DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

И.Л. Шафранский, М.Н. Зиятдинов, О.Н. Прохорова, А.М. Михайленко, М.Г. Арчегова, А.Р. Туков

О НЕКОТОРЫХ ПОДХОДАХ К ОЦЕНКЕ РАДИАЦИОННОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Марат Назифович Зиятдинов, e-mail: zidik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Построение и сравнение биологически мотивированных моделей радиационного риска, основанных на результатах имитационного моделирования возникновения хромосомных повреждений в клетке.
Материал и методы: Использованы статистические данные хромосомных повреждений при различных режимах облучения. В первую очередь рассмотрены варианты острого низкоэнергетического облучения. На основе литературных данных построены кривые выхода двунитевых разрывов, а также кривые выхода хромосомных аберраций с учетом подбора констант процесса репарации. В качестве альтернативной использована модель подсчета хромосомных аберраций при данной дозе с использованием алгоритма восстановления двунитевых разрывов ДНК как пространственно-зависимого процесса, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как обратный квадрат расстояния между концами разрывов, скорректированный на параметр, определяющий характеристическую скорость соединения. При фиксации среднего числа разрывов, равным ожидаемому уровню взаимодействия, рассчитывалась общая вероятность правильной репарации как функции числа разрывов и рекомбинационного радиуса.
Результаты: На основе числа неправильно репарированных клеток (клеток с транслокациями), полученное как по модели репарации двойных разрывов, так и по данным научных источников, предложена модель оценки радиационного риска как модель динамики радиационно-инициированных злокачественных клеток (вариант TSCE – модели).

Ключевые слова: *двунитевые разрывы, радиационный риск, злокачественные новообразования, двухстадийная модель*

Для цитирования: Шафранский И.Л., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Арчегова М.Г., Туков А.Р. О некоторых подходах к оценке радиационного риска возникновения злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 115–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

I.L. Shafransky, M.N. Ziyatdinov, O.N. Prokhorova, A.M. Mikhaylenko, M.G. Archegova, A.R. Tukov

Approaches to Assessment of the Radiation Cancer Risk

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: M.N. Ziyatdinov, e-mail: zidik@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To construct and compare biologically motivated models of radiation risk based on the results of simulation modeling of chromosomal damage in cells.
Material and methods: This study utilized data on chromosomal damage under various irradiation regimens. Primarily, acute low-energy irradiation was considered. Based on literature data, double-strand break yield curves were constructed, as well as chromosomal aberration yield curves, taking into account the selection of repair process constants. As an alternative, a model for calculating chromosomal aberrations at a given dose was used, using an algorithm for repairing double-strand DNA breaks as a space-dependent process in which free ends are joined at a rate determined as the inverse square of the distance between the ends of the breaks, adjusted for a parameter determining the characteristic joining velocity. With the average number of breaks fixed equal to the expected interaction level, the overall probability of correct repair was calculated as a function of the number of breaks and the recombination radius.
Results: Based on the number of incorrectly repaired cells (cells with translocations), obtained both from the double-strand break repair model and from scientific sources, a model for assessing radiation risk was proposed as a model of the dynamics of these initiated cells (a variant of the TSCE model).

Keywords: *double strand breaks, risk assessment, malignant neoplasms, two-stage expansion model*

For citation: Shafransky IL, Ziyatdinov MN, Prokhorova ON, Mikhaylenko AM, Archegova MG, Tukov AR. Approaches to Assessment of the Radiation Cancer Risk. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):115–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

Введение

В начале 80-х годов прошлого столетия научные приоритеты в радиобиологии стали концентрироваться на фундаментальных исследованиях механизмов биологического действия малых доз ионизирующего излучения (ИИ), для которых основными являются стохастические (вероятностные) отдалённые последствия действия радиации. Это обусловлено тем, что в результате развития атомной энергетики, широкого внедрения в медицинскую практику новых технологий диагностики и лечения с использованием лучевых методов, расширился круг лиц, имеющих по характеру своей профессиональной деятельности или как пациенты, контакт с источниками ионизирующего излучения [1, 2]. Достаточно большие группы населения вынуждены проживать в регионах, где радиационный фон повышен [1, 3]. Поэтому пробле-

ма влияния малых доз облучения на здоровье населения на многие годы останется в сфере внимания онкологов, эпидемиологов, медицинских генетиков, руководителей органов здравоохранения, поскольку реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно малой дозе облучения. В этой связи возникло понятие практического порога и концепция социально-приемлемого риска, который составляет 5 случаев на 100 тыс. и 1 случай на 100 тыс. соответственно для профессионалов и населения за год [4].

