

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов

**ЧАСТОТА ГЕННЫХ ПЕРЕСТРОЕК *RET/PTC* В ПАПИЛЛЯРНЫХ
КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРАНАХ
МИРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ
(POOLED-АНАЛИЗ)**

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, A.S. Samoilov

***RET/PTC* Gene Rearrangements Frequency in Papillary Thyroid
Carcinoma Worldwide Depending on Time after Chernobyl Nuclear
Power Plant Accident (Pooled-Analysis)**

РЕФЕРАТ

На основе объединенного анализа (pooled-анализа) первичных данных из сформированной базы молекулярно-эпидемиологических источников по частоте генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы, развившихся спонтанно и после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), были продемонстрированы спадающие хронологические тренды для показателей *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно для когорты из Европы, США + Канады и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Указанный тренд для *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно был аналогичен обнаруженному и для карцином чернобыльской этиологии (Белоруссия, Россия и Украина), хотя для уровня *RET/PTC1* в этом случае видимая временная зависимость отсутствовала. Выявленный тренд не мог быть обусловлен ни хронологическими изменениями в степени дифференцировки карцином, ни фактором различного возраста опухоленосителей.

В связи с невозможностью объяснить радиационным фактором аварии на ЧАЭС обнаруженные хронологические изменения частоты *RET/PTC* в карциномах разных континентов и регионов, сделан вывод о преобладающем вкладе «человеческого фактора», связанного со «сверхоценкой» и «сверхдиагностикой» ранних форм опухолей щитовидной железы в связи с тревогой после чернобыльского инцидента. По-видимому, эти факторы, плюс инструментальное улучшение на тот период, вкуче с «агрессивной хирургией», имели место по всему миру. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях. С отдалением времени обследования от года аварии на ЧАЭС частоты выявления названных субъективных факторов уменьшались.

Ключевые слова: объединенный (pooled) анализ, генные перестройки *RET/PTC*, щитовидная железа, папиллярная карцинома, завышенные оценки, время после чернобыльской аварии

ABSTRACT

Results of pooled-analysis of primary data in the database formed from molecular epidemiological sources on *RET/PTC* gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma developed spontaneously and after Chernobyl nuclear power plant accident showed declined chronological trends for *RET/PTC1*, *RET/PTC3* and *RET/PTC* after the incident separately for cohorts from Europe, USA + Canada and the Asia-Pacific region have been demonstrated. The above trend for *RET/PTC3* and *RET/PTC* in total was similar to trends observed in carcinomas of Chernobyl etiology (Belarus, Russia and Ukraine), although there was no apparent time dependence for *RET/PTC1* level in this case. Observed trends could not be connected to any chronological changes in the degree of carcinoma differentiation or age factor for tumor.

As chronological changes of *RET/PTC* frequency in carcinomas in different continents and regions can not be explained by the radiation factor of the Chernobyl accident, it was concluded about the predominant contribution of the 'human factor' associated with 'overestimation' and 'overdiagnosis' of early forms of thyroid tumors in connection with increased vigilance after the Chernobyl accident. Apparently, these factors, along with improvement of instrumental methods at that time, coupled with the 'aggressive surgery', took place worldwide resulting in detection of early forms of the occult carcinomas and microcarcinomas. The frequency of *RET/PTC* in such tumors is higher than in conventional tumors. The frequency of these subjective factors is likely to decrease with time from the date of the Chernobyl accident.

Key words: pooled-analysis, *RET/PTC* gene rearrangements, papillary thyroid carcinoma, the time after the Chernobyl accident, overestimation

Памяти профессора

Самуила Петровича Ярмоненко (1920–2011)

Введение

Ранее, в 1990–1991 гг., диагностирование в Белоруссии первых детских раков щитовидной железы (ЩЖ) после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [1] привело сначала как к утверждениям об инициации эпидемии таких опухолей

после инцидента [1]¹, так и к абсолютизации эффекта скрининга и отрицанию лучевой атрибутивности этих раков ЩЖ вообще (см. в [3]). До этого времени величина латентного периода, показанная в основных исследованиях, имела более высокие значения (в объединенном анализе данных [4] максимум частоты

¹ "...it was postulated that 'these thyroid cancers might represent the beginning of an epidemic'" [2].

злокачественных новообразований ЩЖ составлял 15–19 лет после облучения). Но дальнейшее диагностирование все новых случаев рака ЩЖ у детей, которые являлись резидентами загрязненных территорий (Белоруссия, затем Украина и Россия [2, 3]), устранило сомнение в возможности их радиационной атрибутивности. Этот вывод в целом не подвергается сомнению международными организациями [2, 5–7]. Но остается вопрос о величине этой атрибутивности, поскольку часть раков ЩЖ может быть объяснена не облучением, а иными причинами. Неопределенности при оценке риска радиогенных опухолей [8] конкретно для раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС могут быть обусловлены следующим комплексом факторов.

а) Помимо низкого уровня базальной частоты детских раков ЩЖ в целом [5, 9], в республиках СССР до аварии на ЧАЭС имелись трудности с оценкой соответствующих величин. Неопределенности объяснялись тем, что в графе статистической отчетности рак ЩЖ входил в раздел «прочие солидные опухоли» [5, 10]). Таким образом, частота раков ЩЖ до аварии осталась неизвестной, а использование данных для иных стран было ограничено влиянием этно-фактора, о чем свидетельствуют специальные сравнительные исследования [2, 11, 12].

б) При попытках выявить зависимость «доза–эффект» имелись неопределенности в дозиметрии как внутреннего (за счет изотопов радиойода), так и внешнего облучения для загрязненных регионов [2, 5, 10, 13–15]. В этом плане был возможен также эффект «субъективного уклона запоминания» (recall bias) при опросах о частоте употребления после аварии молока, загрязненного радиойодом, местных продуктов и т.п. [5].

в) Применение новых методов диагностики рака ЩЖ совпало с периодом после аварии на ЧАЭС. С помощью УЗИ и тонкоигольной биопсии стало возможным обнаружение опухолей малого размера, т.е. микрокарцином и оккультных карцином, которые ранее не могли быть детектированы [2, 3, 5, 16–18]. В результате регистрировались более ранние формы рака ЩЖ, чем до инцидента [2, 3, 6]. Эта закономерность касается не только аварии на ЧАЭС. К примеру, увеличивающаяся в последние десятилетия частота рака ЩЖ в Швейцарии [19] и других странах [4, 20] также связывают с указанным фактором. Для наиболее загрязненных регионов Белоруссии и Украины внедрение новых методов диагностики привело к увеличению регистрации частоты рака ЩЖ в 1988–1999 гг. с фактором 3, а для остальных регионов Украины с фактором 2 [5, 16, 21].

г) Показаны также неопределенности в точной диагностике рака ЩЖ. С 1974 по 1988 гг. ВОЗ изменила гистологические критерии рака ЩЖ, в результате чего опухоли, относимые ранее к фолликулярным, стали диагностироваться как папиллярные (в качестве обзора см. [19]). Можно отметить также упомянутый в

[18] со ссылкой на ведущего детского онколога России факт недостатка в то время квалифицированных онкологов педиатрического профиля. Как отмечается в [3], «практически все узловые новообразования ЩЖ у детей независимо от их размеров рассматривались в то время как потенциально злокачественные новообразования» (систематическая ошибка обращаемости (или установления) – ascertainment bias [16]).

д) Была возможна также и систематическая ошибка исследования (investigation bias) в связи с более частым и углубленным обследованием индивидуумов из загрязненных регионов и/или с подозрениями на радиационное воздействие [16]. Такой уклон имел место как для резидентов территорий, пострадавших после аварии на ЧАЭС [5, 18, 22, 23], так и для ликвидаторов [2, 5, 22]. Равным образом, при обследовании лиц из пострадавших регионов на нетиреоидные причины, медицинские работники могли параллельно по своей инициативе обследовать этим лицам и ЩЖ (систематическая диагностическая ошибка подозрения – diagnostic suspicion bias) [5].

е) Широко известен эффект скрининга, который особо отчетливо выявляется для рака ЩЖ. Так, в [4, 24] этим фактором объяснили семикратное увеличение частоты рака ЩЖ для облученной когорты из США. Известны и другие подобные примеры [25]. Скрининг выявляет бессимптомные новообразования и, как следствие, резкое увеличение статистики рака ЩЖ приводит как бы к сокращению латентного периода. Косвенно об этом свидетельствует низкая смертность оперированных пациентов (0,3–0,6 %) [2]. С другой стороны, в [22, 26] было продемонстрировано, что эффект скрининга проявляется только при относительно краткосрочных исследованиях частоты рака ЩЖ (3–5 лет; фактор 1,4–1,9), в то время как при долгосрочном наблюдении этот феномен сходит на нет. В зависимости от возможной модели сценария воздействия, в [27] величина эффекта скрининга для пострадавших после аварии на ЧАЭС территорий Украины оценена в 1,0 и 2,5. Согласно НКДАР [2], сами по себе международные скрининговые программы на загрязненных после аварии на ЧАЭС территориях не внесли значительного вклада в увеличение частоты рака ЩЖ, но сопутствующие им факторы (более совершенная диагностика и различные субъективные уклоны) могли оказать влияние.

