СРАВНЕНИЕ РИСКА СМЕРТНОСТИ ОТ СОЛИДНЫХ РАКОВ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТОВ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

А.Н.Котеров¹, Л.Н.Ушенкова¹, М.В.Калинина¹, А.П.Бирюков¹

¹. ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. Цель исследования – сравнение избыточного относительного риска смертности (ERR на 1 Зв) от солидных раков при остром – катастрофическом или аварийном и профессиональном – фракционированном или хроническом – облучении. Материалы и методы исследования. Материалы исследования: поддерживаемая база данных (база источников) по работникам ядерной индустрии из примерно 40 стран, на основе которой проведен объединяющий анализ данных для определения интегральной величины ERR на 1 Гр по смертности от солидных раков; показатели когорт, подвергавшихся катастрофическому и аварийному облучению: когорты LSS пострадавших от атомных бомбардировок в Японии; резиденты реки Теча – радиоактивное загрязнение в результате выбросов ПО «Маяк»; российские ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС.

Результаты исследования и их анализ. Сравнение величины ERR смертности от солидных раков на 1 Зв для работников мировой ядерной индустрии (объединяющий анализ данных 37 исследований) с показателями когорты LSS; резидентов на реке Теча и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – продемонстрировало отсутствие поддающихся логике и принципиальных отличий, причем риски для двух последних когорт были наиболее высокими.

Хотя полученные данные отчасти подтверждают подход Научного комитета по действию атомной радиации ООН, согласно которому канцерогенные эффекты острого (катастрофического или аварийного) и профессионального (фракционированного или хронического) лучевых воздействий не зависят от фактора мощности дозы (DDREF), тем не менее, с учетом биологических механизмов и данных радиобиологических экспериментов, этот вопрос не может считаться однозначно решенным.

Исходя из ERR на 1 Зв, из средней дозы внешнего облучения, а также из величины ежегодной фоновой смертности от рака в России и США ожидаемая прибавка смертности от раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии составит в среднем 32–69 чел. за 10 лет – 0,032–0,069% от группы. Подобные риски, в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов жизни и работы, равно как и с колебаниями фонового значения, невозможно учитывать в практике медицины катастроф и здравоохранения.

Ключевые слова: аварийное облучение, катастрофическое облучение, ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, пострадавшие от атомных бомбардировок, работники ядерной индустрии, резиденты реки Теча, риск смертности, солидные раки, фракционированное облучение, хроническое облучение

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // Медицина катастроф. 2021. №3. С. 34-41.
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>

COMPARISON OF THE RISK OF MORTALITY FROM SOLID CANCERS AFTER RADIATION INCIDENTS AND OCCUPATIONAL EXPOSURES

A.N.Kotеров¹, L.N.Ushenkova¹, M.V.Kalinina¹, A.P.Biryukov¹

¹. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. The purpose of the study was to compare the excess relative risk of mortality (ERR per 1 Sv) from solid cancers during acute – catastrophic or accidental and occupational, fractionated or chronic – exposure.

Study materials and methods. Materials of the study: maintained database (source database) on nuclear industry workers from about 40 countries, based on which a pooled analysis of data was conducted to determine the integral value of ERR per 1 Gy for mortality from solid cancers; indicators of cohorts exposed to catastrophic and accidental radiation: the cohort LSS victims of the atomic bombings in Japan; residents of the Techa River – radioactive contamination resulting from releases from "Mayak" production association; Russian liquidators of the Chernobyl nuclear accident.

Study results and analysis. Comparison of the ERR of 1 Sv deaths from solid cancers for workers in the global nuclear industry (pooling analysis of data from 37 studies) with those of the LSS cohort; Techa River residents and Chernobyl accident liquidators showed no logical and principled differences, with the risks for the latter two cohorts being the highest.

Although the findings partly support the approach of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation that the carcinogenic effects of acute (catastrophic or accidental) and occupational (fractionated or chronic) radiation exposure are independent of the dose rate factor (DDREF), this issue cannot be considered unequivocally resolved, given the biological mechanisms and radiobiological experimental data.

Based on the ERR per 1 Sv, the average external dose, and the annual background cancer mortality rates in Russia and the United States, the expected cancer mortality increase for 100,000 workers in the nuclear industry would be an average of 32-69 people

over 10 years — 0.032-0.069% of the group. Such risks, due to multiple carcinogenic non-radiation factors of life and work, as well as fluctuating background values, cannot be taken into account in the practice of disaster medicine and public health.

Key words: atomic bomb victims, catastrophic exposure, Chernobyl accident liquidators, chronic exposure, emergency exposure, fractionated exposure, mortality risk, nuclear industry workers, solid cancers, Techa River residents

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the Risk of Mortality from Solid Cancers after Radiation Incidents and Occupational Exposures. *Meditsina katastrof = Disaster Medicine*. 6021;3:34-41 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>

Контактная информация:

Котеров Алексей Николаевич – доктор биологических наук; заведующий лабораторией
Адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Живописная, 46
Тел.: +7 (499) 190-96-37
E-mail: govorilga@inbox.ru

Contact information:

Aleksey N. Koterov – Dr. Sc. (Biol.); Head of the Laboratory
Address: 46, Zhyvopisnaya str., Moscow, 123098, Russia
Phone: +7 (499) 190-96-37
E-mail: govorilga@inbox.ru

Введение. Проблема сравнения медико-биологических эффектов острого облучения, включая аварийное облучение и облучение после ядерных катастроф, с эффектами фракционированного и хронического воздействия возникла с первых этапов становления и развития радиационных дисциплин [1, 2]. В эксперименте было не раз обнаружено, что выход различных последствий лучевой экспозиции снижается в зависимости от уровня (мощности) дозы, поскольку клетки «имеют время» на восстановление от сублетальных повреждений [3].

