DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, И.Г. Дибиргаджиев, Т.М. Буланова, М.В. Калинина

ПРИРОДА РАДИОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ХРУСТАЛИКЕ: ПОРОГОВЫЕ, ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ (ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ), НО НЕ СТОХАСТИЧЕСКИЕ, БЕСПОРОГОВЫЕ ЭФФЕКТЫ

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

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

РЕФЕРАТ

Целью работы является анализ аргументов «за» и «против» предположения о том, что радиогенные нарушения в хрусталике, ранее считавшиеся тканевыми реакциями с порогом (детерминированными эффектами), могут являться стохастическими событиями и характеризоваться отсутствием порога. Важность природы лучевого катарактогенеза для радиационной безопасности связана с концептуальным отличием подходов при разработке НРБ. При пороговых эффектах для 100 % -ой защиты достаточно НРБ с лимитами доз, не превышающими порог, в то время как при стохастических событиях защита основывается на концепции «социально-приемлемого риска», поскольку вероятность эффекта есть при любой дозе облучения.

Анализ четырех аргументов «за» беспороговость и стохастичность радиогенных нарушений в хрусталике продемонстрировал, что некоторые соображения могут не иметь отношения к проблеме (как отсутствие эффекта мощности дозы, что может объясняться отсутствием репарации ДНК и клеточного обновления в хрусталике). Попытка обосновывать отсутствие порога меньшей единицы величиной верхнего доверительного интервала для рисков в когорте пострадавших от атомных бомбардировок несостоятельна, исходя из канонов статистики и эпидемиологии. Данные об эффектах малых доз излучения с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр) на нарушения в хрусталике для большинства исследуемых групп отсутствуют, а для тех, для которых зарегистрированы (медицинские радиологи, промышленные радиографисты и пациенты после компьютерной томографии) результаты несистемны, противоречивы, и могут объясняться в том числе нерадиационными факторами. Последний аргумент – молекулярно-клеточные предпосылки для гипотезы о стохастичности (наличие только гипотетического биологического механизма) не имеет прямой доказательной силы в области эпидемиологии.

В то же время, существуют весомые аргументы «за» детерминированную природу радиогенных нарушений в хрусталике. Основным является влияние величины дозы облучения на тяжесть патологии, что характерно только для тканевых реакций. Приведены экспериментальные, эпидемиологические и экологические примеры дозовых зависимостей для радиогенных нарушений в хрусталике, которые охватывают практически все облученные группы и условия: воздействия на животных и на людей; излучения разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ; на профессиональные контингенты, пациентов и резидентов радиоактивно-загрязненных территорий. Другой аргумент – длительное выявление пороговых доз как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях (с 2011–2012 гг. по настоящее время порогом является доза 0,5 Гр согласно МКРЗ и НКДАР ООН). На основе этих закономерностей МКРЗ сформировала допустимые нормы облучения хрусталика для профессионалов и населения.

Представленное аналитическое исследование подводит итоги дискуссии о природе радиогенных нарушений в хрусталике: по совокупности различных корректных данных, таковые являются пороговыми, тканевыми реакциями (детерминированными эффектами).

Ключевые слова: *хрусталик, радиогенные нарушения, радиационные катаракты, тканевые реакции, пороговый эффект, стохастические эффекты*

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Калинина М.В. Природа радиогенных повреждений в хрусталике: пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), но не стохастические, беспороговые эффекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 34–47. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, I.G. Dibirgadzhiev, T.M. Bulanova, M.V. Kalinina

The Essence of Radiogenic Damages in the Lens: Threshold, Tissue Reactions (Deterministic Effects), but not Stochastic, Non-Threshold Effects

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

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

ABSTRACT

The purpose is to analyze the arguments ‘for’ and ‘against’ the assumption that radiogenic disturbances in the lens, previously considered as tissue reactions with a threshold (deterministic effects), may be stochastic events characterized by the absence of a threshold. The importance of the nature of radiation cataractogenesis for radiation safety is associated with the conceptual difference in approaches to developing Radiation Safety Standards. For threshold effects, Radiation Safety Standards with dose limits not exceeding the threshold is sufficient for 100 % protection, while for stochastic events, protection is based on the concept of ‘socially admissible risk’, since the probability of an effect exists at any radiation dose.

An analysis of four arguments in favor of the non-threshold and stochastic nature of radiogenic disturbances in the lens demonstrated that some considerations may not be relevant to the problem (such as the lack of a dose rate effect, which may be explained by the lack of DNA repair and cellular renewal in the lens). An attempt to justify the absence of a threshold of less than one by the value of the upper confidence

interval for the risks in the cohort of victims of the atomic bombings is untenable based on the canons of statistics and epidemiology. Data on the effects of low-dose low-LET radiation (up to 0.1 Gy) on lens abnormalities are lacking for most study populations, and for those that have been reported (medical radiologists, industrial radiographers, and patients undergoing computed tomography), the results are inconsistent, non-system, and can be explained, among other things, by non-radiation factors. The last argument – the molecular cellular prerequisites for the stochastic hypothesis (the presence of only a hypothetical biological mechanism) does not have direct evidentiary force in the field of epidemiology.
At the same time, there are strong arguments for the deterministic nature of radiogenic disorders in the lens. The main effect is the influence of the radiation dose on the severity of the pathology, which is typical only for tissue reactions. Experimental, epidemiological and environmental examples of dose dependencies for radiogenic disorders in the lens are presented, which cover almost all irradiated groups and conditions: effects on animals and people; radiation of different quality – both low and high LET; for professional contingents, patients and residents of radioactively contaminated areas. Another argument is the long-term identification of threshold doses, both in laboratory and in epidemiological studies (from 2011–2012 to the present, the threshold is a dose of 0.5 Gy according to the ICRP and UNSCEAR). Based on these ICRP regulations, acceptable standards for lens irradiation were formed for professionals and the public.
The presented analytical study summarizes the discussion about the nature of radiogenic disorders in the lens: according to the totality of various correct data, these are threshold, tissue reactions (deterministic effects).