ж) Как результат действия перечисленных факторов могла иметь место результирующая завышенная оценка (overestimation) эффекта за счет «сверхдиагностики» (overdiagnosis). Данный феномен был характерен не только для опухолей чернобыльской этиологии [18, 23], но и, например, для перманентного роста частоты рака ЩЖ в США, не сопровождающегося, притом, увеличением смертности [28]. Суть феномена заключается в выявлении все большего числа субклинических форм оккультных карцином [28].

з) Сверхоценка могла приводить к «агрессивной хирургии» 1990-х гг., в результате которой почти все узловые новообразования в ЩЖ у детей из пострадавших регионов рассматривались как потенциально злокачественные и удалялись [3, 18]. Как отмечается в [3], «не случайно появилось тогда выражение «агрессивность хирургов». Агрессивность хирургов также способствовала якобы сокращению минимального срока латентного периода».

и) Для ситуации конкретно с территориями бывшего СССР нельзя забывать также и о факторе йододефицита, который мог приводить к увеличению риска рака ЩЖ за счет относительно более высокой дозы на этот орган [2, 5, 6, 29, 30]. Известны факты йододефицита и зубной эндемии для пострадавших регионов Белоруссии [31], Украины [32] и России [33].

Поиск новых фактов, даже косвенного характера, которые могут пролить свет на степень радиационной атрибутивности детских раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС, продолжает оставаться актуальным в настоящее время также потому, что дозы индукции для этих новообразований являются, вероятно, наименьшими среди прочих солидных опухолей [2, 4, 35–38]. Целью представленного исследования является поиск таких фактов в области молекулярной эпидемиологии рака ЩЖ после инцидента на ЧАЭС. Наш анализ посвящен оценке частоты генных перестроек *RET/PTC*² в папиллярных карциномах ЩЖ спонтанной и радиогенной этиологии для контингентов различных континентов мира в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС.

Отдельные исследования сходного плана, в которых был выявлен тренд снижения частоты *RET/PTC* при увеличении времени после аварии на ЧАЭС, были проведены ранее другими авторами [45–47] (известны также соответствующие попытки анализа опубликованных данных [48–51]). Но эти исследования носили локальный характер, а в некоторых случаях сомнительна трактовка результатов [45, 46]³. В то же время, и для пострадавших от атомных бомбардировок было

² Генные перестройки *RET/PTC* формируются в результате образования, вследствие хромосомных инверсий и транслокаций, химерных конструкций между тирозинкиназным доменом гена *RET* и участками различных генов-доноров. В результате возникают структурно измененные формы протоонкогена *RET*, экспрессия которых приводит к гиперпродукции *RET/PTC*-онкобелков, обладающих постоянной тирозин-фосфорилирующей активностью. Последнее, как полагают, играет роль в формировании папиллярной карциномы ЩЖ. Ранее для *RET/PTC* предполагалась роль молекулярного маркера радиогенных опухолей ЩЖ, но многие данные продемонстрировали неоднозначность этой ситуации [5, 39–44]. *RET/PTC* являются, вероятно, наиболее изученными генными и/или хромосомными изменениями в опухолях ЩЖ (более 200 публикаций по молекулярной эпидемиологии на середину 2015 г. [44]).

³ Авторы исследовали не частоту *RET/PTC* в карциномах резидентов различных регионов, пострадавших после аварии на ЧАЭС, а, по сути, частоту самих карцином в регионах.

показано уменьшение частоты *RET/PTC* в карциномах в зависимости от времени после облучения [52, 53].

Аналогичные тренды для частоты *RET/PTC* в опухолях ЩЖ за последние десятилетия были продемонстрированы для Италии [54, 55] и США [56], т.е. для стран, в слабой степени затронутых чернобыльскими выбросами [57]. Хотя в первом источнике авторы связали феномен именно с аварией на ЧАЭС [54], а во втором источнике эффект был объяснен уменьшением в США уровня доз медицинского облучения от десятилетия к десятилетию [56]⁴, эти объяснения не могут считаться удовлетворительными (см. также ниже).

В результате, причины падения в период после аварии на ЧАЭС частоты *RET/PTC* (с параллельным увеличением частоты мутации гена *BRAF* [43, 54–56]) в папиллярных карциномах ЩЖ остаются неясными, и, главное, непонятно, насколько связан этот тренд с объективными, а не с субъективными факторами. Известно, что в оккультных карциномах и в микрокарциномах частота *RET/PTC* выше, чем в зрелых опухолях [59–62], в связи с чем можно упомянуть рассмотренную выше возможность «агрессивной хирургии», приводившей к удалению более ранних форм карцином [3, 18]. Поскольку такое явление в первую очередь должно было происходить в наиболее загрязненных после чернобыльской аварии регионах, то представлялось целесообразным провести сравнение хронологической динамики изменений частоты *RET/PTC* в карциномах для различных регионов мира, в разной степени пострадавших в результате инцидента.

Материалы и методы

«База данных» по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* и исследуемые показатели

Характеристика сформированной базы источников (базы данных) по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных карциномах ЩЖ опубликована нами в [63]. На конец 2014 г. база содержала, по-видимому, порядка 100 % всех возможных публикаций по теме (197 работ⁵), будучи на более чем 90 % представлена оригиналами статей. Сбор материала охватил период более года.

Для pooled-анализа⁶ ранее [63] и здесь включались исследования только папиллярных карцином ЩЖ, т.е.

⁴ Это предположение является спорным, поскольку известен факт неуклонного повышения интенсивности медицинского облучения во всех развитых странах [58] (в том числе накопленных ежегодных доз: рисунки VIII, IX, табл. 7 и т.д. в [58]).

⁵ К середине 2015 г. прибавились только единичные соответствующие источники.

⁶ Применительно к pooled analysis (подробнее см. ниже) русскоязычный термин отсутствует; переводить это понятие как «объединенный анализ» не кажется правильным в силу отсутствия специфичности термина (см. в [63]). Поэтому нами как ранее [63], так и здесь используется конструкция «pooled-анализ».

формы рака ШЖ, в наибольшей степени связываемой с облучением [40–43, 63, 64], и работы с определением *RET/PTC* преимущественно методом полимеразно-цепной реакции в различных модификациях [63].

Как и в предыдущей нашей работе [63], в качестве показателей были выбраны частоты двух основных типов перестроек (*RET/PTC1* и *RET/PTC3*), а также частота *RET/PTC* всех исследованных в конкретной анализируемой работе типов суммарно. При учете карцином с множественными перестройками в качестве параметра *RET/PTC* суммарно учитывали частоту опухолей с перестройками на весь пул карцином в когорте, а не частоту перестроек на весь пул карцином (обоснование см. в [63]⁷).

Для анализа из базы источников извлекались следующие показатели входящих в нее работ: выходные данные статьи с годом ее издания, географический регион обследуемого контингента, средний/медианный возраст когорты (либо ее возрастной диапазон)⁸, число изученных карцином и количество выявленных *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно для расчета частоты этих показателей.

Характеристика pooled-анализа данных

В настоящем исследовании профеден специфический объединяющий анализ данных из совокупности источников – pooled-анализ, который имеет отличия от обычного мета-анализа. Мета-анализ представляет собой суммирование, с учетом особых подходов включения и взвешивания источников, а затем статистическую обработку конечных результатов отдельных исследований, в то время как pooled-анализ оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы (подробнее см. в руководствах [65–67]). В обоих случаях перед выбором суммирующей статистической модели проводится определение степени гетерогенности вариационного ряда. В зависимости от последнего показателя возможно объединение данных в рамках двух моделей, а именно: с фиксированными эффектами (Fixed effect model) и со случайными эффектами (Random effect model) [65–67]. Иногда используется модель simple pooling data, т.е. расчет частоты показателя просто по пропорции [68].

В некоторых случаях pooled-анализ, как и мета-анализ, предусматривает первоначальное взвешивание источников перед объединением показателей. К примеру, в [4] взвешивание проводили в соответствии с обратной величиной дисперсии. В других случаях эта процедура не проводилась (к примеру, в

масштабном общемировом исследовании частоты aberrаций хромосом путем pooled-анализа [69]).

Использованная нами программа для мета-анализа (см. ниже) позволяла взвешивать варианты в соответствии в необходимых случаях автоматически.

Статистический анализ данных и представление результатов

Использованный подход включал объединение первичных данных из отдельных публикаций, сгруппированных хронологически по пятилеткам после аварии на ЧАЭС, исходя из года издания статьи⁹. Каждая группа данных¹⁰ на тот или иной пятилетний период проверялась на гетерогенность. В случае негетерогенности для расчета использовалась модель со случайными, а в случае гомогенности – с фиксированными эффектами¹¹. Для некоторых временных точек имелось только по одной работе (указано ниже). В этих случаях расчет проводили по модели простой пропорции [63, 68].

Расчеты пропорций, т.е. частоты *RET/PTC* в рамках названных выше статистических моделей, 95 %-х ДИ, оценка значимости различия частот по критерию χ^2 Пирсона, а также исследование гетерогенности страт по тесту χ^2 на основе индекса *H* и критерия *I*² [70], проводили с использованием программы WINPEPI (J.H. Abramson, version 11.39).

