

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, А.А. Вайнсон², И.Г. Дибиргаджиев¹, М.В. Калинина¹, А.Ю. Бушманов¹

ДОЗОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И POOLED-АНАЛИЗ): ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА МАЛЫХ ДОЗ И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОРОГА, УСТАНОВЛЕННОГО НКДАР И МКРЗ ПРИ 0,5 Гр

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

На основе поддерживаемой базы данных (базы источников) по эффектам у работников ядерной индустрии ('Nuclear workers'; NW) сформирована выборка основных исследований зависимости между смертностью от болезней системы кровообращения (БСК; коды 390–459 по ICD-9 и I00–I99 по ICD-10) и дозой внешнего облучения. Выборка включала 30 работ и охватила когорты из 6 стран плюс когорту NW из 15 стран. Для выборки, опубликованной в большинстве случаев на основе стандартизованных индексов смертности (SMR), проведен расчет относительных рисков (RR) смертности от БСК для выделенных дозовых групп с последующей обработкой материала на выпадающие значения. Исходно: $n = 207$; конечная выборка: $n = 199$; охватывает очень малые (0–10 мЗв; 15,8 % выборки), малые (>10–100 мЗв; 45,8 %) и средние (>100–1000 мЗв; 36,4 %) дозы; данные для больших доз (>1000 мЗв; $n = 4$; 2 % выборки), в связи с сомнительностью, исключались.

По конечной выборке выполнен систематический обзор и pooled-анализ RR для смертности от БСК в зависимости от дозы в ординальной шкале. Для всего диапазона доз (0–1000 мЗв) и для средних доз обнаружены статистически значимые тренды повышения RR при выражении в регрессиях пяти типов (кроме логарифмической для всего диапазона). Хотя значения r были невелики (0,230–0,293), эффект выявлялся однозначно. ERR на 1 Гр (Зв), рассчитанный для средних доз по линейной регрессии, составил 0,54. Это значение выше, чем полученные ранее в мета-анализах, но должно рассматриваться как наиболее адекватное.

Не было обнаружено зависимости от дозы для диапазона очень малые + малые дозы (0–100 мГр); коэффициенты r для регрессий были или ничтожны, или отрицательны, при статистической незначимости. Для диапазона допороговых доз для смертности от БСК после облучения (согласно UNSCEAR и ICRP: 500 мЗв) обнаружена только слабая тенденция к увеличению RR, статистически незначимая, несмотря на большой размер выборки ($n = 191$), в то время как для диапазона доз 500–1000 мЗв выявилась самая высокая среди проведенных pooled-анализов тенденция к увеличению риска в зависимости от уровня экспозиции ($r = 0,297–0,423$; статистически незначимо в связи с малой величиной выборки: $n = 8$).

Сделан вывод, что для смертности от БСК после облучения следует строго придерживаться установленной UNSCEAR и ICRP и подтвержденной в настоящем pooled-анализе величины порога в 0,5 Гр. В связи с отсутствием эффектов малых доз более поднимать вопрос про малые дозы в контексте указанных патологий нецелесообразно.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, смертность, радиация, работники ядерной индустрии, малые дозы, средние дозы, порог эффекта

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю. Дозовая зависимость смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии (систематический обзор и pooled-анализ): отсутствие эффекта малых доз и подтверждение порога, установленного НКДАР и МКРЗ при 0,5 Гр // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 38–48. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-38-48

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, A.A. Wainson², I.G. Dibirgadzhiyev¹, M.V. Kalinina¹, A.Yu. Bushmanov¹

Dose Dependence for Mortality from Circulatory Diseases in Nuclear Workers (Systematic Review and Pooled Analysis): Lack of Low Doses Effect and Confirmation of UNSCEAR and ICRP Threshold at 0.5 Gy

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

Based on the maintained database (source database) on effects in nuclear workers (NW), a selection of major studies of the relationship between mortality from diseases of the circulatory system (CVD; codes 390–459 according to ICD-9 and I00–I99 according to ICD-10) and external radiation dose. The sample included 30 papers and covered cohorts from 6 countries plus an NW cohort from 15 countries. For the sample, in most cases based on published standardized mortality rates (SMR), the relative risks (RR) of mortality from CVD were calculated for the selected dose groups with subsequent processing of the material for outliers. Initial: $n = 207$; final sample: $n = 199$; covers very low (0–10 mSv; 15.8 % of the sample), low (>10–100 mSv; 45.8 %) and moderate (>100–1000 mSv; 36.4 %) doses; data for high doses (>1000 mSv; $n = 4$; 2 % of the sample), due to dubiousness, were excluded.

A systematic review and pooled analysis of the RR for mortality from CVD depending on the dose on an ordinal scale was performed on the final sample. For the entire dose range (0–1000 mSv) and for moderate doses, statistically significant trends in increasing RR were found when expressed in five types of regressions (except for the logarithmic one for the entire range). Although the r values were small (0.230–0.293), the effect was clear. The ERR per 1 Gy (Sv) calculated for moderate doses using linear regression was 0.54. This value is higher than those obtained previously in meta-analyses, but should be considered as the most adequate.

No dose relationship was found for the very low + low dose range (0–100 mGy); the r coefficients for the regressions were either negligible or negative at statistical insignificance. For the subthreshold dose range for CVD mortality after exposure (according to UNSCEAR and ICRP: 500 mSv), only a weak trend towards an increase in RR was found, statistically insignificant, despite the large sample size ($n = 191$), while for the dose range 500–1000 mSv, the highest tendency among the pooled analyzes was revealed to increase the risk depending on the level of exposure ($r = 0.297$ – 0.423 ; statistically insignificant due to the small sample size: $n = 8$).

It is concluded that for mortality from CVD after irradiation, the threshold value of 0.5 Gy established by UNSCEAR and ICRP and confirmed in the present pooled analysis should be strictly adhered to. Due to the lack of effects of low doses, it is inappropriate to raise the issue of low dose effects in the context of these pathologies.

Keywords: diseases of the circulatory system, mortality, radiation, nuclear workers, low doses, moderate doses, effect threshold

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA, Dibirgadzhiyev IG, Kalinina M, Bushmanov AY. Dose Dependence for Mortality from Circulatory Diseases in Nuclear Workers (Systematic Review and Pooled Analysis): Lack of Low Doses Effect and Confirmation of UNSCEAR and ICRP Threshold at 0.5 Gy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):38–48. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-38-48

В час дня было доложено, что прямо перед нами земля... Я абсолютно ничего не видел, но, впрочем, в этом не было ничего удивительного. Зрение у меня плохое, а земли вообще не существовало.

Амундсен Р. «Южный полюс» (пер. М.А. Дьяковой).

Введение и актуальность проблемы

Несмотря на исходно иную цель, идеология представленной работы состоит в очередной верификации эпидемиологических эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ применительно к «болезням системы кровообращения» (БСК; официальный русскоязычный термин ВОЗ [1, 2]¹). Есть ли таковые эффекты и реальны ли соответствующие выводы, или же они являются результатом некорректной трактовки, недоучета вмешивающихся факторов и систематических натяжек при самом определении малых доз?

Согласно НКДАР ООН (UNSCEAR) [3–6] и МКРЗ (ICRP) [7], действие радиации на систему кровообращения рассматривается как тканевые реакции (детерминированные эффекты²), характеризующиеся порогом в 0,5 Гр (на основе исследований японской когорты LSS [9]), и это положение остается неизменным по крайней мере последние 16 лет [3]. Однако параллельно существует иная реальность – великое множество попыток авторитетных авторов «показать» эффекты малых доз даже для указанных детерминированных последствий. И здесь, как было разобрано нами ранее (Котеров А.Н., Вайнсон А.А., 2022 [10]), у зарубежных исследователей имеется масса некорректностей с дефинициями малых доз, многие из которых эндемичны, самобытны и даже странны (например, к малым относят дозы не только в 0,5 Гр, но даже в 1,0 Гр и более). Между тем, точные определения ординальных (категориальных, по качественным признакам) диапазонов доз унифицированы

¹ Обобщающее наименование «Болезни системы кровообращения» [1] (англ. ‘Diseases of the Circulatory System’ [1, 2]) охватывает все патологии указанной системы, от различных видов ревматизма и гипертонии до массы сердечных, цереброваскулярных и сосудистых заболеваний с кодами 390–459 (класс VII) международной классификации болезней ICD-9 (МКБ-9) [1, 2] и кодами I00–I99 (класс IX) более поздней системы ICD-10 (МКБ-10) [2].

² Тканевые реакции (детерминированные эффекты), в отличие от стохастических, характеризуются, во-первых, дозовым порогом, ниже которого эффекты отсутствуют [7] и, во-вторых, зависимостью от дозы именно тяжести патологии, но не вероятности ее возникновения, как для стохастических эффектов (раков) [8].

