x ROSA26-LSL-LacZ, у которых в EGFP-экспрессирующих Lgr5⁺ стволовых клетках кишечника экспрессируется Cre^{ERT2}. В этой смоделированной системе введение тамоксифена приводит к транслокации Cre^{ERT2}-составных белков в ядра, и экспрессия гена LacZ может индуцироваться рекомбинацией Cre/loxP. Как только начинает экспрессироваться LacZ, стволовые клетки Lgr5⁺ и их дочерные клетки непрерывно экспрессируют бета-галактозидазу, что позволяет увидеть эти клетки в криптих. Утрата меченых крипт может свидетельствовать о замещении делящихся стволовых клеток путем пополнения за счет стволовых клеток с медленным циклом деления. Было обнаружено, что стволовые клетки Lgr5⁺ кишечника очень радиочувствительны и что пул стволовых клеток был пополнен за счет немеченых, вероятно, медленно делящихся стволовых клеток даже после облучения в малой дозе (1 Гр) (Otsuka и соавт. 2013). Однако у мышей, подвергшихся гамма-облучению с низкой мощностью (3 мГр/ч) в суммарной дозе 1 Гр, не было обнаружено статистически значимого ускоренного пополнения пула стволовых клеток (Otsuka и Iwasaki 2015).

Когда использовалась мощность дозы облучения менее 30 мГр/ч, обнаружены явные эффекты мощности дозы облучения, тренды которых позволяют предположить, что может существовать лимит мощности дозы, при котором происходит индукция клеточного пополнения, что имеет отношение к развитию рака. В соответствии с этим «лимитом мощности дозы» для сохранения геномной целостности были бы важны удаление поврежденных стволовых клеток в ходе конкуренции стволовых клеток, а также индукция

репарации ДНК и апоптоза. Однако концепт конкуренции стволовых клеток еще требует подтверждения. Например, следует изучить, является ли облучение причиной индукции конкуренции и может ли она вызываться даже отдельным треком γ -излучения. Представленные данные позволяют предположить, что диапазон низких мощностей доз можно разбить, по крайней мере, на два, которые будут иметь различную значимость в плане накопления в тканях радиационных повреждений.

Риск рака при облучении в малых дозах или с низкой мощностью доз согласно эпидемиологическим исследованиям

Величина риска вследствие облучения в малых дозах в настоящее время является главным вопросом в проблеме оценки радиогенных рисков эффектов при облучении вследствие радиоактивных выбросов во время аварии на АЭС «Фукусима», при облучении во время компьютерной томографии и при профессиональном облучении. Агентства по радиологической защите задаются вопросом, насколько стоит применять DDREF к коэффициентам риска, полученным для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, для оценки риска, возникающего вследствие воздействия редкоизирующего излучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Считается, что DDREF представляет собой два связанных между собой коэффициента: LDEF для разового острого облучения и DREF для многократных малых фракций излучения либо для излучения с малой мощностью дозы.

LDEF можно изучить, используя данные когорты LSS (лица, пострадавшие от атомных бомбардировок), установив, есть ли свидетельство смещения кверху кривой, описывающей функцию доза-эффект, что позволило бы предположить, что эффект при воздействии излучений в малых дозах является более щадящим. Данные когорты LSS всегда демонстрировали только линейный эффект. Однако в последнем отчете о смертности в когорте LSS (Ozasa и соавт. 2012) показано смещение кривой, описывающей данные по смертности от солидных раков, на отрезке 0–2 Гр, хотя неясно, насколько такой изгиб кривой обязан «меньшему» эффекту малой дозы облучения, демонстрирующему LDEF. Нужно отметить, что в настоящее время совершенствуется дозиметрия лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, которая учитывает точность географического местоположения человека и экранирующие характеристики рельефа местности, что могло как-то повлиять на форму кривой, описывающей зависимость доза-эффект. Выбор контрольной популяции – это другой важный параметр, который может влиять на изгиб кривой, построенной на основе данных когорты LSS. В общем, согласно анализам, проведенным Фондом исследования радиационных эффектов (RERF), все те, кто находились в городе на

расстоянии более 10 км от эпицентра взрыва, были включены в базовую модель вместе с группой лиц, которые находились вне города. Небольшие различия в частоте рака между этими подгруппами были выявлены ранее (Cologne и Preston 2001; Preston и соавт. 2007), а в последних статьях эти подгруппы были объединены (Preston и соавт. 2007; Ozasa и соавт. 2012).

В последние годы в ходе ряда эпидемиологических исследований были получены оценки риска рака в когортах лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, которые потенциально можно использовать для получения оценки DREF. Из литературных источников выполнена компиляция доступных данных о смертности от всех солидных раков и от раков отдельных локализаций, таких как молочная железа, легкие, кишечник, желудок и печень, вследствие облучения в малых дозах и при низкой мощности дозы. LDEF изучался путем сравнения количественных оценок риска, полученных в ходе исследования когорт, подвергшихся облучению в малых дозах и при низкой мощности доз, с оценками риска, полученными для когорты LSS.

Так как облучение всего тела потенциально может влиять на все органы, анализ всех солидных раков дает полезную информацию и позволяет оценить риск с большей статистической мощностью и точностью, чем анализы, выполненные для отдельных органов. Во время изучения доступных данных была предпринята попытка минимизировать повторения данных настолько, насколько это было возможно. Что касается смертности от солидных раков, на данный момент опубликованы результаты 24 независимых исследований когорт, члены которых подверглись облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, и в которых были представлены оценки риска на основе зависимости доза-эффект. Вместе они включают 940 тыс. человек и 15,7 млн человеко-лет наблюдения при коллективной дозе облучения 35,6 тыс. человеко-живот и более 25 тыс. случаев смерти от солидных раков. Во всех исследованиях, кроме четырех, средние дозы облучения были менее 50 мЗв, и в большинстве исследований изучены работники, подвергшиеся профессиональному облучению, за исключением двух исследований когорт населения, подвергшихся хроническому облучению (когорты реки Течи на Южном Урале, Россия, и население провинции Янцзян, Китай). Это было облучение с низкой ЛПЭ, за исключением четырех случаев, когда имело место сочетанное внешнее гамма- и существенное внутреннее облучение с высокой ЛПЭ (работники предприятий атомной промышленности ПО «Маяк», Россия, и Роки Флэтс, США, а также работники предприятий по переработке урана из Порт Хоуп, Канада, и из Германии), что потребовало от авторов статистически вычлесть вклад внутреннего облучения в оценку риска.

Если проанализировать 19 из 24 исследований когорт лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, в которых было, как минимум, 100 смертей от солидных раков, можно заметить, что в 13 из 19 исследований коэффициенты риска были положительными, хотя лишь пять из них были статистически значимыми в положительном направлении, что неудивительно, учитывая, что при исследовании риска облучения в зависимости от малых доз и низкой мощности доз, индивидуальные данные обычно обладают низкой статистической мощностью. Планируется проведение мета-анализа риска солидных раков и сравнение полученных оценок с оценками риска, найденными для когорты LSS и для отдельных ее подгрупп, которые можно сопоставить по полу, возрасту на момент облучения и возрасту на момент регистрации эффекта.

Хотя анализ риска солидных раков вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы дает очень широкую оценку DDREF, она может представлять собой противоречивые DDREF для различных типов рака. Радиогенные эффекты для различных типов рака могут по-разному модифицироваться в соответствии с различиями биологии опухолей, относящимися к генетическим механизмам развития, влиянию эпигенетических изменений, а также тканевым и метаболическим дополнительным факторам. Различные факторы окружающей среды или образа жизни могут оказать влияние на развитие определенных типов рака (курение может влиять на радиогенный риск рака легкого, но не на риск рака молочной железы). Остается открытым вопрос о том, могут ли такие факторы по-разному влиять на риски развития различных типов рака, возникающих при облучении в малых дозах или с низкой мощностью дозы. Чтобы получить общую картину риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах, был выполнен обзор исследований раков молочной железы, легкого, кишечника, желудка и печени, после облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Запланировано проведение мета-анализов, но на данный момент доступно лишь описание отдельных исследований.

Было идентифицировано 7 исследований рака молочной железы, в которых было зарегистрировано 70 и более случаев. В основном это были исследования заболеваемости, – ввиду относительно низкой смертности от рака молочной железы, хотя также было включено и два исследования смертности. В четырех исследованиях изучалось фракционированное медицинское облучение либо медицинское облучение с низкой мощностью дозы (рентгенография при сколиозе, рентгеноскопия при пневмоторакальной терапии туберкулеза легкого, использование радия в терапии гемангиом). Коэффициенты риска были положительными в пяти из шести исследований, в четырех случаях они были статистически значимыми.