Факт влияния на биологические эффекты облучения фактора дозы и фактора мощности дозы (Dose-and-Dose-Rate Effectiveness Factor – DDREF) не подвергается сомнению, однако дискуссии о том, насколько учет DDREF может отражаться на оценках эпидемиологических рисков, ведутся давно [4–7]. Ранее международные организации (Научный комитет по действию радиации ООН – НКДАР ООН – UNSCEAR; Международная комиссия по радиационной защите – МКРЗ – ICRP) для изучения хронического воздействия излучения с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) использовали DDREF, равный двум, т.е. эффективность острого облучения надо было делить на 2 [3, 7, 8]. В данном плане учитывался только фактор мощности дозы, т.е. DREF. В то же время в BEIR-VII – периодическом документе комитета АН США по радиационным эффектам – указано, что ситуация с DDREF зависит также от дозы и колеблется для различных солидных раков в японской когорте пострадавших от атомных бомбардировок (когорты Life Span Study – LSS) и разных экспериментальных моделей от 1,5 до 3 [4, 9, 10].

Вопрос о роли DDREF осложнился после исследований частоты канцерогенных последствий в объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран – E. Cardis с соавт. [2005–2008] – [11–13]. Исходя из этих данных НКДАР ООН сделал заключение, что прежняя величина DDREF, равная двум, для работников ядерной индустрии «очень велика» и что риск в этом случае при малых дозах может быть оценен по линейной экстраполяции от риска для когорты LSS без применения коэффициента DDREF, т.е. DDREF = 1 [14, 15].

Таким образом, сравнение частоты раков и лейкозов в объединенной когорте работников ядерной индустрии с считающимся эталонным значением для когорты LSS отчасти уже было сделано, но его результаты так и не привели международные организации к окончательному заключению, какую величину следует использовать при хроническом или пролонгированном профессиональном облучении, так что по этому вопросу продолжают идти дискуссии [4, 5, 8–16]. Кроме того, уже упоминавшиеся исследования E. Cardis с соавт., выполненные в 2005–2008 гг., подвергались критике по поводу неомогенности когорты, в которой основной вклад в увеличение частоты канцерогенеза вносили работники Канады [4, 11–13, 17, 18].

Наша поддерживаемая база данных (база источников) по медико-биологическим и эпидемиологическим эффектам у работников ядерной индустрии примерно 40 стран мира насчитывает около 1 тыс. работ и документов. В связи с этим имелась возможность объединить значительное количество данных по избыточным относительным рискам (Excess relative risk – ERR) рака на единицу дозы облучения (1 Зв) для работников основных стран с ядерной индустрией, получив некую интегральную величину, характеризующую риск для категории «работники ядерной индустрии мира как таковые», что может быть важно при сравнении эффектов у различных категорий работников, имеющих дело с радиационным фактором. Выборка включала как отдельные исследования, так и все пулированные анализы, выполненные к настоящему времени – см. ниже.

Цель исследования – выполнение объединяющего анализа данных по ERR на 1 Зв для мировой когорты работников ядерной индустрии (фракционированное и хроническое облучение) с последующим сравнением полученной величины с табельным значением этого показателя: для когорты LSS, лучевая экспозиция для которой имела острый, катастрофический характер; для резидентов реки Теча – радиоактивные загрязнения от ПО «Маяк» и для ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. На основе полученных результатов также была дана оценка избыточного абсолютного риска рака для работников ядерной индустрии.

Материалы и методы исследования. Источники в имеющейся базе данных с публикациями и документами, связанными с медико-биологическими эффектами у работников ядерной индустрии различных стран мира, анализировались на наличие сведений о величине ERR на 1 Зв для частоты смертности от солидных раков – показатель ERR = RR – 1, где RR – относительный риск [9]. В ряде работ были использованы показатели ERR на 0, 1 Зв – такие данные исключались. Кроме того, в анализ не включали исследования у работников урановых шахт.

Обычно обработка выборок в синтетических исследованиях (обзор, мета-анализ и pooled-анализ, включая простое пулирование) предусматривает оценку их гетерогенности и элиминацию выпадающих значений [19, 20]. В представленном исследовании выборку оценивали на нормальность распределения, центральные тенденции и отклонения – с помощью программы Statistica, ver. 10. Построение графика forest-plot также проводилось с помощью этой программы. Определение выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене (Chauvenet's criterion; таблица до 50–1000 вариантов) – [21].

Результаты исследования и их анализ. В настоящее время проанализированы далеко не все из публикаций в нашей базе источников, однако удалось собрать 37 исследований из 6 стран, а также международные работы, в которых были приведены данные для конечных ERR на 1 Зв по смертности от солидных раков (табл. 1,

ERR на 1 Зв смертности от солидных раков для работников мировой ядерной индустрии
 Excessive relative risk of death from cancer (ERR per 1 Sv) for world nuclear workers