Среди исследователей обсуждался вопрос о так называемом практическом пороге облучения [5, 6]. Решение этого вопроса связано с серьезными научными и методическими трудностями, в первую очередь, в точной оценке поглощенной дозы, а также в оценке различия радиационного и спонтанного риска в случае минимальных стохастических атрибутивных эффектов.

Современное представление о классификации диапазонов доз представлено в различных работах [7–9]. Предложено следующее деление. Очень малые дозы (10–20 мЗв или мГр) – не вызывают заметных клинических эффектов, риск стохастических последствий статистически трудно уловим. Малые дозы (100–200 мЗв или мГр) – не отмечено детерминированных пороговых патологий. Средние дозы (от сотен мГр до 1–2 Гр) – характерны первые признаки угнетения кроветворения и функциональные сдвиги. Большие дозы (свыше 2 Гр) – вызывают острую лучевую болезнь, некрозы и гибель тканей. Биологические эффекты различных диапазонов доз исследуются на основе данных радиобиологии. При этом декларируется отказ от жестких догм, обосновывается необходимость точного научного разделения эффектов низких и высоких доз для правильной оценки рисков при медицинской диагностике и аварийных ситуациях.

В этом контексте возможно построение модели оценки риска от момента первичного повреждения, то есть, хромосомной аберрации после радиационного облучения. Число аберраций после неправильного восстановления ДНК для данного вида ткани может быть рассчитано методом Монте-Карло по современным большим имитационным моделям типа Patrack или Giant 4. При этом сама модель также должна описывать процесс неопластической транформации клетки, инициированной в момент облучения [10].

Моделирование и компьютерная симуляция играют ключевую роль в количественной оценке генетических эффектов ИИ в настоящее время. Вычислительные алгоритмы, известные как методы Монте-Карло, используют методы случайной выборки для получения численных результатов при решении подобных исследуемых задач. Такие программы как Patrac, Fluca, Penelope и другие позволяют изучать сложные процессы повреждения ДНК на каждом элементарном этапе от физического взаимодействия, происходящего в ядре клетки, до клеточного ответа. С высокой точностью можно рассчитать распределение актов взаимодействия внутри ядра и структуру трека, то есть оценить количество таких событий на единицу дозы в заданном объёме за определенный промежуток времени. На основе таких расчетов по облучению клеток разными видами излучения возникает новая информация о характере повреждений ДНК. Это позволяет более детально и эффективно описать процесс дальнейшей репарации [11–12].

Хорошо известно, что структура радиационных треков и детальная организация ДНК и хроматина имеют важное значение для биологических эффектов клеток [13–15]. Радиобиологическая модель должна включать точное моделирование треков частиц, моделирование радиолиза воды и детальную организацию субъядерной ДНК и хроматина. Результаты моделирования выхода генетических эффектов представлены в многочисленных работах [13–15].

Результаты моделирования хорошо согласуются с экспериментальными кривыми зависимости эффекта от дозы, представленными в научной литературе, что подтверждает обоснованность как принятых допущений, так и методов моделирования.

Таким образом, на обширной базе полученных новых данных по воздействию ИИ на геном, включая оценку численности двойных разрывов ДНК, оценку сложных кластерных повреждений, появилась возможность компьютерной имитации различных вариантов процессов репарации. В случае ИИ с низкой ЛПЭ основной интерес представляют модели репарации DSB (двойных разрывов) ДНК [16]. Модели во временном измерении имитируют процессы быстрой и медленной репарации разрывов, что биологически соответствует двум типам репарации NHEJ и HR соответственно. Быстрая репарация сшивает одиночные DSB, медленная – кластерные повреждения. Практический интерес представляет репарация именно кластерных повреждений, поскольку одиночные DSB система репарирует практически без ошибок. Допущения таких моделей репарации сводятся к тому, что в образовании аберраций, то есть неправильной репарации, могут участвовать в основном кластерные – и, следовательно, тяжелые разрывы ДНК (так называемые сложные повреждения, CL), а взаимодействовать и образовывать обмены могут лишь свободные концы разрывов, расположенные в соседних хромосомных доменах (территориях).