При интерпретации результатов учитывалось то, что в исследованиях риска в зависимости от медицинского облучения дозы облучения были достаточно высоки, хотя и разделены на множество фракций в течение длительного времени в случае исследования когорты лиц, подвергшихся облучению по поводу сколиоза, и двух когорт больных туберкулезом, проходивших рентгеноскопию.

Из 12 исследований смертности от рака легкого, в которых было 100 и больше случаев, в 11 изучали работников, подвергшихся профессиональному облучению. В 6 из них коэффициенты риска были положительными, три – статистически значимо положительными и два – статистически значимо отрицательными. Это не представляет доказательства существования зависимости в исследованиях когорт, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, хотя возможно, что различия истории курения в различных диапазонах доз облучения могли оказаться мешающим фактором, искажающим оценки риска.

Только в 4 исследованиях рака желудка в когортах лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, было зафиксировано, по меньшей мере, 100 смертей, еще в трех было 70–100 смертей. В пяти из них изучались работники, подвергшиеся профессиональному облучению, а в двух – население, подвергшееся облучению (когорты реки Течи на Южном Урале, Россия, и население провинции Янцзянь, Китай). В шести из семи исследований были положительные коэффициенты риска, но ни один из них не был статистически значимым. Небольшое число исследований когорт лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, в которых было зарегистрировано 50 и более смертей от рака кишечника (4 положительных и 4 отрицательных коэффициента риска) или печени (4 и 2 соответственно) не позволили получить доказательства существования радиогенных эффектов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что предварительная оценка результатов эпидемиологических исследований позволяет предположить, что существует положительный эффект для совокупности солидных раков при облучении в малых дозах и с низкой мощностью дозы, а также то, что может существовать риск рака молочной железы и желудка. Однако результаты исследования риска рака легкого, кишечника и печени при облучении в малых дозах и с низкой мощностью дозы, неоднозначны из-за своей немногочисленности и возможных мешающих факторов.

Результаты эпидемиологических исследований когорт реки Течи и работников ПО «Маяк»

Одной из основных задач радиационных исследований является оценка эффектов облучения.

Результатами эпидемиологических исследований различных когорт лиц, подвергшихся облучению (во время радиационных аварий, профессиональное, техногенное или медицинское облучение), являются оценки радиогенных рисков заболеваемости и смертности от рака и неопухолевых эффектов.

Эпидемиологические исследования когорты работников ПО «Маяк», первого в России предприятия атомной промышленности, и жителей, проживающих вдоль реки Течи, подвергшихся облучению вследствие сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку, являются очень важным источником информации о том, как доза и мощность дозы облучения влияют на здоровье. Обе когорты характеризуются рядом ключевых преимуществ, которыми являются большая численность когорт, длительный период наблюдения, индивидуальные оценки доз внешнего и внутреннего облучения, неоднородность по полу, возрасту и этнической принадлежности, а также известные жизненный статус и причины смерти. Кроме того, для членов когорты работников ПО «Маяк» доступна полная информация как по смертности, так и по заболеваемости, а также для большинства членов когорты работников ПО «Маяк» (примерно 93 %) доступна информация по исходному состоянию здоровья и нерадикационным факторам, таким как курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, гипертензия и другие. Анализ риска заболеваемости и смертности в обеих когортах имеет достаточную статистическую мощность.

Для членов обеих когорт были предприняты попытки получить максимально надежную информацию о дозах облучения. В частности, члены когорты реки Течи подвергались как воздействию внешнего γ -излучения, источником которого были донные отложения и пойменные почвы, так и внутреннему облучению от попавших в организм с питьевой водой и молоком радионуклидами, преимущественно, стронция (^{89}Sr и ^{90}Sr) и цезия (^{137}Cs). Для проведения эпидемиологических исследований когорты реки Теча была разработана дозиметрическая система TRDS (Degteva и соавт. 2000, 2006, 2009, Shagina и соавт. 2012a, 2012b). В TRDS используется большое количество результатов измерений вариантов долгоживущих радионуклидов в организме человека и в объектах окружающей среды, а также измерений уровней внешнего облучения в местностях, где проживали члены когорты реки Течи.

Жители деревень, расположенных в верхней части реки Течи недалеко от места сброса радиоактивных отходов, подвергались преимущественно внешнему облучению. Максимальный уровень внешнего облучения пришелся на 1951 г. и затем постепенно снижался. Дозы внешнего облучения также заметно снижались по мере увеличения расстояния от места сбросов вдоль русла реки Течи. Главным сценарием внутрен-

него облучения членов когорты реки Течи было поступление радионуклидов путем употребления в пищу речной воды и коровьего молока. Уровень поглощения радионуклидов также снижался по мере отдаления от места сбросов и зависел от доступности в прибрежных деревнях источников питьевой воды помимо радиоактивно загрязненной реки (например, колодцев) (Tolstykh и соавт. 2006, 2011).

Поглощенные дозы облучения рассчитывались на основе многочисленных измерений поверхностной бета-активности зубов и измерений радиоактивности всего организма, проводившихся у членов когорты. Стронций (^{89}Sr и ^{90}Sr) в организме распределялся неравномерно, и наибольшие поглощенные дозы регистрировались в органах его депонирования (красный костный мозг, костные поверхности и толстая кишка). Уровни внутреннего облучения других тканей, в основном, от инкорпорированного цезия (^{137}Cs) и внешнего облучения были ниже и распределялись относительно однородно. Основной вклад в дозу облучения красного костного мозга вносил цезий, доля которого по оценкам составляла от 50 до 90 % и зависела от удаленности от места радиоактивных сбросов в реку Течу. Вклад цезия в дозу облучения мягких тканей был значительно ниже и составлял 15–20 % (Degteva и соавт. 2012).

Что касается когорты работников ПО «Маяк», в отличие от когорты жителей реки Течи, индивидуальные оценки доз от внешнего воздействия γ -излучения, измеренные с помощью индивидуальных плеченных дозиметров, доступны для всех работников (Vasilenko и соавт. 2007). Поглощенные дозы от внутреннего воздействия альфа-излучения в отдельных органах рассчитывались на основе индивидуальных измерений альфа-активности плутония в моче (Khokhryakov и соавт. 2013).

Результаты эпидемиологических исследований этих двух когорт, проводившиеся в последние годы, являются доказательством существования повышенного риска рака и неопухолевых эффектов при пролонгированном внешнем и внутреннем облучении с низкой мощностью дозы. В когорте реки Течи обнаружена статистически значимая линейная зависимость смертности от лейкоза, исключая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), от поглощенной дозы внешнего гамма-излучения в красном костном мозге, ERR на единицу дозы облучения (100 мГр) составил 0,22 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,08, 0,54). При использовании модели, в которой допускалось, что ERR изменяется в зависимости от достигнутого возраста, ERR увеличивался пропорционально возрасту до 0,45 (95 % ДИ: –1,1, 3,0), но этот эффект был статистически незначимым ($p > 0,5$). Доказательств того, что риск для каждой из четырех групп, сформированных в зависимости от возраста на момент облучения (0–19,

20–29, 30–39, 40 лет и старше), является неоднородным, получено не было (Krestinina и соавт. 2013).

Нелинейная зависимость доза–эффект была показана для лейкозов, исключая ХЛЛ, в когорте ПО «Маяк» в зависимости от внешнего воздействия γ -излучения, при этом были учтены экспоненциальные модификаторы эффекта – время, прошедшее с момента облучения, и возраст на момент облучения. Согласно данной модели, ERR/Гр составил 0,54 (90 % ДИ: 0,18, 1,30) для возраста в момент облучения 25 лет через 25 лет после облучения (Kuznetsova и соавт. 2015).

Что касается солидных раков, в когорте реки Течи наблюдалась статистически значимая линейная зависимость смертности от солидных раков от поглощенной дозы излучения в желудке. ERR/Гр = 0,61 (95 % ДИ: 0,04, 1,27, $p < 0,03$). Выдвигались предположения о том, что ERR/Гр увеличивался с увеличением возраста на момент начала облучения ($p = 0,05$) или с увеличением достигнутого возраста ($p = 0,10$). Когда в качестве модификатора эффекта использовался возраст на момент начала облучения, ERR/Гр увеличивался в 2,2 раза (95 % ДИ: 1,0, 8,0) при увеличении возраста на 10 лет. Когда в качестве модификатора использовался достигнутый возраст, увеличение ERR/Гр происходило пропорционально возрасту до 5,1 (95 % ДИ: –0,7, 16,9). То, как достигнутый возраст влиял на ERR/Гр, зависело от того, как достигнутый возраст и различия между районами учитывались в исходной модели (Schonfeld и соавт. 2013).