Тест на линейный тренд Кохрейна–Армитажа (Cochran–Armitage test for *p*-trend) осуществляли с помощью программы XLSTAT (version 2015.3.01.19349).

Анализ данных методом регрессии, а также расчет коэффициентов корреляции и их статистической значимости выполняли с использованием программы Statistica (version 10). С помощью этой программы осуществляли и построение графиков.

Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

Конфликт интересов и субъективные предпосылки отсутствовали. Работа проведена в рамках более широкой бюджетной темы и не поддерживалась никакими иными источниками финансирования. Цель работы является только попутной и потому тенденциозные смещения и уклоны, с нашей точки зрения, отсутствуют.

⁷ Кратко: есть вероятность, что множественные перестройки в рамках единой опухоли могут быть взаимосвязаны вследствие внешних или внутренних причин: нехватки антиоксидантов, нестабильности генома, генетически обусловленных дефектов в репарации ДНК и пр. [63].

⁸ При наличии в публикации таких сведений или возможности их получить из первичных данных.

⁹ Деление совокупности наблюдений карцином по пятилеткам здесь и далее отчасти условно, поскольку в некоторых работах авторы могли изучать хранившиеся в замороженном виде опухоли более ранних периодов. Но в большинстве публикаций это не было указано, поэтому мы исходили из года самой публикации.

¹⁰ Состоящая из показателя частоты *RET/PTC* и соответствующих для него 95 %-х доверительных интервалов (ДИ) по каждой работе; способ расчета ниже.

¹¹ Гомогенность была обнаружена только для самых малых выборок.

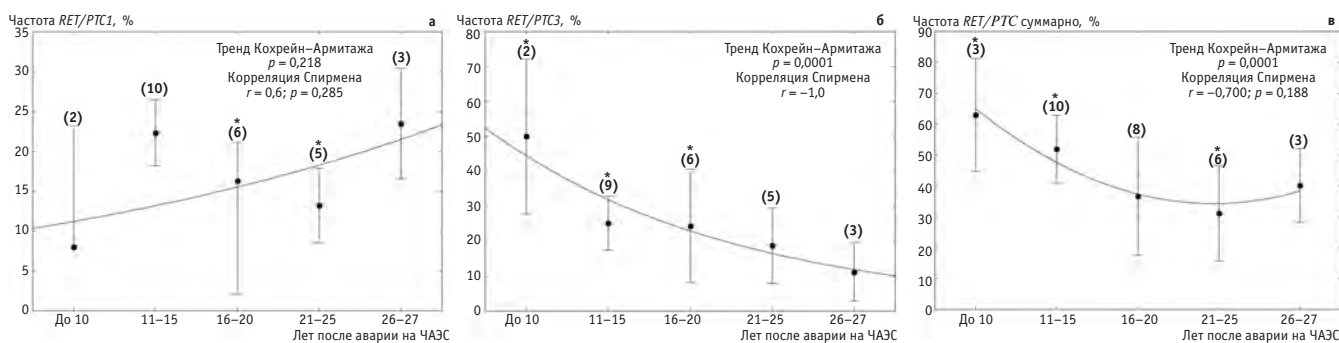


Рис. 1. Частота показателей *RET/PTC* в карциномах ЩЖ контингента, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, в зависимости от пятилетних периодов после инцидента. По осям абсцисс – период после аварии на ЧАЭС, лет; по осям ординат – частота *RET/PTC1* (а), *RET/PTC3* (б) и *RET/PTC* суммарно (в), в %. Приведены величины по результатам pooled-анализа и 95 %-е ДИ. В скобках приведено число работ на точку; звездочка – отличия для частот значимы сравнительно с показателем для последнего периода (p от $7,9 \times 10^{-6}$ до 0,018)

Результаты и обсуждение

Динамика изменений частоты *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ черноморских когорт в зависимости от срока после аварии на ЧАЭС

Информацию о соответствующих проанализированных источниках можно найти в нашей предыдущей работе [63]. Выборка на начало 2015 г. включала 30 исследований, в большинстве посвященным черноморским когортам детей, хотя в шести работах были изучены показатели и для когорт взрослых, включая ликвидаторов [71]. Временной период составил 20 лет (с 1994 по 2014 г.).

На рис. 1 представлена зависимость частоты показателей *RET/PTC* в карциномах названного контингента от пятилетки после аварии на ЧАЭС.

Из приведенных данных следует, что выводы, сделанные ранее рядом авторов для локальных черноморских выборок [45–47] (включая обзоры и обзорные части работ [48–51]), в нашем pooled-анализе, по-видимому, подтверждаются: т.е. уровень *RET/PTC1* имеет некоторую тенденцию к увеличению от пятилетнего периода после аварии на ЧАЭС (по тестам на линейный тренд Кохрейна–Армитажа и на ранговую корреляцию Спирмена) хотя и статистически незначимую (см. рис. 1а). Для *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно частота показателя снижается, причем по тесту на тренд Кохран–Армитажа обнаруженная обратная зависимость имеет очень высокую значимость для обоих показателей ($p < 0,0001$; рис. 1б, 1в). Критерий ранговой корреляции Спирмена также продемонстрировал высокий уровень значимости для обратной корреляции применительно к частоте *RET/PTC3* ($r = -1,0$; рис. 1б) и явную тенденцию к таковой для *RET/PTC* суммарно ($r = -0,7$; $p = 0,188$; рис. 1в).

Следует напомнить, что по данным *in vitro*, *ex vivo* [5, 40, 41, 44, 51] и *in vivo* [63] именно *RET/PTC1* является наиболее радиогенной перестройкой, в связи

с чем было бы логичным наблюдать снижение ее частоты по мере временного отдаления от инцидента в Чернобыле. Но этого не наблюдается (рис. 1а).

При анализе зависимостей, представленных на рис. 1, может возникнуть вопрос о влиянии вмешивающихся и субъективных факторов, в частности, проведения более углубленных и масштабных исследований частоты *RET/PTC* в ранние периоды установления факта учащения карцином ЩЖ после аварии на ЧАЭС. Подобное объяснение, однако, не является верным. На рис. 2 приведено число выявленных карцином, приходящихся на одну работу, в зависимости от пятилетки после инцидента, и можно видеть, что масштаб исследований не уменьшался существенно со временем.

Возникает вопрос о возможных механизмах выявленных хронологических изменений показателей. Аналогичная зависимость была обнаружена и для частоты *RET/PTC* суммарно в карциномах пострадавших от атомных бомбардировок, причем пик отмечался через ~20 лет (медиана составила 22 года [52]) с последующим монотонным снижением [52, 53]. Но возникает вопрос, насколько специфичны такие тренды последних десятилетий именно для облученных когорт?

Динамика изменений частоты *RET/PTC* в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ для различных континентов и регионов мира в зависимости от срока после аварии на ЧАЭС

Наша база данных, отличающаяся, как отмечалось выше, практически 100 %-й полнотой источников, позволяла выделить публикации отдельно по всем континентам (перечень работ, как сказано, представлен в [63]). Наиболее близким к затронутым аварией на ЧАЭС регионом, помимо территорий Белоруссии, Украины и России, является Европа. Европейская выборка для спонтанных карцином оказалась самой масштабной среди всех проанализированных в настоящей работе (63 исследования). Ощутимый массив данных

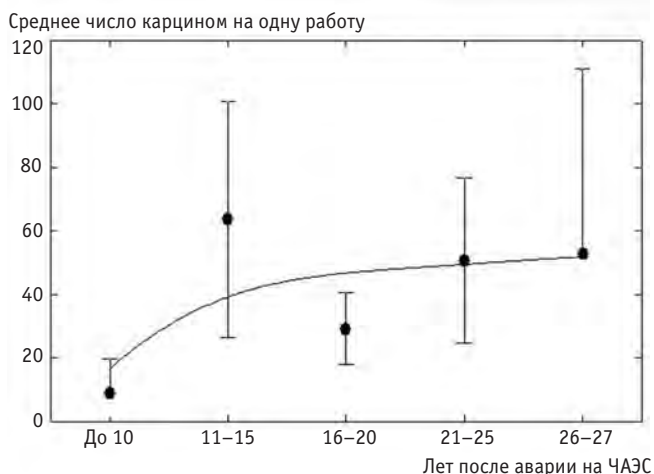


Рис. 2. Масштабность исследований частоты *RET/PTC* в карциномах ЩЖ чернобыльских когорт в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС. По оси абсцисс — период после инцидента, лет; по оси ординат — среднее число исследованных карцином на одну работу и 95 %-е ДИ

был накоплен также для США вкуче с Канадой (25 работ) и для стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Тайвань, Япония, Корея, Гавайи, Австралия, Тасмания, Новая Каледония; всего 24 публикации). Понятно, что две последние группы, особенно Азиатско-Тихоокеанская, были в наименьшей степени затронуты чернобыльскими осадками: оцененные в НКДАР-1988 дозы на ЩЖ для таких стран малы [57].