Keywords: *lens, radiogenic disturbances, radiation cataracts, tissue reactions, threshold effect, stochastic effects*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiev IG, Bulanova TM, Kalinina MV. The Essence of Radiogenic Damages in the Lens: Threshold, Tissue Reactions (Deterministic Effects), but not Stochastic, Non-Threshold Effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):34–47. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

1. Введение

С 1961 г., а особенно – с 2007 по 2023 гг., вышло множество обзоров, систематических обзоров и документов официальных организаций, частично или нацело посвященных радиогенным нарушениям в хрусталике и катарактам. Подборка таких источников (49), а также перечисление затрагивающих данную проблему сообщений международных или имеющих международный авторитет организаций (всего 15) на 2022 г. была опубликована нами ранее [1]. С тех пор был найден еще ряд обзорных исследований, так что всего их стало 53. Оценка хроно-регрессии показала статистически значимую линейную зависимость числа обзоров год от года: на 2022 г. коэффициент корреляции $r = 0{,}650$ при $p = 0{,}006$ [1], а к 2023 г. нами зарегистрирована уже экспоненциальная зависимость от года публикации ($r = 0{,}615$; $p = 0{,}015$)[1] при отсутствии ощутимой качественной прибавки собственно эпидемиологических данных [2, 3]. Это демонстрирует, на наш взгляд, не совсем здоровый интерес к вопросу, когда в радиационной безопасности профессиональных контингентов проблема лучевых помутнений хрусталика выходит по актуальности на третье место после действительно смертельных патологий – злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения [1–3] (первые места среди причин смертности в настоящее время [4]). И это при том, что нарушения в хрусталике ныне достаточно легко подвергаются хирургической коррекции в их крайней форме (катаракты). Конечно, нельзя упускать из виду, что важность феномена радиочувствительности хрусталика заключается в снижении профессиональной пригодности работников даже после хирургической коррекции катаракты, поскольку искусственный хрусталик, как правило, слабее способен к аккомодации [5]. Но это все же несравнимо с рисками смерти.

В большинстве обзорных публикаций по радиогенным нарушениям в хрусталике, особенно в последние годы, дискутируются вопросы не только о возможности эффектов малых доз (до 0,1 Гр для излучения с низкой ЛПЭ [6]), но даже о принципиальной беспороговости подобных эффектов. В результате в обзорах и документах, в которых более десяти лет разные авторы обсуждают и пересчитывают без какого-либо однозначного вывода почти одни и те же эпидемиологические данные (разобрано нами ранее [2, 3]), с 2012 г. (с МКРЗ-118 [7]) муссируется гипотеза об отсутствии порога и стохастичности указанных последствий, ранее всегда считавшихся тканевыми (детерминированными) реакциями. Выдвигается ряд аргументов как ‘*pro’*, так и ‘*contra’* для предположения о стохастичности лучевых эффектов для хрусталика. Аргументы ‘*pro’* в кратком виде расматривались нами ранее [1, 3], но самое главное, аргументы *за* пороговые тканевые реакции пока нигде не получили своего систематического изложения, несмотря на упомянутую массу обзоров и документов [1, 3]. Однозначное решение данной проблемы отсутствует даже в сообщениях НКДАР ООН, МКРЗ (ICRP), МАГАТЭ (IAEA) и др.; все как бы «повисло в воздухе» (см. в [1]). В результате каждый может в зависимости от конъюнктуры найти ссылку любой весомости как за пороговость, так и за беспороговость радиогенных нарушений в хрусталике, хотя накопленные радиобиологические и радиоэпидемиологические данные не свидетельствуют о подобном дуализме.

Цель представленной работы – систематическое изложение экспериментальных, эпидемиологических и, так сказать, идеологических аргументов «за» и «против» утверждений о повреждениях в хрусталике как результата стохастических эффектов либо тканевых реакций (детерминированных эффектов).

2. Суть стохастических и детерминированных эффектов; концепция «социально-приемлемого риска»

В области радиационной защиты эффекты облучения классифицируются либо как «нестохастические», или «детерминированные» (с 2012 г. МКРЗ переименовала их в «тканевые реакции» [7]), либо как «стохастические» (вероятностные) [8–10]. Первые возникают только при превышении максимальной пороговой дозы, поскольку обусловлены повреждением определенного числа клеток, и, что важно, от величины дозы зависит *тяжесть* соответствующего заболевания (подробнее ниже). Стохастические эффекты (раки, лейкозы и наследственные генетические патологии) являются результатом *вероятностных* процессов и зависят от формирования комплекса мутаций в единственной стволовой клетке [8, 11]. В отличие от детерминированных последствий, для стохастических эффектов от величины дозы зави-

[1] При построении кривых по эмпирическим точкам выбор оптимальной функции для формулизации регрессий среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной) и экспоненциальной осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»).