и подтверждены международными и имеющими международный авторитет организациями не позже чем в 2008 г.³ (см. в [10, 11]). Согласно соответствующей шкале, для излучения с низкой ЛПЭ диапазон *очень малых* доз составляет 0–0,01 Гр, *малых* доз – >0,01–0,1 Гр, *средних* доз – >0,1–1,0 Гр и *больших* доз – >1 Гр [10, 11]⁴. Понятно, что если определять «малые дозы» не в соответствии с принятой официально шкалой, а по конъюнктурным соображениям, увеличивая верхний предел их диапазона, то можно «показать» множество эффектов, включая и тканевые реакции, которые другие авторы, увидев в тексте «малые дозы», но не вникнув в детали, по умолчанию начнут относить к диапазону до 100 мГр. Примеры подобных натяжек для смертности от БСК и для нарушений в хрусталике представлены нами ранее [10, 12, 13].

За последние 18 лет опубликовано множество обзоров, систематических обзоров и мета-анализов по смертности от БСК после облучения [10, 12, 13], и практически всюду упор на «эффекты малых доз» делается уже в заголовке. В имеющихся у нас 27 таких публикациях исследователей из 13 стран (2005–2023 гг.; основной массив – обзоры и мета-анализы М.Р. Little et al; рис. 1), включая пять документов указанных выше организаций⁵, резюме имеется в 24 источниках. В большинстве работ термин ‘low dose’ находится в титле (12) и/или в abstract (18), то есть в 50–75 % случаев. В то же время, в 20 публикациях из 27 (74 % случаев) определение малых доз или отсутствует во всем тексте, или же не верно, порой экстраординарно⁶. Только в четырех обзорах и мета-анализах (не считая двух документов UNSCEAR и одного NCRP за 2008–2019 гг., где все корректно) есть точная дефиниция – до 100 мГр (2017–2023 гг.). Что составляет 18 % от 22 – то есть от массива указанных обзоров за вычетом документов UNSCEAR, ICRP и NCRP. И так, 75 % источников на тему включают «малые дозы» уже в заголовке или в резюме, но только 18 % авторов как бы понимают, какова величина этого диапазона. На 2023 г.

³ UNSCEAR, ICRP, BEIR АН США, NCRP (МКРЗ США), DOE (Министерство энергетики США); см. в [10, 11].

⁴ Одним из нас был предложен также диапазон «очень большие дозы» – более 10 Гр [11].

⁵ Список обзорных публикаций по смертности от БСК после облучения можно найти в [10, 12, 13], добавив работу 2023 г. [14].

⁶ Соответствующий подтверждающий материал в виде таблицы мы надеемся опубликовать позже в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология».

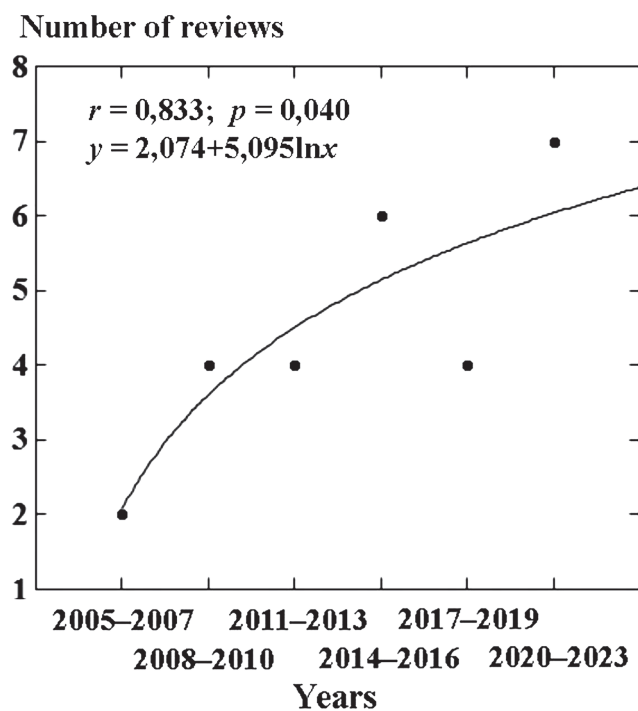


Рис. 1. Динамика роста числа обзорных исследований, посвященных частоте смертности от БСК после облучения (по трехлетиям). Способ построения графиков и использованные программы – см. раздел «Материалы и методы»

Fig. 1. Growth dynamics of the review studies number on the mortality rate from diseases of the circulatory system after irradiation (by three years). The technique of plotting the graphs and the programs used – see the section 'Materials and methods'

Если не принимать в расчет напрашивающиеся конъюнктурные моменты и цели, все это малопонятно не только с научной, но даже с обыденной позиции и требует прояснения, причем, как оказалось [10, 12, 13], перманентного.

На протяжении последних лет нами была сформирована и поддерживается база данных (база источников) по лучевым и нелучевым эффектам у работников ядерной индустрии различных стран (наиболее специфичный англоязычный термин – 'Nuclear workers' [15]). На 2024 г. база отличается, по всем признакам, существенной полнотой, в том числе в плане оригиналов публикаций, что позволяет проводить на ее основе экспертно-аналитические, синтетические исследования по радиационно-эпидемиологическим эффектам у указанной группы занятых [16–21].

Согласно ведущим радиационным эпидемиологам, работники ядерной индустрии представляют собой наиболее адекватный контингент для эпидемиологических исследований эффектов малых доз хронического воздействия, причем с наиболее точной и полной дозиметрией [22, 23]⁷. Подобные группы в значительной степени приближены к населению, поскольку воздействие в малых дозах – это то, что население испытывает вследствие медицинской диагностики [26]. В связи с этим величины радиационных эффектов для названного контингента

⁷ Точная дозиметрия может быть характерна также для диагностических и терапевтических медицинских процедур, однако в данном случае контингенты, в отличие от работников ядерной индустрии, представляют собой больных или лиц с подозрением на заболеваемость. Последнее обуславливает наличие вездесущего вмешивающегося фактора (конфаундера) обратной причинности (reverse causation) [24, 25], не имеющего места для работников ядерной отрасли.

та стали рассматриваться порой как репрезентативные при оценке рисков в области радиационной безопасности, включая величину фактора дозы и мощности дозы (Dose-and-Dose-Rate Effectiveness Factor – DDREF), ранее оцениваемого по японской когорте (в качестве обзора см. [17]).

Анализ источников в упомянутой базе данных по работникам ядерной индустрии продемонстрировал, что применительно к рискам смертности от разных причин (как для персонала отдельных стран, так и для объединенных интернациональных когорт) опубликованы зависимости от дозы. При этом дозы отражены как в непрерывной, так и, чаще, в интервальной шкале (то есть эффект регистрировался для доз, к примеру, <10 мЗв, 10–20 мЗв, 20–50 мЗв и т.д.⁸). Полнота базы данных позволяет экстрагировать, вероятно, все возможные подобные работы (во всяком случае, все более или менее значимые) и осуществить соответствующее синтетическое исследование в виде систематического обзора и pooled-анализа⁹.

Цель представленного исследования – интегральная оценка рисков смертности от БСК в зависимости от дозы облучения в ординальной шкале (малые, средние и большие дозы) на примере работников ядерной индустрии.

Полученные данные должны прояснить неясности как с официально установленным порогом подобных эффектов в 0,5 Гр, так и с параллельно существующими массовыми рассуждениями об «эффектах малых доз» для смертности от БСК.

Материалы и методы

Анализируемые контингенты

Группа «Работники ядерной индустрии» – это персонал промышленности, связанной с ядерным топливным циклом для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок, включая процессинг и обогащение урана (см. в [15]), но – не шахтеры урановых рудников, отличающиеся специфичностью как условий работы, так и условий и типов облучения, преимущественно значительными дозами излучения радона [30].

Вид радиационного воздействия

Включались данные только для внешнего воздействия радиации с низкой ЛПЭ (в основном γ -излучения).

⁸ Здесь и далее – размерности доз Гр и Зв используются как синонимы, поскольку речь идет о внешнем воздействии излучения с низкой ЛПЭ. Традиционно для облучения радиационных работников (термин охватывает стоматологов, радиологов, промышленных радиографистов, шахтеров урановых рудников и работников ядерной индустрии [27, 28]) накопленные дозы выражаются в мЗв в связи с особой важностью оценки канцерогенных рисков (эффективные дозы) [7].

⁹ От обычного («нарративного», 'narrative', то есть повествовательного) обзора систематический (с мета-анализом или без него) отличается формулировкой точной цели, конкретикой поиска и отбора источников, полнотой собранных исследований на тему и оценкой качества работ. Для синтеза данных разных исследований служат мета-анализ и pooled-анализ. Мета-анализ представляет собой суммирование (с учетом особых подходов включения и взвешивания источников по размеру выборок и дисперсии), а затем статистическую обработку конечных результатов отдельных исследований, в то время как pooled-анализ при подобной обработке оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы. Второй подход адекватнее, но является более трудным (требует оригиналов публикаций, в то время как мета-анализ может осуществляться по данным только из рефератов) [29].