На рис. 3 представлены объединенные данные по хронологическим трендам частоты показателей *RET/PTC* для разных континентов и регионов в зависимости от номера пятилетки после аварии на ЧАЭС, а на рис. 4 приведены сведения, которые показывают, что масштабы соответствующих исследований на всех континентах, как и в случае с резидентами Чернобыля (см. выше рис. 2), не уменьшаются со временем.

Из рис. 3 можно видеть, что временная зависимость частоты *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно в карциномах европейского континента характеризуется снижением, аналогичным зависимости для чернобыльских когорт (ср. рис. 1б, 1в и рис. 3б, 3в). Выявлена высокая статистическая значимость по тесту на тренд Кохран–Армитажа ($p < 0,0001$) и очевидные тенденции к обратной корреляции по критерию Спирмена (для *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно соответственно $r = -0,8$; $p = 0,104$ и $r = -0,7$; $p = 0,188$).

Однако для *RET/PTC1*, в отличие от зависимости для чернобыльских когорт, был обнаружен понижающийся тренд от номера пятилетки после аварии (рис. 3а). Этот тренд имел, вновь, высокую статистическую значимость по тесту на тренд Кохран–Армитажа ($p < 0,0001$) и некоторую тенденцию к обратной корреляции по тесту Спирмена ($r = -0,5$; $p = 0,391$). Учитывая, что для частоты *RET/PTC1* в

карциномах пострадавших после аварии на ЧАЭС статистически значимых зависимостей выявлено не было (только тенденции; см. выше рис. 1а), в целом можно сказать, что хронологические тренды показателей для европейских континентов аналогичны зависимостям, показанным для чернобыльских когорт из Белоруссии, Украины и России.

Европа географически находится относительно недалеко от пострадавших после аварии регионов и для ее населения рассчитаны дозы от чернобыльских осадков на ЩЖ [2, 5]¹², а также оценены возможные риски рака ЩЖ (к примеру, [72, 73]; см. также параграфы D189 и D250 в [5]). Безотносительно эпидемиологической реальности этих рисков, можно утверждать, что среди всех континентов теоретически Европа является наиболее пострадавшей после аварии на ЧАЭС. Поэтому совпадение хронологических трендов в некоторых считающихся радиогенными [40–56] показателях для европейских континентов, с одной стороны, и для резидентов из Белоруссии, Украины и России с другой стороны, не может представляться априори удивительным. Хотя оцененные риски рака ЩЖ в двух названных случаях, конечно, несоизмеримы [2, 5, 6].

Североамериканский континент, напротив, даже теоретически должен был пострадать от чернобыльских осадков намного слабее, не говоря уже о странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Соответствующие оценки в НКДАР-1988 об этом и свидетельствуют [57] (рис. XXII, XXIII, табл. 11–13 и др.). Однако, как видно из рис. 3, все три показателя частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах индивидуумов из этих регионов также снижаются в зависимости от номера пятилетки после аварии на ЧАЭС. В отличие от чернобыльских и европейских когорт, понижающийся тренд начинается со второй пятилетки, т.е. спустя 11–15 лет после аварии (рис. 3 г–и). Тест Кохран–Армитажа продемонстрировал, впрочем, почти во всех случаях высокую статистическую значимость понижающегося тренда для всего периода наблюдений (т.е., начиная от первого срока в течение 10 лет после инцидента). Исключение наблюдалось только в двух случаях: для частоты *RET/PTC3* Североамериканского континента и для частоты *RET/PTC1* Азиатско-Тихоокеанского региона.¹³ Однако для суммарного показателя частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах обоих регионов понижающийся тренд имел высокую статистическую значимость ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно;

¹² 'The average thyroid dose to residents of the other European countries was about 1.3 mGy'. 'In the other European countries [кроме Белоруссии, Украины и России], the average thyroid doses to pre-school children are estimated to be less than 20 mGy' [5] (параграфы 33 и B75; табл. B17 и B18).

¹³ Расчет в этих случаях параметров линейного тренда Кохран–Армитажа после элиминации первой временной точки не привел к получению статистически значимых результатов.

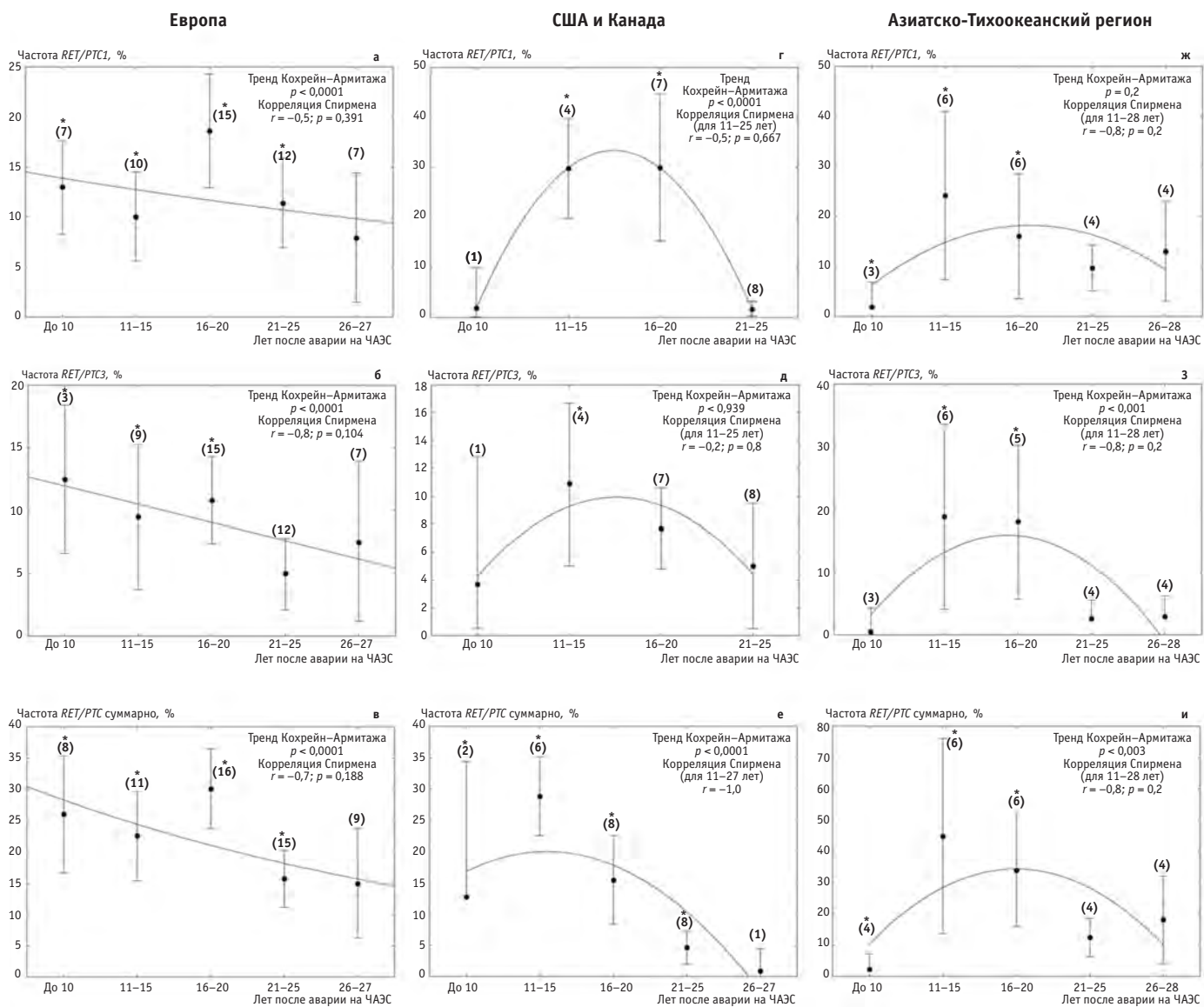


Рис. 3. Частота показателей RET/PTC в спонтанных карциномах ЩЖ для разных континентов и регионов в зависимости от периода после аварии на ЧАЭС. По осям абсцисс – период после инцидента, лет; по осям ординат – частота $RET/PTC1$ (а, г, ж), $RET/PTC3$ (б, д, з) и RET/PTC суммарно (в, е, и), в %. Европа – а, б, в; США + Канада – г, д, е; Азиатско-Тихоокеанский регион – ж, з, и. Представлены величины по результатам pooled-анализа и 95 %-е ДИ. В скобках – число работ на точку; звездочка – отличия для частот сравнительно с показателем для последнего периода (p от $7,5 \times 10^{-23}$ до 0,046; основной массив значений – менее 0,001)

рис. 3 е, и). Ощутимые тенденции к корреляции по Спирмену также наблюдались почти во всех случаях (для периода начиная со второй временной точки). Более того, для частоты RET/PTC суммарно в карциномах североамериканского континента обратная корреляция была абсолютной ($r = -1,0$).