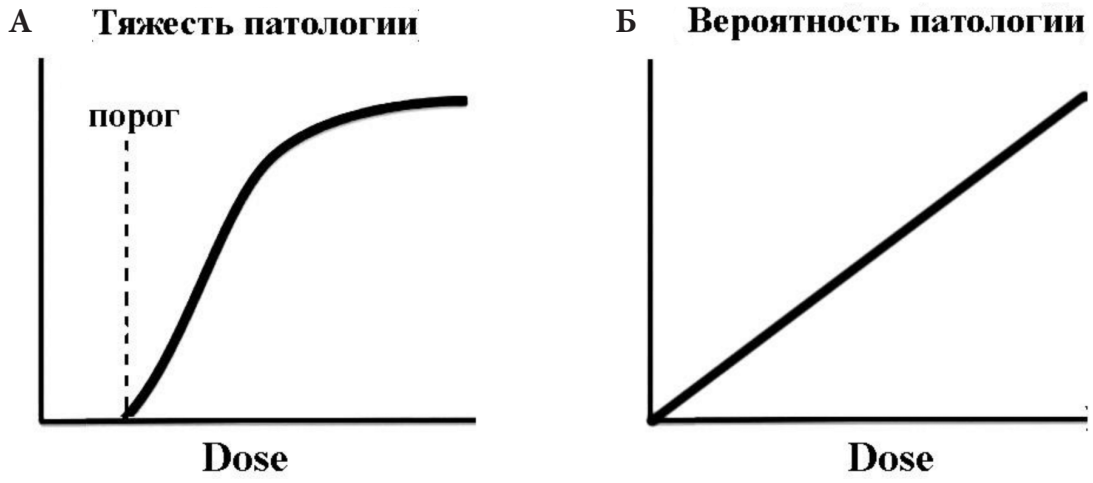

Рис. 1. Общая схема, отображающая детерминированные (тканевые реакции) (А) и стохастические эффекты (Б). По мотивам иллюстрации из [12]. Для тканевых реакций видна пороговая доза воздействия. Для стохастических эффектов вероятность патологии отражена в соответствии с официально принятой в радиационной безопасности Линейной беспороговой концепцией, хотя на деле для частоты раков и лейкозов могут иметься и иные зависимости, не только линейная (для области малых доз в настоящий момент развития радиационной эпидемиологии – равновероятны; подробнее см. в [14, 15])

Fig.1. General scheme showing deterministic (tissues reaction) (A) and stochastic effects (Б). Based on the illustration from [12]. For tissues reaction, a threshold exposure dose is visible. For stochastic effects, the probability of pathology is reflected in accordance with the Linear Non-Threshold concept officially adopted in radiation safety, although in fact for the frequency of cancers and leukemia there may be other dependencies, not only linear (for the low-dose region, at the moment, the development of radiation epidemiology is equally probable; more details see [14, 15])

сит не тяжесть патологии, но вероятность ее возникновения [8–12]. Действительно, никто не наблюдал более тяжелых форм рака при воздействии более высоких доз канцерогена сравнительно с меньшими, но всякий знает, что, например, степень лучевого ожога зависит от дозы.

Наглядная схема изложенного приведена на рис. 1.

Очевидна высокая практическая значимость вопроса о том, какова природа радиогенных помутнений хрусталика. Если это детерминированные эффекты (тканевые реакции), то они характеризуются порогом и, следовательно, для мероприятий в области радиационной безопасность достаточно ввести соответствующую норму облучения. Ведь если пороговое значение не достигается, то и последствия не могут ожидаться. Но в случае стохастического эффекта имеется вероятность для сколь угодно малой дозы индуцировать неблагоприятные последствия, хотя бы и в исчезающее малой степени. В подобном случае при разработке мер радиационной безопасности исходят не из предельно допустимой дозы, а из дозы с приемлемой вероятностью последствий.

МКРЗ в качестве практического порога дозы для детерминированных эффектов, и в качестве дозы с приемлемой вероятностью стохастических эффектов, расценивает такую дозу, которая индуцирует (или делает вероятной) патологию у 1 % облученной популяции. Это положение появилось в МКРЗ-103 [13] и повторено в МКРЗ-118 [7]. Данный момент подробно рассматривается в том числе в обзорах по эпидемиологии радиационных катаракт [8, 10, 11, 16], и он имеет важность для радиационной защиты. «1 %» появился у МКРЗ, как полагают в [10], на основе положений P. Rubin и G. Casarett от 1972 г. [17] о «толерантной дозе» (tolerance dose) при радиотерапии: «Минимальная толерантная доза определяется как доза $TD_{5/5}$ (которую накапливает группа пациентов при стандартном наборе условий терапии), приводящая к частоте тяжелых осложнений не более чем у 5 % индивидуумов в течение 5 лет после лечения».

Последний из введенных МКРЗ (в 2012 г. [7]) порогов дозы на хрусталик составляет 0,5 Гр (независимо от режима радиационного воздействия – острого, хронического или фракционированного), причем утверждается, что при подобной дозе помутнение хрусталика (катаракты) и будет наблюдаться у 1 % облученных. Уместно привести оценки частоты важных радиационных последствий, сделанные для населения Японии после облучения в дозе 0,5 Гр: пожизненная заболеваемость катарактой увеличится с 75 до 76 %, заболеваемость раком – с 48 до 54 %, а смертность от рака – с 20 до 22 % (цитировано по [10]).

Можно вспомнить также концепцию МКРЗ «социально-приемлемого риска»: 5×10^{-5} и 1×10^{-4} случаев для населения и профессионалов за год [13] и приемлемого риска смертности при техногенном облучении персонала, составляющего 10^{-3}/год [18], каковые значения входят в действующие НРБ-99/2009.

3. Аргументы в пользу стохастических эффектов: несоответствие деклараций реальности

Эти аргументы массово повторяются в обзорах с 2009 г. [8, 9, 11, 19–25] (включая МКРЗ [7]). Причем вкупе с некими глубокомысленными сентенциями типа: «[эффект] может быть более точно описан линейной, беспороговой моделью» (2009) [19], «стохастическая гипотеза (беспороговый эффект)» (2012) [24], «эффекты могут носить стохастический характер без порога» (2012) [7], «указывает на отсутствие порога» (2014) [22], «без порога и при малых дозах» (2016) [25], «высказали предположения, что порога не существует» (2019) [23], «порога дозы может вообще не быть» (2021) [9] и т.д. Хотя и не везде – в некоторых источниках однозначно указывается на детерминизм радиогенных нарушений в хрусталике (например, в обзоре Barnard S.G.R., Hamada N. [25][2]).

