

УДК 616-006.6-036.2:614.876:575.191

Р.М. Тахауов, А.Б. Карпов, М.Б. Фрейдин, Е.О. Васильева, И.А. Гончарова,
В.И. Шипачёв, О.А. Высоцкий

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (НА МОДЕЛИ ПЕРСОНАЛА РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ И НАСЕЛЕНИЯ ПРИЛЕЖАЩИХ ТЕРРИТОРИЙ)

Северский биофизический научный центр МЗ РФ
ЗАТО Северск Томской области

В представляемой работе содержатся данные относительно подходов к оценке риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) с использованием эпидемиологических и генетических методов исследований. Особенностью данного исследования является то, что объектом изучения является группа населения, подвергавшаяся в течение длительного времени воздействию ионизирующего излучения (в диапазоне так называемых “малых” доз) в условиях профессиональной деятельности на крупнейшем в мире комплексе предприятий атомной промышленности – Сибирском химическом комбинате (СХК). В статье даны характеристика регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК, объём информации по основным когортам персонала радиационно опасных производств. Представлены данные по структуре и объёму банка ДНК и биологического материала лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора, и больных ЗНО.

Ключевые слова: региональный медико-дозиметрический регистр, банк ДНК, ионизирующее излучение, “малые” дозы

В настоящее время большинством исследователей признается разделение стохастических эффектов воздействия радиационного фактора на две группы, объединяющие онкологические заболевания (злокачественные новообразования (ЗНО)) и генетические нарушения. Современные оценки риска радиогенного рака основаны на эпидемиологических исследованиях последствий острого облучения населения Японии при взрывах атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, а также на исследованиях пациентов, подвергавшихся облучению в терапевтических и диагностических целях. Установлено, что воздействие излучения в дозах от умеренных до больших увеличивает риск рака в большинстве органов. Для совокупности всех видов солидного рака, а также лейкоза оценки риска достаточно точны: даже при относительно “малых” дозах (0,2–0,5 Гр) обнаружена зависимость индукции рака от уровня доз. Зависимость “доза-эффект” для всех видов солидного рака до-

статочно хорошо согласуется с линейной моделью в ограниченном диапазоне доз, хотя допускается, что при “сверхвысоких” и “малых” дозах прямая искривляется [2, 4, 12].

Наибольший научный и практический интерес представляют оценки риска систематического облучения в дозах, превышающих допустимые уровни, в обстановке пролонгированного воздействия. Именно такая форма облучения имела место в условиях профессиональной работы на предприятиях атомной промышленности в годы её становления на Сибирском химическом комбинате [3].

В настоящее время мало прямых доказательств индукции рака облучением в “малых” дозах или при малой мощности дозы. Результаты исследований отдельных когорт работников ядерных предприятий США и Канады, подвергшихся облучению в пожизненных дозах 30–50 мЗв, противоречивы. В одних случаях приво-

дятся доказательства о дополнительных случаях всех совокупных видов рака, в других – выявлено превышение только случаев лейкоза, в третьих – не выявлено вообще избыточной частоты рака. Наиболее убедительные данные получены при анализе объединённых когорт профессиональных работников США, Канады и Великобритании. Статистически достоверное увеличение обнаружено только для лейкозов [8, 10, 13]. О канцерогенных эффектах внутреннего облучения известно еще меньше. Опубликованы данные о канцерогенном риске облучения от ^{131}I , ^{222}Rn и ^{239}Pu [11].

В связи с изложенным несомненную научную и практическую ценность представляет получение новых данных о канцерогенных эффектах внешнего и внутреннего облучения у персонала радиационно опасных производств. Исследования позволят повысить точность оценок канцерогенного риска “малых” доз внешнего, внутреннего и комбинированного действий ионизирующего излучения (ИИ) на человека.