Таким образом, понижающиеся тренды для частоты основных показателей RET/PTC были отчетливо выявлены не только для теоретически пострадавшей от осадков Чернобыля Европы, но даже для весьма удаленных географически регионов. Следует

отметить, что статистически значимые зависимости удалось получить только в случае использования ординальной временной шкалы, соответствующей пятилеткам после аварии. При исследовании линейной корреляции по Пирсону для частоты показателей RET/PTC в зависимости от года публикации в непрерывной шкале наблюдались, преимущественно, только тенденции к значимости и низкие коэффициенты корреляции (см. табл.).

Из таблицы видно, что, хотя закономерности в плане знака тренда были почти те же, тем не менее для

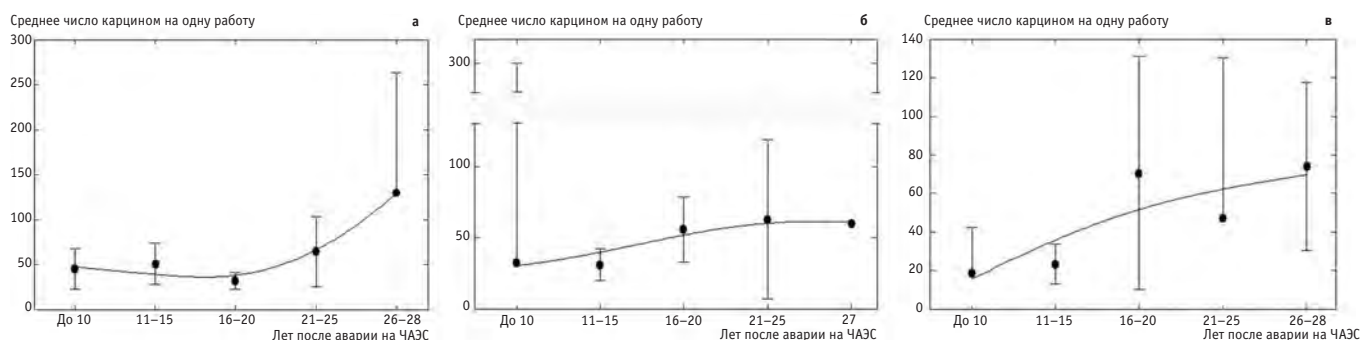


Рис. 4. Масштабность исследований частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ для групп с разных континентов и регионов мира в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС. Европа – а, США + Канада – б, страны Азиатско-Тихоокеанского региона – в. По оси абсцисс – период после инцидента, лет; по оси ординат – среднее число исследованных карцином на одну работу и 95 %-е ДИ

Таблица

Корреляция по Пирсону между показателями частоты *RET/PTC* в карциномах проанализированных континентов в зависимости от года исследования/публикации (непрерывная шкала)

Когорта	<i>RET/PTC1</i>		<i>RET/PTC3</i>		<i>RET/PTC</i> суммарно	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Карциномы ЩЖ резидентов аварии на ЧАЭС	-0,020	0,922	-0,404	0,045	-0,354	0,055
Европа (спорадические карциномы ЩЖ)	-0,099	0,488	-0,198	0,187	-0,259	0,040
США + Канада (спорадические карциномы ЩЖ)	-0,391	0,088	-0,380	0,099	-0,615	0,001
Азиатско-Тихоокеанский регион (спорадические карциномы ЩЖ)	-0,032	0,884	-0,183	0,427	-0,067	0,754

показателей карцином из Азиатско-Тихоокеанского региона даже тенденции к линейной корреляция практически отсутствовали. С другой стороны, для почти столь же мало пострадавшего Североамериканского континента и для Европы отмечались статистически значимые линейные тренды основного показателя, т.е. частоты *RET/PTC* суммарно.

Можно сделать вывод, что наиболее наглядным оказался расчет зависимостей частоты *RET/PTC* от номера пятилетки после аварии в ординальной шкале по тесту на линейный тренд Кохран–Армитажа (рис. 1 и 3). При использовании этого подхода значимые с высокими вероятностями понижающиеся со временем тренды от момента аварии по крайней мере для частоты *RET/PTC* суммарно являются бесспорными во всех случаях.

Выявленные феномены, весьма схожие для разных регионов мира, в том числе практически не затронутых аварией на ЧАЭС в плане ее лучевого фактора, трудно объяснить воздействием радиации. Все же маловероятно, как это утверждает авторами из Италии после изучения спонтанных карцином национальной когорты [54, 55], что уменьшение интенсивности чернобыльских осадков явилось причиной спадающего тренда частоты *RET/PTC* и в этой стране.

Равным образом, снижение показателя в карциномах из США в течение более чем 30-летнего периода [56] вряд может быть однозначно обусловлено лучевым фактором, хотя, опять же, именно с ним авторы данного исследования связали выявленные ими хро-

нологические изменения с 1974–1985 гг.¹⁴. Но факт неуклонного обратного роста частоты *самых* карцином ЩЖ за весь временной период как в США, так и по всему миру (см., к примеру, в [19, 20]), заставил авторов [56] сделать обратное заключение о преимущественно нерадиационной обусловленности этих опухолей.

Молекулярный механизм индукции *RET/PTC* связан с генерацией двойных разрывов ДНК за счет активных форм кислорода; это доказано в [74–76]. Но вызывает большие сомнения предположение, что за прошедшие десятилетия в Европе, США и странах бывшего СССР перманентно снижался уровень окислительного стресса и повреждаемости ДНК, тем более, что, как сказано, интенсивность медицинского облучения только возрастает [58].

Нами при подготовке материала к pooled-анализу показателей для спонтанных карцином рассматривались первичные данные практически каждого исследования на предмет выявления в когортах индивидуумов с возможным радиационным воздействием в прошлом. Показатели для опухолей подобных инди-

¹⁴ Опухолоносители 1974–1985 гг. имели в анамнезе медицинское облучение в детском возрасте в 19 % случаев, а в 2009 г. – только в 2 % случаев [56]. Если это были терапевтические или же диагностические воздействия в ощутимых дозах (что из контекста статьи [56] непонятно), то объединение в единой когорте радиогенных и спонтанных карцином авторами [56] не кажется правомерным, и выводы из их исследования не представляются обоснованными.

видуумов вычленились из спонтанных пулов и включались в группу радиогенных карцином. В случае отсутствия в работе индивидуальных данных для таких смешанных когорт, соответствующая информация в pooled-анализ вообще не вводилась (подробнее см. в [63]). Поэтому, в отличие от исследования из США [56], изученные нами группы были гомогенны по радиационному фактору, во всяком случае, на уровне опубликованных первичных данных.

Можно видеть, что удовлетворительного объяснения понижающемуся тренду частоты выявления *RET/PTC* в спонтанных карциномах по всему миру пока что предложено не было. Попытка связать выявленный феномен с хронологическими изменениями в степени дифференцировки обследуемых опухолей (что способно отражаться на уровне в них генетических изменений [41, 51]), также не приводит к успеху. Действительно, показано, что, например, в США [77] и Дании [78] с 1970-х по 2000-е гг. степень дифференцировки рака ЩЖ увеличивается¹⁵. Но уровень *RET/PTC* зависит от степени дифференцировки карцином также в прямой пропорции. Несмотря на некоторую противоречивость данных наиболее ранних исследований [79], эта перестройка имеет низкую вероятность прогрессии в слабо дифференцированных и анапластических карциномах [41, 51, 80–83]¹⁶.

Тем не менее, поскольку известен факт зависимости степени дифференцировки рака ЩЖ от возраста опухоленосителя ('...age is a key prognostic indicator for well-differentiated thyroid cancer' [84]), представлялось важным выяснить, насколько связана частота *RET/PTC* в карциномах ЩЖ с фактором возраста во всем его диапазоне.

Частота *RET/PTC* в карциномах ЩЖ в зависимости от возраста по непрерывной шкале

Согласно нашей базе источников, подавляющее большинство опухолей чернобыльских когорт соответствовали детскому и юному возрасту (сводку соответствующих данных см. в [63]).

С другой стороны, нам известно в сумме всего 24 мировых исследования частоты *RET/PTC* в спонтанных педиатрических карциномах¹⁷. Три работы

¹⁵ Улучшение диагностики не является единственным объяснением этого факта, поскольку увеличивается число инцидентов с опухолями всех размеров [77], а снижение в зависимости от времени числа анапластических карцином более чем на порядок меньше увеличения числа дифференцированных опухолей [78].

¹⁶ Слабо дифференцированные и анапластические карциномы ЩЖ могут возникать как *de novo*, так и происходить из предшествующих хорошо дифференцированных опухолей [41, 51].

¹⁷ В этот список входят все публикации, из первичных данных которых можно было вычленить показатели для опухолей детского возраста. Нередко на всю группу в той или иной работе насчитывалось всего 1–2 детских карциномы, данные для которых и включались нами в соответствующую страту в проведенном ранее pooled-анализе [63].

соответствуют контингентам из Украины, 14 – из Европы, три – из США и три – из Китая и Японии; еще одна группа представляет Саудовскую Аравию. Таким образом, подавляющее большинство вошедших в pooled-анализ выборок спонтанных карцином из Европы, США + Канады и стран Азии, Австралии и Океании соответствовало опухоленосителям взрослого возраста.