[2] Следует отметить, что первый автор, S.G.R. Barnard, не раз был соавтором E.A. Ainsbury [8, 27] и является здесь соавтором N. Hamada. Целый ряд из цитированных выше публикаций с рассуждениями об отсутствии порога дозы и стохастичности радиогенных нарушений в хрусталике принадлежат этим двум авторам [8, 9, 11, 19], включая соавторство и самого S.G.R. Barnard [8]. Подобное отсутствие стабильного мнения даже у одних и тех же авторов делает невозможными практические шаги в области радиационной безопасности на основе великого множества их обзоров.

Аргументы в пользу стохастичности эффектов можно разделить на две группы: основанные на эпидемиологии и основанные на биологическом механизме (эксперимент), как то и сделано одним из ведущих исследователей радиационных катаракт Elizabeth A. Ainsbury (Великобритания) с сотрудниками, в публикации от 2016 г. [8].

Всего таких аргументов четыре, и они отчасти были изложены нами ранее [1, 3]. Уместно сначала привести их все в кратком виде, чтобы сразу сформировалось общее представление, и только потом разобрать данные пункты подробно.

1) Отсутствие эффекта мощности дозы для радиогенных нарушений в хрусталике.
2) При модельной оценке пороговой дозы для радиогенных катаракт в когорте пострадавших от атомной бомбардировки величина нижнего 95 или 90 % доверительного интервала (CI) меньше 1,0 [28, 29].
3) В отдельных эпидемиологических исследованиях декларируются нарушения в хрусталике для малых доз (до 0,1 Гр [6]) излучения с низкой ЛПЭ.
4) Заявляется о молекулярных механизмах, которые, по аналогии со стохастическими причинами канцерогенеза, через единственную клональную клетку могут индуцировать катарактогенные изменения.

3.1. Отсутствие эффекта мощности дозы для радиогенных нарушений в хрусталике

Отсутствие такового эффекта в первую очередь может свидетельствовать не о стохастичности, а об отсутствии репарации, преимущественно ДНК (см. в [6]). Но в [11] утверждается: «отсутствие эффекта мощности дозы дедуктивно отражает стохастические события». Какая дедукция привела к подобному заключению, в публикации [11] не разъясняется. По нашему мнению, отсутствие репарации совсем не значит, что патология может развиться по вероятностному механизму из-за повреждения единственной клетки. Тем более, что для таких стохастических событий, как частота злокачественных новообразований, эффект мощности дозы вполне имеется [6, 30, 31]. Поэтому никакой «дедукции» тут быть не может.

Как отмечается в том же обзоре [11], в основной массе хрусталика нет ДНК, она локализуется только в клетках на внешней стороне и на экваторе органа. Это подтверждает мнение, что катаракта представляет собой посттрансляционное воздействие фотонов на белки-кристаллины, приводя к агрегации этих белков хрусталика, что и имеет следствием катаракту [11]. Отсюда не ясно, как отражается на помутнениях хрусталика даже высокая радиочувствительность его отдельных клеток, превышающая по индукции двунитевых разрывов ДНК показатель лимфоцитов (см. в [1]). Хотя и есть мнение, что повреждения ДНК в тех клетках, где таковая имеется, способны нарушать репликацию волокон указанного органа [11, 23, 24].

Все же отсутствие влияния мощности дозы на помутнение может быть, по крайней мере частично, обусловлено отсутствием оборота ткани в хрусталике (нет обновления, как бы аналога репарации) [11, 16]. Известно также влияние фракционирования облучения при радиотерапии на латентный период формирования нарушений в хрусталике [32], что несколько противоречит положению об отсутствии эффекта мощности дозы.

В целом, углубленный анализ основных на настоящий момент источников, в которых изложены гипотезы о механизмах радиационного катарактогенеза [8, 9, 11, 16, 20, 23–25, 27, 33–35], выявляет, как это нередко бывает в исследованиях, только ряд гипотез, основанных на разнородных экспериментальных данных. С помощью таких гипотез пытаются объяснить отсутствие эффекта мощности дозы (тоже неабсолютного, как сказано, для стохастических последствий) опять же гипотетическим предположением о том, что это проявление стохастических событий. Как бы по аналогии с тем, как то имеет место для радиационного канцерогенеза, хотя, как указано выше, такая «аналогия» некорректна. И следует иметь в виду, что аналогии в эпидемиологических исследованиях и вообще в медико-биологических дисциплинах не могут служить доказательством – при желании их всегда можно найти («зависит от изобретательности исследователя») [36, 37].

Таким образом, данный аргумент ‘*pro*’ оказывается только гипотетическим и ничем реально не подкрепленным.

3.2. Наличие для рисков радиогенных нарушений в хрусталике нижнего CI, меньшего единицы

Подробно, с графическими иллюстрациями, этот вопрос нами разбирался ранее [2].

Основа здесь – исследования когорты пострадавших от атомных бомбардировок (LSS). В работе Neriishi K. et al. 2007 [29], при изучении частоты оперативного удаления катаракт, была выявлена значимая дозовая зависимость, которая, однако, не воспроизвелась при аналогичном исследовании работников ПО «Маяк» после хирургии катаракт для хронического воздействия γ-излучения, как с корректировкой на эффект нейтронов, так и без нее [38]. В то же время, для инцидентности катаракт у работников ПО «Маяк» были зарегистрированы четкие зависимости от дозы применительно к радиогенным типам этих образований [39, 40] (подробнее ниже).