Наиболее частыми злокачественными новообразованиями в когортах являлись рак желудка, легкого и молочной железы. В последние десятилетия увеличился рост рака молочной железы. Однако из-за того, что число случаев относительно мало, для когорты реки Течи была получена лишь предварительная оценка ERR рака молочной железы на единицу дозы. Кроме того, следует отметить, что на развитие рака молочной железы могут влиять многочисленные нерадиационные факторы, такие, например, как достигнутый возраст, количество родов, исходы беременностей и др. (Ostroumova и соавт. 2008). По сравнению с раком желудка доля опухолей кишечника статистически значимо меньше. Анализ риска, выполняемый для отдельной локализации рака, включая рак кишечника, имеет очень низкую статистическую мощность из-за небольшого числа случаев.

В когорте работников ПО «Маяк» также наблюдалась статистически значимая линейная зависимость смертности от солидных раков (исключая рак легкого, печени и костей, развивающиеся вследствие внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония) от поглощенной дозы внешнего воздействия γ -излучения на кишечник при внесении поправки на дозу внутреннего воздействия от альфа-излучения; ERR/Гр = 0,12 (95 % ДИ: 0,03, 0,21, $p < 0,01$).

Статистически значимой модификации эффекта в зависимости от пола или достигнутого возраста не выявлено. Исключение поправки на дозу внутреннего воздействия альфа-излучения приводило к увеличению оценки риска, $ERR/Gr = 0,16$ (95 % ДИ: 0,07, 0,26, $p < 0,001$) (Sokolnikov и соавт. 2015).

Таким образом, эпидемиологические исследования когорт работников ПО «Маяк» и жителей реки Течи являются очень важными источниками информации о влиянии облучения на здоровье человека и могут быть полезными для количественного определения DDREF, когда используются результаты эпидемиологических исследований для сравнения эффектов острого и хронического облучения.

Эпидемиологические исследования населения, проживающего в областях с высоким радиационным фоном

Береговая полоса административного образования Карунагаппалли штата Керала в Индии известна своими торий-содержащими монацитовыми песками, являющимися источником природного радиоактивного фона высокой интенсивности (Nosoda и соавт. 2015). В отдельных местностях побережья мощность дозы излучения в окружающей среде достигает 70 мГр в год. Для оценки эффектов природного излучения высокой интенсивности на здоровье людей в 1990-х гг. была сформирована когорта, включившая всех жителей административного образования Карунагаппалли (Nair и соавт. 2009). Заболеваемость раком анализировали при использовании данных, собранных в ходе наблюдения этой когорты. Суммарные дозы облучения были рассчитаны для каждого человека с применением периода лагирования 10 лет по дозам снаружи и внутри домов, в которых проживали люди, а также учитывая факторы, имеющие отношение к тому, в течение какого времени человек находится в помещении, специфичные для определенного пола и возраста. Идентификация впервые диагностированных случаев рака осуществлялась с помощью регистра рака Карунагаппалли, который был учрежден в 1990 г. Данные о заболеваемости раком, полученные с помощью этого регионального регистра рака, включены в опубликованный Международным агентством исследования рака (IARC) отчет (Nair и соавт. 1997, 2002, Jayalekshmi и Rajan 2007). К 2005 г. в ходе наблюдения 69958 жителей области на протяжении в среднем 10,5 лет (736586 человеко-лет наблюдения) было идентифицировано 1379 случаев рака, включая 30 случаев лейкоза. Анализ данных этой когорты, выполненный с использованием регрессии Пуассона и применением стратификации по полу, достигнутому возрасту, интервалам периода наблюдения, социально-демографическим факторам и статусу курения, не выявил избыточного риска рака, возникающего вследствие воздействия γ -излучения от природного фона. При

использовании линейной зависимости доза-эффект был получен ERR/Gr для онкологической заболеваемости, исключая лейкоз, равный $-0,13$ (95 % ДИ: $-0,58, 0,46$). Анализ отдельных локализаций солидного рака не выявил статистически значимой зависимости от суммарной дозы облучения. Недавно были завершены кросс-секционные исследования заболеваемости узловым зобом, атеросклерозом и катарактой.

Округ Янцзянь в провинции Гуандун КНР известен тем, что в этом месте мелкие частицы монацита переносятся дождевыми водами с гор, накапливаясь в бассейне и дельте реки, в результате чего почвы здесь содержат радионуклиды (^{232}Th и ^{238}U), являясь источником фонового излучения высокой интенсивности. Большинство жителей округа Янцзянь живут там на протяжении шести и более поколений (Научно-исследовательская группа областей фонового излучения высокой интенсивности, Китай, 1980). Мощности дозы фонового излучения в окружающей среде в «радиоактивных» и «контрольных» областях составляют 2,10 и 0,77 мГр/год, соответственно. Индивидуальные дозы внутреннего облучения не рассчитывались, но дозы на легкое, полученные вследствие вдыхания продуктов распада радона и торона, по оценкам были больше, чем дозы внешнего облучения (Kudo и соавт. 2015).

Было обнаружено, что вклад продуктов распада радона и торона в поглощенную дозу облучения в легком является статистически значимым для населения этих областей с высоким уровнем фонового излучения. Однако в исследованиях когорт населения округа Янцзянь и провинции Карунагаппалли не обнаружен повышенный риск рака легкого при сравнении с жителями контрольных областей. Таким образом, исследования населения, проживающего на территории с повышенным радиоактивным природным фоном высокой интенсивности, не представили доказательств того, что радон, продукты его распада, а также продукты распада торона способствуют повышению риска рака легкого. Следует отметить, что газообразный торон не имеет отношения к риску рака легкого из-за того, что имеет короткий период полураспада.

В ходе совместного китайско-американского исследования, проведенного в конце 1980-х гг., было обнаружено, что частота стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови лиц, проживающих в областях с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности, составляет 0,29 (на 100 метафаз) по сравнению с 0,18 у лиц контрольной группы, но статистических значимых различий не установлено. С другой стороны, частота нестабильных хромосомных aberrаций у лиц, проживающих в областях с высокой природной радиоактивностью и в контрольных областях, составляла 0,16 и 0,06 соответственно, а избыток aberrаций для областей с радиоактивным природным фоном высокой интенсивности

был статистически значимым ($p = 0,04$) (Wang и соавт. 1990). В ходе проведенных относительно недавно цитогенетических исследований у жителей провинции Янцзянь было показано, что частота нестабильных хромосомных aberrаций статистически значимо зависела от суммарной дозы природного фонового излучения, но это не распространялось на стабильные aberrации (Hayata и соавт. 2004). Основной целью совместного китайско-американского исследования было изучение уровня заболеваемости узловым зобом. В результате исследования не выявлено избыточной заболеваемости узловым зобом у жителей районов с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности (Wang и соавт. 1990).

Были изучены показатели смертности от рака и неопухолевых заболеваний в когорте жителей провинции Янцзянь, включавшей 31604 человек в возрасте от 30 до 74 лет, наблюдавшихся с 1979 по 1998 гг. (Тао и соавт. 2012). В течение 736 942 человеко-лет наблюдения зарегистрированы 6005 случаев смерти, 956 из которых наступили от рака (14 – от лейкоза). Средние суммарные дозы облучения, которым подверглись жители областей с природным облучением и контрольных областей, составили 84,8 и 21,6 мГр соответственно. Было установлено, что ERR/Гр для онкологической заболеваемости, исключая лейкоз, составляет $-1,01$ (95 % ДИ: $-2,53, 0,95$). В результате анализов отдельных локализаций рака было получено, что смертность от рака печени подчиняется обратной зависимости от суммарной дозы облучения ($p = 0,002$). Но т.к. наблюдалась тенденция увеличения смертности от неопухолевых заболеваний печени по мере увеличения суммарной дозы облучения ($p = 0,061$), возникло подозрение, что могла иметь место ошибочная диагностика цирроза печени вместо рака печени. Когда из анализа совокупности раковых заболеваний были исключены рак печени и лейкозы, ERR/Гр составил $0,19$ (95 % ДИ: $-1,87, 3,04$).

Результаты исследования лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, позволяют считать, что зависимость доза-эффект для риска солидных раков от дозы облучения является линейной. Однако по-прежнему непонятно, ниже ли ERR на единицу дозы при хроническом облучении по сравнению с острым облучением. Можно сделать вывод, что исследование когорты жителей Карунагаппалли дает хорошую возможность ответить на этот вопрос, в то время как статистической мощности исследования когорты жителей Янцзянь оказывается недостаточно, чтобы выполнить подобное сравнение рисков рака.