Тип вошедших в анализ патологий

Для pooled-анализа отбирались исследования по частоте смертности от БСК *в целом* – как указывалось выше, с кодами 390–459 (класс VII) по классификации ICD-9 (МКБ-9) [1, 2] и кодами I00–I99 (класс IX) по классификации ICD-10 (МКБ-10) [2]. Это элиминировало почти весь массив российских работ, в которых имелись зависимости от дозы. Российские исследования (почти все для персонала ПО «Маяк»), за небольшим исключением, посвящены смертности/инцидентности для *отдельных* типов указанных патологий – цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и пр. (в качестве обзора см. подборки в [12, 13]; десятки публикаций). Нам известны только пять исключений по работникам ПО «Маяк», где для смертности от БСК *в целом* были опубликованы зависимости от дозы (см. ниже).

Поиск и отбор источников

Поиск источников для базы осуществлялся через системы PubMed, INIS (IAEA), Cochrane Library (где на “Nuclear workers” (двойные кавычки – единая конструкция) обнаружена всего одна статья), сайты журналов, непосредственно через Google и другими способами. А также – путем скрининга списков литературы в найденных публикациях (не закончено). Уместные работы из отечественных изданий прежних десятилетий включались путем оцифровки бумажных версий.

На январь 2024 г. база данных по эффектам у работников ядерной индустрии 35 стран (включая Россию) насчитывала около 3500 источников (на 86 % и 90 % полные оригиналы для зарубежной и отечественной суббаз соответственно)¹⁰. Каталоги версий (включали поясняющий DOC (с титулом, рефератом и пр.) и оригинал в PDF; редко – в HTML) выполнены в информационной форме по стандартизованному списку аббревиатур, что позволяет осуществлять первичный отбор источников по названиям (например, с помощью программы Total Commander или визуально).

Источники для pooled-анализа экстрагировали из зарубежной базы после полнотекстового поиска с помощью программы Archivarius-3000 (Likasoft; ver. 4.21) на термины ‘circulatory’, ‘cardiovascular’ (часто используются за рубежом как синонимы [12, 13]) и ‘CVD’. Скрининг отечественных публикаций осуществляли визуально, с последующим углубленным анализом материала.

Исходно были извлечены 34 зарубежных и 5 отечественных работ, в которых имелись дозовые зависимости для смертности от БСК, однако ряд из них являлись хронологически последовательными исследованиями одной и той же когорты (‘updated’, ‘first study – second study’ etc). В этих случаях для pooled-анализа отбирались последние работы:

а) Четыре публикации по ‘National Registry for Radiation Workers’ Великобритании (UK) за 1992–2009 [31–34]. Это – регистр исключительно работников ядерной индустрии. Для pooled-анализа взято последнее исследование 2009 г., которое представлено как в виде отчета [33], так и в виде статьи [34].

б) Четыре публикации по персоналу ПО «Маяк» (для смертности, как сказано выше, именно от БСК в целом, а не от отдельных их видов): Azizova et al., 2015; 2018; 2022 [35–37] и Азизова Т.В. и др., 2017 [38]. В работе 2022 г. [37], судя по резюме, значимой дозовой зависимости для смертности от БСК не получено для ряда субкогорт, а в работах 2015 г., 2017 г. и 2018 г. последовательно изучалась одна и та же когорта (22.377 – 22.377 –

22.374 работника соответственно [35, 36, 38]). Для pooled-анализа выбраны данные из работы 2018 г. [36], в которой, в отличие от предыдущих публикаций, представлены данные для облучения в том числе в малых дозах (в 2015 и 2017 гг. минимальный дозовый диапазон внешнего воздействия, принятый авторами за референсную единицу, составлял 0–200 мГр [35, 38]). Есть еще исследование (Shilnikova N.S. et al, 1996 [39]) дозовой зависимости смертности, в том числе от БСК, персонала ПО «Маяк», но оно выполнено на контингенте с хронической лучевой болезнью.

в) Две публикации, за 1989 г. и 1993 г., посвящены pooled-анализу четырех ядерных инсталляций США [40, 41]. Используются последние данные [41].

г) В двух работах, за 1984 г. и 1993 г., изучались занятые на ‘Hanford site’, США [42, 43]. Хотя периоды follow-up в обоих случаях были близки, имелись, тем не менее, значительные отличия в величинах изученных диапазонов доз (см. ниже в таблице). Поэтому репрезентативными для анализа считались обе работы [42, 43].

д) Одно по виду уместное исследование было выполнено на ‘Canadian National Dose Registry of Radiation Workers’ [44], но это регистр именно «радиационных работников» (см. прим. 8 и [27, 28]), куда включены также стоматологи, медицинские радиологи и промышленные радиографисты, так что работники ядерной индустрии составляют всего порядка 9 % (на 2004 г.) [45]. Информация из [44] в pooled-анализ не включалась.

Адаптация данных для pooled-анализа и статистическая обработка

В большинстве работ соответствующие данные были представлены в виде таблиц со значениями Observed/Expected (O/E: наблюдаемые/ожидаемые) случаев смертей для интервальных дозовых шкал, например, как отмечалось выше, в форме <10 мЗв, 10–20 мЗв, 20–50 мЗв, 50–100 мЗв, 100–200 мЗв и т.д., до максимального диапазона, скажем, ≥200 мЗв, или ≥400 мЗв, или, даже, ≥3000 мЗв. Для синтеза данных минимум и максимум доз принимались за абсолютные величины (то есть <10 мЗв – за 10 мЗв, ≥400 мЗв – за 400 мЗв), а для диапазонов брали середины (то есть диапазону 50–100 мЗв соответствовало значение 75 мЗв, и, потому, величина «100 мЗв» в анализе не являлась границей малых доз, ибо отображала дозы, обозначенные в оригиналах как ≥100 мЗв, что подпадает под определение средних доз или находится на самой их границе [10, 11].

В отличие от российских авторов, оперирующих обычно RR (relative risk) [35–38], в зарубежных публикациях, как уже отмечалось, риски в большинстве случаев выражаются, прямо или косвенно (то есть через числа наблюдаемых и ожидаемых смертей, без расчета их отношения) в SMR (standardized mortality ratio – «стандартизованное отношение смертности»), причем сравнительно с населением – генеральной популяцией¹¹. Что не является корректным в связи с «Эффектом здорового работника», особо выраженным у персонала ядерной индустрии, как это было показано многими авторами (см. в [21]), а также нами путем мета-анализа данных для 15 стран [21]¹².

¹¹ Обсуждение сути этого показателя риска, а также путаницы с его русскоязычным аналогом в плане терминологии, см. в наших работах [21, 46].

¹² Нередкое упоминание зарубежными авторами «Эффекта здорового работника» как конфаундера, искажающего риски при исследовании работников ядерной индустрии, вкупе с почти тотальным использованием ими устаревшего для профессиональных воздействий [21, 46] индекса SMR, этому конфаундеру и подверженного, напоминает очередной [47] массовый когнитивный диссонанс.

¹⁰ База для шахтеров урановых рудников формировалась отдельно (778 источников; оригиналы на 76 %).

В тех случаях, когда из данных анализируемой работы следовали значения только SMR, они пересчитывались нами в индексы RR, причем за референсную «1» риска принималась величина SMR для минимальной дозы. Это были дозы <5 мЗв (что принималось, как сказано, за «5 мЗв»), <10 мЗв («10 мЗв»), а иногда – 7,5 мЗв (середины диапазона 5–10 мЗв). В одном случае за «1» принималась величина SMR для нулевой дозы.

Для четырех исследований, в которых данные были представлены в виде графиков (RR или ERR – Excess Relative Risk), значения определялись путем оцифровки (программа GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20), включая и риски для нулевых доз (для pooled-анализа, предусматривающего формулировку в том числе в экспоненциальной зависимости, дозы в 0 мЗв принимались за 0,001 мЗв).

После пересчетов и объединения всех данных значения RR выстраивались в вариационные ряды применительно к повторяющейся величине доз (например, все риски для дозы 5 мЗв, все риски для дозы 10 мЗв и т.д.), которые анализировались на предмет выпадающих величин по критерию Шовене (Chauvenet's criterion [48]; выборка в некоторых версиях методики может достигать 50–1000 вариантов [49]). Риски для единично встречающихся доз оставляли как есть.

При pooled-анализе RR в рамках ординальных диапазонов доз выбор оптимальной функции для формулировки регрессии среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной), экспоненциальной и логистической осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»).

Графики построены с помощью программы Statistica, ver. 10.