Когорты персонала основных производств (реакторного, плутониевого и радиохимического) Сибирского химического комбината (СХК) представляют значительный интерес для изучения. С одной стороны, это обусловлено тем, что до последнего времени исследований в вышеобозначенном направлении не проводилось, с другой – персонал СХК представляет собой уникальный объект исследования в силу специфичности производственных условий на химическом комбинате. В отличие от ПО “Маяк” (Озёрск), где в первые годы деятельности предприятия персонал подвергался воздействию “высоких” доз облучения, на СХК ситуация отличается тем, что за период деятельности комбината не было существенных радиационных инцидентов, способных вызвать переоблучение персонала, и можно говорить о длительном воздействии “малых” доз облучения.

Информация по облучаемости и состоянию здоровья персонала радиационно опасных производств до недавнего времени была закрытой и не могла быть предметом обсуждения научной общественности. По этой же причине появляющиеся публикации в открытой печати не носили обобщающего характера. Одним из последствий этого является крайняя ограниченность данных о безопасных уровнях профессионального облучения, а разрабатываемые нормы радиационной безопасности (НРБ) не исходят из результатов эпидемиологических материалов.

В контексте определения риска развития ЗНО (особенно в условиях воздействия техногенных факторов), наряду с использованием эпидемиологических методов, все большую распространённость получают исследования в области изучения механизмов инициации и становления злокачественного роста на субклеточном, клеточном, системном и организменном уровнях. В последние годы наблюдается значительный прогресс в области молекулярной биологии рака. Недавние исследования позволили идентифицировать ряд генов в геноме человека, мутации в которых создают повышенную predisposition к раку у одного или другому типу рака (RB-1, p53, N-MYC, ERBB-2, Ku70, Ku80, BRCA1, BRCA2 и др.), описать явление генетической predisposition к раку и возможные её механизмы. В настоящее время достаточно хорошо известно, что ИИ является слабым мутагеном в активации прото-

онкогенов, что может иметь значение на ранних стадиях канцерогенеза. В то же время ИИ высокоэффективно в дезактивации генов-супрессоров опухолевого роста (p53, Ku70, Ku80), что имеет значение для прогрессии опухолей. Однако остается неясным вопрос: является ли генетическая predisposition к раку как общебиологическая закономерность ключевым фактором, определяющим “опухолегенную радиочувствительность”. Определение “опухолегенная радиочувствительность” подчеркивает ведущее значение генетической predisposition в механизмах повышенной чувствительности к развитию радиационно-индуцированных опухолей, однако, по-видимому, не ограничивается только ею. Во-первых, механизмы реализации повышенной “опухолегенной радиочувствительности” могут быть связаны не только с радиационно-индуцированными изменениями в онкогенах и опухоли-супрессорных генах, но и генах, регулирующих иммунный ответ и процессы репарации пострадиационных повреждений. Во-вторых, имеются сведения о возможной роли эпигенетических изменений и изменений в иммунном статусе в развитии радиационно-индуцированного рака [1].

Несколько генов, которые влияют на радиочувствительность, в настоящее время идентифицированы и клонированы. АТ-ген (атаксия-телеангиэктазия-ген) является единственным геном, ответственным за развитие такого заболевания, как атаксия-телеангиэктазия. Мутации в ДНК-PKcs-гене ответственны за развитие тяжелого комбинированного иммунодефицита у мышей. Хотя АТМ и ДНК-PKcs являются специфическими белками, мутации в обоих ведут к повышению радиочувствительности и иммунологическим нарушениям. Мутации в BLM-, LIGI- и XRCC1-генах также ведут к умеренному повышению радиочувствительности и повышению чувствительности к различным химическим агентам. Известно, что продукты деятельности этих генов тесно связаны механизмами восстановления ДНК [5]. Связь радиочувствительности с p53 особенно отчётлива. Клетки, теряющие активность p53, радиорезистентны, вероятно, в основном вследствие уменьшения апоптоза p53-мутантных клеток. Мыши (p53-дефицитные) predisposition к радиационно-индуцированному раку, но полная картина всех клеточных функций p53 еще не известна. Однако показано, что p53 вовлечён в контроль клеточного цикла, процесс репликации ДНК, восстановление ДНК и контроль клеточной гибели. Все вышеуказанные механизмы влияют или могут влиять на радиочувствительность. Прочие гены, вовлечённые в эти и другие механизмы, вероятно, также играют важную роль в радиочувствительности.