Когорта / Cohort	ERR на 1 Зв -90%-й CI* ERR per 1 Sv -90% CI*	Источник Source
Великобритания / United Kingdom		
АЭС UKAWE / UKAWE NPP	7,6 (0,4; 15,3)	Beral V., et al., 1988 [22]
АЭС UKAEA / UKAEA NPP	0,8 (-1,0; 3,1)	Fraser P.L., et al., 1993 [23]
Обогащение урана Capenhurst Capenhurst uranium enrichment	1,3 (0; 2,4)	McGeoghegan D., et al., 2000 [24]
АЭС Sellafield / Sellafield NPP	0,11 (-0,4; 0,8)	Douglas A.J., et al., 1994 [25]
Производство ядерного топлива Springfields Springfields nuclear fuel production	0,64 (-0,95; 2,7)	McGeoghegan D. Et al., 2000 [24]
UK National Registry for Radiation Workers 1976–1988	0,47 (-0,12; 1,2)	Kendall, et al. 1992 [26], Russ A. Et al., 2006 [27]
Производство ядерного топлива British Nuclear Fuels (BNFL) British Nuclear Fuels (BNFL) nuclear fuel production	0,29 (0,02; 0,59)	Gillies M, Haylock R., 2014 [28]
National Registry for Radiation Workers	0,28 (0,06; 0,53)	Haylock R.G.E., et al., 2018 [29]
То же / Ibid	1,42 (0,51; 2,38); исключены данные для доз свыше 0,1 Гр / 1.42 (0.51; 2.38); data for doses above 0.1 Gy are excluded.	Haylock R.G.E., et al., 2018 [29]
Канада / Canada		
АЭС AECL / AECL NPP	0,049 (-0,68; 2,17)	Gribbin M.A., et al., 1993 [30]
То же / Ibid	2,37 (-0,37; 6,60)	Zablotska L.B., et al., 2014 [31]
То же / Ibid	1,20 (-0,73; 4,33); коррекция на дозы, социальноэкономический статус и др. 1.20 (-0.73, 4.33); correction for doses, socioeconomic status, etc.	Zablotska L.B., et al., 2014 [31]
The National Dose Registry (NDR) of Canada	3,0 (1,1; 4,9); только мужчины (женщины – нет эффекта) 3.0 (1.1; 4.9); men only (women – no effect)	Ashmore J.P. et al., 1991; 1997 [33, 36], Zielinski J.M. et al., 2008 [34]
То же / Ibid	2,6 (1,3; 4,3); только мужчины (для женщин выборка мала) 2.6 (1.3; 4.3); men only (too small sample for women)	Sont W.N. et al., 2001 [35], Zielinski J.M., et al., 2008 [34]
Канадские работники АЭС (AECL) в объединенном исследовании трёх стран (по данным [37]) Canadian nuclear power plant workers (AECL) in a combined 3-country study (based on [37])	0,13 (<0; 2,1)	Cardis E., et al., 1995 [36], Ashmore J.P., et al., 2007 [37]
Канадские работники АЭС (AECL) workers в объединенном исследовании 15 стран (по данным [37]) Canadian nuclear power plant (AECL) workers in a pooled study of 15 countries (based on [37])	6,65 (2,56; 13,00)	Cardis E., et al., 2007 [12], Ashmore J.P., et al., 2007 [37]
То же** / Ibid**	3,60 (1,03; 7,27)	Cardis, 2007 [12], Vrijheid, et al., 2008 [13]
США / USA		
X-10 workers	1,45 (0,15; 3,48)	Wing S., 1991 [38]
Hanford Nuclear Reservation	3,24 (0,80; 6,17)	Wing S., Richardson D.B., 2005 [39]
Производство ядерного оружия Rocky Flats / Rocky Flats nuclear weapons production	-0,04 (-1,7; 1,25)	Gilbert E.S., et al., 1993b [40]
Oak Ridge National Laboratory (ORNL)	1,5 (0,2; 3,5)	Frome E.L., et al. 1997 [41], Russ A., et al., 2006 [27]
То же / Ibid	4,28 (95% CI: -0,40, 11,6)	Ashmore J.P., et al., 2007; 2010 [37, 42]
Франция / France		
Объединенная когорта работников ядерной индустрии Франции United cohort of French nuclear industry workers	0,34 (-0,56; 1,38)	Metz-Flamant C., et al., 2013 [43]
Работники ядерной индустрии Франции (CEA, AREVA NC и EDF) Employees of the French nuclear industry (CEA, AREVA NC and EDF)	0,34 (-0,44; 1,24)	Fournier L., et al., 2018 [44]
То же / Ibid	0,37 (-0,44; 1,30)	Leuraud K., et al., 2017 [45]
Россия / Russia		
Работники Institute of Physics и Power Engineering (IPPE) Workers of the Institute of Physics и Power Engineering (IPPE)	0,22 (95% CI: -4,22; 7,96)	Ivanov V.K., et al., 2004; 2006 [46]
Работники ПО «Маяк» Workers of "Mayak" production association	0,3 (0,2; 0,4); для lag-периода 20 лет 0.3 (0.2; 0.4); for a lag period of 20 years	Shilnikova N.S., et al., 2003 [47]