Как правило, модели репарации представляют собой либо систему дифференциальных уравнений [Sakata, 13], либо имитационные модели, основанные на методе Монте-Карло, такие как Giant 4 DNA [15]. Вместе с тем, существенную область исследования занимают модели оценки числа хромосомных аберраций, основанные на оценке геометрии распределения двунитевых разрывов по ядру с использованием минимального набора параметров. Именно такая модель рассмотрена в данном исследовании. Для сравнения или валидации модели приведены модельные кривые, рассчитанные методом Монте-Карло на больших имитационных моделях, выражающие значения выхода двунитевых разрывов, а также уравнения выхода аберраций в зависимости от дозы облучения. Оба этих подхода позволяют построить непротиворечивую связь между числом аберраций на клетку и дальнейшей неопластической трансформацией клетки, что уже в свою очередь позволит оценить дозовую составляющую в данных по отдельным (радиационно-зависимым) нозологиям.

Развитие рака из инициированной клетки – многостадийное и крайне редкое событие. Из ~10^{14} спонтанно трансформированных клеток, постоянно присутствующих в организме, стадии прогрессии до конца жизни достигнет лишь одна на 4–6 человек [17]. Чтобы процесс был запущен в данное время, флюктуация числа трансформированных клеток в участке ткани должна при этом случайно превысить определенный уровень, при котором одна из множества таких клеток преодолеет защитные барьеры организма [18–19].

Самые ранние подходы к математическому моделированию этапов канцерогенеза начались в начале 1950-х гг. C.O. Nordling и P. Stocks предположили, что для карцином заболеваемость изменяется в зависимости от

возраста, для чего необходимы несколько последовательных мутаций в клетке [20, 21].

Это было количественно описано P. Armitage и R. Doll в одной из самых известных моделей рака – многоступенчатой модели, которая учитывает связь между возрастом и заболеваемостью раком [22].

Современные математические модели канцерогенеза описывают пролиферацию, дополнительные мутации, апоптоз и дифференцировку промежуточных клеток. Наиболее известна модель TSCE (two stage clonal expansion). В данном случае, стадия инициации уже реализована, описываются поэтому стадия клональной экспансии и стадия малигнизации (когда одна из промежуточных клеток претерпевает вторую мутацию).

Материал и методы

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов, мужчин, различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 1. В регистре имеются данные о полученных дозах в отношении 64,6% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Наибольшая обеспеченность данными отмечена в отношении ликвидаторов, посещавших 30-км зону в 1988 г. – 74,3%, наименьшая – 37,0% у ликвидаторов, посещавших 30-км зону в 1990 г.

Таблица 1

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения (мужчины)

Provision of Chernobyl accident liquidators with data on external radiation doses

Годы въезда	Всего	Из них есть данные по дозе		Среднее мЗв
		Число ликвидаторов	Удельный вес, %	
1986–1990	18308	12706	69,4	55,3
1986	10692	7276	68,1	75,1
1987	4717	3372	71,5	33,7
1988	1852	1376	74,3	25,9
1989	793	564	71,1	17,0
1990	254	96	37,0	12,6

В табл. 2 представлены некоторые характеристики обобщённой БД Регистра по пяти дозовым группам.

Таблица 2

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения по дозовым стратам, включая профессиональную дозу (мужчины)

Provision of Chernobyl accident liquidators with data on external radiation doses, including professional doses by strata (males)

Ликвидаторы с дозой ЧАЭС			Ликвидаторы с учётом проф. дозы		
Дозовая группа мЗв	Число ликвидаторов	Средняя доза мЗв	Дозовая группа	Число ликвидаторов	Среднее мЗв
0,1–4,9	2867	2,23	0,1–5,9	2925	2,6
5,0-12,9	2237	7,95	6,0–16,7	2224	10,3
13,0–35,1	2492	21,70	17,0–48,8	2468	30,4
36,0–98,8	2516	62,30	49,0–120,5	2482	80,3
99,0–1478,5	2554	181,80	121–1985,6	2567	228,4

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48% составляют дозы до 100 мЗв; 6% ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 3 предоставлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных в ходе ликвидации аварии на ЧАЭС и на рабочих местах предприятий атомной промышленности.