Результаты и обсуждение

Обработка выборки для pooled-анализа и ее конечная характеристика

В табл. 1 представлена выборка исследований, включенных в pooled-анализ, с основными характеристиками (ссылки отображены в Ванкуверском стиле).

Всего в таблице представлено 30 работ по работникам 6 стран мира (плюс по объединенной когорте для 15 стран), но три из них дублируют другие; таким образом, число публикаций для pooled-анализа равно 27. Учитывая весомость всех источников (изданий) и авторитет авторов публикаций (практически все исследователи, перечисленные в таблице, являются ведущими по теме в своих странах), качество всех работ принято за приемлемое для синтетического анализа.

Совокупность данных из этих исследований составила $n = 207$ вариант для зависимостей RR от дозы. Две варианты представляли собой $RR = 0$ для очень малого числа ожидаемых случаев, О/Е: 0/0,42 (Laurent O. et al, 2010; ссылку см. в табл. 1) и О/Е: 0/0,95 (McGeoghegan D., Binks K., 2000a; ссылку также см. в таблице). Причем эти RR были получены для осязаемого уровня доз: ≥ 200 мЗв и ≥ 400 мЗв соответственно, что, учитывая в том числе данные для японской когорты [9], представляется случайностью. Поэтому две величины с $RR = 0$ из выборки удаляли.

По критерию Шовене (см. раздел «Материалы и методы») выпали всего два значения: $RR = 2,89$ для дозы в 100 мЗв (Rogel A. et al., 2005; ссылку см. в таблице; О/Е: 2/0,7) и $RR = 5,4$ для дозы в 175 мЗв (Laurent O. et al, 2010; ссылку вновь см. в табл.; О/Е: 3/0,45).

Таким образом, выборка стала составлять $n = 203$. Но для больших доз, >1000 мЗв [10, 11], имелось мало данных (4 варианты), представленных всего одним исследованием Azizova T.V. et al, 2018 [36], где рассматривались работники ПО «Маяк» и центра 'Sellafield', Великобритания (см. в таблице). Для этих двух контингентов, облученных в дозах 1000–2000 мЗв, RR составил достаточно абсурдные (относительно японской когорты [9]) величины 0,97 и 0,91 (при относительно малом числе смертей у английских работников – 10), а для более высоких доз у персонала ПО «Маяк» (у английских работников такие дозы не регистрировались) выявлялись следующие значения: $RR = 1,09$ (2000–3000 мЗв) и $RR = 1,11$ (>3000 мЗв). В связи с явной неполнотой и ограниченностью подобных данных, риски для больших доз (>1 Гр (Зв)) [10, 11] в анализ не включали.

Конечная выборка для pooled-анализа составила $n = 199$. Распределение вариантов по диапазонам доз представлено на рис. 2.

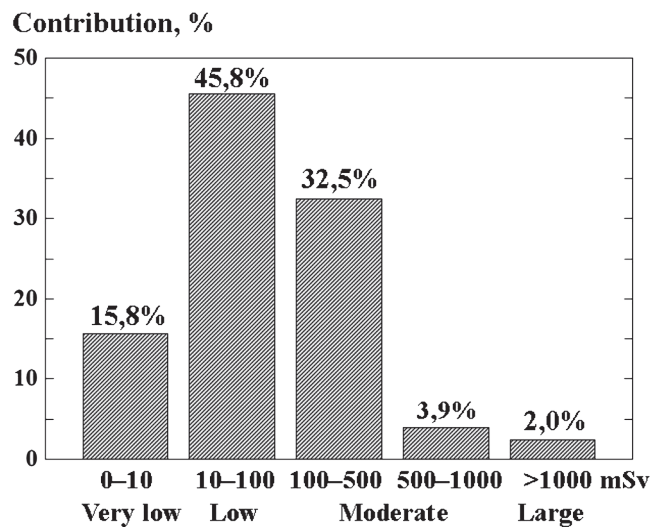


Рис. 2. Распределение вариантов в выборке для pooled-анализа по ординальным диапазонам доз

Fig. 2. Distribution of variants in the sample for pooled analysis across ordinal dose ranges

Можно видеть, что около 62 % работников ядерной индустрии разных стран накапливают кумулятивно только малые дозы внешнего облучения, и только для 2 % зарегистрированы большие дозы. Более того, как видно из распределения на рис. 2, дозы сверх официально установленного UNSCEAR и ICRP порога для учащения смертности от БСК, то есть свыше 0,5 Гр (Зв) [3–7], получило всего порядка 6 % персонала ядерных установок, несмотря на то, что многие когорты включали начавших работать еще в 1940-х гг. (табл.).

Pooled-анализ риска смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы в ординальных диапазонах

Данные pooled-анализов для всего диапазона доз, отдельно для очень малых + малых и для средних доз, а также отдельно для экспозиций до и после названного выше порога в 0,5 Гр (Зв), представлены на рис. 3, 4 и 5 соответственно.

Данные pooled-анализов говорят сами за себя, однозначно и безальтернативно.

а) Для всего диапазона доз (рис. 3), равно как отдельно для средних доз, то есть 100–1000 мГр (мЗв) (рис. 4b), продемонстрированы статистически значимые

Таблица

Характеристики вошедших в pooled-анализ исследований смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы облучения

Characteristics of included in the pooled analysis studies of nuclear workers mortality from diseases of the circulatory system depending on the radiation dose

Source and country*	Cohort or group of nuclear workers	Dose range, mSv
Azizova T.V. et al. Radiat Res. 2018;189(4):371–88. (Table 2) [36]. Russia, UK	Plant ‘Sellafield’, UK (start of work 1947–2002)	0–2000
Azizova T.V. et al. Radiat Res. 2018;189(4):371–88. (Table 2) [36]. Russia, UK	Plant ‘Mayak’, Russia (start of work 1948–1982)	From 0 to ≥ 3000
Beral V. et al. Brit Med J. 1988;297(6651):757–70. (Table VI). UK	‘Atomic Weapons Establishment’ UK (employed 1951–1982)	From <10 to ≥ 100
Bouet S. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2019;92(2):249–62. (Table 3). France, USA	5 plants French nuclear fuel cycle (employed 1958–2006; follow-up 1968–2013)	From 0 to >50
Cardis E. et al. Radiat Res. 1995;142(2):117–132. (Table III). ICRP-group: USA, Canada, UK, France, Australia	Pooled USA, UK and Canada cohort	From 0 to >400
Frome E.L. et al. Radiat Res. 1997;148(1):64–80. (Figure 2). USA	‘Oak Ridge National Laboratory’, USA (employed 1943–1985)	4–412
Gilbert E.S., Buchanan J.A. J Occup Med. 1984;26(11):822–8. (Table 1). USA	‘Hanford site’, USA (employed 1944–1979)	From 0 to ≥ 15
Gilbert E.S. et al. Health Phys. 1993a;64(6):577–90. (Table 5). USA	‘Hanford site’, USA (employed 1945–1986)	From 0 to ≥ 200
Gilbert E.S. et al. Radiat Res. 1993b;136(3):408–21. (Table II) – updated analyses of Gilbert E.S. et al. Radiat Res. 1989;120(1):19–35. USA	Pooled ‘Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, Rocky Flats Weapons Plant’, USA (follow-up 1943–1986)	From 0 to ≥ 400
Gillies M. et al. Radiat Res. 2017;188(3):276–90. (Table 2). France, USA, UK, Spain	Pooled France, USA, UK nuclear workers – INWORKS (follow-up to 2001–2005)	From <5 to >500
Guerin S. et al. Am J Ind Med. 2009;52(12):916–25. (Table VI). France	French contract nuclear workers (follow-up 1968 and 2002)	From <0 to >100
Howe G.R. et al. Radiat Res. 2004;162(5):517–26. (Table 5). USA	Pooled 15 USA nuclear sites (follow-up 1979–1997)	From <1 to ≥ 100
Jablon S., Boice J.D. Jr. Cancer Causes Control. 1993 Sep;4(5):427–30. (Table 3). USA	Calvert Cliffs Plant. USA (follow-up 1969–1988)	From <10 to ≥ 50
Laurent O. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2010;83(8):935–44. (Table 2). France	‘French electricity company’ (employed 1961–1994; follow-up to 2003)	From <5 to ≥ 200
Laurent O. et al. Cancers (Basel). 2022;15(1):Article 79. 18 p. (Figure 2). France	SELTINE cohort French electricity company (follow-up 1968–2014)	0–271
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2000a;20(4):381–401. (Table 6). UK	‘Capenhurst uranium enrichment facility’. UK (employed 1946–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2000b;20(2):111–37. (Table 6). UK	‘Springfields uranium enrichment facility’. UK (employed 1946–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D., Binks K. J Radiol Prot. 2001;21(3):221–50. (Table 6). UK	‘Chapelcross plant of British Nuclear Fuels’. UK (employed 1955–1995)	From <10 to ≥ 400
McGeoghegan D. et al. Int J Epidemiol. 2008;37(3):506–18. (Table 4; underlying causes). UK	‘British Nuclear Fuels’, UK (employed 1946–2002; follow-up to 2005)	From <10 to ≥ 400
Metz-Flamant C. et al. Occup Environ Med. 2013;70(9):630–8. (Figure 1). France	Nuclear centers CEA, AREVA NC, EDF. France (employed 1950–1994; follow-up 1968–2004)	0–274
Muirhead C.R. et al. Br J Cancer. 2009;100(1):206–12. (Table S2) [34]; similarly data in [33]	‘National Registry for Radiation Workers’. UK (follow-up to 2001)	From <10 to ≥ 400
Rogel A. et al. Am J Ind Med. 2005;47(1):72–82. (Table VI). France	‘French National Electricity Company’. (follow-up 1961–1994)	From <10 to 100
Sasaki M. et al. Health Phys. 2020;119(3):280–8. (Figure 1). Japan	‘Hanford site’. USA (updated)	10–754
Smith P.G., Douglas A.J. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6551):845–54. (Table XI). UK	‘Sellafield plant’. UK (follow-up 1983)	From <10 to ≥ 400
Telle-Lamberton M. et al. Occup Environ Med. 2007;64(10):694–700. (Table 3). France	‘French Atomic Energy Commission’ (employed 1950–1994)	From <5 to ≥ 200
Vrijheid M. et al. Int J Epidemiol. 2007;36(5):1126–35. (Table 2). IARC group; 13 countries)	15-country study of nuclear workers	From <5 to ≥ 500
Zablotska L.B. et al. Arch Occup Environ Health. 2018;91(1):91–103. (Table 5); similarly: Zablotska L.B., 2015 [50]. USA	Pooled Port Hope, Canada (employed 1950–1999) and Wismut, Germany (employed 1946–2008)	0,1–1605
Zhivin S. et al. Occup Environ Med. 2016;73(3):167–74. (Table 4); similarly: Zhivin M.S. 2015 [51]. France	French cohort of uranium enrichment workers (employed 1964–2006; follow-up to 1968–2008)	From 0 to >10