Признавая огромный прогресс в молекулярной биологии рака, важно отметить, что механизмы радиационно-индуцированного канцерогенеза далеки от разрешения. Даже в вопросе существования генетической компоненты predisposition к раку до настоящего времени сохраняются диаметрально противоположные точки зрения [6, 7, 9].

Исследования, выполняемые в рамках эпидемиологического направления. Характеристика регионального медико-дозиметрического регистра

Идеальным инструментом для выполнения эпидемиологических исследований (особенно в контексте оценки вклада радиационного фактора в развитие основных

заболеваний человека) является медико-дозиметрический регистр (МДР). В Северском биофизическом научном центре (СБН центр) в 2001 г. начата работа по созданию регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР) персонала СХК, аккумулирующего информацию кадрового, медицинского и дозиметрического характера, а также информацию о профессиональной деятельности работников основных производств СХК (перемещение с одного производства на другое, величина временной экспозиции профессионального контакта с источниками ИИ, участие в ликвидации аварийных и внештатных ситуаций и т. д.). Наибольшую значимость для проведения эпидемиологических исследований с целью оценки воздействия радиационного фактора на состояние здоровья персонала радиационно опасных производств, и прежде всего оценки вклада радиационной составляющей в развитие ЗНО, представляют верифицированная информация относительно вида радиационного воздействия (внешнее, внутреннее, сочетанное облучение), величины дозовой нагрузки (суммарная доза за весь период профессиональной деятельности) всех зарегистрированных случаев заболевания или смерти от ЗНО среди изучаемой группы населения. Особенностью данного регистра является то, что в отличие от большинства существующих в мире МДР предусмотрено внесение информации не только о смертности, но и о заболеваемости.

В рамках РМДР созданы ряд “тематических” регистров (сформированных по критерию “значимости” как с точки зрения оценки возможного воздействия “малых” доз ИИ на развитие данных заболеваний, так и с точки зрения их места в структуре заболеваемости и смертности населения промышленно развитых стран), объединяющих информацию относительно определённых нозологий или классов заболеваний: регистр онкологических заболеваний, регистр врождённых пороков развития и наследственных болезней, регистр острого инфаркта миокарда, регистр заболеваний щитовидной железы и т. д.

В рамках решения вышеозначенной проблемы исследования выполняются по следующим направлениям:

- оценка особенностей структуры онкологической заболеваемости при различных видах радиационного воздействия (внешнее, внутреннее, сочетанное облучение; воздействие ИИ и химических агентов);
- оценка зависимости частоты развития ЗНО от суммарной дозы ионизирующего излучения;
- оценка риска развития ЗНО в зависимости от степени (дозы) и вида радиационного воздействия;
- оценка частоты развития рака щитовидной железы у населения, подвергнувшегося воздействию газоаэрозольных выбросов СХК, содержащих радиоактивный йод (^{131}I).

Предположительно объём базы данных РМДР в завершённом варианте будет содержать информацию относительно около 80 000 работников СХК (общая численность персонала за все годы работы предприятия), из числа которых около 25 000 человек являются (или являлись) работниками основных производств (реакторное, плутониевое, радиохимическое).

В настоящее время формирование базы данных РМДР близко к завершению: в базе содержится информация относительно около 70 000 работников СХК, из

числа которых полностью сформированы когорты персонала реакторного производства (РП) – работников, подвергавшихся воздействию внешнего гамма-излучения (8014 человек); когорты персонала радиохимического производства (РХП) – работников, имеющих дозовые нагрузки как внешнего, так и внутреннего облучений (5930 человек), и частично сформирована когорты персонала плутониевого производства (ПП) – работников, подвергавшихся внутреннему облучению за счёт инкорпорированного плутония (7617 человек). В табл. 1 представлено распределение персонала СХК, подвергавшегося воздействию внешнего облучения, в зависимости от величины суммарной дозы. В табл. 2 приведено распределение персонала СХК в зависимости от содержания ^{239}Pu в организме.