Таблица 3

Сравнительное распределение внешних доз в зависимости от места облучения

Comparative distribution of external doses depending on the place of irradiation

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	55,3	0,1	1478,50
Предприятия и организации атомной промышленности	180,8	0,1	1832,40

В качестве исходного пункта оценки риска было взято число транслокаций (аберраций) после процесса репарации в пересчете на клетку при редкоионизирующем облучении. Для этого были использованы данные по числу двунитевых разрывов в пересчете на клетку на единицу дозы. Смоделирована кинетика восстановление двунитевых разрывов как пространственно-зависимый процесс, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как $\zeta(d) \propto \exp(-d^2/2\sigma^2)$, где d – разделение между концами разрывов, а σ – характеристическая скорость соединения. Этот коэффициент применяется как к правильному совпадающему концу (т.е. другому парному свободному концу, созданному тем же DSB), так и к неправильному сопоставлению со свободными концами от других DSB. Эта модель предпочтительнее для правильного воссоединения, так как разделение свободных концов ДНК, создаваемых одним DSB, невелико ($d \approx 0$), но вероятность неправильной репарации увеличивается по мере увеличения числа дополнительных DSB [11, 12].

Таким образом, согласование концов и правильное восстановление зависит от суммы $exp(d, \sigma)$ по всем DSB. Хотя это может быть легко реализовано в модели Монте-Карло для выборки, аналитическое (математическое) выражение для оценки скорости процесса ценно, поскольку оно значительно повышает эффективность последующих расчетов.

На основе этой модели была получена оценка эффекта взаимодействия двух случайных DSB среди всех возможных DSB по всему объему ядра, и эта вероятность перекрытия зависит только от значений коэффициента перекрытия σ и ядерного радиуса R. Фиксируя среднее число разрывов из исходных данных, равным ожидаемому уровню взаимодействия, можем рассчитать общую вероятность правильной репарации как функцию числа разрывов и рекомбинационный радиус.

$$\mathrm{PCorrect} = [1 - exp(-\eta(N_0, R, \sigma)] / \eta(N_0, R, \sigma), \qquad (1)$$

где $\eta(N_0, R, \sigma) = \rho \times \Theta(R, \sigma) \times \omega(R, \sigma)$, ρ – плотность распределения DSB, $\Theta(R, \sigma)$ – усредненный уровень взаимодействия двух DSB по всему объему ядра, $\omega(R, \sigma)$ – константа масштабирования.

Канцерогенез рассматривается как конечный результат специфических, необратимых, скорость-лимитирующих (пользуясь терминологией химической кинетики) и наследуемых событий в геноме, то есть на уровне клетки. Предполагается, что все раки, как спонтанные, так и радиационно-индуцированные, моноклональны по природе, то есть злокачественные опухоли происходят из одной злокачественной клетки-предшественника. Каждая стволовая клетка (мишень) в ткани становится

злокачественно трансформированной независимо от остальных стволовых клеток-мишеней [23–25].

Именно таким образом, имея число неправильно репарированных «дозовых» клеток (клеток с транслокациями в «критических» областях генома), полученное по модели репарации двойных разрывов, и опираясь на динамику этих инициированных клеток как функцию второй мутации и индекса пролиферации (вариант TSCE – модели), была ранее построена функция риска для дозовой составляющей заболеваемости злокачественными новообразованиями [26]. Вторая мутация (в определениях модели TSCE), переводящая клетку в разряд злокачественных, играет основную роль в формировании так называемой функции риска или, другими словами, дозово-реализованной заболеваемости. Функция риска, конкретно ее дозовая составляющая, имеет следующий вид [26]:

$$h(a,d)=\frac{\mu\times n(d)\times(\gamma+2q)\times 2\times exp[(\gamma+2q)\times(a-a(e))]}{\{\gamma+q+q\times exp[(\gamma+2q)(a-a(e))]\}^2}, \quad (2)$$

где μ – скорость второй мутации, d – доза на клетку, n – число клеток с аберрацией по выбранному гену (локусу) для данной дозы, $a(e)$ – возраст на момент облучения, a – текущий возраст follow up периода, γ, q – фиктивные переменные.

Последние две переменные имеют следующий физический смысл.

$$\gamma=\alpha-\beta-\mu, \quad (3)$$

где α – скорость пролиферации инициированных клеток, β – скорость апоптоза или дифференцировки.

$$q=(sqrt(\gamma 2+4\alpha\mu)-\gamma)/2 \quad (4)$$

Функция правдоподобия имеет следующий вид:

$$-ln(L)=\sum_i[m_i-n_i+n_i\times ln(n_i/m_i)], \quad (5)$$

где m_i – ожидаемое число случаев, n_i – наблюдаемое число случаев.