Однако следует отметить, что сравнение радиогенного риска рака, полученного для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, с рисками, полученными в ходе исследований хронического облучения, неэффективно. Например, в исследовании заболеваемости раком в когорте LSS (Preston и соавт. 2007) был

получен ERR/Гр для солидных раков, равный $0,47$ при облучении в возрасте 30 лет и достигнутом возрасте 70 лет. В основе этой оценки лежит предположение, что соотношение по полу в когорте составляет 1:1. Соответствующий риск ERR/Гр для мужчин составил $0,35$. Если с поправкой на пол (а точнее, со стандартизацией по полу) все понятно, то намного сложнее обстоят дела с возрастом на момент облучения и достигнутым возрастом. В когорте LSS ERR на Гр уменьшается примерно на 17 % каждые дополнительные десять лет возраста на момент облучения (90 % ДИ: 7 %, 25 %), и ERR/Гр уменьшается пропорционально достигнутому возрасту в степени 1,65 (90 % ДИ: 2,1, 1,2).

Эти коэффициенты модификации не зависят друг от друга. В случае областей с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности возраст на момент начала облучения равен нулю. Однако, т.к. облучение происходит в течение длительного периода времени, не очень правильно использовать возраст на момент начала облучения. Поэтому желательно, когда применяется модель риска, полученная на основе данных по когорте LSS, использовать более сложные расчеты, учитывающие структуру возраста на момент облучения жителей таких областей. Возможно получить отдельное значение, используя подход, в котором рассчитывается взвешенная сумма коэффициентов для подгрупп возраста на момент облучения (учитывая иные факторы, включая достигнутый возраст). Однако оценка ERR, полученная в результате таких расчетов, может быть аппроксимирована оценкой ERR, полученной по взвешенной сумме (например, средней) возраста на момент облучения в случае, если эффект модификации достаточно мал.

В исследовании работников атомной промышленности из 15 стран, организованной IARC, получена оценка ERR на единицу дозы для возраста на момент облучения 35 лет, для чего использована модель риска из исследования когорты LSS. Однако необходимо отметить, что требуется более сложный подход, если величина или направление зависимости ERR/Гр от возраста, в котором члены популяции подвержены риску, используемые для сравнения, отличаются от соответствующих оценок для когорты LSS. Достигнутый возраст является дополнительной проблемой.

Чтобы продемонстрировать проблему использования среднего достигнутого возраста, полезным может оказаться следующий яркий пример. Возьмем когорту лиц мужского пола, состоящую из двух субкогорт, характеризующихся различной структурой достигнутого возраста. Обе субкогорты включают в себя как облученных, так и необлученных членов. Предположим, что наблюдение «молодой» субкогорты покрывает 5 млн человеко-лет, и средний достигнутый возраст в этой субкогорте 35 лет. Также предположим, что 4 млн человеко-лет накоплено в ходе наблюдения другой субкогорты, в которой средний

достигнутый возраст составляет 70 лет. В этом случае средний достигнутый возраст всех членов когорты, изучаемой в исследовании, составляет 45 лет. Однако, если в более «молодой» субкогорте нет случаев рака, зарегистрированных в течение периода наблюдения, независимо от статуса облучения, а все случаи заболевания раком приходится на более возрастную субкогорту, тогда «молодая» субкогорта не вносит никакого вклада в оценку ERR, и оценка ERR/Гр основывается только на данных по более возрастной подгруппе. В этом случае неправильно сравнивать оценку ERR/Гр, полученную в ходе этого исследования, с оценкой, полученной для лиц мужского пола из когорты пострадавших от атомных бомбардировок, когда используется значение достигнутого возраста. Лишним будет говорить, что при таком сравнении также следует учитывать возраст на момент облучения, который игнорировался в целях упрощения расчетов.

Обсуждение

Изложенное выше указывает на то, что по-прежнему остаются открытыми некоторые вопросы и, возможно, их необходимо решать в ходе будущих исследований. Некоторые из них обсуждаются ниже, в ходе попытки стимулировать и структурировать дебаты по вопросу DDREF.

Разделять LDEF и DREF или объединять в DDREF?

DREF – это поправочный коэффициент для облучения с низкой мощностью дозы, тогда как LDEF позволяет ввести поправку в случае облучения в малых дозах. Как подробно говорилось выше, на основе линейно-квадратичной зависимости доза–эффект численные значения DREF и LDEF при малых дозах и низких мощностях доз одинаковы, если коэффициент α кривой не зависит от мощности дозы облучения. Если данное предположение неверно, тогда сначала нужно отдельно проанализировать DREF и LDEF, а затем уже принимать решение, объединять их в один коэффициент или нет. Хотя в этом споре приводятся те или иные научные аргументы, однако следует не забывать, что МКРЗ вводила DDREF в целях радиологической защиты. Система радиологической защиты должна быть практически применима и поэтому в разумной степени проста, а введение двух отдельных коэффициентов может усложнить ситуацию. Тем не менее, важно понимать научные аспекты, чтобы решения, принятые в сфере радиологической защиты, были максимально обоснованы.

Следует ли применять DREF при анализе лейкозов?

Общепринятым мнением является то, что заболеваемость лейкозом, за исключением ХЛЛ или Т-клеточного лейкоза взрослых (ТКЛ), среди лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, можно описать с помощью линейно-квадратичной зависимости доза–эффект (Hsu и соавт. 2013), и что наблюдаемый наклон кривой позволяет предположить статистически значимое уменьшение эффекта при малых дозах облучения. Поэтому любые эффекты малых доз уже описаны линейным членом кривой и нет необходимости в этом случае применять LDEF. Поэтому МКРЗ решила не применять DDREF для анализа лейкозов в своей системе радиологической защиты (МКРЗ 2007). Однако опять отмечается, что данный подход косвенно допускает, что коэффициент α линейно-квадратичной зависимости доза–эффект не зависит от мощности дозы. Напротив, если α линейно-квадратичной модели зависит от мощности дозы, как было показано в некоторых разделах выше, тогда необходимо учитывать такую возможность и при анализе лейкозов, и помимо линейно-квадратичной зависимости можно было бы применять и DREF. В результате в контексте радиологической защиты (условия малых доз и низких мощностей доз облучения) риск лейкоза может быть меньше, чем тот, который предполагается в настоящее время.

Аспектом, затрудняющим обсуждение вопросов по лейкозам, может быть то, что зависимость доза–эффект, описывающая различные типы лейкозов, не одна и та же. Например, заболеваемость острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в когорте LSS вносит основной вклад в линейно-квадратичную зависимость доза–эффект, описывающую данные по лейкозам, за исключением ХЛЛ и ТКЛ. В то же время, данные по острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ) и хроническому миелоидному лейкозу (ХМЛ) в когорте лиц, выживших во время атомных бомбардировок, позволяют предположить, что зависимость доза–эффект является линейной (Hsu и соавт. 2013). Это означает, что при анализе лейкозов необходимо также учитывать и биологические аспекты. Более того, результаты разных исследований лейкозов нужно сравнивать очень осторожно, потому что развитие лейкоза сильно зависит от времени, и риск является максимальным в первые десять лет после облучения (Hsu и соавт. 2013).

В данном контексте в отношении индукции лейкозов вследствие облучения с низкой мощностью дозы никогда не анализировался доступный набор данных по 7 тыс. собак (Carnes и Frits, 1991, 1993), который может быть очень ценен, если в будущем возникнет идея выполнения такого анализа. Что касается эпидемиологических исследований популяций людей, есть

ряд исследований, в которых анализируются риски вследствие облучения в малых дозах, например, у работников атомной промышленности (Daniels и соавт. 2013; Leugaud и соавт. 2015) или жителей областей с высоким радиоактивным фоном (Kendall и соавт. 2013; Srycher и соавт. 2015), которые можно использовать для сравнения полученных результатов с оценками, полученными для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок.

Однако, как уже говорилось выше, если ситуация окажется сложной с научной точки зрения, тогда необходимо будет подход упрощать, чтобы использовать научные результаты в целях радиологической защиты.

Насколько надежны научные результаты, полученные в ходе эпидемиологических исследований лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы?

Вопрос надежности имеет отношение к выбору между анализом объединенных первичных данных (pooled-анализ) и мета-анализом, и многие считают, что pooled-анализы объединенных данных более надежны. Однако следует помнить, что известные вмешивающиеся факторы отличаются для различных типов рака, а также для разных стран, и что при сравнении разных исследований авторы ограничены теми факторами, для которых в этих исследованиях имеются доступные данные. Известно много факторов, которые обуславливают индукцию солидных раков или лейкозов, и нужно тщательно анализировать влияние этих факторов на оценки риска, полученные в ходе эпидемиологических исследований. Например, курение очень важно при индукции рака легкого, тогда как хроническое употребление алкоголя имеет значение для рака печени. И действительно, при включении поправки на курение и, особенно, на употребление алкоголя, оценки риска, полученные, например, в исследовании японских работников (Akiba и Mizuno, 2012), изменялись. Однако не обязательно это будет так в других исследованиях. Например, в исследовании работников атомной промышленности из 15 стран, проведенного IARC, не обнаружено существенно-го смещения результатов из-за курения (данные по употреблению алкоголя были недоступны); главными потенциальными вмешивающимися факторами в этом исследовании были продолжительность работы на предприятии и социально-экономический статус (Cardis и соавт. 2007). Длительность работы на предприятии была важна в связи с тем, что те, кто проработали на предприятии в течение короткого периода, могли отличаться от тех, кто проработали дольше, по образу жизни. Например, могла наблюдаться такая тенденция, что те, кто проработали меньше, употребляли больше алкоголя и больше курили, чем те, кто работали дольше. Поэтому тем, кто изучает профессиональное облучение, следует включать поправку

на продолжительность работы, если это необходимо. Прежде чем выполнять объединенный анализ данных, предпочтительнее выявить факторы, имеющие отношение к каждому эпидемиологическому исследованию в отдельности.