Как видно из табл. 1 и 2, около 90% от всего числа работников СХК, подвергавшихся воздействию внешнего и внутреннего облучений, имеют суммарную дозу внешнего облучения в пределах от 0 до 500 мЗв (т. е. именно в диапазоне “малых” доз) и невысокое “носительство” (содержание) ^{239}Pu в организме – от <1,25 до 20 нКи.

В табл. 3 представлена информация относительно состава сформированных когорт персонала РП и РХП СХК.

“Конвертируемость” МДР определяется величиной показателя уточнённости жизненного статуса регистрантов. Общеизвестно, что достоверными можно считать выводы исследований, проводимых в регистре, если процент уточнения жизненного статуса регистрантов исследуемых когорт не ниже 80. С учетом того, что РМДР персонала СХК создается всего около 2,5 лет, а работа по уточнению жизненного статуса регистрантов чрезвычайно трудоёмка, нами пока не достигнут искомый показатель (для когорты персонала РП он составляет 59,7%, для когорты РХП – 61%). В этой связи в данной статье мы посчитали некорректным проводить расчёт показателей заболеваемости и смертности от ЗНО работников основных производств СХК и поэтому приводим только число зарегистрированных случаев онкологических заболеваний и их структуру, которые могут не вполне объективно отражать истинную ситуацию.

На рис. 1 и 2 представлена структура ЗНО в когортах персонала РП и РХП СХК.

В когорте персонала РП СХК за весь период деятельности данного производства зарегистрированы 297 случаев заболеваний ЗНО (225 мужчин и 72 женщины). У мужчин в структуре онкологических заболеваний лидируют рак лёгкого (23,6%), рак желудка (19,6%) и рак предстательной железы (12,4%). У женщин – рак молочной железы (30,6%), рак желудка (15,3%), рак кишечника (13,9%) соответственно (рис. 1).

В когорте персонала РХП СХК зарегистрированы 198 случаев заболеваний ЗНО (147 мужчин и 51 женщина). У мужчин в структуре онкологических заболеваний лидируют рак лёгкого (19%), рак желудка (17,7%) и рак кишечника (15%). У женщин – рак молочной железы (37,3%), рак желудка (11,8%), рак шейки матки (11,8%) соответственно (рис. 2).

Даже в данном варианте представленной информации можно отметить, что при сходной распространённости ЗНО в исследуемых группах (3,71% – в когорте пер-

сонала РП и 3,34% – в когорте персонала РХП) в структуре онкологических заболеваний существуют определённые межгрупповые различия, требующие комплексной оценки с учётом анализа специфики профессиональной деятельности, вида облучения, величины суммарной дозы и т. д.

В настоящее время в базе данных РМДР содержится информация относительно всех случаев заболеваний гемолимфобластозом населения Северска в период 1952–2000 гг. С учетом доказанной роли ИИ в патогенезе ряда лейкозов в настоящее время проводятся анализ заболеваемости и смертности от гемобластоза в различных группах в зависимости от пола, возраста, характера производственной деятельности, наследственных факторов и т. д., а также расчёт риска развития заболевания в условиях действия ИИ в диапазоне “малых” доз.

Исследования, выполняемые в рамках генетического направления. Создание банка ДНК

С развитием молекулярно-генетических технологий встала необходимость сбора и сохранения генетического материала. Оптимальным был признан способ сохранения ДНК в виде банка, который представляет собой систему хранения генетического материала.

Целью создания банка биологического материала (кровь, образцы ДНК, образцы опухолевых тканей, тканевые пробы) в СБН центре явилось сохранение уникального генетического и биологического материала работников СХК, их потомков и других жителей ЗАТО Северск для оценки отдалённых последствий действия различных техногенных факторов с применением концептуальных достижений генетики, современных и разви-

вающих сверхчувствительных молекулярно-генетических технологий.

Создание банка ДНК проводится на базе лаборатории геномной медицины СБН центра. К настоящему времени в банке ДНК и биологического материала содержится материал, полученный у более 500 работников СХК, контактирующих с радиационными и химическими агентами в ходе профессиональной деятельности.

Перед забором биологического материала от каждого донора получается информированное согласие, составленное по форме, предложенной Южно-Уральским институтом биофизики.