Когорта / Cohort	ERR на 1 Зв -90%-й CI* ERR per 1 Sv -90% CI*	Источник Source
Япония / Japan		
Регистр работников ядерной индустрии Nuclear industry workers Registry	1,26 (95% CI: -0,27, 3,00)	Akiba S., Mizuno S., 2012 [48]
То же / Ibid	0,38 (-0,84; 1,81); с поправкой на курение, lag-период 15 лет 0.38 (-0.84; 1.81); adjusted for smoking, lag period of 15 years	Kudo S., et al., 2018 [49]
Объединенные когорты / Combined cohorts		
Объединенный анализ работников ядерной индустрии Канады Combined analysis of Canada nuclear industry workers	2,80 (-0,038; 7,13)	Zablotska L.B., et al., 2004 [50]
Объединенный анализ работников ядерной индустрии Великобритании Combined analysis of United Kingdom nuclear industry workers	-0,02 (-0,5; 0,6)	Carpenter L., et al., 1994; 1998 [51, 52]
Объединенный анализ работников ядерной индустрии Великобритании (NRRW) Combined analysis of United Kingdom nuclear industry workers (NRRW)	0,086 (-0,28; 0,52)	Muirhead C.R., et al., 1999 [53]
	0,275 (0,02; 0,56)	Muirhead C.R., et al., 2009 [54]
Объединенный анализ работников ядерных предприятий США по обогащению топлива Combined analysis of U.S. nuclear enrichment workers	0,506 (-2,01; 4,64)	Zablotska L.B., et al., 2004 [50]
Объединенное исследование работников ядерной индустрии Великобритании, Канады и США Combined study of nuclear industry workers of UK, Canada, USA	-0,07 (-0,39; 0,30)	Cardis E., et al., 1995 [36]
Объединенное исследование работников ядерной индустрии 15 стран (Европа – Америка – Восточная Азия) Combined study of nuclear industry workers of 15 countries (Europe – America – East Asia)	0,87 (0,03; 1,88)	Thierry-Chef M., et al., 2007; Cardis E., et al., 2005; 2007; Vrijheid M., et al., 2007, 2008; [11–13, 55, 56]
Объединенное исследование работников ядерной индустрии 14 стран (Европа – Америка – Восточная Азия). То же, что в предыдущем случае, но без Канады Combined survey of nuclear industry workers of 14 countries (Europe – America – East Asia). Same as the previous case, but without Canada	0,58 (-0,1; 1,39)	Wakeford R., 2014 [17]
Объединенное исследование работников ядерной индустрии Франции, Англии и США (INWORK) Joint INWORK study of nuclear industry workers of France, England, and the United States	0,42; (0,13; 0,73)	Daniels R.D., et al., 2017 [57]
То же / Ibid	0,47; (0,18; 0,79)	Richardson D.B., et al., 2015 [58], Laurier D., et al., 2017 [59]

* Если не указаны иные CI (CI – доверительные интервалы) / Unless otherwise specified CI (CI – confidence intervals)

** Две различные когорты, вторая – дополненная / Two different cohorts, second augmented

рисунок). Визуальной иллюстрацией, суммирующей все выборки и данные, служит соответствующий forest-plot (при ERR = 0 – риск отсутствует).

Из табл. 1 и на рисунке видно, что риск для работников различных производств и разных стран весьма варьирует – наибольшие значения выявлены для когорты Канады и, немного меньше – для США. Следует отметить, что в работах Ashmore J.P. et al. (2007, 2010) с высокими значениями для США авторы представили величину только для ядерного центра в Окридже [37, 42].

Результаты объединяющего анализа данных по ERR на 1 Зв для работников ядерной индустрии в сравнении с когортами пострадавших от ядерных инцидентов представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что исходная выборка из 36 исследований для всех стран – данные одного исследования оказались выпадающими – отличается гетерогенностью; это показали как анализ нормальности распределения, так и сравнение центральных тенденций: среднее значение и медиана весьма отличаются. При pooled-анализе данных для 15 стран, проведенном в работах Cardis E. et al. (2005–2008), значительный вклад в искажение результатов внесла, как уже говорилось выше, выпадаю-

щая по данным когорты работников Канады [11–13]. Поэтому позже указанный анализ был скорректирован в исследовании Wakeford R. (2014) путем элиминации из выборки данных для Канады, в результате чего для работников из 14 стран объединенная величина ERR на 1 Зв снизилась в полтора раза [17] – см. в табл. 1 «Объединенные когорты». Аномальность канадской когорты по риску смертности от рака обсуждалась не раз, включая фундаментальные пособия и BEIR-VII [4, 9, 18, 62, 63]. Для этой группы превалировал риск рака легкого от – вероятно – нерадиационных факторов, включая отсутствие поправки на курение [62, 63]. К тому же основной вклад в эффект вносила подгруппа с одного из предприятий с относительно ранней занятостью – до 1965 г. [63].

В связи с этим и в нашем объединяющем анализе данные для работников Канады были исключены из выборки, которая стала намного более гомогенной (ср. среднее значение и медиану в табл. 2), хотя полностью нормальность распределения достигнута не была.

Для сравнения с эффектом профессионального, т.е. фракционированного или хронического, воздействия были взяты данные по ERR на 1 Зв для когорт пораженных от радиационных инцидентов. Как уже отмечалось, «та-

Рисунок. Forest-plot подборки источников по ERR на 1 Зв для солидных раков (с 90%-ным или 95%-ным CI; см. в табл. 1) для работников ядерной индустрии различных стран вместе с международными исследованиями объединенных когорт. Представлены также данные для когорты LSS пострадавших от атомных бомбардировок в Японии, для резидентов реки Теча, российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и результаты настоящего объединяющего анализа (нижние строки)

Figure. Forest-plot of a set of ERR sources per 1 Sv for solid cancer (with 90% or 95% CI; see Table 1) for nuclear industry workers from different countries, coupled with international studies of pooled cohorts. Data are also presented for the LSS cohort of atomic bomb victims in Japan, residents of the Techa River, Russian liquidators of the Chernobyl accident, and the results of this merging analysis (bottom lines)

бальной» для радиационных рисков до настоящего времени является японская когорта LSS, последнее исследование которой (follow-up (прослеживание) – 1950–2003 гг.) выявило ERR на 1 Зв, равный 0,42 [4, 5, 8–13, 18, 61–63]. Из табл. 2 видно, что это значение меньше, чем для резидентов на реке Теча, пострадавших от неконтролируемых сбросов ПО «Маяк» в 1950-х гг. и для российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – последние данные 2020 г. [60, 61]. Соответствующие значения составили 0,92 и 0,82. Следует,

однако, сказать, что на эти 2 когорты могла воздействовать масса неконтролируемых вмешивающихся факторов, в результате чего возникла трудность выявления истинных лучевых зависимостей [64]. К примеру, для ликвидаторов известны эффекты химических агентов, включая свинец и детергенты, а также эффекты стресса и радиофобии в 1990-х гг., что нередко приводило к злоупотреблению тяжелым курением и алкоголем [65]. С другой стороны, данные и для японской когорты LSS с ее трехкратно пересматриваемой дозиметрией и, порой, с