Примечание: * В алфавитном порядке по первому автору.

учащения БСК при использовании регрессионных зависимостей практически всех пяти типов (за исключением логарифмической для всего диапазона – рис. 3). Значения r , однако, невелики: максимумы достигают 0,230–0,293. Согласно наиболее принятым типам шкал для коэффициентов корреляций Пирсона и Спирмена, величины $r < 0,1–0,3$ близки к незначимым и даже к пренебрежимым (про градации для силы корреляции см. в нашем обзоре [52]). Таким образом, хотя применительно

к хроническому облучению на наиболее адекватной для подобных эпидемиологических исследований группе, то есть на работниках ядерной индустрии [22, 23, 26], учащение смертности от БСК и выявлено, эффект в плане корреляции с дозой невелик.

Однако оценка удельного риска показала несколько обратное. Был рассчитан ERR на 1 Гр (Зв), исходя из уравнения линейной регрессии для доз 100–1000 мЗв (данные именно для указанного диапазона взяты в рас-

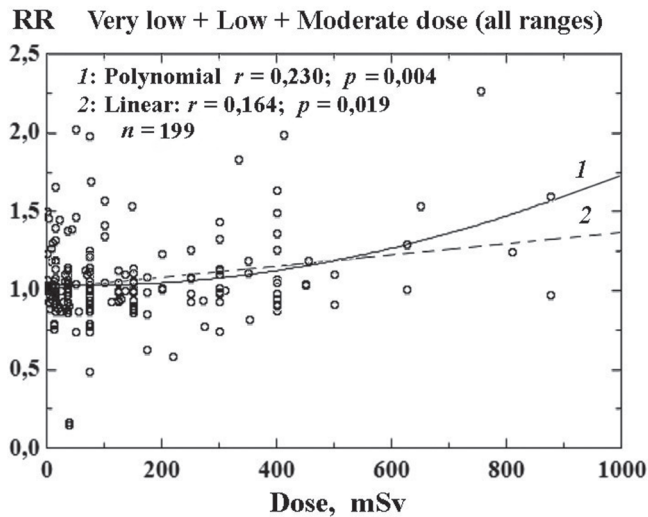


Рис. 3. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для всех диапазонов доз (полная выборка за исключением четырех показателей для доз >1000 мЗв; подробности в тексте). На графике (здесь и далее) представлены величины наиболее значимых регрессий. Остальные регрессии: логарифмическая: $r = 0,105$; $p = 0,143$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,138$; $p = 0,049$

Fig. 3. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for all dose ranges (full sample except for four indexes for doses >1000 mSv; details in the text). The graph (hereinafter) shows the values of the most significant regressions. Other regressions: logarithmic: $r = 0.105$; $p = 0.143$; exponential and logistic: $r = 0.138$; $p = 0.049$

чет потому, что, забегая вперед в обсуждении, можно видеть, что для очень малых и малых доз (0–100 мЗв), как следует из рис. 4а, эффект отсутствовал.

Уравнение имело следующий вид (x выражен в мЗв): $y = 0,9383x + 0,0006x$, и ERR на 1 Гр (Зв) составил 0,54.

По нашему мнению, был использован наиболее адекватный подход к расчету ERR на 1 Гр (Зв) для смертности от БСК, поскольку оценка для всего диапазона доз, включая малые, составляющие, как было видно из диаграммы на рис. 2, более 60 %, но для которых эффект отсутствует (рис. 4а), исказит результат в сторону снижения. И выходит так, что полученное нами значение для ERR на 1 Гр (Зв) намного больше, чем выявленные в многочисленных мета-анализах множества авторов, однако, как указывалось нами ранее [12, 13], на слишком гетерогенных для подобного типа патологий объединенных группах – от детей, локально облученных по поводу стригущего лишая, до шахтеров урановых рудников и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, когда ERR на 1 Гр (Зв) составляли от 0,07 до 0,19 (см. в обзорах [12, 13]).

Впрочем, и наш объединяющий анализ (по среднему значению выборки), вкпе с истинным мета-анализом величин ERR на 1 Гр (Зв) для подборки опубликованных (рассчитанных) самими авторами исследований работников ядерной индустрии значений также продемонстрировал меньшие величины: 0,2 и 0,11 соответственно, что близко к показателю для японской когорты, составляющему 0,11 [9] (эти наши данные в процессе опубликования; журнал «Радиационная биология. Радиозэкология»). Значения невелики, поскольку, вероятно, авторы конкретных работ, на данных которых был основан наш интегральный анализ, рассчитывали показатели для всего диапазона доз, начиная от нуля мГр (мЗв).

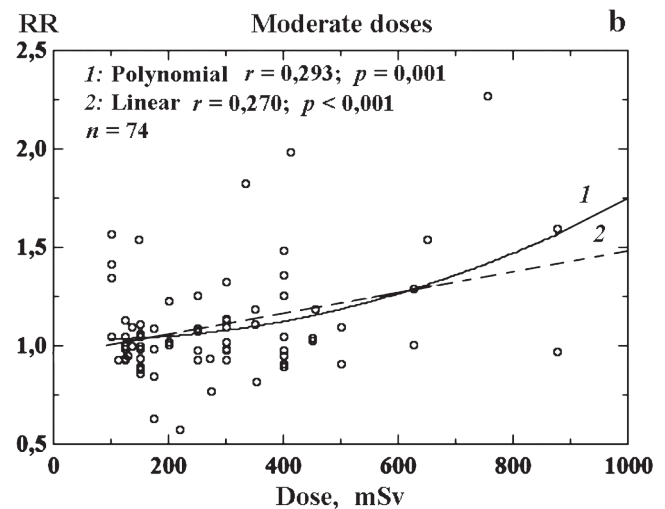
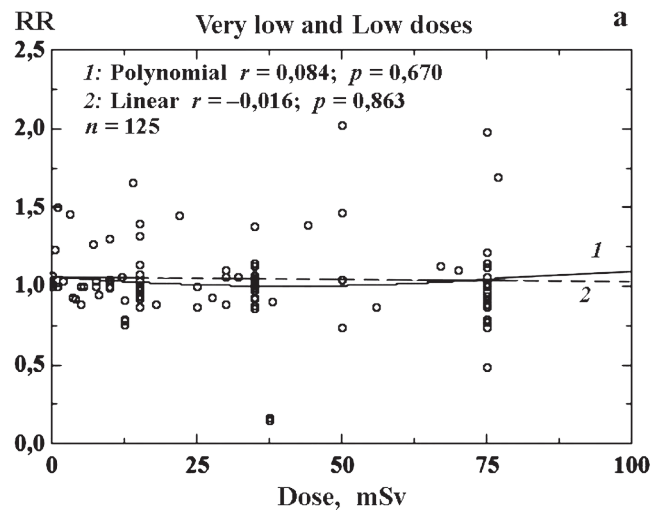


Рис. 4. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для диапазона очень малых + малых доз, то есть от 0 до 100 мЗв (а) и для диапазона средних доз, от >100 до 1000 мЗв (б). Остальные регрессии, а: логарифмическая: $r < 0,001$; $p = 0,813$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,071$; $p = 0,452$; б: логарифмическая: $r = 0,184$; $p = 0,017$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,224$; $p = 0,004$

Fig.4. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for the range of very low + low doses, that is, from 0 to 100 mSv (a) and for the range of average doses, from >100 to 1000 mSv (b). Other regressions, a: logarithmic: $r < 0.001$; $p = 0.813$; exponential and logistic: $r = 0.071$; $p = 0.452$; b: logarithmic: $r = 0.184$; $p = 0.017$; exponential and logistic: $r = 0.224$; $p = 0.004$

Вот и вся репрезентативность попыток рассчитать-стандартизировать показатели риска в том числе для тех уровней воздействия, где риска нет (речь о детерминированных эффектах). Искажение велико. И такую картину можно видеть нередко (примеры есть в наших работах [12, 13]).