Основную часть банка составляют образцы, полученные от лиц мужского пола (78%). В настоящее время донорами банка ДНК являются работники ПП – 230 человек, РП – 150 человек и РХП – 150 человек. Стаж работы вовлеченного в формирование банка ДНК персонала колеблется в пределах от 16 до 42 лет. Средняя продолжительность работы на СХК на момент исследования составляет 27,7 года, причем около 20% персонала работают на СХК больше 27 лет. Возрастные границы доноров банка ДНК составляют 37–68 лет со средним значением 53,1 года. Доза облучения персонала, из биологического материала которого получен банк ДНК, колеблется от 0,1 до 1631,071 мЗв. Среднее значение дозы составляет 205,4 мЗв. Кроме этого, для проведения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в рамках реализации перечисленных задач формируется банк ДНК работников СХК – больных ЗНО, который содержит 86 образцов ДНК онкологических больных.

В качестве биологического материала использовалась венозная кровь, из лимфоцитов которой была выде-

Таблица 1

Распределение персонала СХК в зависимости от дозы внешнего облучения

Группы	Суммарная доза внешнего облучения (мЗв)				
	менее 200	200–500	500–1 000	1 000–2 000	Более 2 000
Мужчины	3 396	1 021	377	64	4
Женщины	626	35	2	–	1
Всего	4 022	1 056	379	64	5
(% от всех работников)	(72,8%)	(19,3%)	(6,8%)	(1,2%)	(0,09%)

Таблица 2

Распределение работников СХК по содержанию ^{239}Pu в организме (оценка с применением пентацина)

Показатель	Содержание нуклида в организме, КБк (нКи)					
	<0,046 (<1,25)	0,046–0,74 (1,25–20)	0,75–1,48 (20,1–40)	1,49–3,7 (40,1–100)	>3,7 (>100)	всего
Число людей	1 947	1 192	189	137	60	3 525
Процентное отношение	55	33,9	5,5	3,9	1,7	100

Таблица 3

Численный состав когорт персонала РП и РХП СХК

Показатель	Структура когорты персонала РП, чел.	Структура когорты персонала РХП, чел.
Всего	8 014	5 930
Живы	3 592	2 806
Умерли: в том числе от онкозаболеваний	1 040 188 (18,08%)	733 115 человек (15,69%)

лена ДНК. На данном этапе создания каждый образец банка предъявлен тремя позициями, две из которых представлены пробирками “Эппендорф”, содержащими 0,7 мл крови, и одна – представляет собой геномную ДНК, хранящуюся под спиртом.

Для сопровождения банка ДНК в настоящее время формируется электронная база данных, которая будет содержать следующие поля: порядковый номер, который соответствует коду семьи, члены которой обозначаются как: 1f – отец, 1d¹ – первый ребёнок, 1d² – второй ребёнок, 1m – мать; номер базовой ДНК, который присваивается при заборе крови; номер рабочей ДНК, который присваивается при выделении ДНК; ФИО; год рождения; стаж работы; накопленную за время работы дозу облучения; пол; возраст; завод; цех.

При дальнейшей работе по созданию банка ДНК электронная база данных будет расширена. В неё будут включены демографические данные о донорах (национальность, место рождения), сведения о ДНК образцах (отношение оптического поглощения, концентрация ДНК). Привлечение демографических данных необходимо для проведения молекулярно-генетических исследований, т. к. частоты генов различны у представителей различных рас, народностей и популяций. Несоблюдение унификации сравниваемых групп по демографическим параметрам может привести к получению ложных ассоциаций изучаемых генотипов с заболеванием или ошибочного повышения частот мутирования определённых участков генома.

При последующем поступлении образцов электронная база данных пополняется; образцу присваивается порядковый номер, код семьи, номер базовой ДНК, и заполняются остальные поля базы. Указанная база данных интегрирована в структуру РМДР.

Создаваемый банк ДНК служит надёжным инструментом для длительного хранения уникального генетического материала, проведения молекулярно-генетических исследований как на базе лаборатории геномной медицины СБН центра, так и совместно с российскими и зарубежными коллабораторами.