**ERR на 1 Зв смертности от солидных раков для пострадавших от радиационных инцидентов
и работников мировой ядерной индустрии**

ERR per 1 Sv for solid cancer mortality for victims of radiation accidents and for world nuclear workers

Когорта Cohort	Mean –95% CI	Median –25% и 75% quantile Median –25% and 75% quantile
LSS [10]*	0,42 (0,32; 0,53)	–
Резиденты реки Теча [60] Techa river residents [60]	0,92 (0,2; 1,7)	–
Российские ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [61] Russian liquidators of the Chernobyl accident [61]	0,82 (0,1; 1,65)	–
Работники ядерной индустрии; настоящее исследование (вся выборка; 36 вариантов**)	1,1 (0,61; 1,58)	0,47 (0,28; 1,43)
Работники ядерной индустрии; настоящее исследование (без Канады; 26 вариантов**)	0,51 (0,33; 0,69)	0,38 (0,28; 0,64)

* Риск к возрасту 70 лет при облучении в возрасте от 30 лет / Risk by the age of 70 with the exposure from the age of 30

** После анализа на выпадающие значения / After analysis for outlier variants

неопределенностями во вкладе нейтронного воздействия также могут называться «табельными» только условно, поскольку нет ничего более подходящего [62].

Конечно, во всех указанных случаях при расчетах ERR контрольная группа выбиралась внутри когорты как наименьшая дозовая группа – сравнение с генеральной популяцией некорректно вследствие как эффекта здорового работника, так и явно лучшего медицинского обслуживания в группах с экспозицией, но тут следует учитывать возможность различного менталитета тех, кто входит в разные дозовые группы [62]. Например, для японских работников ядерной индустрии показана ассоциация между уровнем поглощенной дозы радиации, с одной стороны, и курением, а также алкоголизмом, с другой. К тому же оказалось, что для более высоких дозовых групп частота прохождения плановой диагностики была ниже [66]. Имеется ассоциация между дозой облучения и частотой смертности от нерадиационно обусловленных патологий (цирроз печени, рак ротовой полости и глотки, психоз, внешние причины) у работников ядерной индустрии Франции – имитация зависимости «доза – эффект» алкоголем [67]. Все указанные факторы способны исказить не только ассоциацию «доза – эффект» для радиационного воздействия, но даже менять его характер в качественном смысле, если дозы облучения не слишком высоки.

Тем не менее, из табл. 2 следует, что объединенное значение ERR на 1 Зв для смертности от солидных раков, полученное нами для работников мировой ядерной индустрии после исключения данных для Канады, в целом сопоставимо с показателями военного и аварийных лучевых инцидентов. Но и тут следует учитывать, что значительный вклад в частоту раков внесли занятые на ядерных производствах раннего периода – 1940-е – 1950-е гг. [68].

В то же время полученные нами данные не являются весомым аргументом для отказа НКДАР ООН в последние годы от коэффициента DDREF при эпидемиологических исследованиях радиационного канцерогенеза [14, 15]. Биологические механизмы лучевых эффектов, а также экспериментальные радиобиологические данные не позволяют согласиться с выглядящими неправдоподобными выводами из обсервационных исследований популяций со множеством вмешивающихся нелучевых факторов (конфаундеров) и смещений (bias) – [3, 9, 64]. Конечно, канонами установления причинности в эпидемиологии и доказательной медицине является опора, во-первых, на данные для людей и, во-вторых – при невозможности клинического эксперимента – на эпидемиологические и обсервационные, а не лабораторные исследования [69–73]. В то же время некоторые авторы указывают на принципиальную важность подтверждения статистических закономерностей, выявленных для людей, биологическими механизмами, по-

рой ставя последние на ведущие места в доказательности [74]. Подобные взгляды, конечно, несколько маргинальны с позиции основ эпидемиологии, но, вероятно, в случае получения странных эпидемиологических данных должны приниматься во внимание [75].

Как говорил один из пионеров методологий доказательности в эпидемиологии и доказательной медицине А.В. Hill: никогда не следует «выбрасывать из окна здравый смысл» [75–77].

Представляла интерес как в эпидемиологическом, так и в общественно-социальном плане оценка абсолютного прироста количества случаев солидного рака исходя из оцененных величин ERR для работников мировой ядерной индустрии, т.е. ответ на вопрос, какова опасность профессиональной занятости применительно к указанному заболеванию.

По данным GLOBOSCAN, средняя частота смертности мужчин от рака в мире составляет в год 126 смертей на 100 тыс. населения (2012) – [78]. В США и России (Росстат) этот показатель составляет 200 смертей в год (2020) на 100 тыс. населения, что мы и примем за базовый уровень. В нашем объединяющем исследовании (без Канады) ERR равен 0,51. Таким образом, для 100 тыс. работников ядерной индустрии, если бы они получили дозу по 1 Зв каждый за, скажем, 10 лет (~2 тыс. фоновых смертей от рака), учитывая полученную величину риска, можно было ожидать 1020 дополнительных случаев смерти. Однако на самом деле их было меньше, поскольку «фоновая» частота рака для работников вредных производств ниже, чем для соответствующей половозрастной группы генеральной популяции, из-за «эффекта здорового работника» [62].

К тому же работники ядерной индустрии массово – сотнями тысяч – не получали средние дозы порядка 1 Зв. По выборке в 63 позиции из нашей базы данных по работникам ядерной индустрии, средняя индивидуальная накопленная доза внешнего облучения колебалась от 3,8 мЗв (Компания АЭС, СЕА-COGEMA, Франция; 1946–1994 гг.) до 128 мЗв (АЭС Sellafield, Великобритания; 1947–1988 гг.) – [11, 25]. По нашим расчетам, среднее значение для всех стран и предприятий составило 31,1 мЗв (95% CI: 24,6 и 37,5), а медиана – 24,0 мЗв.