Одним из основных положений, сформулированных для частоты возникновения *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ по результатам более чем 20-летних мировых исследований, явился тезис о преобладании названного показателя для опухолей детского возраста [44, 63]. В ряде работ подобная зависимость от возраста подтверждена не была [47, 60, 85–91] (есть и еще примеры). Но отсутствие ассоциаций в этих случаях было обусловлено, возможно, только слабой статистической мощностью отдельных локальных исследований, поскольку есть сведения, что указанная закономерность все же выявляется как статистически значимо [81, 92], так и в виде тенденций, иной раз отчетливых [93–96].

Следует отметить, что почти ни в одной из цитированных публикаций, насколько нам известно, авторы не пытались определить корреляцию между уровнем *RET/PTC* и возрастом в непрерывной шкале. Некоторым исключением, вероятно, является работа [90], в которой связь выявлена не была.

Ранее нами путем pooled-анализа данных было статистически подтверждено, что для карцином детского возраста выше частота и *RET/PTC1*, и *RET/PTC3*, и *RET/PTC* суммарно, причем феномен выявлялся как для спонтанных, так и, в целом, для радиогенных опухолей [63]. Но, как и у большинства других авторов, наше исследование было построено на бинарном принципе «дети» – «взрослые». И вопрос о том, как же связан возраст когорт в непрерывном выражении с частотой *RET/PTC* в опухолях их представителей, остался без ответа.

Имеющаяся база источников дала возможность провести соответствующий анализ. Не для всех публикаций первичные данные позволяли определить средний/медианный возраст когорт. Но для 87 исследований частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ соответствующие сведения могли быть либо извлечены, либо рассчитаны.

Имелась информация следующих категорий.

- Опубликованные самими авторами средние и/или медианные значения возрастов когорт.
- Представленные в первичном материале индивидуальные данные по наличию *RET/PTC* параллельно с возрастом опухоленосителя. В таких случаях средний и медианный возраст когорт рассчитывался нами.
- Приведенные авторами диапазоны возраста групп («от» и «до»). Здесь нами использовался условный подход – в анализ бралась середина подобных диа-

пазонов. В тех случаях, когда в публикации было указано просто, к примеру, «менее 20 лет», то возраст когорты принимался за 20 лет. В отдельных случаях расчеты проводились по скаттерграмме возраста, бралось средневзвешенное значение из опубликованных величин для нескольких групп и т.п.

Средние и/или медианные значения возраста групп были доступны для 78 % выборки (средние показатели имелись для 59 (68 %), а медианные – для 45 (52 %) работ).

За основу совокупности анализируемых показателей вначале брались медианные значения возраста когорт как наиболее отвечающие адекватности средних тенденций при неравномерном распределении вариантов. В тех случаях, когда медианные величины были недоступны, в анализ включался средний возраст когорты или результат указанных выше прикладных подходов.

Расчет параметров линейной корреляции в зависимости от возраста по Пирсону не выявил ни малейших статистически значимых трендов для частот *RET/PTC1* и *RET/PTC3* отдельно (соответственно: $n = 78$; $r = -0,067$; $p = 0,559$ и $n = 77$; $r = -0,093$; $p = 0,419$). Тем не менее, для частоты *RET/PTC* суммарно обнаружилась хотя и слабая, но значимая ассоциация ($n = 87$; $r = -0,223$; $p = 0,038$; рис. 5).

При замене в качестве базового показателя медианы возраста на его средние величины ассоциации не приобретали более высокую значимость. В этом случае величина корреляции для показателя частоты *RET/PTC* суммарно сдвигалась за грань статистической значимости, хотя и в незначительной степени ($n = 87$; $r = -0,206$; $p = 0,055$).

Может возникнуть мысль, что использованный нами условный подход на основе введения в выборку в том числе прикладных величин из середин представ-

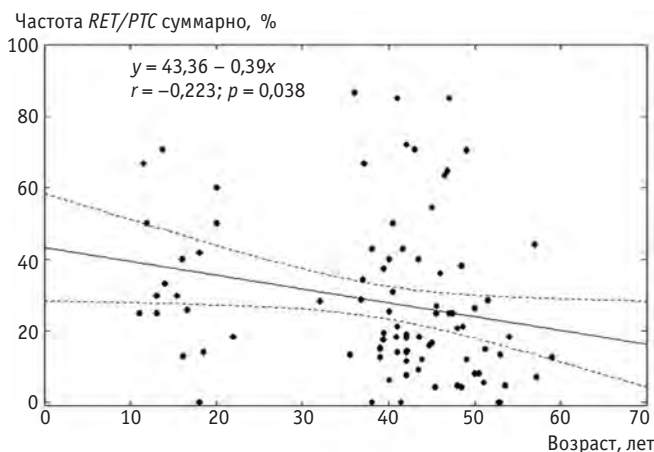


Рис. 5. Зависимость частоты *RET/PTC* суммарно в карциномах ЩЖ от возраста когорт опухоленосителей. По оси абсцисс – возраст когорты (медианные, средние или полученные иным путем значения – подробнее в тексте), лет; по оси ординат – частота *RET/PTC* суммарно, %. Пунктирные линии – границы 95 %-х ДИ

ленных авторами диапазонов возраста, средневзвешенных значений и т.п. (см. выше), охватывающий все же 22 % вариант, не является адекватным. В связи с этим, подобные значения из выборки были элиминированы, и корреляционная статистика рассчитывалась строго для точных медианных и/или средних величин возраста когорт. Ничего обнадеживающего получить, однако, не удалось; более того, исчезла даже единственная значимая линейная корреляция между частотой *RET/PTC* суммарно и возрастом когорты ($n = 68$; $r = -0,146$; $p = 0,238$).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что зависимость частоты *RET/PTC* от возраста для преимущественно *взрослой* группы (см. распределение по возрасту на рис. 5¹⁸) если и существует, то очень слаба. Хотя и может быть обратной.

Отсюда следует, что обнаруженные отличия в хронологических трендах для различных континентов и регионов мира (см. выше рис. 4) вряд ли обусловлены как возрастным фактором, так и связанным с ним изменением степени дифференцировки карцином.

Тем не менее, объяснение этой феноменологии есть, и оно отражает во многом «человеческий фактор».

Вероятно, рассмотренные в разделе «Введение» диагностический уклон в связи с аварией на ЧАЭС, плюс инструментальное улучшение, вкупе с «агрессивной хирургией» в период после аварии на ЧАЭС [3, 18], имели место по всему миру: от Украины и Белоруссии до Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Похожий феномен был характерен не только для опухолей чернойбыльской этиологии, но, к примеру, и для перманентного роста частоты случаев рака ЩЖ в США (не сопровождавшегося притом увеличением смертности) [28].

Поэтому по всему миру выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях [59–62] (до 77 % сравнительно с 47 % карцином в клинических формах [61]).

Со временем медицинская настороженность, понятно, помаленьку спадала.

В Европе такая настороженность, судя по всему, возникла в первый же период обнаружения повышенной частоты карцином в Белоруссии (начало 1990-х гг. [1–3]), что и реализовалось в немедленной активизации отчасти субъективной диагностики и хирургии, в том числе оккультных и микрокарцином. В результате для Европы уровень показателей *RET/PTC* оказался максимально велик уже в самый ранний период (см. выше рис. 3а–в). Но для более удаленных от Чернобыля континентов «сигнал тревоги», вероятно, прозвучал позже, в результате чего для Северной

¹⁸ На котором представлены, конечно, не все соответствующие исследования. В некоторых работах первичная информация о возрасте носила только качественный характер («дети» или «взрослые») и использовать их для приведенного корреляционного анализа было нельзя.

Америки и Азиатско-Тихоокеанских стран максимальные значения показателей сдвинулись на пять лет (рис. 4г–и). Это объяснение представляется наиболее вероятным.

Заключение

Настоящий pooled-анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ явился дальнейшим развитием исследований лучевой атрибутивности раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС. Отмеченный ранее [45–51] факт снижения частоты *RET/PTC* суммарно и *RET/PTC3* от времени после чернобыльского инцидента в нашем случае подтвердился в результате анализа данных из всех соответствующих мировых исследований. От пятилетки к пятилетке после аварии уровень этих показателей неуклонно снижался. Но для частоты считающегося наиболее радиогенным типа перестроек – *RET/PTC1* [5, 40, 41, 44, 51, 63], подобных изменений применительно к опухолям чернобыльской этиологии не было обнаружено ни нами в настоящем исследовании (значимые изменения отсутствовали – рис. 1а), ни иными авторами (тренд к повышению) [45, 46]. В принципе, априори все равно можно было бы объяснить указанные хронологические зависимости для *RET/PTC* суммарно и *RET/PTC3* все меньшим влиянием фактора аварии на ЧАЭС, если бы не были известны данные о сходной хронологической динамике и для спонтанных карцином из Италии [54, 55] и США [56].