Большинство анализов данных по лицам, пережившим атомную бомбардировку, проводилось с использованием моделей TSCE, в которых излучение действует только как инициатор и вызывает мгновенное увеличение скорости инициирования, пропорциональное дозе:

$$\lambda_1(a,d)=\lambda_1(a)+c\times d\times\delta(a-a_e), \quad (6)$$

где $\lambda_1(a,d)$ – скорость инициации, $\lambda_1(a)$ – спонтанная скорость инициации, $c\times d\times\delta(a-a_e)$ – мгновенный скачок инициации при дозовом воздействии, $\delta(a-a_e)$ – дельта-функция, a, a_e – текущий возраст и возраст в момент облучения соответственно.

Результаты приведены в табл. 4.

Данные табл. 4 позволяют сделать предположение, что число вновь образованных дозово-инициированных клеток при пересчете на единицу дозы одинаково пропорционально спонтанной инициации в разные возраста на момент облучения в случае мужчин. Увеличение этого отношения в два раз (ЗНО легких у мужчин) может быть связано с корреляцией с курением.

Результаты и обсуждение

На рис. 1, 2 и 3 представлены данные по числу двойных разрывов ДНК в зависимости от дозы облучения на клетку и число транслокаций после процесса репарации,

Таблица 4

Отношение скорости радиационно-индуцированной инициации к спонтанной инициации для органной эквивалентной дозы в 1 Зв в зависимости от возраста по отдельным группам злокачественных новообразований для лиц, переживших атомную бомбардировку

The ratio of the rate of radiation-induced initiation to spontaneous initiation for an organ-equivalent dose of 1 Sv, depending on age by individual groups of malignant neoplasms for individuals who survived the atomic bombardment

Орган	Пол	$\Delta\lambda_1$ (1 Зв)/$\lambda_1(0)$		
		$a_e=5$	$a_e=30$	$a_e=45$
Легкие	Мужчины	11	15	19
	Женщины	25	208	804
Желудок	Мужчины	8	8	8
	Женщины	53	28	22

подсчитанные как по модели, так и взятые из научных источников.

Первый рисунок демонстрирует линейный рост числа двунитевых разрывов от дозы облучения, приходящееся на одну клетку. При дозе в 1 Гр, как следует из графика, число разрывов составляет около 30.

После процесса репарации число аберраций может составлять от 0,2 до 0,6 на одну клетку в зависимости от различных характеристик, в частности, диаметра ядра, а также радиуса рекомбинации, который определяет характер взаимодействия свободных концов хромосом (рис. 2).

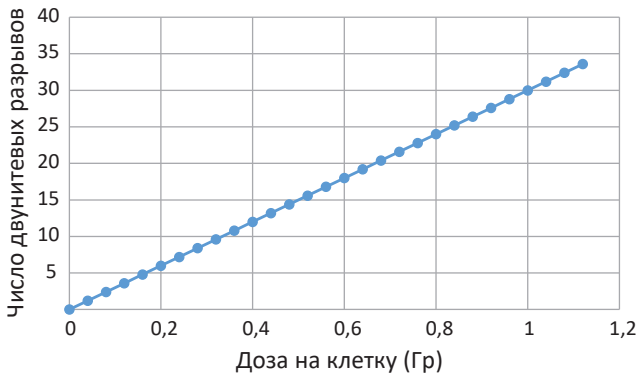


Рис. 1. Число двунитевых разрывов на клетку

Fig. 1. The number of double-strand breaks per cell

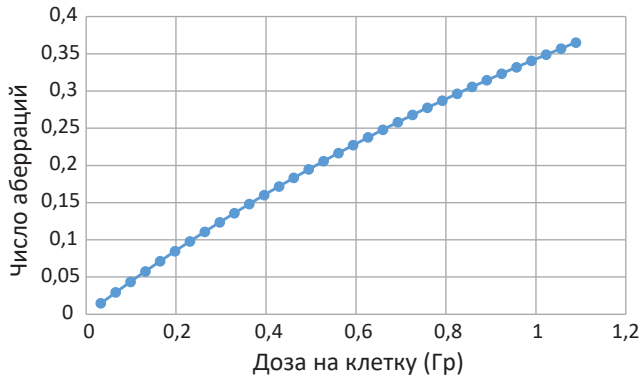


Рис. 2. Число аберраций на клетку, рассчитанное по модели восстановления двунитевых разрывов