б) Эффекты малых доз применительно к смертности от БСК отсутствуют абсолютно, коэффициенты r для всех регрессий ничтожны или отрицательны, а зависимости отчетливо незначимы статистически (рис. 4а). Таким образом, вопрос о влиянии малых доз на смертность от БСК, столь упорно и ажиотажно поднимаемый в последние десятилетия (см. раздел «Введение», рис. 1 и наши более ранние работы [10, 12, 13]), вряд ли целесообразно поднимать далее, несмотря на мировую алармистскую конъюнктуру [12–14].

в) Выяснилась также обоснованность положений UNSCEAR и ICRP о пороге смертности от БСК после

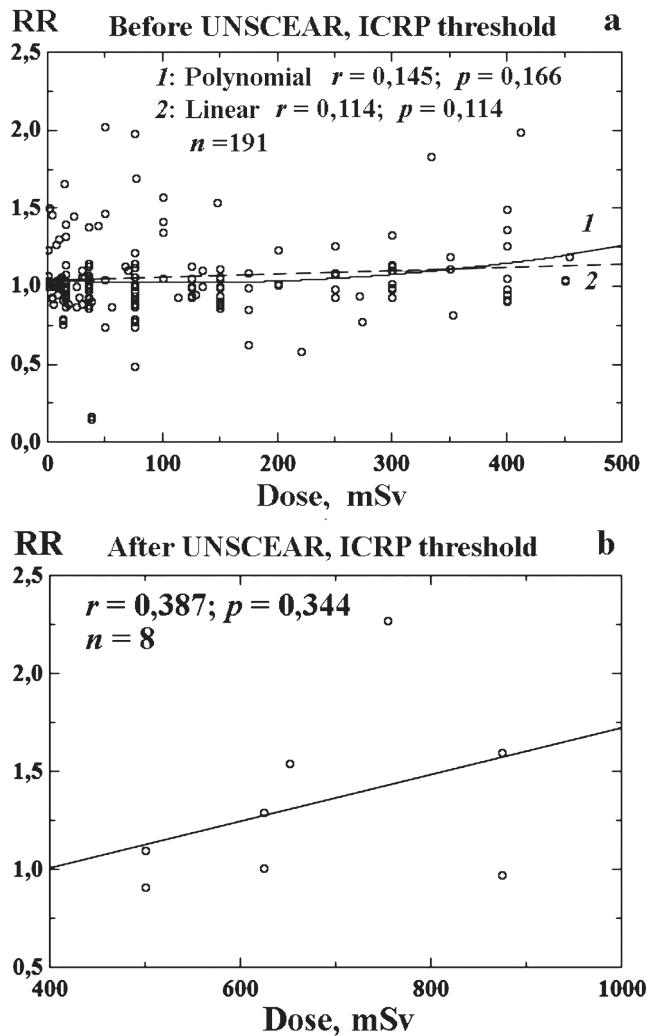


Рис. 5. Pooled-анализ RR для смертности работников ядерной индустрии от БСК в зависимости от дозы для диапазонов от 0 до 500 мЗв (а) и от 500 до 1000 мЗв (б), то есть до и после порога учащения названных патологий согласно UNSCEAR и ICRP (0,5 Гр (Зв)) [3–7]. Остальные регрессии, а: логарифмическая: $r = 0,045$; $p = 0,584$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,100$; $p = 0,168$; б: логарифмическая: $r = 0,423$; $p = 0,297$; экспоненциальная и логистическая: $r = 0,395$; $p = 0,334$

Fig. 5. Pooled analysis of RR for mortality of nuclear industry workers from diseases of the circulatory system as a function of dose for the ranges from 0 to 500 mSv (a) and from 500 to 1000 mSv (b), that is, before and after the threshold for the increase in the incidence of these pathologies according to UNSCEAR and ICRP (0.5 Gy/Sv) [3–7]. Other regressions, a: logarithmic: $r = 0.045$; $p = 0.584$; exponential and logistic: $r = 0.100$; $p = 0.168$; b: logarithmic: $r = 0.423$; $p = 0.297$; exponential and logistic: $r = 0.395$; $p = 0.334$

облучения, равном 0,5 Гр. Можно видеть (рис. 5а), что для доз 0–500 мЗв имеются только слабые тенденции к учащению названного показателя, причем статистически незначимые, несмотря на большое число вариантов в выборке ($n = 191$). И здесь следует вспомнить, что именно понимается ICRP под «практическим порогом». В публикациях ICRP-103 [53] и ICRP-118 [7] указано, что облучение в пороговой дозе, равной 0,5 Гр, приводит к индукции сердечно-сосудистых или цереброваскулярных патологий у 1 % облученной популяции спустя более десяти лет после экспозиции. Допустимый «1 %» появился у комиссии ICRP, как полагают [54], на основе положений Р. Rubin и G. Casarett от 1970–1972 гг. о «толерантной дозе» (tolerance dose) при радиотерапии: «Доза TD5/5, приводящая к частоте тяжелых осложнений не более чем у 5 % пациентов в течение 5 лет» [55].

К сказанному примыкает концепция МКРЗ о «социально-приемлемом риске», который составляет 5 случаев на 100.000 и 1 случай на 100.000 соответственно для профессионалов и населения за год, а также приемлемого риска смертности при техногенном облучении персонала – 1 на 1000 (входит в НРБ-99/2009).

Таким образом, выявленная слабая тенденция к учащению смертности от БСК для порогового диапазона 0–500 мЗв (рис. 5а) обусловлена, скорее всего, максимальными уровнями экспозиции диапазона и логически подпадает под концепцию ICRP приемлемого риска. В то же время, для доз 500–1000 мЗв учащение смертности от БСК значительно более рельефно (рис. 5б), а значения $r = 0,297$ – $0,423$ (для разных регрессий) по принятым градациям корреляций [52] отражают ассоциацию хотя и слабую, но отчетливую, а не пренебрежимую, или, по некоторым шкалам, ассоциацию даже средней степени. Зависимость не отличается статистической значимостью, в связи, скорее всего, с малым числом вариантов ($n = 8$) – слишком малая часть работников ядерной индустрии накапливает дозы 500–1000 мЗв – около 4 % (см. рис. 2). Тем не менее выявленная тенденция по учащению смертности применительно к указанному уровню доз – максимальна для всех pooled-анализов.

И становится ясно, что «коллективный разум» UNSCEAR и ICRP позволяет делать более корректные заключения, касающиеся радиационной безопасности, чем отдельные «разумы» входящих в него исследователей, упорно продолжающих муссировать параллельно проблеме «малых доз» для смертности от БСК [10, 12, 13].

Ограничения исследования

а) Настоящее исследование охватывает смертность от БСК в целом, и, потому, формально его выводы (как об отсутствии эффекта малых доз, так и о пороге в 0,5 Гр/Зв) не распространяются на отдельные типы патологий (цереброваскулярные, ишемическую болезнь сердца и пр.), изученные в целом ряде работ. Наши предварительные результаты аналогичного pooled-анализа исследования смертности от цереброваскулярных патологий для работников ядерной индустрии вовсе не выявили, однако, дозовой зависимости для диапазона 5–1500 мЗв (отчет НИР по теме ФМБА России за 2022 г.). То же самое имело место для смертности от ишемической болезни сердца в предварительном pooled-анализе данных 11 работ (выборка, возможно, неполна), хотя для ПО «Маяк» [36] и для некоторых ядерных инсталляций Великобритании и Франции (McGeoghegan D. et al, 2008; Laurent O. et al, 2010; ссылки см. выше в таблице) учащение данного показателя в зависимости от дозы и наблюдалось (мы надеемся опубликовать результаты этого синтетического исследования позже).