В настоящем исследовании полнота источников и доступность опубликованной в них первичной информации позволила провести pooled-анализ данных на предмет выявления хронологических трендов после аварии на ЧАЭС для показателей частоты выявления *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ почти всех основных континентов и регионов. Была обнаружена практически аналогичная с обнаруженной для чернобыльских когорт хронологическая динамика изменений частоты *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно для европейского континента, хотя в этом случае уровень *RET/PTC1* также монотонно падал от пятилетки к пятилетке после аварии на ЧАЭС¹⁹. Что же касается объединенных когорт США + Канада и стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Тайвань, Япония, Корея, Гавайи, Австралия, Тасмания и Новая Каледония), то зависимости почти во всех случаях (а для суммарной частоты *RET/PTC* всегда) характеризовались статистически значимыми снижающимися хронологическими трендами.

Таким образом, даже для регионов, слабо затронутых, согласно НКДАР [2, 5, 57], чернобыльскими выбросами, имеется аналогичный показанному для

¹⁹ Формально получается, что *RET/PTC1* в карциномах Европы оказалась более похожей на индуцируемую радиацией, чем для резидентов аварии на ЧАЭС в трех странах бывшего СССР. Это, конечно, абсурдно.

континента из Белоруссии, России и Украины хронологический тренд применительно к частоте *RET/PTC* в карциномах ЩЖ. Вряд ли его можно нацело связать с лучевым фактором, будь то авария на ЧАЭС или же повышенные дозы медицинского облучения прошлых лет. В последнем случае полезно обратить внимание на названные выше максимальные величины показателей для Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона, которые в целом пришлось на период наиболее активного исследования и диагностики новообразований ЩЖ в постчернобыльский период (рис. 1 и 3). В этом плане не совсем понятно, почему предполагаемое для США в работе [56] повышенное (исходя из уровня доз) медицинское воздействие далеких прошлых десятилетий реализовалось именно в указанный период, тем более, что реально дозы медицинского облучения во всех развитых странах перманентно растут до настоящего времени [58].

Более вероятной представляется гипотеза, связанная со завышенной оценкой (overestimation) и «сверхдиагностикой» ранних форм опухолей ЩЖ [97], в том числе в связи с аварией на ЧАЭС, высказанная ранее и другими авторами для стран бывшего СССР [3, 18, 22, 23]. По-видимому, эти факторы, плюс инструментальное улучшение на период 1990-х гг., вкуче с «агрессивной хирургией» после аварии на ЧАЭС, имели место по всему миру: от Украины и Белоруссии до Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях [59–62].

А возможно, выявлялись и вовсе типы новообразований, которые никак себя не проявили бы даже в будущем.

А возможно, иной раз регистрировались и вовсе не злокачественные опухоли (как это было в свое время для республик СССР [3]).

С отдалением сроков обследования от года аварии на ЧАЭС интенсивность названных субъективных факторов, понятно, снижалась.

Между тем, еще в период до аварии на ЧАЭС [98] было известно, что при облучении во взрослом возрасте ЩЖ не имеет высокой радиочувствительности применительно к канцерогенезу [36, 99], да и при медицинском воздействии ¹³¹I в детском возрасте дозы индукции рака ЩЖ не являются малыми [100, 101] (см. также в [102, 103]). Но даже для Европы, не говоря уже о Североамериканском континенте и о странах Азиатско-Тихоокеанского региона, дозы от ¹³¹I на ЩЖ редко достигали уровня очень малых доз (до 10 мГр [104, 105]) не говоря уже о малых дозах (до 100 мГр [6, 7, 104, 105]).

Если выявленные хронологические тренды снижения частоты *RET/PTC* в карциномах по всему миру действительно обусловлены субъективными причина-

ми и «агрессивной хирургией», то этот феномен является прискорбным. Поскольку неоправданная даже в то время неполнота знаний и преувеличение чернобыльских последствий в 1990-х – начале 2000-х гг. могли отразиться на судьбах многих людей со всего мира. Об этом неоднократно писали различные исследователи, от бывшего председателя НКДАР З. Яворовски [106], академика Л.А. Ильина [107, 108], ведущего советского и российского радиобиолога прошлых лет профессора С.П. Ярмоненко [109, 110] до российского аналитика широкого профиля С.В. Яргина [18, 23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Prisyazhiuk A., Pjatak O.A., Buzanov V.A. et al. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl // *Lancet*. 1991. Vol. 338. № 8778. P. 1334–1335.
- UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident, New York. 2000. P. 451–566.
- Паршков Е.М. Анализ заболеваемости населения раком щитовидной железы // В кн.: Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. – М.: ОАО «Издательство Медицина». 2006. С. 36–59.
- Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res.* 1995. Vol. 141. № 3. P. 259–277.
- UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. New York. 2011. P. 47–219.
- NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies. Washington D.C.
- ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP*. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New-York: Elsevier. 2006. 147 pp.
- UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer. New York. 2014. 219 pp.
- Steliarova-Foucher E., Stiller C.A., Pukkala E. et al. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 13. P. 2150–2169.
- Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К. Гуськовой. – М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2011. 254 с.
- Shirahige Y., Ito M., Ashizawa K. et al. Childhood thyroid cancer: comparison of Japan and Belarus // *Endocrinol. J.* 1998. Vol. 45. № 2. P. 203–209.
- UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York. 2000. P. 297–450.
- Likhtarev I., Minenko V., Khrouch V., Bouville A. Uncertainties in thyroid dose reconstruction after Chernobyl // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2003. Vol. 105. № 1–4. P. 601–608.
- Gavrilin Y., Khrouch V., Shinkarev S. et al. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus-part I: ^{131}I , short-lived radioiodines (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), and short-lived radiotelluriums ($^{131\text{m}}\text{Te}$ and ^{132}Te) // *Health Phys.* 2004. Vol. 86. № 6. P. 565–585.
- Drozdovitch V., Khrouch V., Maceika E. et al. Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident // *Health Phys.* 2010. Vol. 99. № 1. P. 1–16.
- UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York. 2008. P. 17–322.
- Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. – М.: Медицина. 2003. 264 с.
- Jargin S.V. On the *RET* rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer. // *J. Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. Article ID 373879.
- Verkooijen H.M., Fioretta G., Pache J.-C. et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland // *Cancer Causes and Control*. 2003. Vol. 14. № 1. P. 13–17.
- Chen A.Y., Jemal A., Ward E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005 // *Cancer*. 2009. Vol. 115. № 16. P. 3801–3807.
- Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarussians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident // *J. Radiol. Prot.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 51–67.
- Рожко А.В., Масыкин В.Б., Надыров Э.А., Океанов А.Е. Роль эффекта скрининга при оценке результатов когортного исследования тиреоидной патологии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 1. С. 19–23.
- Jargin S.V. Thyroid cancer after Chernobyl: mechanisms of overestimation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2011. Vol. 50. № 4. P. 603–604.
- Ron E., Lubin J., Schneider A.B. Thyroid cancer incidence // *Nature*. 1992. Vol. 360. № 6400. P. 113.
- Schneider A.B., Ron E., Lubin J. et al. Dose–response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. № 2. P. 362–369.
- Рожко А.В., Масыкин В.Б., Семененко О.Ф., Океанов А.Е. Оценка эффекта скрининга в исследовании рака щитовидной железы и других тиреоидных заболеваний // *Экол. вестник*. 2008. № 2 (5). С. 51–57.

27. Kaiser J.C., Jacob P., Blettner M., Vavilov S. Screening effects in risk studies of thyroid cancer after the Chernobyl accident // *Radiat. Environ. Biophys.* 2009. Vol. 48. № 2. P. 169–179.
28. Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care // *Thyroid.* 2013. Vol. 23. № 7. P. 885–891.
29. Cardis E., Hatch M. The Chernobyl accident – an epidemiological perspective // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011. Vol. 23. № 4. P. 251–260.
30. Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer // *Clinical Endocrinol.* 2001. Vol. 55. № 6. P. 711–718.
31. Маленченко А.Ф., Василенко И.Я., Василенко О.И. Обмен йода в течение патологических процессов в щитовидной железе у людей в регионах зубной эндемии при поражении радиойодом // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2007. Т. 47. № 4. С. 435–443.
32. Shakhtarin V.V., Tsyb A.F., Stepanenko V.F. et al. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident // *Int. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 32. № 4. P. 584–591.
33. Bolshova E.V., Tronko N.D., Van Middlesworth L. Iodine deficiency in Ukraine // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1993. Vol. 129. № 6. P. 594.
34. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York. 2013. P. 1–268.
35. Jacob P., Kenigsberg Y., Zvonova I. et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia // *Brit. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. № 9. P. 1461–1469.
36. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987 // *Radiat. Res.* 1994. Vol. 137. № 2. Suppl. P. S17–S67.
37. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 // *Radiat Res.* 2007. Vol. 168. № 1. P. 1–64.
38. Furukawa K., Preston D., Funamoto S. et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 132. № 5. P. 1222–1226.
39. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement // *Cell.* 1985. Vol. 42. № 2. P. 581–588.
40. Fusco A., Santoro M. 20 years of *RET/PTC* in thyroid cancer: clinico-pathological correlations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. № 5. P. 731–735.
41. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 10. P. 569–580.
42. Romei C., Elisei R. *RET/PTC* translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol.* 2012. Vol. 3. Article 54.
43. Schoetz U., Saenko V., Yamashita S., Thomas G.A. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl // In: *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology.* Ed. by T. Bogdanova, V. Saenko, G.A. Thomas, I. Likhtarev, S. Yamashita. 2014 Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM). Nagasaki: IN-TEX. 2014. P. 143–174.
44. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Генные перестройки *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных опухолях щитовидной железы: молекулярная генетика, радиобиология и молекулярная эпидемиология // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 3. С. 229–249.
45. Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D. et al. Pattern of radiation-induced *RET* and *NTRK1* rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. № 3. P. 1093–1103.
46. Rabes H.M. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis. // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 36. № 5. P. 574–582.
47. Tuttle R.M., Lukes Y., Onstad L. et al. *RET/PTC* activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout // *Thyroid.* 2008. Vol. 18. № 8. P. 839–846.
48. Pisarchik A.V., Ermak G., Demidchik E.P. et al. Low prevalence of the *ret/PTC3r1* rearrangement in a series of papillary thyroid carcinomas presenting in Belarus ten years post-Chernobyl // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. № 11. P. 1003–1008.
49. Smida J., Salassidis K., Hieber L. et al. Distinct frequency of *ret* rearrangements in papillary thyroid carcinomas of children and adults from Belarus // *Int. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. № 1. P. 32–38.
50. Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 22. № 6. P. 1061–1073.
51. Menicali E., Moretti S., Voce P. et al. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by *RET/PTCs* in papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. Article 67.
52. Hamatani K., Eguchi H., Ito R. et al. *RET/PTC* Rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 17. P. 7176–7182.
53. Nakachi K., Hayashi T., Hamatani K. et al. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies // *Mutat. Res.* 2008. Vol. 659. № 1–2. P. 109–117.
54. Romei C., Fugazzola L., Puxeddu E. et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last