Fig. 2. The number of aberrations per cell, calculated using the model of double-strand break repair

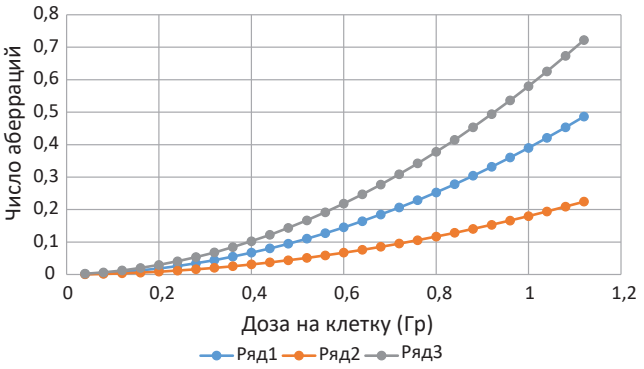


Рис. 3. Число аберраций на клетку в зависимости от дозы, рассчитанные по модели Монте Карло. Варианты кривых определяются диаметром ядра и константой рекомбинации

Fig. 3. The number of aberrations per cell as a function of dose, calculated using the Monte Carlo model. The curve variants are determined by the nucleus diameter and the recombination constant

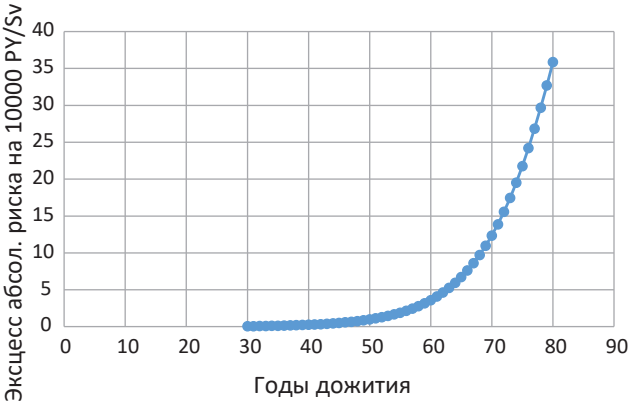


Рис. 4. Модельная кривая эксцесса абсолютного риска, рассчитанная по уравнению (2). Доза внешнего облучения составляет 1 Зв. Мужчины. Возраст на момент облучения 30 лет

Fig. 4. Model curve of the excess of absolute risk, calculated using equation (2). The external radiation dose is 1 Sv. Men. Age at the time of exposure: 30 years

Таким образом, исходя из величины числа аберраций на одну клетку, полученную либо экспериментальным путем, либо рассчитанной аналитически, далее можно предположить, что все стволовые клетки имеют такое число аберраций. Вероятность попадания такой аберрации в чувствительный объем клетки (область определенной группы генов, ответственных за данную патологию) зависит от величины этого объема, который выбирается исходя из конкретной патологии, а также общих принципов инициации клетки.

Если принять во внимание ген TP 53, его величина составляет около 20 тысяч пар нуклеотидов. При облучении дозой низкоэнергетического спектра величиной в 1 Гр вероятность его повреждения крайне мала и составляет $1{,}5\times10^{-6}$, исходя из сопоставления размеров генома и самого гена и числа аберраций, приходящихся на одну клетку. Тогда число стволовых клеток по данному виду злокачественного новообразования полностью определяет дальнейший риск развития дозово-индуцированной составляющей исследуемого заболевания.

На рис. 4 представлена модельная кривая. Константы клеточной кинетики взяты из источника (Jacob, Prokic, 2003) [27]. Число стволовых клеток с аберрацией по выбранному гену определено исходя из отношения величины гена TP 53 к общей величине генома.

Подобные подходы, основанные на биологически мотивированных константах, позволяют имитировать процесс кинетики клетки, задавая разные сценарии и используя различные допущения. Это позволяет глубже взглянуть в процесс трансформации клетки под воздействием радиационного излучения, а также уменьшить число фитируемых (варьируемых) констант.