Иными словами, ожидаемая прибавка смертности от солидных раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии при полученном значении риска составит в среднем 32 чел. за 10 лет, т.е. 0,032% от группы. Такие риски, в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов обычной жизни и работы и колебаниями фонового значения, невозможно учитывать в практике медицины катастроф и

здравоохранения [80]. Даже если принять величину ERR на 1 Зв для всей исходной выборки, включая данные по Канаде, вывод не слишком изменится: ожидаемая прибавка смертности от рака составит 0,069 % от группы.

Выводы

1. Сравнение величины избыточного относительного риска смертности от солидных раков на единицу дозы внешнего облучения (на 1 Зв) для работников ядерной индустрии различных стран мира (объединяющий анализ данных 37 исследований) с соответствующими показателями для пострадавших от атомных бомбардировок в Японии (когорта LSS); для резидентов на реке Теча – радиоактивное загрязнение в 1950-х гг. из-за выбросов ПО «Маяк» и для российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – продемонстрировало отсутствие поддающихся логике и принципиальных отличий, причем риски для двух последних когорт были наиболее высокими.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. UNSCEAR 1958. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Mammalian Somatic Effects. United Nations. New York, 1958; 153–171.
2. UNSCEAR 1962. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex D. Somatic Effects of Radiation. United Nations. New York, 1962; 118–206.
3. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Biological Effects at Low Radiation Doses. United Nations. New York, 2000; 73–175.
4. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. Fourth Edition. Ed. by Thun M.J., et al. New York, Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018; 227–248.
5. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. United Nations. New York, 2015; 86 p.
6. Muirhead C.R., Cox R., Stather J.W., et al. Estimates of Late Radiation Risks to the UK Population. Documents of the NRPB. 1993; 4; 13–157.
7. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex F. Influence of Dose and Dose Rate on Stochastic Effects of Radiation. United Nations. New York, 1993; 619–727.
8. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York, Elsevier, 2007. 329 p.
9. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
10. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat. Res. 2012; 177; 3:229–243. <https://doi.org/10.1667/rr2629.1>.
11. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., et al. Risk of Cancer After Low Doses of Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study in 15-Countries. Brit. Med. J. 2005; 331; 7508:77–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>.
12. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. Radiat. Res. 2007; 167; 4:396–416. <https://doi.org/10.1667/RR0553.1>.
13. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., et al. Ionizing Radiation and Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia in the 15-Country Study of Nuclear Industry Workers. Radiat. Res. 2008; 170; 5:661–665. <https://doi.org/10.1667/RR1443.1>.
14. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B. Epidemiological Studies of Cancer Risk Due to Low-Dose-Rate Radiation from Environmental Sources. United Nations. New York, 2018; 65–184.
15. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inherence of Risk Due to Radiation Exposure. United Nations. New York, 2020; 65–184.
16. Ruhm W., Woloschak G.E., Shore R.E. Dose and Dose-Rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection. Radiat. Environ. Biophys. 2015; 54; 4:379–401. <https://doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>.
17. Wakeford R. Nuclear Worker Studies: Promise and Pitfalls. Br. J. Cancer. 2014; 110; 1:1–3. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.713>.
18. Daur L.T., Brooks A.L., Hoel D.G., et al. Review and Evaluation of Updated Researches on the Health Effects Associated with Low-Dose Ionizing Radiation. Addition to BEIR-VII. Radiat. Prot. Dosim. 2010; 140; 2:103–136. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>.

2. Хотя полученные данные отчасти подтверждают подход НКДАР ООН последних лет, согласно которому канцерогенные эффекты острого, аварийного и фракционированного или хронического лучевых воздействий не зависят от фактора мощности дозы (DDREF), тем не менее, с учетом биологических механизмов и данных радиобиологических экспериментов, этот вопрос не может считаться однозначно решенным.

3. Исходя из полученного в объединяющем анализе избыточного относительного риска на 1 Зв, из средней накопленной дозы внешнего облучения, а также из величины ежегодной фоновой смертности от рака в России и США – ожидаемая прибавка смертности от солидных раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии составит в среднем 32–69 чел. за 10 лет – 0,032–0,069% от группы. Подобные риски – в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов обыденной жизни и работы и колебаниями фоновой значимости – невозможно учитывать в практике медицины катастроф и здравоохранения.

19. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B., et al. Traditional Reviews, Meta-Analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. Int. J. Epidemiol. 1999; 28; 1:1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>.
20. Bravata D.M., Olkin I. Simple Pooling Versus Combining in Meta-Analysis. Eval. Health Prof. 2001; 24; 2:218–230. <https://doi.org/10.1177/01632780122034885>.
21. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of Outliers Elimination Algorithms. Proc. 7th Intern. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement. 2009; 49–52. Also Table 'Chauvenet's Criterion for Rejecting a Reading': <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (address data 2021/03/21).
22. Beral V., Fraser P., Carpenter L., et al. Mortality of Employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–1982. British Med. J. 1988; 297; 6651:757–770. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6651.757>.
23. Fraser P.L., Carpenter N., Maconochie C., et al. Cancer Mortality and Morbidity in Employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–86. Brit. J. Cancer. 1993; 67; 3:615–624. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.113>.
24. McGeoghegan D., Binks K. The Mortality and Cancer Morbidity Experience of Workers at the Springfield Uranium Production Facility, 1946–95. J. Radiol. Prot. 2000; 20; 2:111–137. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>.
25. Douglas A.J., Omar R.Z., Smith P.G. Cancer Mortality and Morbidity Among Workers at the Sellafield Plant of British Nuclear Fuels. Brit. J. Cancer. 1994; 70; 6:1232–1243. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>.
26. Kendall G.M., Muirhead C.R., MacGibbon B.H., et al. Mortality and Occupational Exposure to Radiation: First Analysis of the National Registry for Radiation Workers. Brit. Med. J. 1992; 304; 6821:220–225. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6821.220>.
27. Russ A., Burns C., Tuler S., Taylor O. Health Risks of Ionizing Radiation: an Overview of Epidemiological Studies. A Report by the Community-Based Hazard Management Program. George Perkins Marsh Institute. Clark University. Worcester, MA 01610-1477. USA. March, 2006. 253 p.
28. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. J. Radiol. Prot. 2014; 34; 3:595–623. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/595>.
29. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: An Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. Br. J. Cancer. 2018; 119; 5:631–637. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9>.
30. Gribbin M.A., Weeks J.L., Howe G.R. Cancer Mortality (1956–1985) Among Male Employees of Atomic Energy of Canada Limited with Respect to Occupational Exposure to External Low-Linear-Energy-Transfer Ionizing Radiation. Radiat. Res. 1993; 133; 3:375–380. <https://doi.org/10.2307/3578225>.
31. Zablotska L.B., Lane R.S., Thompson P.A. A Reanalysis of Cancer Mortality in Canadian Nuclear Workers (1956–1994) Based on Revised Exposure and Cohort Data. Br. J. Cancer. 2014; 110; 1:214–223. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.592>.
32. Ashmore J.P., Sont W.N., Davies B.F. Analysis of Medical Workers Dose Records from the Canadian National Dose Registry. Radiat. Prot. Dosimetry. 1991; 36; 2:79–83. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a080972>.
33. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. Protocol for a Cohort Mortality Study of Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. Eur. J. Cancer. 1997; 33; 3:10–S21. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00018-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00018-X).
34. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of Radiation Workers: Overview of Research from 1951 through 2007. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2008; 21; 4:269–275. <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0037-5>.
35. Sont W.N., Zielinski J.M., Ashmore J.P., et al. First Analysis of Cancer Incidence and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. Am. J. Epidemiol. 2001; 153; 4:309–318. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.309>.

36. Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L., et al. Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation: Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries. *Radiat. Res.* 1995;142;2:117–132. <https://doi.org/10.2307/3579020>.
37. Ashmore J.P., Gentner N.E., Osborne R.V. Evaluation of the Results of the Study by the International Agency for Research on Cancer on the Radiogenic Cancer Risk among Workers in the Canadian Nuclear Industry. Unrestricted Report DSP-121100-REPT-001 March 2007. Chalk River Laboratories Information Centre Chalk River, ON: Atomic Energy of Canada Limited. 2007. 112 p.
38. Wing S., Shy C.M., Wood J.L., et al. Mortality among Workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of Radiation Effects in Follow-up Through 1984. *J. Am. Med. Assoc.* 1991;265;11:1397–402. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460110063025>.
39. Wing S., Richardson D.B. Age at Exposure to Ionising Radiation and Cancer Mortality among Hanford workers: Follow up Through 1994. *Occup. Environ. Med.* 2005;62;7:465–472. <https://doi.org/10.1136/oem.2005.019760>.
40. Gilbert E.S., Cragle D.L., Wiggs L.D. Updated Analyses of Combined Mortality Data for Workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat. Res.* 1993;136;3:408–421. <https://doi.org/10.2307/3578555>.
41. Frome E.L., Cragle D.L., Watkins J.P., et al. A Mortality Study of Employees of the Nuclear Industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat. Res.* 1997;148;1:64–80. <https://doi.org/10.2307/3579540>.
42. Ashmore J.P., Gentner N.E., Osborne R.V. Incomplete Data on the Canadian Cohort May Have Affected the Results of the Study by the International Agency for Research on Cancer on the Radiogenic Cancer Risk among Nuclear Industry Workers in 15 Countries. *J. Radiol. Prot.* 2010;30;2:121–129. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/30/2/001>.
43. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E., et al. Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure in the French Combined Cohort of Nuclear Workers. *Occup. Environ. Med.* 2013;70;9:630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>.
44. Fournier L., Clero E., Samson E., et al. Impact of Considering Non-Occupational Radiation Exposure on the Association Between Occupational Dose and Solid Cancer among French Nuclear Workers. *Occup. Environ. Med.* 2018;75;3:199–204. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104341>.
45. Leuraud K., Fournier L., Samson E., et al. Mortality in the French Cohort of Nuclear Workers. *Radioprotection.* 2017;52;3:199–210. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>.
46. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Agapov A.M., et al. Concept of Optimisation of the Radiation Protection System in the Nuclear Sector: Management of Individual Cancer Risks and Providing Targeted Health Care. *J. Radiol. Prot.* 2006;26;4:361–374. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/26/4/001>.
47. Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., et al. Cancer Mortality Risk among Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res.* 2003;159;6:787–798. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0787:cmrawa\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0787:cmrawa]2.0.co;2).
48. Akiba S., Mizuno S. The Third Analysis of Cancer Mortality among Japanese Nuclear Workers, 1991–2002: Estimation of Excess Relative Risk Per Radiation Dose. *J. Radiol. Prot.* 2012;32;1:73–83. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/1/73>.
49. Kudo S., Ishida J., Yoshimoto K., et al. Direct Adjustment for Confounding by Smoking Reduces Radiation-Related Cancer Risk Estimates of Mortality among Male Nuclear Workers in Japan, 1999–2010. *J. Radiol. Prot.* 2018;38;1:357–371. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa65c>.
50. Zablotka L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of Mortality Experience Amongst Canadian Nuclear Power Industry Workers Following Chronic Low-Dose Exposure to Ionizing Radiation. *Radiat. Res.* 2004;161;6:633–641. <https://doi.org/10.1667/RR3170>.
51. Carpenter L., Higgins C., Douglas A., et al. Combined Analysis of Mortality in Three United Kingdom Nuclear Industry Workforces, 1946–1988. *Radiat. Res.* 1994;138;2:224–238.
52. Carpenter L.M., Higgins C.D., Douglas A.J., et al. Cancer Mortality in Relation to Monitoring for Radionuclide Exposure in Three UK Nuclear Industry Workforces. *Brit. J. Cancer.* 1998;78;9:1224–1232. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.659>.
53. Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G., et al. Occupational Radiation Exposure and Mortality: Second Analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J. Radiol. Prot.* 1999;19;1:3–26. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/002>.
54. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., et al. Mortality and Cancer Incidence Following Occupational Radiation Exposure: Third Analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer.* 2009;100;1:206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>.
55. Thierry-Chef M., Marshall J.J., Fix F.B., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Study of Errors in Dosimetry. *Radiat. Res.* 2007;167;4:380–395. <https://doi.org/10.1667/RR0552.1>.
56. Vrijheid M., Cardis E., Blettner M., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Design, Epidemiological Methods and Descriptive Results. *Radiat. Res.* 2007;167;4:361–379. <https://doi.org/10.1667/RR0554.1>.
57. Daniels R.D., Bertke S.J., Richardson D.B., et al. Examining Temporal Effects on Cancer Risk in the International Nuclear Workers' Study. *Int. J. Cancer.* 2017;140;6:1260–1269. <https://doi.org/10.1002/ijc.30544>.
58. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Br. Med. J.* 2015;351:Article h5359. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>.
59. Laurier D., Richardson D.B., Cardis E., et al. The International Nuclear Workers Study (Inworks): A Collaborative Epidemiological Study to Improve Knowledge about Health Effects of Prolonged Low-Dose Exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017;173;1–3:21–25. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw314>.
60. Krestinina L.Y., Preston D.L., Ostroumova E.V., et al. Protracted Radiation Exposure and Cancer Mortality in the Techa River Cohort. *Radiat. Res.* 2005;164;5:602–611. <https://doi.org/10.1667/rr3452.1>.
61. Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., et al. Relationship Between Follow-Up Periods and the Low-Dose Ranges with Statistically Significant Radiation-Induced Risk of All Solid Cancers in the Russian Cohort of Chernobyl Emergency Workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2020;59;3:415–421. <https://doi.org/10.1007/s00411-020-00850-1>.
62. Boice J.D., Jr. Ionizing Radiation. In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 3th Edition. Ed. by D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York, Oxford University Press, 2006. P. 59–293.
63. Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M. Radiation Epidemiology. In: 'Handbook of Epidemiology'. 2nd Edition. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. P.2003–2037.
64. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem Statement, Conception of Causes and Causation, False Associations. *Biol. Bull. Moscow.* 2019;46;11:1458–1488. <https://doi.org/10.1134/S1062359019110165>.
65. Koterov A.N., Biryukov A.P. The Possibility of Determining of Anomalies and Pathologies in the Offspring of liquidators of Chernobyl Accident by the Non-Radiation Factors. *Int. J. Low Radiation Paris.* 2011;8;4:256–312. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2011.046529>.
66. Murata M., Miyake T., Inoue Y., et al. Life-Style and Other Characteristics of Radiation Workers at Nuclear Facilities in Japan: Base-Line Data of a Questionnaire Survey. *J. Epidemiol.* 2002;12;4:310–319. <https://doi.org/10.2188/jea.12.310>.
67. Telle-Lamberton M., Samson E., Caer S., et al. External Radiation Exposure and Mortality in a Cohort of French Nuclear Workers. *Occup. Environ. Med.* 2007;64;10:694–700. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.032631>.
68. Wing S., Richardson D., Stewart A. The Relevance of Occupational Epidemiology to Radiation Protection Standards. *New Solut.* 1999;9;2:133–151. <https://doi.org/10.2190/LBN7-2UAB-NJMQ-HDHA>.
69. Cole P. The Epidemiologist as an Expert Witness. *J. Clin. Epidemiol.* 1991;44;Suppl.1: 35–39. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90173-7).
70. USEPA 2002. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. EPA/630/P-02/002F Final Report. – Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2002. 192 p.
71. Gori G.B. Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? Critical Legal Issues. – Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series. 2004;124:33.
72. Aschengrau A., Seage G.R., III. Epidemiology in Public Health. 3rd Edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
73. Howick J., Glasziou P., Aronson J.K. The Evolution of Evidence Hierarchies: What Can Bradford Hill's 'Guidelines for Causation' Contribute? *J. R. Soc. Med.* 2009;102;5:186–194. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>.
74. Clarke B., Gillies D., Illari P., Russo F., Williamson J. The Evidence that Evidence-Based Medicine Omits. *Prev. Med.* 2013;57;6:745–747. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.020>.
75. Hill A.B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58;5:295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.
76. Hill A.B. Suspended Judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis: the First Randomized Clinical Trial. *Control. Clin. Trials.* 1990;11;2:77–79. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i).
77. Hill A.B. Medical Ethics and Controlled Trials. *Br. Med. J.* 1963;1;5337:1043–1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>.
78. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136;5:359–386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
79. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69;7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
80. Coglian V.J., Baan R.A., Straif K., et al. The Science and Practice of Carcinogen Identification and Evaluation. *Environ. Health Perspect.* 2004;112;13:1269–1274. <https://doi.org/10.1289/ehp.6950>.

Материал поступил в редакцию 18.03.21; статья принята после рецензирования 01.06.21; статья принята к публикации 10.09.21
The material was received 18.03.21; the article after peer review procedure 01.06.21; the Editorial Board accepted the article for publication 10.09.21