б) Несмотря на, как указано выше, использование в pooled-анализе только последних данных по конкретным когортам, информация для некоторых исследований все же могла дублироваться. К примеру, в информацию для интернациональных когорт (15 стран и INWORK) могли входить данные по дозовым зависимостям для конкретных национальных групп, которые были опубликованы отдельно и, теоретически, также вошли в наш анализ. То же самое могло наблюдаться и для включенного pooled-анализа по четырем ядерным инсталляциям США, куда вошли данные для 'Hanford site', представленные и отдельно. Много как отдельных, так и объединяющих инсталляции исследований и для работников ядерной индустрии Франции (см. табл.). Однако указанный недостаток касается, вероятно, большинства подобных pooled- и мета-анализов.

в) Как было видно выше, при обработке данных, подготавливаемых для pooled-анализов, использовалось определенное допущение в установлении величин доз – приводимые в работах диапазоны, к примеру, >10 мЗв и ≥ 400 мЗв принимались за 10 мЗв и 400 мЗв, а для диапазонов типа 50–100 мЗв брались их середины. Тем не менее, искажения конечных зависимостей в подобных случаях могли происходить, по всей видимости, равновероятно в обе стороны. Кроме того, данный момент касается и оригиналов исследований, где сам факт оценки риска для *диапазона* (порой величиной даже в 200 мЗв), а не для конкретной дозы, уже является допущением, что не мешает авторам делать выводы.

г) Некоторые неточности могли наблюдаться при оценке величин рисков и доз путем оцифровки графиков. Хотя вряд ли таковые недостатки будут превышать допущения при оценке рисков не для конкретных доз, а для их диапазонов, порой, как сказано, достаточно широких, что имело место в большинстве оригиналов исследований. Кроме того, число источников, где данные были представлены не в таблицах, а на графиках, невелико – четыре из 30-ти (13 %).

д) Наша выборка в плане гетерогенности по типам занятости и по физиологии групп не идет ни в какое сравнение с выборками в опубликованных на тему мета-анализах (рис. 1), наглядно иллюстрирующих старинный мем для такого типа синтетических исследований – «объединение яблок с апельсинами» [12, 13] (детей со стригушим лишаем с шахтерами урановых рудников). Тем не менее, и в нашем pooled-анализе, хотя он выполнен только для работников ядерной индустрии, типы занятости – различны. От АЭС – до оружейного плутония и переработки урана. По-видимому, это допущение при мета- и pooled-анализах персонала каких-либо отраслей – в той или иной степени неустранимо.

И здесь уместно закончить весьма известными на Западе высказываниями исследователей, стоявших у истоков доказательности в эпидемиологии и медицине.

«Если мы просим доказательств в медицине или в любой другой эмпирической науке, то мы просим того, чего не существует». ('If we ask for proof in medicine, or any other empirical science, we may be asking for something that does not exist' [56]; цитировано по [57].)

J. Cornfield, 1954:

«Вся научная работа является неполной, будь то наблюдательные или экспериментальные исследования. Вся научная работа может быть разрушена или изменена путем продвижения знания. [Но] это не дает нам свободы игнорировать уже имеющиеся данные или откладывать действие, которое, по-видимому, требуется в данный момент». ('All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time' [58].)

A.B. Hill, 1965:

Выводы

1. На основе поддерживаемой базы данных (базы источников) по эффектам у работников ядерной индустрии сформирована выборка основных мировых исследований зависимости смертности от болезней системы кровообращения (коды 390–459 по ICD-9 и коды I00–I99 по ICD-10) от дозы внешнего облучения. Выборка включила 30 работ (из которых три дублируют другие) и охватила когорты из 6 стран плюс интернациональную когорту работников из 15 стран).
2. Для выборки, в большинстве случаев на основе опубликованных стандартизованных индексов смертности (SMR), проведен расчет относительных рисков (RR) указанного показателя для выделенных дозовых групп с последующей обработкой материала на предмет алогичных и выпадающих значений (исходная выборка: $n = 207$; конечная выборка: $n = 199$; охватывает очень малые (0–10 мЗв), малые (>10 –100 мЗв) и средние (>100 –1000 мЗв) дозы; данные для больших доз (>1000 мЗв; $n = 4$), в связи с сомнительностью, исключались). Распределение в выборке по диапазонам доз следующим: очень малые – 15,8 %, малые – 45,8 %, средние – 36,4 % и большие – 2 %. То есть более чем 60 % работников ядерной индустрии накапливают только малые дозы внешнего облучения, хотя выборка включала множество начавших деятельность еще в 1940-х гг.
3. На основе конечной выборки выполнен систематический обзор и pooled-анализ RR для смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от дозы в ординальной шкале (малые, средние, и диапазоны до и после установленного UNSCEAR и ICRP порога для смертности от названных патологий в 0,5 Гр (Зв)).
4. Для всего диапазона доз (0–1000 мЗв) и для средних доз (100–1000 мЗв) обнаружены статистически значимые тренды повышения RR при выражении в регрессиях пяти типов (линейная, биномиальная (квадратичная), логарифмическая, экспоненциальная, логистическая; кроме статистически незначимой логарифмической зависимости для всего диапазона). Хотя значения коэффициентов r были невелики (максимум $r = 0,230$ – $0,293$), эффект выявлялся однозначно, особенно для средних доз. ERR на 1 Гр (Зв), рассчитанный для средних доз по линейной регрессии, составил 0,54. Это значение выше, чем полученные ранее другими авторами и нами в мета-анализах для различных облученных групп, но должно рассматриваться как наиболее адекватная величина для работников ядерной индустрии.
5. Не было обнаружено никакой зависимости от дозы для диапазона очень малые + малые дозы (0–100 мГр); коэффициенты r для пяти регрессий были или ничтожны, или отрицательны, при отчетливой статистической незначимости. Таким образом, для малых доз хронического облучения учащение смертности от болезней системы кровообращения отсутствует для наиболее адекватной группы (работники ядерной индустрии) применительно к подобного рода исследованиям.
6. Для диапазона допороговых (согласно UNSCEAR и ICRP) доз (0–500 мЗв) обнаружена только слабая тенденция к увеличению RR в зависимости от дозы, статистически незначимая, несмотря на большой размер выборки ($n = 191$), в то время как для диапазона доз 500–1000 мЗв, охватывающего всего 8 групп, выявилась самая высокая среди проведенных pooled-анализов тенденция к увеличению риска в зависимости от уровня экспозиции ($r = 0,297$ – $0,423$; статистически незначимо в связи с малой величиной выборки).
7. Для смертности от болезней системы кровообращения после облучения следует строго придерживаться установленной UNSCEAR и ICRP и подтвержденной в настоящем pooled-анализе величины порога в 0,5 Гр и, в связи с отсутствием каких-либо эффектов малых доз на наиболее адекватной для подобных оценок группе (на работниках ядерной индустрии), более не поднимать вопроса про малые дозы в контексте указанных патологий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. Volume I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. (Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Пер. с англ. Том I. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1980. – 758 с.)
- Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2024/01/09).
- UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. – New York, 2008. P. 325–383.
- UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. United Nations. – New York, 2011. – 106 p.
- UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. United Nations. – New York, 2013. P. 1–268.
- UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. – New York, 2020. P. 21–192.
- ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals of the ICRP. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. – 325 p.
- Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 4. P. 629–640. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru019>.
- Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // Brit. Med. J. 2010. V. 340. Article b5349. 8 p. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>.
- Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Конъюнктурный подход к понятию о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 33–40. Koterov AN, Wainson AA. Conjunctural approach to the concept of low dose radiation range with low let in foreign review sources: no changes for 18 years. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2022;67(5):33–40. (In Russ., Engl. abstr.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40>.
- Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. Koterov A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2013;58(2):5–21. (In Russ., Engl. abstr.)
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз // Радиационная биология. Радиоэкология. 2023, том 63, № 1, с. 3–33. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Dibirgadzhev I.G., Biryukov A.P. Excess relative risk of mortality from disease of the circulation system after irradiation. Report 1. Overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses // Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya. (Radiation biology. Radioecology; Moscow). 2022;63(1):3–33. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803123010095>.
- Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Dibirgadzhev I.G., Biryukov A.P. Excess relative risk of mortality from diseases of the circulation system after irradiation: report 1. overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses. Biology Bulletin (Moscow). 2023. V. 50. № 12. P. 3155–3183. <https://doi.org/10.1134/S1062359023120142>.
- Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.-O., Kreuzer M. et al. Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J. 2023. V. 380. Article e072924. 16 p. (with Suppl. 81 p.). <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072924>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 80–84. Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA. Nuclear workers – on the question of unification of russian-language terminology (brief report). Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(3):80–84. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2020. № 1. С. 17–31. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers. Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel). 2020; (1): 17–31. (In Russ., Engl. abstr.)
- 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. 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; Moscow) 2021;(3):34–41 (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>.
- Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т. 62. № 3. С. 227–239. Koterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average accumulated radiation doses for world nuclear workers: low doses, low effects. Comparison with doses for medical radiologists. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya. (Radiation biology. Radioecology; Moscow). 2022;62(3):227–39. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>. (In Russ. Engl. abstr.)
- Koterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average accumulated radiation doses for global nuclear workers: low doses, low effects, and comparison with doses for medical radiologists // Biology Bulletin. 2022. V. 49. № 12. P. 2475–2485. <https://doi.org/10.1134/S106235902212007X>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск катарактогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 21–32. Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhev IG, Wainson AA, Kalinina MV, Biryukov AP. Excess relative risk of cataractogenic lense disorders in nuclear workers: systematic review and meta-analysis. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(3):21–32. (In Russ. Engl. abstr.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. «Эффект здорового работника» по показателям общей смертности и смертности от злокачественных новообразований у персонала предприятий ядерной и химической индустрии: мета-анализы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 4. С. 43–50. Koterov AN, Ushenkova LN, Kalinina MV, Biryukov AP. The ‘Healthy worker effect’ on indexes of total mortality and malignant neoplasms mortality for nuclear and chemical workers: meta-analysis. Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(4):43–50. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50>.
- Boice JD Jr. The importance of radiation worker studies // J. Radiol. Prot. 2014. V. 34. № 3. P. E7–E12. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/E7>.
- Wakeford R. The growing importance of radiation worker studies // Br. J. Cancer. 2018. V. 119. № 5. P. 527–529. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0134-6>.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Временная зависимость». Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s criteria ‘Temporality’. Reverse causation and its radiation aspect // Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology; Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S086980312002006X>.
- Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s Temporality criterion: reverse causation and its radiation aspect // Biology Bulletin. 2020. V. 47. № 12. P. 115–152. <https://doi.org/10.1134/S1062359020120031>.
- Simon S.L., Linet M.S. Radiation-exposed populations: who, why, and how to study // Health Phys. 2014. V. 106. № 2. P. 182–195. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000066>.
- Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 1998. V. 148. № 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
- UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. I. ‘Level’. Annex C. Doses from occupational exposure. United Nations. – New York. 1972. P. 173–86.
- Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B., Scheuchenpflug T., Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>.
- Archer V.E., Coons T., Saccomanno G., Hong D.Y. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners // Health Phys. 2004. V. 87. № 5. P. 480–489. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab>.
- Kendall G.M., Muirhead C.R., Mac Gibbon B.H., O’Hagan J.A., Conquest A.J., Goodill A.A., Butland B.K., Fell T.P., Jackson D.A., Webb M.A. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National