Заключение

Внимание к влиянию на здоровье малых доз приводит к логическому заключению, что оценка риска все больше будет базироваться на использовании биологически мотивированных подходах и на механизменных моделях, поскольку эпидемиологические исследования в данной области недостаточны по статистической мощности. Другое направление, связанное с затратными ресурсными вычислительными проблемами и высоким уровнем компетенции, – переход на моделирование всех стадий процесса дозового воздействия на геном с помощью пошагового моделирования на базе имитационных моделей (вычислительные комплексы Penelope, Geant4 и др.).

Полученные результаты, хотя они и предварительные, могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности лиц, имеющих отношение к работе с источниками ионизирующего излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алексахин Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. №4. С. 25-31.
2. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York: United Nations, 2020. P. 21–192.
3. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. 2007. V.37. No.3-4. 332 p.
4. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. М.: ИздАТ, 2001. 751 с.
5. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: 2 Vol. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York: United Nations, 2008. 2. Annex C: Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. 80 p.
6. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. М.: Высш. школа, 2004. 549 с.
7. Кеирим-Маркус И.Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т.38. №5. С. 672-683.
8. NCRP Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD, 2018. 87 p.
9. Рождественский Л.М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т.48. №4. С. 389-408.
10. Рябухин Ю.С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998. Т.43. №1. С. 37-42.

11. Калистратова В.С., Булдаков Л.А. Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающих развития бластомогенных эффектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т.54. №6. С. 24-29.
12. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т.54. №3. С. 5-26.
13. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Жижина Г.П. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в «малых» дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. №1. С. 26-34.
14. Booz J., Feinendegen L. A Microdosimetric Understanding of Low-Dose Radiation Effects // Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. 1988. V.53. No.1. P. 13-21.
15. Cuttler J.M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects of Ionizing Radiation. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health: Proceedings of the First International Symposium Held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines. France, 17-18 June 1999. Amsterdam, New York: WONUC, 2000. P. 463-471.
16. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-Seventh Session, Includes Scientific Report: Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
17. Javorovski Z.A. Realistic Assessment of Chernobyl`s Health Effects – 21th Century Science and Technology // Atom Energy. 1998. V.86. No.2. P. 140-150.
18. Brenner D. Did Radiobiology Play a Useful Role in the Recent BEIR VI Report // Abstract in Radiation Research. 1999. V.161. No.1. P. 95-96.
19. Mettler F.A., Upton AC. Medical Effects of Ionizing Radiation. Ch. 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. 250 p.
20. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60 МКРЗ, ч. 2. М.: Энергоатомиздат, 1994. 260 с.
21. Кеирим-Маркус И.Б. Эквидозиметрия. М.: Атомиздат, 1980. 191 с.
22. Nordling C.O. A New Theory on Cancer-Inducing Mechanism // Br. J. Cancer. 1953. No.7. P. 68–72. PubMed: 13051507.
23. Stocks P. A Study of the Age Curve for Cancer of the Stomach in Connection with a Theory of the Cancer Producing Mechanism // Br. J. Cancer. 1953. No.7. P. 407–417. PubMed: 13126381.
24. Armitage P., Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis. Br. J. Cancer. 1954. No.8. P. 1–12. PubMed: 13172380.
25. Knudson A.G. Jr. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retino-Blastoma // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1971. No.68. P. 820–823. PubMed: 5279523.
26. Moolgavkar S.H. The Multistage Theory of Carcinogenesis and the Age Distribution of Cancer in Man // J. Natl Cancer Inst. 1978. No.61. P. 49–52. PubMed: 276637.
27. Moolgavkar S.H., Venzon D. Two-Event Models for Carcinogenesis: Incidence Curves for Childhood and Adult Tumors // Math. Biosci. 1979. No.47. P. 55–77.
28. Heidenreich W.F. On the Parameters of the Clonal Expansion Model // Radiat. Environ. Biophys. 1996. No.35. P. 127–129. PubMed: 8792461.
29. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced Damage // Sci Rep. 2016. No.6. P. 33290. Doi: 10.1038/srep33290.
30. Филюшкин И.В., Петоян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. М.: Атомиздат, 1988. 160 с.