Однако объединенные эпидемиологические исследования могут быть полезны. При облучении в малых дозах вероятность индукции таких эффектов, как хромосомные aberrации – на клеточном уровне или развитие рака и лейкоза на уровне всего организма, довольно мала. Поэтому при низких уровнях облучения сложно получить количественные оценки таких эффектов, которые были бы достаточно точны. Что касается эпидемиологических исследований, например, критическое значение имеет численность изучаемой когорты. Обычно, учитывая статистические причины, целесообразнее объединять различные когорты облученных лиц, используя исходные индивидуальные данные. Это было продемонстрировано в исследованиях риска солидного рака у работников, подвергшихся профессиональному облучению (Cardis и соавт. 2005), или риска рака легкого в популяциях, подвергшихся воздействию радона внутри помещений (Darby и соавт. 2005). Желательно, чтобы исходные индивидуальные данные, используемые в крупных эпидемиологических исследованиях, были доступны, что позволило бы получить больше информации от таких объединенных исследований. Однако в случае, если эти данные недоступны, можно провести мета-анализ, когда в результате объединения оценок риска, полученных в ходе каждого отдельного исследования, можно получить среднюю оценку риска. В таких исследованиях важно избегать анализов, когда одно из исследований доминирует в общем результате, который становится менее надежным. В ходе мета-анализа, проведенного Jacob и соавт. (2009), отдельно анализировались результаты различных исследований и сравнивались с результатами, полученными в когорте лиц, пострадавших от атомных бомбардировок (подобрав схожие распределения по возрасту и полу), а затем рассчитывались взвешенные средние значения. Надежность объединенных результатов прошла проверку путем исключения каждого отдельного исследования, что позволяло определить размер влияния отдельного исследования на объединенный результат.

В этом контексте важно отметить, что даже внутри исследования влияния низких мощностей доз облучения могут наблюдаться некоторые различия для отдельных мощностей доз, которые сложно оценить количественно. Например, в исследование работников атомной промышленности могут быть включены работники, которые подверглись облучению с низкой мощностью дозы, и те, кто подверглись облучению с высокой мощностью дозы. Такое может иметь место, т.к. те, кто работают ближе к активной зоне реакто-

ра, где мощности дозы облучения высоки, в основном контрактники, факторы образа жизни которых могут отличаться от факторов тех, кто работает в отдалении от реактора, где мощность дозы облучения ниже, и которые, в основном, являются постоянными сотрудниками предприятия.

Исследования животных: насколько различны другие факторы риска помимо облучения?

Когда Комитет BEIR VII опубликовал свою оценку DDREF, основная доля в сгруппированных данных по животным принадлежала результатам, собранным американской Национальной лабораторией в Окридже, которые сильно повлияли на оценку DDREF. Если в такой анализ можно было бы включить больше исследований животных, можно было бы проверить и повысить надежность оценки DDREF. Важно отметить, что с момента опубликования отчета комитета BEIR VII, в американском архиве тканей Janus (Haley и соавт. 2011; Wang и соавт. 2010) и европейских радиобиологических архивах (Tarjo и соавт. 2008; Birschwilks и соавт. 2011), были накоплены индивидуальные данные, собранные в ходе многочисленных экспериментов на животных. В эти архивы также были включены данные исследований, проведенных раньше. Чтобы выполнить архивирование информации об исследованиях людей и животных, проведенных в последнее время, был разработан веб-репозиторий STORE, в котором хранятся данные и адресные ссылки на биоматериал (<http://www.storedb.org> или <http://rbstore.eu>). Кроме того, в настоящее время проводятся крупномасштабные экспериментальные исследования животных в Институте научных исследований окружающей среды Японии (IES). Если говорить о сотрудничестве, то IES мог бы стать очень важным партнером с японской стороны, хотя может потребоваться некоторое время, чтобы стали доступны данные IES по мощности дозы облучения. В любом случае, в настоящее время доступно намного больше информации по животным, которую можно использовать в анализе, чем тогда, когда был опубликован отчет BEIR VII по DDREF. Сейчас, чтобы изучить вопрос влияния ионизирующего излучения и иных факторов на различные биологические эффекты, следует использовать столько данных, сколько возможно. Любое из экспериментальных исследований на животных может сталкиваться с какими-то особыми проблемами, но используя большие наборы данных (например, 200 тыс. животных), можно, по крайней мере, некоторые из этих проблем устранить, особенно это касается исследований, в которых анализируется влияние мощности дозы облучения.

Можно ли применять данные, полученные на животных, к людям?

Уже давно признано, что сложно выполнять экстраполяцию от мышей к людям. Например, если рассмотреть набор данных, включающий информацию о продолжительности жизни мышей, Аргоннской национальной лаборатории (ANL), то там не наблюдалось статистически значимых изменений продолжительности жизни мышей, подвергавшихся хроническому облучению, по сравнению с необлученными животными, и, в первую очередь, это относилось к 6-месячным мышам. И напротив, люди более молодого возраста более чувствительны к облучению, чем те, кто старше, но и у лиц более зрелого возраста сохраняется определенный уровень чувствительности (Preston и соавт. 2007; Hsu и соавт. 2013). Таким образом, необходимы правильные математические модели, чтобы учесть этот эффект.

Однако можно отметить, что если эффекты мощности дозы облучения, наблюдаемые у мышей и собак, можно было бы сравнить каким-то разумным способом, тогда можно было бы получить хотя бы примерное представление о том, какие различия существуют между видами. Также это могло бы помочь сделать вывод о правомерности какой-либо экстраполяции данных по животным на людей. В исследование этой проблемы могли бы внести вклад наборы данных ANL по собакам (21 тыс. животных). Поэтому здесь вновь необходимо подчеркнуть, что существует необходимость использовать архивы данных, которые стали доступны в последнее время, и что сейчас имеется такая возможность благодаря усилиям, которые прилагаются для сохранения этих данных.

Какие конечные показатели имеют отношение к радиобиологическим исследованиям?

В целом важными считаются повреждения ДНК, но в настоящее время не совсем понятно, какие специфические повреждения ДНК имеют отношение к вопросу DDREF. Неясно, какое поражение на молекулярном уровне было идентифицировано конкретно для канцерогенеза, в частности, потому что другие параметры, такие как этническая принадлежность или состояние иммунной системы, могут играть важную роль в процессе развития рака. Таким образом, можно сделать вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие радиобиологические эффекты и характеристики имеют отношение к сегодняшней дискуссии, посвященной DDREF. Кроме того, растет степень озабоченности тем, что при исследовании механизмов развития рака следует учитывать характеристики микросреды и ткани, в которых развиваются раковые клетки, а также то, какие клетки являются первичными мишенями, и характеристики самих раковых клеток.

Каким образом обобщать информацию (особенно как сопоставлять данные по животным и по людям)?

Наблюдается большой статистический прогресс в вопросе обобщения информации. Например, методика использования современных байесовских моделей, предложенная BEIR VII для интегрирования данных, считается большим шагом вперед по сравнению с подходами, которые использовались ранее. Статистический потенциал можно увеличить еще больше. Кроме того, сейчас доступны намного более объемные наборы данных и подходы, основанные на машинной интерпретации и многопараметрических программах. По мере развития эти методы могут помочь выполнить некоторые анализы, которые необходимы для изучения проблемы DDREF. Однако необходимо отметить, что, хотя современные статистические технологии обладают большой мощностью, сохраняется необходимость приведения в соответствие данных по людям и по животным, прежде чем применять эти технологии. Использование архивных образцов тканей могло бы стать способом провести углубленное сравнение данных по животным и по людям.

Заключение

Экстраполяция биологических эффектов, наблюдаемых при облучении в больших дозах и высоких мощностях доз, к малым дозам и низким мощностям доз ионизирующих излучений, которые типичны для ситуаций, рассматриваемых сообществом, занимающимся радиологической защитой, стала ключевой проблемой. С момента открытия Рентгеном в 1895 г. рентгеновского излучения не прекращается изучение научных данных, имеющих отношение к рассматриваемому вопросу. В частности, с 1958 г. НКДАР ООН опубликовал ряд отчетов, которые использованы МКРЗ для разработки принципов защиты работников предприятий, пациентов, а также населения от вредных эффектов ионизирующих излучений при условии, что польза от применения облучения не становится чрезмерно ограниченной.