На основании создаваемого банка ДНК в настоящее время в СБН центре проводятся и планируются исследования в рамках решения следующих задач:

1. Разработка генотип-специфичных тест-систем оценки подверженности распространённым заболеваниям (прежде всего онкологическим) под действием техногенных факторов;
2. Проведение генодиагностики рака и подверженности раку;
3. Изучение генетических основ индивидуальной радиочувствительности.

Таким образом, в настоящее время на основе созданных баз данных РМДР и банка ДНК проводится комплекс исследований с использованием эпидемиологических и генетических методов для создания объективного представления о риске развития ЗНО в различных группах населения,

подвергавшихся длительному профессиональному воздействию ИИ в диапазоне “малых” доз.

EPIDEMIOLOGIC AND GENETIC RESEARCH IN EVALUATING OF THE MALIGNANT NEOPLASMS DEVELOPMENT RISK (ON THE MODEL OF THE

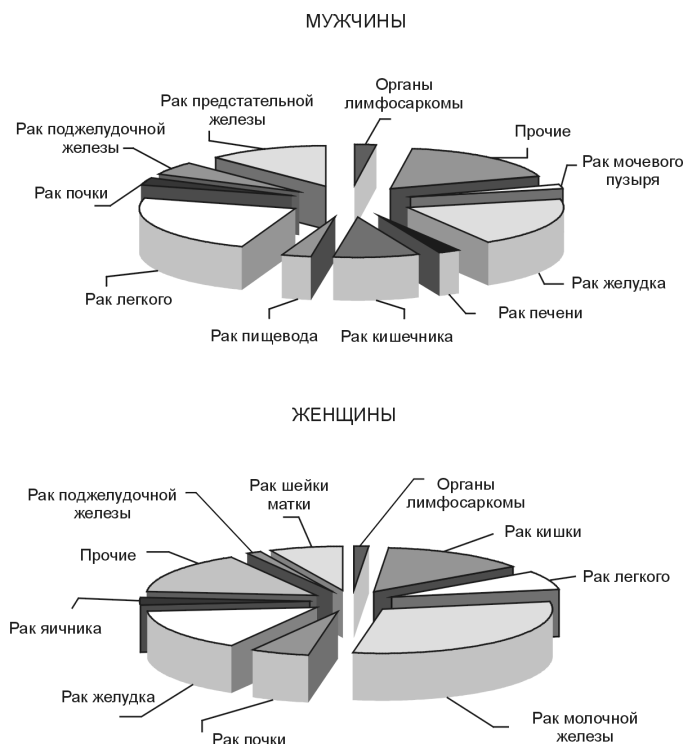


Рис. 1. Структура онкологических заболеваний в когорте персонала РПСХК

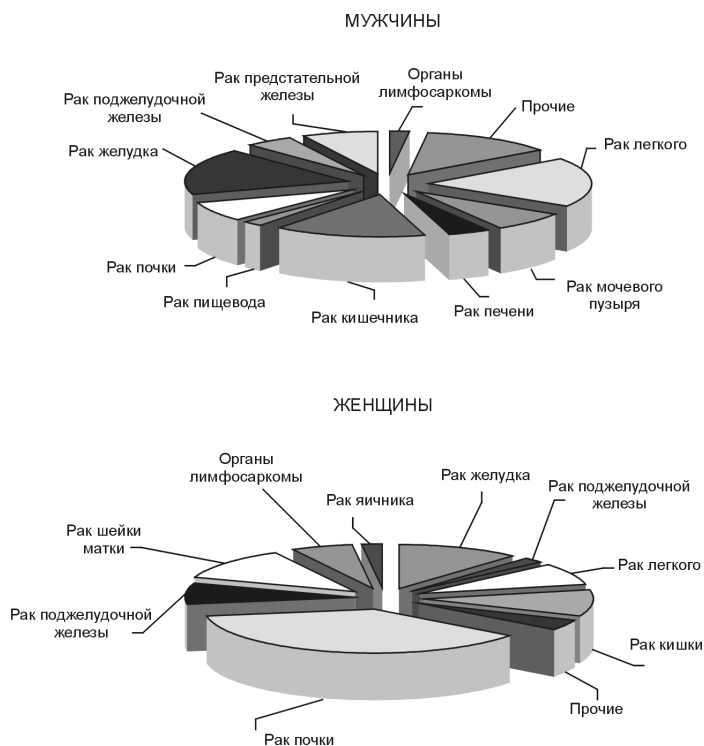


Рис. 2. Структура онкологических заболеваний в когорте персонала РПСХК

RADIATION DANGEROUS PLANTS PERSONNEL AND THE NEARBY LIVING POPULATION)

**R.M. Takhauov, A.B. Karpov, M.B. Freidin,
E.O. Vasileva, I.A. Goncharova, V.I. Shipachev,
O.A. Vysotsky**

The paper presents the data on approaches to evaluation of the malignant neoplasms development risk using epidemiologic and genetic research methods. The research peculiarity is that the research object is the population group exposed to long-term ionizing radiation (within the range of the so-called low doses) under occupational activities conditions at the Siberian Group of Chemical Enterprises (SGCE) – the biggest one among the plants of atomic power industry in the world. The characteristic of the Regional Medicodosimetric Register of the SGCE personnel as well as the amount of information on the main cohorts of radiation dangerous plants personnel are presented. The data on the structure and the amount of DNA bank and biological material of the persons exposed to radiation and the patients with malignant neoplasms are given.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутенко Г.М. Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии / Г.М. Бутенко, В.П. Войтенко. Киев, 1983.