Из дозовой зависимости для когорты LSS не следует никаких эффектов малых доз (минимальная средняя доза на подгруппу составляла 0,2 Гр, а не ≤0,1 Гр [6]), но авторы, используя логистический регрессионный анализ и метод максимального правдоподобия для определения порога в диапазоне 0–1 Гр, выявили статистически незначащий порог для отношения шансов (OR), равный 0,1 Гр (95 % CI: <0; 0,8) [29]. Поскольку нижняя граница CI оказалась ниже нуля, то, как указывают в [29], нельзя исключить, что порога нет вовсе («наши данные легко совместимы [с моделью] без порога»); это повторили в рассуждениях и иные авторы [23]. Предыдущее исследование когорты LSS тех же авторов, но в ином порядке (Nakashima E. et al., 2006 [28]), для преваленса катаракт (не хирургии) выявило два порога применительно к их различным типам: 0,6 Зв (90 % CI: <0,0; 1,2 Зв) и 0,7 Зв (90% CI: <0,0; 2,8 Зв) для кортикальных образований и задних субкапсулярных катаракт (PSCs) соответственно. Можно видеть, что и здесь нижняя граница доверительного интервала меньше нуля, что, как отмечают авторы [28], также формально может свидетельствовать против порога:

«Если нижняя граница 90 % CI для порога равна 0 Зв, то мы не можем заключать, что порог статистически превышает 0 Зв. Если нижняя граница больше 0 Зв, то делаем вывод, что порог существует».

Однако ширина доверительных интервалов может зависеть от иных факторов, особенно – от статистической мощности исследования (выборки в минимальных дозовых группах). Основывать на подобном материале положения об отсутствии порога явно преждевременно, особенно когда эти пороги для LSS были оценены как в [28], так и в [29], и они, в основном, не слишком характерны для малых доз (0,1 Гр [29]; 0,6 и 0,7 Зв [28]).

Более того, исходя из основ статистической обработки данных, приведенные рассуждения о CI просто

странны. Ведь когда сравниваются две средних величины с 95 % CI, которые (интервалы) не перекрываются, то это, действительно, свидетельствует о статистической значимости отличий. Перекрывание же только *предполагает* отсутствие отличий, но подобное следствие совсем не обязательно: ситуация зависит от конкретных выборок, и ее прояснение требует статистической обработки, о чем и сказано в руководстве Cochrane Collaboration [41]. При желании можно придумать множество исключений.

Еще одно, также уже относительно старое исследование, которое цитируется в контексте «отсутствия порога» – это работа интернациональной группы авторов Worgul B.V. et al, 2007 [42] по оценке преваленса катаракт у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. В данном исследовании выявили ряд порогов (тем же методом, что и в [29]), причем в ряде случаев меньших (0,34–0,35 Зв), чем рекомендованные МКРЗ даже в 2012 г. 0,5 Зв [7] (подробнее см. в [2]). Однако в исследовании [42] все нижние 95 % CI локализуются выше границы малых доз (0,1 Гр), не то что нуля. Но со ссылкой в том числе на катаракты у ликвидаторов в [42] можно видеть фразы типа: «…предсказали пороговые значения, статистически эквивалентные или близкие к нулю» [25]. Откуда все это берется, и не в первый раз, трудно даже представить.

Кроме того, хотя в [42] указывается на коррекцию рисков по возрасту, полу, курению, сахарному диабету, приему кортикостероидов и фенотиазина, воздействию химических агентов, ультрафиолета и ионизирующего излучения вне работ на Чернобыльской АЭС, для ликвидаторов остается очень значительная неопределенность в дозиметрии (см. в [43]).

Приведенные странные рассуждения и положения вне закономерностей статистики и эпидемиологии могут свидетельствовать только о неких пожеланиях (воспроизводящихся уже более десятка лет), но совсем не об аргументах «за» беспороговость радиогенных нарушений в хрусталике.

3.3. Данные о нарушениях в хрусталике для малых доз (до 0,1 Гр) излучения с низкой ЛПЭ

Наличие эффектов малых доз является еще одной косвенной предпосылкой, которая дает возможность рассуждать о стохастичности радиогенных нарушений в хрусталике – вдруг за выявлением последствий в такой-то малой дозе последует выявление в еще более малой и т.д., практически до нуля? В предыдущей работе от 2023 г. [2] нами были подробно проанализированы исследования этого вопроса для всех возможных облученных групп; с этого времени в качественном плане новых данных не прибавилось. Поэтому здесь мы представляем только суммирующую сводку по [2] (табл. 1).

Выводом из наших аналитических исследований [2, 3] действия малых доз применительно к радиогенным нарушениям в хрусталике было следующее [2]. Вероятно, катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр), существуют, но – при специфических условиях облучения. Учитывая чрезвычайную радиочувствительность клеток хрусталика [1, 3], а также данные как для медицинских работников, имеющих дело с радиацией, так и для промышленных радиографистов, помутнения в хрусталике могут индуцироваться дозами даже в немногие десятки миллигрей [2] (см. табл. 1), но – при непосредственном задействовании органа зрения в профессиональных манипуляциях с облучением. Возможно, в таких случаях играет роль даже не само облучение (ибо в области малых доз не имеется зависимости от дозы – см. в табл. 1), а напряжение органа зрения. Как у радиологов и радиографистов. Для остальных рассматриваемых категорий занятости и медицинского воздействия следует, вероятно, придерживаться порогового значения в 0,3 Гр безотносительно, как указывает МРКЗ [7], острого или хронического воздействия. Этот порог несколько ниже, чем рекомендованный в МКРЗ-118 лимит в 0,5 Гр/Зв [7], но показан на мышах (0,2–0,4 Гр) [49] и вычислен для ликвидаторов аварии на ЧАЭС (0,34–0,35 Гр [42]). Исходя из предупредительного принципа [50], значение в 0,3 Гр можно снизить до 0,2 Гр, поскольку для этой дозы имеется тенденция на границе значимости к учащению катаракт у мышей [49] (см. ниже). Что же касается радиологов (рентгенологов, радиационных технологов) и радиографистов, то, по-видимому, радиогенные типы катаракт у этих контингентов (PSCs и кортикальные [1–3]), при корректировке на возраст, могут учитываться как профессионально обусловленные, начиная с накопленных доз в 20 мЗв, опять же из «предупредительного принципа» [2, 50]. И здесь нельзя сбрасывать со счетов вопрос об индивидуальной радиочувствительности хрусталика [26].