В связи с тем, что постоянно происходит накопление научных знаний об эффектах облучения на молекулярном, клеточном, тканевом уровнях, а также на уровне всего организма, в течение последних десяти лет различные международные организации, такие как Комитет BEIR VII, Комиссия по радиационной защите Германии, НКДАР ООН и ВОЗ, провели обзоры научной литературы, посвященной данной проблеме. В частности, критическому анализу подверглись само понятие DDREF и его численное значение и были сделаны различные выводы.

В настоящей работе обсуждено понятие DDREF. Согласно предположению МКРЗ, DDREF объединя-

ет в себе эффекты дозы и мощности дозы облучения, для целей радиологической защиты, в соответствии с принципами простоты и практической применимости. Принимая во внимание дискуссию, представленную выше, нет необходимости пересматривать данный подход. В частности, высказывается предположение, что эффекты дозы и мощности дозы облучения следует рассматривать отдельно друг от друга на всех биологических уровнях, на которых может возникнуть эффект, не забывая, что линейный член линейно-квадратичной зависимости доза–эффект может зависеть от дозы облучения. Однако это не исключает того, что в итоге ради простоты применения МКРЗ по-прежнему будет использовать один общий коэффициент для экстраполяции рисков от больших доз и высоких мощностей доз облучения на малые дозы и низкие мощности доз, типичные для большинства сценариев, рассматриваемых с целью радиологической защиты. Оценка должна быть выполнена с учетом наиболее достоверных современных научных данных.

Что касается эффектов, регистрируемых на молекулярном и клеточном уровнях, по-прежнему неясно, какой эффект лучше всего соответствует целям дискуссии по DDREF. Необходимы дополнительные исследования для идентификации маркеров радиационно-индуцированного рака. Однако невозможно обойтись без молекулярных и клеточных исследований, в ходе которых изучаются механизмы действия радиации. В последние двадцать лет был открыт ряд новых биологических феноменов, таких как геномная нестабильность, эффекты свидетеля, адаптивный ответ и т.п., некоторые из которых демонстрируют различные зависимости доза–эффект в диапазоне малых доз. Это указывает на сложность механизмов воздействия ионизирующего излучения. В настоящее время по-прежнему неясно, насколько данные эффекты касаются развития болезни у человека, а поэтому – и системы радиологической защиты. Большой проблемой является промежуток времени между индукцией эффектов на молекулярном и клеточном уровнях и развитием стохастических эффектов на уровне всего организма, таких как рак или лейкоз. Более того, могут происходить и иные, пока еще неизвестные процессы, которые также оказывают влияние на развитие рака, одним из примеров может служить роль иммунной системы.

Эксперименты с животными могут в этом отношении иметь определенный потенциал, т.к. такие радиационно-индуцированные эффекты, как сокращение продолжительности жизни или появление опухолей, можно обнаружить на уровне организма в целом на протяжении временного отрезка в несколько месяцев или лет. Тем не менее, вопрос, как применять результаты, полученные в ходе экспериментов с животными, к людям, стоит уже на протяжении несколь-

ких десятилетий и все еще не имеет ответа. Важно отметить, что в отличие от того, что было раньше, сейчас намного проще анализировать данные большого количества выполненных в прошлом исследований, в ходе которых проводились эксперименты с животными, что стало возможным благодаря созданию баз данных и тканевых архивов в США и в Европе. Объединенный анализ этих данных даст возможность изучения радиационно-индуцированных эффектов (особенно в контексте дозы и мощности дозы облучения), когда полученный результат будет статистически точным, и, следовательно, более надежным, либо возможность исследования внутривидовых различий разных моделей животных, которые позволили бы судить об имеющихся неопределенностях, когда результаты экспериментов на животных экстраполируются на человека.

Наконец, существует ряд когорт лиц, подвергшихся облучению в прошлом. Это лица, пострадавшие от атомных бомбардировок; население бассейна реки Течи; различные когорты работников предприятий атомной промышленности со всего мира; лица, подвергавшиеся облучению в медицинских целях; население областей с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности. Эти исследования продолжаются, в результате чего регулярно появляются обновленные результаты по наблюдаемым эффектам, развивающимся по мере увеличения периода наблюдения. Сейчас настало время взглянуть на эти обновленные результаты и выполнить объединенный анализ (pooled-анализ) либо мета-анализ, которые, однако, нужно проводить очень аккуратно. Окончательный результат таких исследований максимально близок к тому, в чем заинтересовано сообщество радиологической защиты. Ясно, что будет очень сложно получить точный количественный результат для доз и мощностей доз облучения, которые актуальны в сфере современной радиологической защиты, потому что вероятность развития стохастических эффектов, таких как рак или лейкоз, при таких малых дозах и низких мощностях доз облучения низка, а вероятность развития у людей спонтанных раков высока.

Благодарность авторов

В настоящей работе изложены презентации, представленные на семинаре, посвященном проблеме DDREF, организованном совместно МКРЗ и компанией JANUS, который состоялся 22 мая 2015 г. в г. Киото (Япония), а также последующая за выступлениями дискуссия. Рой Шоре и Вернер Рюм выражают благодарность д-ру Линде Уолш (Федеральное управление по радиологической защите Германии) за вклад в работу по подготовке к запланированному мета-анализу результатов эпидемиологических исследований. RERF Хиросимы и Нагасаки – это общественный

фонд, финансируемый Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (MHLW) Японии и Министерством энергетики США (USDOE). Исследование RERF также частично финансируется из средств, выделенных USDOE Национальной академии наук (NAS) по гранту DE-HS0000031. Данная публикация соответствует протоколу научных исследований RERF 1-75. Точка зрения авторов не обязательно совпадает с точкой зрения того или иного правительства. Исследование Института научных исследований окружающей среды (IES) проводится в соответствии с контрактом, заключенным с администрацией префектуры Аомори (Япония).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akiba S, Mizuno S (2012) The third analysis of cancer mortality among Japanese nuclear workers, 1991–2002: estimation of excess relative risk per radiation dose. *J Radiol Prot* 32:73–83
- Beels L, Bacher K, De Wolf D, Werbrout J, Thierens H (2009) γ -H2AX foci as a biomarker for patient X-ray exposure in paediatric cardiac catheterization: are we underestimating radiation risks? *Circulation* 120:1903–1909
- Beels L, Werbrout J, Thierens H (2010) Dose response and repair kinetics of γ -H2AX foci induced by in vitro irradiation of whole blood and T-lymphocytes with X- and γ -radiation. *Int J Radiat Biol* 86:760–768
- Birschwilks M, Gruenberger M, Adelman C, Tapio S, Gerber G, Schofield PN, Grosche B (2011) The European radiobiological archives: online access to data from radiobiological experiments. *Radiat Res* 175:526–531
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2005) Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 331:77
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklöf M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167:396–416
- Carnes BA, Fritz TE (1991) Responses of the beagle to protracted irradiation. I. Effect of total dose and dose rate. *Radiat Res* 128:125–132
- Carnes BA, Fritz TE (1993) Continuous irradiation of beagles with γ rays. *Radiat Res* 136:103–110
- Cologne J, Preston DL (2001) Impact of comparison group on cohort dose response regression: an example using risk estimation in atomic-bomb survivors. *Health Phys* 80:491–496
- Daniels RD, Bertke S, Waters KM, Schubauer-Berigan MK (2013) Risk of leukaemia mortality from exposure to ionising

radiation in US nuclear workers: a pooled case-control study. *Occup Environ Med* 70:41–48

Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330:223

Degteva MO, Kozheurov VP, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA, Kovtun AN (2000) The Techa River dosimetry system: methods for the reconstruction of internal dose. *HealthPhys* 79:24–35

Degteva MO, Vorobiova MI, Tolstykh EI, Shagina NB, Shishkina EA, Anspaugh LR, Napier BA, Bougrov NG, Shved VA, Tokareva EE (2006) Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association. *Radiat Res* 166:255–270

Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2009) Individual dose calculations with use of the Revised Techa River Dosimetry System TRDS-2009D. Final Report for Milestone 22. Chelyabinsk, Russia and Sault Lake City, Utah: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah

Degteva MO, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2012) Reevaluation of waterborne releases of radioactive materials from the Mayak Production Association into the Techa River in 1949–1951. *Health Phys* 102:25–38

Gerber G, Watson C, Sugahara T, Okada S (1996) International radiobiology archives of long-term animal studies I. Descriptions of participating institutions and studies. Retrieved from <http://www.ustur.wsu.edu/NRA/pdf/IRA.pdf>