- 15 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. E1758–E1765.
55. Agate L., Lorusso L., Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors // *J. Endocrinol. Invest.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 3–9.
56. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 2. P. E276–E285.
57. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annexes C, D. Exposures from Chernobyl accident. United Nations. New York. 1988. P. 3–74; 309–374.
58. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York. 2010. P. 23–220.
59. Viglietto G., Chiappetta G., Marchinez-Tello F.J. et al. *RET*-*PTC* oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis // *Oncogene.* 1995. V. № 11. P. 1207–1210.
60. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. *RET/PTC* oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. № 2. P. 287–294.
61. Sugg S.L., Ezzat Sh., Rosen I.B. et al. Distinct multiple *RET/PTC* gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 11. P. 4116–4122.
62. Corvi R., Martinez-Alfaro M., Harach H.R. et al. Frequent *RET* rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization // *Lab. Invest.* 2001. Vol. 81. № 12. P. 1639–1645.
63. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
64. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и современное состояние проблемы // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 2. С. 117–135.
65. Friedenreich C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies // *Epidemiology.* 1993. Vol. 4. № 4. P. 295–302.
66. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
67. Friedenreich C.M. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31. № 1. P. 86–87.
68. Bravata D.M., Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis // *Eval. Health Prof.* 2001. Vol. 24. № 2. P. 218–230.
69. Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries // *Carcinogenesis.* 2008. Vol. 29. № 6. P. 1178–1183.
70. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // *Brit. Med. J.* 2003. Vol. 327. № 7414. P. 557–560.
71. Di Cristofaro J., Vasko V., Savchenko V. *RET/PTC1* and *RET/PTC3* in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005. Vol. 12. № 1. P. 173–183.
72. Davidescu D., Iacob O. Thyroid cancer incidence after Chernobyl accident in Eastern Romania // *International Journal of Radiation Medicine (Kiev).* 2004. Vol. 6. № 1–4. P. 30–37.
73. Cardis E., Krewski D., Boniol M. et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 119. № 6. P. 1224–1235.
74. Ameziane-El-Hassani R., Boufraquech M., Lagente-Chevallier O. et al. Role of H₂O₂ in *RET/PTC1* chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. № 10. P. 4123–4132.
75. Gandhi M., Dillon L.W., Pramanik S. et al. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic *RET/PTC* rearrangements in human thyroid cells // *Oncogene.* 2010. Vol. 29. № 15. P. 2272–2280.
76. Evdokimova V., Gandhi M., Rayapureddi J. et al. Formation of carcinogenic chromosomal rearrangements in human thyroid cells after induction of double-strand DNA breaks by restriction endonucleases // *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19. № 3. P. 271–281.
77. Chen A.Y., Jemal A., Ward E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005 // *Cancer.* 2009. Vol. 115. № 16. P. 3801–3807.
78. Blomberg M., Feldt-Rasmussen U., Andersen K.K., Kjaer S.K. Thyroid cancer in Denmark 1943–2008, before and after iodine supplementation // *Int. J. Cancer.* 2012. Vol. 131. № 10. P. 2360–2366.
79. Santoro M., Carlomagno F., Hay I.D. et al. *RET* oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 89. № 5. P. 1517–1522.
80. Mayr B., Brabant G., Goretzki P. et al. *ret/PTC-1, -2, and -3* oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 4. P. 1306–1367.
81. Soares P., Fonseca E., Wynford-Thomas D., Sobrinho-Simoes M. Sporadic *ret*-rearranged papillary carcinoma of the thyroid: a subset of slow growing, less aggressive thyroid neoplasms? // *J. Pathol.* 1998. Vol. 185. № 1. P. 71–78.

82. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. *RET/PTC* oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. № 2. P. 287–294.
83. Mochizuki K., Kondo T., Nakazawa T. et al. *RET* rearrangements and BRAF mutation in undifferentiated thyroid carcinomas having papillary carcinoma components // *Histopathology.* 2010. Vol. 57. № 3. P. 444–450.
84. Haymart M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer // *Oncologist.* 2009. Vol. 14. № 3. P. 216–221.
85. Learoyd D.L., Messina M., Zedenius J. et al. *RET/PTC* and *RET* tyrosine kinase expression in adult papillary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 10. P. 3631–3635.
86. Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. *RET/PTC* rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 7. P. 3211–3216.
87. Basolo F., Molinaro E., Agate L. et al. *RET* protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. № 5. P. 599–604.
88. Puxeddu E., Moretti S., Giannico A. et al. *RET/PTC* activation does not influence clinical and pathological features of adult papillary thyroid carcinomas // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 148. № 5. P. 505–513.
89. Brzezianska E., Karbownik M., Migdalska-Sek M. et al. Molecular analysis of the *RET* and *NTRK1* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population // *Mutat. Res.* 2006. Vol. 599. № 1–2. P. 26–35.
90. Moses W., Weng J., Khanafshar E. et al. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 160. № 2. P. 179–183.
91. Rao P.J., Vardhini N.V., Parvathi M.V. et al. Prevalence of *RET/PTC1* and *RET/PTC3* gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 10. P. 9539–9548.
92. Bongarzone I., Fugazzola L., Vigneri P. et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes *ret* and *NTRK1* in papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. № 5. P. 2006–2009.
93. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of *RET* oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. № 9. P. 1690–1694.
94. Fenton C.L., Lukes Y., Nicholson D. et al. The *RET/PTC* mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 3. P. 1170–1175.
95. Wiench M., Wloch J., Oczko M. et al. Rearrangement of the *RET* gene in papillary thyroid carcinoma // *Wiad. Lek.* 2001. Vol. 54. Suppl 1. P. 64–71.
96. Nakazawa T., Kondo T., Kobayashi Y. et al. *RET* gene rearrangements (*RET/PTC1* and *RET/PTC3*) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan) // *Cancer.* 2005. Vol. 104. № 5. P. 943–951.
97. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J. Cancer Epidemiol.* 2013. Article ID 965212, 10 pp.
98. Holm L., Dahlqvist I., Israelsson A., Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study // *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 303. № 4. P. 188–191.
99. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // *Radiat. Res.* 2001. 156. № 1. P. 61–70.
100. Hall P., Mattsson A., Boice J.D. Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 // *Radiat. Res.* 1996. 145. № 1. P. 86–92.
101. Holm L.-E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ¹³¹I // *Acta Oncol.* 2006. 45. № 8. P. 1037–1040.
102. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York. 2013. P. 1–268.
103. Boice J.D., Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 9. P. 1060–1062.
104. Martin C.J., Sutton D.G., West C.M., Wright E.G. The radiobiology/radiation protection interface in healthcare // *J. Radiol. Prot.* 2009. 29. № 2A. P. A1–A20.
105. 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 pp.
106. Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl disaster and LNT // *Dose Response.* 2010. Vol. 8. № 2. P. 148–171.
107. Ильин Л.А. Регламенты радиационного воздействия, лучевые нагрузки на население и медицинские последствия Чернобыльской аварии // *Мед. радиол.* 1991. Т. 36. № 12. С. 9–18.
108. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. – М.: ALARA Limited, 1996. 474 с.
109. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. 3-е изд. – М.: Высш. шк., 1988. 424 с.
110. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии человека в конце XX столетия // *Радиационная биология. Радиэкология.* 1997. Т. 37. № 4. С. 488–493.

Поступила: 04.02.2016

Принята к опубликованию: 03.02.2016