Подводя итог подразделу, следует сделать вывод, что данные об индукции нарушений в хрусталике малыми дозами радиации локальны, несистемны, не демонстрируют твердой радиационной обусловленности, дозовой зависимости, и, главное, не отвечают эпидемиологическому критерию доказательности (критерий Хилла) «Постоянство ассоциации» в разных исследованиях на разных группах и полученные разными авторами [51]. Но даже если эффекты малых доз и существуют для некоторых профессиональных групп, из них все равно нельзя делать выводы о стохастической, беспороговой природе радиогенных нарушений в хрусталике. Порог для таких групп просто может оказаться ниже.

3.4. Молекулярные механизмы, которые, по аналогии со стохастическими причинами канцерогенеза, могут индуцировать катарактогенные изменения

Эксперименты показывают активацию в клетках хрусталика ряда молекулярных процессов, связанных с системой трансдукции сигнала, с немишенными эффектами, с аномальной пролиферацией и т.д. [8] (см. также в обзоре [1]). Это наиболее спекулятивные аргументы, которые при оценке рисков на уровне организма человека и популяции могут приниматься только в случае отсутствия адекватных эпидемиологических данных [14, 52–54]. Поскольку «биологически правдоподобный механизм легко найти для “объяснения” любой ассоциации» (‘…easy to find a biologically plausible mechanism to “explain” each association’) [55]. Поэтому подробно механистическое обоснование мы не рассматриваем, ибо имеется, как было видно выше, достаточно эпидемиологических данных, которые в основном отрицательны.

И итогом раздела должен быть вывод, что нет ни одного существенного эпидемиологического доказательства беспороговой, стохастической причинности для радиогенных нарушений в хрусталике.

4. Аргументы в пользу детерминированных эффектов

Несмотря на цитированные выше как бы заклинания ведущих авторов про стохастичность радиогенных повреждений хрусталика, эти последствия рассматриваются в контексте детерминированных эффектов (тканевых реакций) такими международными и имеющими международный авторитет организациями, как МКРЗ

Таблица 1.

Сводка данных по возможным катарактогенным эффектам малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр) во всех исследованных облученных группах*

Summary of data on possible cataractogenic effects of low-dose radiation with low LET (up to 0.1 Gy) in all studied irradiated groups*

Группа воздействия	Эффекты при низких дозах	Комментарий
Пострадавшие от атомных бомбардировок (LSS) [28, 29]	Наименьшие исследованные дозы составляют *диапазон* 5 мГр – 0,5 Гр (среднее 0,2 Гр) [28, 29]. Выводы о возможном отсутствии порога – исходя из меньшей нуля величины нижнего 95 % CI или 90 % CI	Эффекты собственно малых доз не изучались. Выводы об отсутствии порога – несостоятельны [2]
Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [42]	Частота всех катаракт суммарно не зависела от дозы в диапазонах: 0–0,05 Гр, 0,05–0,1 Гр, 0,1–0,2 Гр, 0,2–0,4 Гр, 0,4–0,7 Гр. При расчете OR на 1 Гр более детально (по типам и стадиям образований) показатель диапазона 0–0,1 Гр (то есть малых доз) принят за референсную «1». Оцененные пороги для катаракт разного типа составляют 0,34–0,6 Гр [42]	Эффекты малых доз не изучались. Заявлены пороги эффекта. Вероятны неточности в дозиметрии [43] и эффекты множества нерадиационных факторов, хотя авторы [42] и делали поправку на ряд таковых
Дети – резиденты аварии на Чернобыльской АЭС [44]	Сравнение контингентов в трех городах (один для контроля). По разным данным, доза общего облучения затронутых групп: 29–85,6 мЗв. Частота субклинических изменений в хрусталике 3,6 % против 1,1 % в контроле (p = 0,0005), из них для PSCs 2,8 % против 1,0 % (p = 0,005) [44]	«Экологический» дизайн исследования [44] не позволяет делать эпидемиологические выводы [45]. Офтальмологическое обследование не было «слепым» (исследовательский уклон – ‘investigation bias’); в опытной группе возможен уклон самоотбора (self-bias), а контрольная группа не подвергалась рандомизации (см. в [46]). Работа [44] (1995) упоминается только в немногих обзорах [19, 22, 46, 47]
Резиденты при повышенном радиационном фоне (провинция Yangjiang, Китай; река Теча и загрязненные ^{60}Co здания на Тайване; см. в [2])	Диапазоны доз кумулятивной экспозиции выше 0,1 Гр (см. в [2])	Эффекты малых доз не изучались. «Экологический» дизайн исследования резидентов провинции Китая не позволяет делать эпидемиологические выводы [45]
Пилоты и космонавты/астронавты (см. в [2])	Единственная работа по пилотам, в которой сообщалось об эффектах малых доз (Исландия), показывает отсутствие радиогенной специфичности катаракт и отрицательный эффект в зависимости от дозы [2]	Космонавты/астронавты не подходят для исследования катарактогенных эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ, поскольку неустранимы действия излучения с высокой ЛПЭ, УФ и солнечных лучей. Для пилотов данные о радиогенных катарактах после воздействия в малых дозах отрицательны [2]
Работники ядерной индустрии: обзор [2], систематический обзор и мета-анализ Котеров А.Н. и др., 2023 [3]	Для 15 из 18 вошедших в систематический обзор групп воздействия в диапазоне малых доз авторами работ не выделены. В трех остальных работах эффекты малых доз либо не изучались, либо отсутствует зависимость от дозы в этом диапазоне (вплоть до отрицательного избыточного относительного риска на 1 Гр) [2, 3]	По данным обзора и систематического обзора (исчерпывающая сводка исследований) [2, 3] сведений об эффектах малых доз и беспороговости радиогенных нарушений в хрусталике для работников ядерной индустрии не обнаружено
Медицинские радиологи и рентгенологи (см. в [2])	В одних исследованиях выявлены эффекты при малых дозах, в других нет. Первоначальные эффекты подобного плана для финской когорты позже не подтвердились. В пяти работах из девяти средние (медианные) дозы на хрусталик в группах с некими эффектами составляли 17–60 мЗв [2]	*Имеются правдоподобные данные об эффектах малых доз*, но про отсутствие порога выводы сделать нельзя. Возможны ошибки дозиметрии (небрежность обследуемых специалистов при использовании защитных очков во время их работы) [2]]
Диагностическое облучение – компьютерная томография; CT (см. в [2])	В одних исследованиях выявлены эффекты при малых дозах, в других нет, включая дозовую зависимость (от числа CT). Зарегистрированы эффекты в те периоды времени, когда дозы от CT на хрусталик составляли 0,5–120 мЗв и 1,8–5 мЗв [2]	*Имеются правдоподобные данные об эффектах малых доз*, но про отсутствие порога выводы сделать нельзя. Поскольку дизайн исследований часто опросный, возможен уклон запоминания (recall bias), снижающий число CT (величину дозы). Для исследований последствий CT очень трудно устранить «Эффект обратной причинности» [2]
Промышленные радиографисты [48]. Industrial radiographers [48]	Хотя эффекты отчетливы и имеют радиогенную специфичность, отсутствует зависимость от дозы в диапазонах, входящих в область малых доз: 0–48,4 мЗв; 48,4–66,1 мЗв; 66,1–88,6 мЗв и 88,6–146,1 мЗв) [48]	*Вероятно наличие эффектов малых доз*. Про отсутствие порога выводы делать нельзя [2]