- Registry for Radiation Workers // *Brit. Med. J.* 1992. V. 304. № 6821. P. 220–225. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6821.220>.
32. Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G., Vokes J., Little M.P., Jackson D.A., O'Hagan J.A., Thomas J.M., Kendall G.M., Silk T.J., Bingham D., Berridge G.L. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers // *J. Radiol. Prot.* 1999. V. 19. № 1. P. 3–26. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/002>.
 33. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W. Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. – Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ, 2009b. – 150 p.
 34. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L.C., Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer.* 2009a. V. 100. № 1. P. 206–212. [Supply. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825).
 35. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure // *J. Radiol. Prot.* 2015. V. 35. № 3. P. 517–538. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/3/517>.
 36. Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S., McNamee R., Wakeford R., Liu H., de Vocht F., Agius R.M. An Assessment of Radiation-Associated Risks of Mortality from Circulatory Disease in the Cohorts of Mayak and Sellafield Nuclear Workers // *Radiat. Res.* 2018. V. 189. № 4. P. 371–388. <https://doi.org/10.1667/RR14468.1>.
 37. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Briks K.V., Hamada N. Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018 // *J. Radiol. Prot.* 2022. V. 42. № 2. Article 021511. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>. DOI: 10.1088/1361-6498/ac4ae3
 38. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н., Пикзулина М.В., Мосеева М.Б. Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // *Тер. Арх.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation. *Ter. Arkh.* 2017;89(1):18–27. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>.
 39. Shilnikova N.S., Koshurnikova N.A., Bolotnikova M.G., Kabirova N.R., Kreslov V.V., Lyzlov A.F., Okatenko P.V. Mortality among workers with chronic radiation sickness // *Health Phys.* 1996. V. 71. № 1. P. 86–9. <https://doi.org/10.1097/00004032-199607000-00014>.
 40. Gilbert E.S., Fry S.A., Wiggs L.D., Voelz G.L., Cragle D.L., Petersen G.R. Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant // *Radiat. Res.* 1989. V. 120. № 1. P. 19–35. <https://doi.org/10.2307/3577633>.
 41. 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. V. 136. № 3. P. 408–421. <https://doi.org/10.2307/3578555>.
 42. Gilbert E.S., Buchanan J.A. An alternative approach to analyzing occupational mortality data // *J. Occup. Med.* 1984. V. 26. № 11. P. 822–828. <https://doi.org/10.1097/00043764-198411000-00012>.
 43. Gilbert E.S., Omohundro E., Buchanan J.A., Holter N.A. Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986 // *Health Phys.* 1993. V. 64. № 6. P. 577–590. <https://doi.org/10.1097/00004032-199306000-00001>.
 44. Zielinski J.M., Ashmore P.J., Band P.R., Jiang H., Shilnikova N.S., Tait V.K., Krewski D. Low dose ionizing radiation exposure and cardiovascular disease mortality: cohort study based on Canadian National Dose Registry of Radiation Workers // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2009. V. 22. № 1. P. 27–33. <https://doi.org/10.2478/v10001-009-0001-z>.
 45. Zablotska L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 161. № 6. P. 633–641. <https://doi.org/10.1667/rr3170>.
 46. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г. База данных по стандартизованному отношению смертности (SMR all causes и SMR all cancer) для различных профессий (706 когорт/групп): максимальный «эффект здорового работника» – у космонавтов и врачей // *Мед. труда и пром. экол.* 2023. Т. 63. № 3. С. 179–192. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhev I.G. Database on standardized mortality ratio (SMR all causes and SMR all cancer) for various professions (706 cohorts/groups): the maximum 'effect of a healthy worker' – in astronauts and doctors // *Med. truda i prom. ecol.* (Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology; Moscow). 2023. V. 63. № 3. P. 179–192. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192>.
 47. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть I: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part I: first five Hill's criteria: use and limitations // *Radiats. Biol. Radioecol.* ('Radiation biology. Radioecology'; Moscow). 2021. V. 61. № 3. P. 300–332. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>.
 48. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790. Kokunin V.A. Statistical processing of data from a small number of experiments // *Ukr. Biokhim. Zh.* ('Ukrainian Journal of Biochemistry; Kiev). 1975. V. 47. № 6. P. 776–791. (In Russ.)
 49. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of outliers elimination algorithms // *Proc. 7th Intern. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement.* 2009. P. 49–52. Also table 'Chauvenet's criterion for rejecting a reading': <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (address data 2024/01/12).
 50. Zablotska L.B. Mortality analysis of the Canadian and German uranium processing. Contract 87055-13-0577. Canadian Nuclear Safety Commission. Final Report. July 31, 2015. – 43 p. <http://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (address data 2017/02/13; in 2024 source unavailable).
 51. Zhivin M.S. Epidemiological study of workers employed in the French nuclear fuel industry and analysis of the health effects of uranium compounds according to their solubility // *These de doctorat.* (France); Universite Paris-Saclay, 2015. – 198 p. https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/Formation_recherche/Theses/Theses-soutenues/DRPH/Documents/2015-These-Zhivin.pdf (address data 2024/01/12).
 52. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Калинина М.В., Бирюков А.П., Ласточкина Е.М. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Kalinina M.V., Biryukov A.P., Lastochkina E.M. et al. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // *Medit. Radiologia Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>.
 53. 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.
 54. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. № 4. P. 629–640. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru019>.
 55. Rubin P., Casarett G. A direction for clinical radiation pathology. The tolerance dose. In: 'Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue'. Ed. by JM Vaeth. 6th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., October 1970. *Proceedings. Front Radiat Ther Oncol.* Basel, Karger, 1972. V. 6. P. 1–16. <https://doi.org/10.1159/000392794>.
 56. Cornfield J. Statistical relationships and proof in medicine [Editorial] // *Am. Statistician.* 1954. V. 8. № 5. P. 19–21.
 57. Lanes S.F. Error and uncertainty in causal inference. In: 'Causal Inference'. Ed. by K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources. 1988. P. 173–188.
 58. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. № 5. P. 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.