2. Некоторые аспекты биологического действия “малых” доз радиации / В.Я. Готлиб, И.И. Пелевина, Е.Ф. Конопля, А.А. Альферович // Радиобиология. 1991. Т. 31. № 3. С. 318–325.
3. Оценка здоровья населения Северска и персонала завода Сибирского химкомбината: Отчет (фонды ГНЦ-ИБФ) / М.М. Сауров, Г.И. Гнеушева, К.М. Успенская и др. М., 1999.
4. Туков А.Р. Оценка относительного риска заболевания или смерти лиц, работающих с источниками ионизирующего излучения / А.Р. Туков, И.Л. Шафранский // Эколого-гигиенические проблемы сохранения здоровья населения: Материалы конф. Н.-Новгород, 1999. Т. 12. № 2–3. С. 418–423.
5. Chromosome 2 hypersensitivity and clonal development in murine radiation acute myeloid leukaemia / S.D. Bouffler, E.I. Meijne, D.J. Morris, D. Papworth // Int. J. Radiat Biol., Aug. 1997. Vol. 72(2). P. 181–199.
6. Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation: Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries / E. Cardis, E. Gilbert, L. Carpenter et al. // Radiat. Res. 1995. Vol. 142. № 2. P. 117–132.
7. Frasc G.A. The German radiation protection Register. Proceedings of the Introductory Workshop Held in Luxembourg, May 20th–21st 1997. Luxembourg, 1997. P. 62–82.
8. Freid D. Swiss National Dose Registry. Proceedings of the Introductory Workshop Held in Luxembourg, May 20th–21st 1997. Luxembourg, 1997. P. 147–156.
9. Houston R.S. Genetics of celiac disease / R.S. Houston, D. Ford // QJM, Oct. 1996. Vol. 89. P. 737–743.
10. Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma / J.M. Birch, A.L. Hartley, V. Blair et al. // J. Clin. Oncol. 1990. № 8. P. 583–590.
11. Lung cancer risk due to exposure to incorporated plutonium / N.A. Koshurnikova, M.G. Bolotnikova, L.A. Ilyin et al. // Radiat Res. 1998. Vol. 149. № 4. P. 366–371.
12. Medical Effects of Ionizing Radiation / Eds. F.A. Mettler, A.C. Upton // Cancer Induction and Dose-Response models CRC Press, Second edition. 1995. Part 4.
13. Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer / Ch.S. Fuchs, E.L. Giovannucci, G.A. Colditz et al. // N. Engl. J. Med., Dec. 1994. Vol. 331. P. 1669–1674.