Примечание: * Ссылки и подробный обзор см. в [2]

(последний документ на тему ICRP-118 от 2012 г. [7]), NCRP (например, NCRP-168 [56]; цитировано по [57]) и НКДАР ООН (UNSCEAR-2017 [58]. МКРЗ в 2011 г. (‘Seoul statement’ [10, 59]) указывала, что «нет прямых доказательств того, что одна поврежденная эпителиальная клетка-предшественник в хрусталике может вызывать катаракту» [7, 8, 11, 20].

4.1. Дозовая зависимость для тяжести радиогенных нарушений в хрусталике

Это – главный аргумент против стохастической природы радиационных повреждений в хрусталике. Данный момент как бы между делом упоминается в массе обзоров на тему [8–12, 19, 21, 22, 47, 59] (и др.), но без какого-либо акцента на том, что подобный феномен – сильное и однозначное свидетельство тканевых реакций. И что соответствующие факты неоднократно демонстрировались в течение десятилетий, начиная с основополагающего исследования (радиотерапия) Merriam G.R, Focht E., 1957 [32]. Ряд таких зависимостей иллюстрируют графики на рис. 2–9, построенные нами по опубликованным данным[3].

Подобранный здесь материал на тему, отображенный на рис. 2–9, охватывает практически все возможные облученные группы. Можно видеть широту условий, при которых выявляется эффект: это облучение и животных, и людей, причем излучением разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ (нейтроны, протоны и α-частицы). Хронологический разброс также велик – от 1978 г. [49] до 2021 г. [62]. Помимо лабораторных экспериментов (рис. 2 и 3), эффект обнаруживается и при радиотерапии (рис. 4 и 5). В этом плане кроме класси-

[3] Построение графиков и статистическая обработка – программа Statistica, ver. 10.

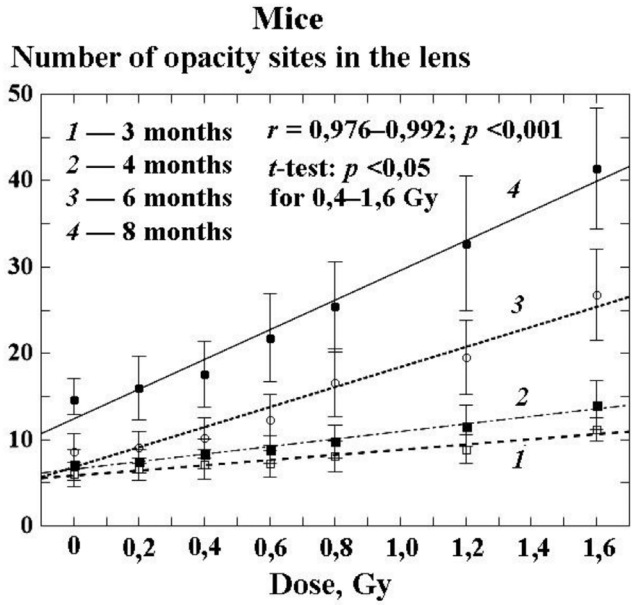

Рис. 2. Зависимость числа помутнений в хрусталике от дозы радиации (Гр) в разные сроки после воздействия на мышей линии C54B1 × C3H рентгеновского излучения. График построен нами по данным Table I из Di Paola M. et al, 1978 [47]. Коэффициенты корреляции Пирсона: r = 0,976–0,992 для разных сроков после облучения; p <0,01 для всех сроков. Представлены, согласно оригиналу [49], Mean ± σ (стандартное отклонение), что дало возможность рассчитать здесь статистическую значимость отличий от показателей для дозы 0 Гр. После воздействия в дозе 0,2 Гр значимых отличий не обнаружено ни на один срок, только для 8 мес после облучения p = 0,052 (близко к значимости). Начиная с дозы 0,4 Гр, все отличия были статистически значимы (p = 0,001–0,02). Сходные зависимости были получены и для облучения нейтронами (14 МэВ)