Ghandhi SA, Smilenov LB, Elliston CD, Chowdhury M, Amundson SA (2015) Radiation dose-rate effects on gene expression for human biodosimetry. *BMC Med Genomics* 8:22

Grudzinski S, Raths A, Conrad S, Rube CE, Loblrich M (2010) Inducible response required for repair of low dose radiation damage in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:14205–14210

Haley B, Wang Q, Wanzer B, Vogt S, Finney L, Yang PL, Paunesku T, Woloschak G (2011) Past and future work on radiobiology mega-studies: a case study at Argonne National Laboratory. *Health Phys* 100:613–621

Haley B, Paunesku T, Grdina D, Woloschak G (2015) Animal mortality risk increase following low-LET radiation exposure is not linear-quadratic. *PLOS ONE* (submitted in June 2015)

Hamada N, Maeda M, Otsuka K, Tomita M (2011) Signaling pathways underpinning the manifestations of ionizing radiation-induced bystander effects. *Curr Mol Pharmacol* 4:79–95

Hayata I, Wang C, Zhang W, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Wei L, Sugahara T (2004) Effect of high level natural radiation on chromosomes of residents in southern China. *Cytogenet Genome Res* 104:237–239

High Background Radiation Research Group, China (1980) Health survey in high background radiation area in China. *Science* 209:877–880

Hoel DG (2015) Comments on the DDREF estimate of the BEIR VII Committee. *Health Phys* 108:351–356

Hosoda M, Tokonami S, Omori Y, Sahoo SK, Akiba S, Sorimachi A, Ishikawa T, Nair RR, Jayalekshmi PA, Sebastian P, Iwaoka K, Akata N, Kudo H (2015) Estimation of external dose by carborne survey in Kerala, India. *PLOS ONE* 10:e0124433

Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 179:361–382

ICRP (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann ICRP 21(1–3)

ICRP (2005) Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. Ann ICRP 35(4)

ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP 7(2–4)

ICRP (2013a) ICRP Main Commission Meeting. April 15 to 18, 2013—Cambridge, UK. [http://www.icrp.org/docs/Summary %20 of %20April %202013 %20Main %20Commission %20 Meeting %20in %20Cambridge %20UK.pdf](http://www.icrp.org/docs/Summary%20of%20April%202013%20Main%20Commission%20Meeting%20in%20Cambridge%20UK.pdf) ICRP (2013b) Task Group 91. Radiation risk inference at low-dose and low-dose rate exposure for radiological protection purposes. http://www.icrp.org/icrp_group.asp?id=83

ICRP (2015) Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. ICRP Publication 131. Ann ICRP 44(3–4)

Jacob P, Ruehm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H (2009) Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66:789–796

Jayalekshmi P, Rajan B (2007) Cancer incidence in Karunagappally 1998–2002, Kerala, India. In: Cuadro MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, eds. Cancer incidence in five continents, vol IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 160

Kajita M, Fujita Y (2015) EDAC: Epithelial defence against cancer cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals. *J Biochem* 158:15–23

Kellerer AM, Rossi HH (1972) The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res Q* 8:85–158

Kendall GM, Little MP, Wakeford R, Bunch KJ, Miles JC, Vincent TJ, Meara JR, Murphy MF (2013) A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. *Leukemia* 27:3–9

Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, Vostrotnin VV, Vvedensky VE, Sokolova AB, Krahenbuhl MP, Birchall A, Miller SC, Schadilov AE, Ephimov AV (2013) Mayak Workers Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal α -dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Phys* 104:366–378

Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, Akleev AV (2013) Leukemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Br J Cancer* 109:2886–2893

Kudo H, Tokonami S, Omori Y, Ishikawa T, Iwaoka K, Sahoo SK, Akata N, Hosoda M, Wanabongse P, Pornnumpa C, Sun Q, Li X, Akiba S (2015) Comparative dosimetry for radon and thoron in high background radiation areas in China. *Radiat Prot Dosimetry*. doi:10.1093/rpd/ncv235

Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N, Haylock R (2015) Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence among workers at the Mayak PA: 1948–2004. *PLOS ONE* (submitted in February 2015)

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2:e276–e281

Loeblich M, Jeggo P (2007) The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction. *Nat Rev Cancer* 7:861–869

Loucas BD, Eberle R, Bailey SM, Cornforth MN (2004) Influence of dose rate on the induction of simple and complex chromosome exchanges by γ rays. *Radiat Res* 162:339–349

Manning G, Kabacik F, Fannon P, Bouffler S, Badie C (2013) High and low dose responses of transcriptional biomarkers in *ex vivo* X-irradiated human blood. *Int J Radiat Biol* 89:512–522

- Manning G, Taylor K, Finnon P, Lemon JA, Boreham DR, Badie C (2014) Quantifying murine bone marrow and blood radiation dose response following 18F-FDG PET with DNA damage biomarkers. *Mutat Res* 770:29–36
- Morgan WF, Sowa MB (2015) Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett* 356:17–21
- Nair MK, Amma S, Mani KS (1997) India, Karunagappally 1990–1994. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds. *Cancer incidence in five continents*, vol VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 143:350–353
- Nair MK, Gangadharan P, Jayalakshmi P, Mani KS (2002) Cancer incidence in Karunagappally 1993–1997, Kerala, India. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer incidence in five continents*, vol VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 155:240–241
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangadharan P, Koga T, Morishima H, Makamura S, Sugahara T (2009) Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 96:55–66
- Nakajima T, Taki K, Wang B, Ono T, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Neno M (2008) Induction of rhodanese, a detoxification enzyme, in livers from mice after long-term irradiation with low-dose-rate γ -rays. *J Radiat Res* 49:661–666
- NAS (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR VII Phase 2). National Academy Press, Washington
- NCRP (1980) Influence of dose and its distribution in time on dose response relationships for low-LET radiations, NCRP Report No. 64. Issued April 1, 1980. Bethesda, Maryland
- Neary GJ (1965) Chromosome aberrations and the theory of RBE. General considerations. *Int J Radiat Biol* 9:477–502
- Neumaier T, Swenson J, Pham C, Polyzos A, Lo AT, Yang P, Dyball J, Asaithamby A, Chen DJ, Bissell MJ, Thalhammer S, Costes SV (2012) Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:443–448
- Ojima M, Furutani A, Ban N, Kai M (2011) Persistence of DNA double strand breaks in normal human cells induced by radiation-induced bystander effect. *Radiat Res* 175:90–96
- Okudaira N, Uehara Y, Fujikawa K, Kagawa N, Ootsuyama A, Norimura T, Saeki K, Nohmi T, Matsumura K, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Ono T (2010) Radiation dose-rate effect on mutation induction in spleen and liver of GPT delta mice. *Radiat Res* 173:138–147
- Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina LY, Davis FG, Kossenko M, Akleyev AV (2008) Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956–2004. *Br J Cancer* 99:1940–1945
- Otsuka K, Iwasaki T (2015) Effects of dose rates on radiation-induced replenishment of intestinal stem cells determined by Lgr5 lineage tracing. *J Radiat Res* 56:615–622
- Otsuka K, Hamada N, Magae J, Matsumoto H, Hoshi Y, Iwasaki T (2013) Ionizing radiation leads to the replacement and de novo production of colonic Lgr5⁺ stem cells. *Radiat Res* 179:637–646
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 177:229–243
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168:1–64
- Rothkamm K, Loebrich M (2003) Evidence for a lack of DNA double strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5057–5062
- Russell WL, Kelly EM (1982) Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:542–544
- Schonfeld SJ, Krestinina LY, Epifanova S, Degteva MO, Akleyev AV, Preston DL (2013) Solid cancer mortality in the Techa River cohort (1950–2007). *Radiat Res* 179:183–189
- Searle AG (1974) Mutation induction in mice. *Adv Radiat Biol* 4:131–207
- Shagina NB, Vorobiova MI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shishkina EA, Anspaugh LR, Napier BA (2012a) Reconstruction of the contamination of the Techa River in 1949–1951 as a result of releases from the “MAYAK” Production Association. *Radiat Environ Biophys* 51:349–366
- Shagina NB, Tolstakh EI, Degteva MO, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2012b) Re-evaluation of radionuclide intakes for Techa River residents on the basis of revised source-term parameters. *Health Phys* 103:S96–S97
- Sokolnikov ME, Preston DL, Gilbert ES, Schonfeld SJ, Koshurnikova NA (2015) Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver and bone cancer in the Mayak Worker cohort: 1948–2008. *PLoS ONE* 10:e0117784
- Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Röösl M, Niggli F, Grotzer MA, Rischewski J, Egger M, Kuehni CE, Swiss Pediatric Oncology Group, Swiss National Cohort Study (2015) Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect* 123:622–628
- SSK (2014) Dose- and dose-rate-effectiveness factor (DDREF), Recommendation by the German Commission on Radiological Protection with scientific grounds, http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_E/2014/DDREF_e.html?nn=2876278
- Takai D, Todate A, Yanai T, Ichinohe K, Oghiso Y (2011) Enhanced transplantability of a cell line from a murine ovary granulosa cell tumour in syngeneic B6C3F1 mice continuously irradiated with low dose-rate γ -rays. *Int J Radiat Biol* 87:729–735
- Taki K, Wang B, Nakajima T, Wu Y, Ono T, Uehara Y, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Magae J, Kakimoto A, Neno M (2009) Microarray analysis of differentially expressed genes in the kidneys and testes of mice after long-term irradiation with low-dose-rate γ -rays. *J Radiat Res* 50:241–252
- Tanaka S, Tanaka BI 3rd, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F (2003) No lengthening of life span in mice continuously exposed to γ -rays at very low dose rates. *Radiat Res* 160:376–379
- Tanaka BI 3rd, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Oghiso Y, Sato F (2007) Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of γ -rays. *Radiat Res* 167:417–437
- Tanaka K, Kohda A, Sato K, Toyokawa T, Ichinohe K, Ohtaki M, Oghiso Y (2009) Dose rate effectiveness for unstable-type chromosome aberrations detected in mice after continuous irradiation with low-dose-rate γ -rays. *Radiat Res* 171:290–301
- Tao Z, Akiba S, Zha Y, Sun Q, Zou J, Li J, Liu Y, Yuan Y, Tokonami S, Morishima H, Koga T, Nakamura S, Sugahara T, Wei L (2012) Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979–1998). *Health Phys* 102:173–181
- Tapio S, Schofield PN, Adelman C, Atkinson MJ, Bard JL, Bijwaard H, Birschwilks M, Dubus P, Fiette L, Gerber G, Gruenberger M, Quintanilla-Martinez L, Rozell B, Saigusa S, Warren M, Watson CR, Grosche B (2008) Progress in updating the European Radiobiology Archives. *Int J Radiat Biol* 84:930–936
- Tolstikh EI, Degteva MO, Vorobiova MI, Peremyslova LM, Shagina NB, Anspaugh LR, Napier BA (2006) Reconstruction of longlived radionuclide intakes for Techa Riverside residents. Part 2. Cesium-137. *Radiat Safety Problems Mayak Production Association Scientific Journal* Special issue 1:68–79 (in Russian, the English abstract is available separately in the issue)

Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoshchapov VA, Anspaugh LR, Napier BA (2011) Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa Riverside residents: Strontium-90. *Health Phys* 101:28–47

Uehara Y, Ito Y, Taki K, Neno M, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Ogisho Y, Tanaka K, Matsumoto T, Paunesku T, Wolschak GE, Ono T (2010) Gene expression profiles in mouse liver after long-term low-dose-rate irradiation with γ -rays. *Radiat Res* 174:611–617

UNSCEAR (1958) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation General Assembly official records: Thirteenth session Supplement No. 17 (A/3838), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1958.html>

UNSCEAR (1962) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1962.html>

UNSCEAR (1964) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation General Assembly official records: Nineteenth session Supplement No. 14 (A/5814), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1964.html>

UNSCEAR (1969) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1969.html>

UNSCEAR (1977) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1977 Report to the General Assembly, with Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1977.html>

UNSCEAR (1986) Genetic and somatic effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1986 Report to the General Assembly, with Annexes General Assembly Official Records: Forty-first session, Supplement No. 16 (A/41/16), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1986.html>

UNSCEAR (1988) Sources, effects and risks of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1988 Report to the General Assembly, with Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1986.html>

UNSCEAR (1993) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1993.html>

UNSCEAR (1994) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1994.html>

UNSCEAR (2000) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html

UNSCEAR (2006) Effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_1.html

UNSCEAR (2010) Summary of low-dose radiation effects on health, http://www.unscear.org/docs/reports/2010/UNSCEAR_2010_Report_M.pdf

UNSCEAR (2012) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2012.html>

UNSCEAR (2013) Sources, effects and risks of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2013 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_1.html

Vasilenko EK, Khokhryakov VF, Miller SC, Fix JJ, Eckerman K, Choe DO, Gorelov M, Khokhryakov VV, Knyasev V, Krahenbuhl MP, Scherpelz RI, Smetanin M, Suslova K, Vostrotin V (2007) Mayak worker dosimetry study: an overview. *Health Phys* 93:190–206

Verbiest T, Bouffler S, Nutt SL, Badie C (2015) PU.1 down-regulation in murine radiation-induced acute myeloid leukaemia (AML): from molecular mechanism to human AML. *Carinogenesis* 36:413–419

Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Ahn YO, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gulis G, Habib RR, Hosoda Y, Kurtinaitis J, Malker H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2007a) The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 167:361–379

Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malker H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K (2007b) Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36:1126–1135

Wang ZY, Boice JD Jr, Wei LX, Beebe GW, Zha YR, Kaplan MM, Tao ZF, Mazon HR 3rd, Zhang SZ, Schneider AB, Tan B, Wesseler TA, Chen D, Ershow AG, Kleinerman RA, Littlefield LG, Preston D (1990) Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J Natl Cancer Inst* 82:478–485

Wang Q, Paunesku T, Woloschak G (2010) Tissue and data archives from irradiation experiments conducted at Argonne National Laboratory over a period of four decades. *Radiat Environ Biophys* 49:317–324

WHO (2013) Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami based on a preliminary dose estimation. World Health Organization, Geneva

Dose and Dose-rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection

**W. Ruhm¹, G.E. Woloschak², R.E. Shore³, T.V. Azizova⁴, B. Grosche⁵, O. Niwa⁶, S. Akiba⁷, T. Ono⁸,
K. Suzuki⁹, T. Iwasaki¹⁰, N. Ban¹¹, M. Kai¹², C.N. Clement¹³, S. Bouffler¹⁴, H. Toma¹⁵, N. Hamada¹³**

1. Institute of Radiation Protection, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Ingolstädter Landstr. 1, 85764, Neuherberg, Germany; 2. Department of Radiation Oncology, Feintberg School of Medicine, Northwestern University Chicago, IL, 60611, USA; 3. Radiation Effects Research Foundation (RERF), 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima City, 732-0815 Japan; 4. Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorskoe Shosse 19, 456780, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, Russian Federation; 5. Federal Office for Radiation Protection, Ingolstaedter Landstr. 1, 85764 Oberschleissheim, Germany; 6. Fukushima Medical University, Hikaigaoka 1, Fukushima 960-1295, Japan; 7. Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Kagoshima University Graduate school of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City, Japan; 8. Institute for Environmental Sciences 1-7, Ienomae, Rokkasho, Aomori-ken, 039-3212, Japan; 9. Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; 10. Radiation Safety Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry (CRIEPI), 2-11-1 Iwado-kita, Tokyo 201-8511, Japan; 11. Faculty of Nursing, Tokyo Healthcare University, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro, Tokyo 152-8558, Japan; 12. Department of Environmental Health Science, Oita University of Nursing and Health Sciences, 2944-9 Megusuno, Oita 840-1201, Japan; 13. International Commission on Radiological Protection (ICRP), PO Box 1046, Station B, 280 Slater Street, Ottawa, ON K1P 5S9, Canada; 14. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Chilton, Didcot OX11 0RQ, UK; 15. JAPAN NUS Co., Ltd. (JANUS), 7-5-25 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Werner Ruhm, Gayle E. Woloschak, Roy E. Shore, Tamara V. Azizova, Bernd Grosche, Ohtsura Niwa, Suminori Akiba, Tetsuya Ono, Keiji Suzuki, Toshiyasu Iwasaki, Nobuhiko Ban, Michiaki Kai, Christopher H. Clement, Simon Bouffler, Hideki Toma, and Nobuyuki Hamada. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 54: 379-401, 2015. (doi: 10.1007/s00411-015-0613-6) <http://dx.doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>

Abstract

The biological effect on humans of low-dose and low-dose-rate exposures to ionizing radiation have always been of major interest. The most recent concept as suggested by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) is to extrapolate existing epidemiological data at high doses and dose rates down to low doses and low dose rates relevant to radiological protection using the so-called dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). The present paper summarizes what was presented and discussed by experts from ICRP and Japan. This paper describes the historical development of the DDREF concept in light of emerging scientific evidence on dose and dose-rate effects, summarizes the conclusions recently drawn by a number of international organizations (e.g., BEIR VII, ICRP, SSK, UNSCEAR, and WHO), mentions current scientific efforts to obtain more data on low-dose and low-dose-rate effects at molecular, cellular, animal and human levels, and discusses future options that could be useful to improve and optimize the DDREF concept for the purpose of radiological protection.

Key words: radiation risk, low-dose, low-dose-rate, LNT model, DDREF, ICRP