REFERENCES

1. Aleksakhin R.M. Radiation Doses for Humans and Biota in the Modern World: Status and Some Current Issues. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;4:25-31 (In Russ.).
2. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York, United Nations, 2020. P. 21–192.
3. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. 2007;37;3-4:332.
4. Aleksakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. *Krupnyye Radiatsionnyye Avarii: Posledstviya i Zashchitnyye Mery* = Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures. Moscow, IzdAT Publ., 2001. 751 p. (In Russ.).
5. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: 2 Vol. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York, United Nations, 2008. 2. Annex C: Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. 80 p.
6. Yarmonenko S.P. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Textbook Manual. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
7. Keirim-Markus I.B. Features of Radiation Carcinogenesis in Humans at Low Doses and Low Dose Rates. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1998;38;5:672-683 (In Russ.).
8. NCRP Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, MD, 2018. 87 p.
9. Rozhdestvenskiy L.M. Radiobiological Analysis of Carcinogenic Risk Assessments in Radiation-Epidemiological Studies. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2008;48;4:389-408 (In Russ.).
10. Ryabukhin Yu.C. Methodological Difficulties in Studying Health Indicators at Low Levels of Irradiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1998;43;1:37-42 (In Russ.).
11. Kalistratova V.C., Buldakov L.A. Dose Levels from Incorporated Radionuclides and External Irradiation that do not Cause the Development of Blastogenic Effects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54;6:24-29 (In Russ.).
12. Koterov A.N. Low Doses and Low Dose Rates of Ionizing Radiation: Regulation of Ranges, Criteria for Their Formation, and the Realities of the 21st Century. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54;3:5-26 (In Russ.).
13. Burlakova Ye.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P. New Aspects of the Patterns of Effect of Low-Intensity Irradiation in "Low" Doses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;1:26-34 (In Russ.).
14. Booz J., Feinendegen L. A Microdosimetric Understanding of Low-Dose Radiation Effects. Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. 1988;53;1:13-21.
15. Cuttler J.M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects of Ionizing Radiation. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health: Proceedings of the First International Symposium Held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines. France, 17-18 June 1999. Amsterdam, New York, WONUC, 2000. P. 463-471.
16. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-Seventh Session, Includes Scientific Report: Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. New York, United Nations, 2011. 106 p.
17. Javorovski Z.A. Realistic Assessment of Chernobyl`s Health Effects – 21th Century Science and Technology. Atom Energy. 1998;86;2:140-150.
18. Brenner D. Did Radiobiology Play a Useful Role in the Recent BEIR VI Report. Abstract in Radiation Research. 1999;161;1:95-96.

19. Mettler F.A., Upton AC. Medical Effects of Ionizing Radiation. Ch. 4. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995. 250 p.
20. *Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Radiation Safety. ICRP Recommendations 1990. ICRP Publication 60, Part 2. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1994. 260 p. (In Russ.).
21. Keirim-Markus I.B. *Ekvidozimetriya* = Equidosimetry. Moscow, Atomizdat Publ., 1980. 191 p. (In Russ.).
22. Nordling C.O. A New Theory on Cancer-Inducing Mechanism. Br. J. Cancer. 1953;7:68–72. PubMed: 13051507.
23. Stocks P. A Study of the Age Curve for Cancer of the Stomach in Connection with a Theory of the Cancer Producing Mechanism. Br. J. Cancer. 1953;7:407–417. PubMed: 13126381.
24. Armitage P., Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis. Br. J. Cancer. 1954;8:1–12. PubMed: 13172380.
25. Knudson A.G. Jr. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retino-Blastoma. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1971;68:820–823. PubMed: 5279523.
26. Moolgavkar S.H. The Multistage Theory of Carcinogenesis and the Age Distribution of Cancer in Man. J. Natl Cancer Inst. 1978;61:49–52. PubMed: 276637.
27. Moolgavkar S.H., Venzon D. Two-Event Models for Carcinogenesis: Incidence Curves for Childhood and Adult Tumors. Math. Biosci. 1979;47:55–77.
28. Heidenreich W.F. On the Parameters of the Clonal Expansion Model. Radiat. Environ. Biophys. 1996;35:127–129. PubMed: 8792461.
29. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced Damage. Sci Rep. 2016;6:33290. Doi: 10.1038/srep33290.
30. Filyushkin I.V., Petoyan I.M. *Teoriya Kantserogennogo Riska Vozdeystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya* = Theory of Carcinogenic Risk of Exposure to Ionizing Radiation. Moscow, Atomizdat, 1988. 160 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2026. Принята к публикации: 25.05.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2026. Accepted for publication: 25.05.2026.