Fig. 2. Dependence of the opacity number in the lens on the dose of radiation (Gy) at different times after exposure of C54B1 × C3H mice to X-rays. The graph was made by us according to the data from Table I of Di Paola M. et al, 1978 [49]. Pearson correlation coefficients: r = 0.976–0.992 for different periods after exposure; p <0.001 for all periods. Presented, according to the original [47], Mean ± σ (standard deviation), which made it possible to calculate here the statistical significance of the differences from the indexes for a dose of 0 Gy. After exposure to a dose of 0.2 Gy, no significant differences were found for any period, only for 8 months after irradiation p = 0.052 (close to significance). Starting from a dose of 0.4 Gy, all differences were statistically significant (p = 0.001–0.02). Similar dependences were obtained for neutron irradiation (14 MeV)

ческих публикаций G.R. Merriam с различными соавторами от 1957–1983 гг. [32, 66], можно добавить и еще подобные факты [67]. Феномен обнаружен и для радиологов (рис. 6), и для работников ядерной индустрии (рис. 7). Видно некоторое подтверждение феномена и в экологических исследованиях полевок на радиоактивно-загрязненных территориях (рис. 8), хотя для популяций кабана после аварии на АЭС «Фукусима-1» корреляций между нарушениями в хрусталике и оцененной дозой не отмечалось (1 мЗв – 1,5 Зв в течение жизни) [68]. Эти экологические исследования (собственно исследования, а не дизайн) не могут быть значимыми вследствие трудностей с точной дозиметрией и возможностью влияния иных факторов, однако дозовая зависимость выявлена и для риска катаракт у резидентов реки Теча (рис. 9).

К массиву примеров можно добавить рассмотренную выше зависимость доза – эффект для частоты катаракт в японской когорте LSS [28, 29] (иллюстрацию см. в [2]); есть еще такие примеры и для работников ядерной индустрии (источники рассмотрены в [3]), и у медицинских радиологов (см. в [2]). Что же касается исключений (когда дозовая зависимость отсутствует), то нам таковых среди облученных групп людей [2, 3] известно всего два:

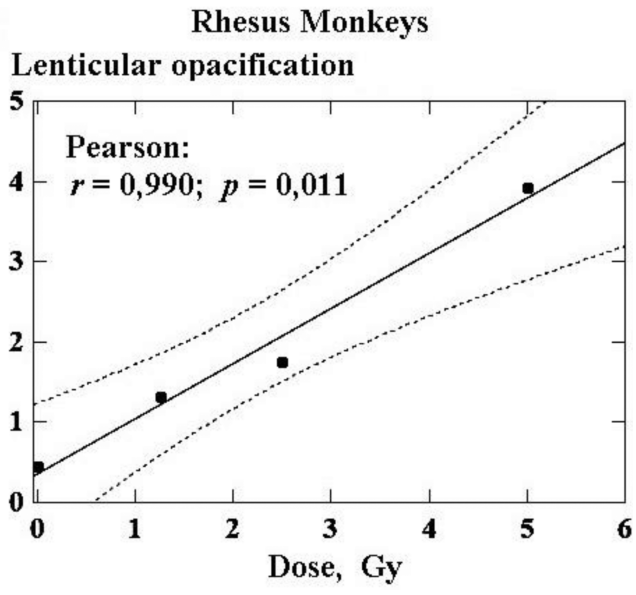

Рис. 3. Степень помутнения хрусталика (‘Mean cataract index’) в зависимости от дозы (Гр) облучения протонами (55 МэВ) макак-резус. График построен нами после оцифровки кривых (здесь и далее – программа GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) с рис. 1 из Lett J.T. et al., 1991 [60]. Линейная корреляция Пирсона. В оригинале [58] приведены данные для периода 20–24 г. после воздействия; здесь представлены показатели только для срока 24 г.

Fig. 3. The degree of lens opacification (‘Mean cataract index’) depending on the dose (Gy) of proton irradiation (55 MeV) in rhesus monkeys. We made the graph after digitizing the curves (hereinafter - GetData Graph Digitizer program, ver. 2.26.0.20) on Fig. 1 from Lett J.T. et al, 1991 [58]. Linear Pearson correlation. The original [60] provides data for the period 20–24 years after exposure; Here the figures are presented only for the period of 24 years

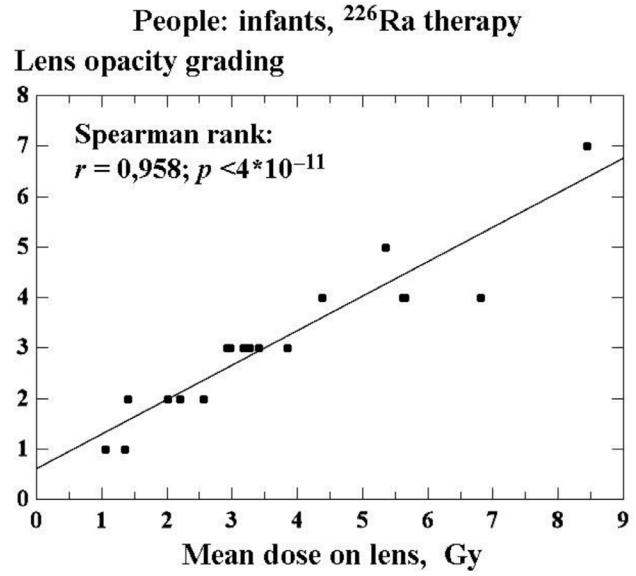

Рис. 4. Степень помутнения хрусталика (балльная система – score) в зависимости от средней дозы на этот орган (Гр) в группах людей по взрослом возрасте после терапии радием в раннем детстве по поводу гемангиом. График построен нами по данным табл. 1 из Wilde G., Sjostrand J., 1997 [61]. Вследствие балльной системы оценок помутнения (целые числа), здесь и далее в таких случаях, – Spearman rank test

Fig. 4. The degree of lens opacity (score) depending on the mean dose to this organ (Gy) in adult groups after therapy by ^{226}Ra in early childhood for hemangiomas. We made the graph according to Table 1 from Wilde G., Sjostrand J., 1997 [61]. Due to the haze scoring system (integers), here and further in such cases, – Spearman rank test

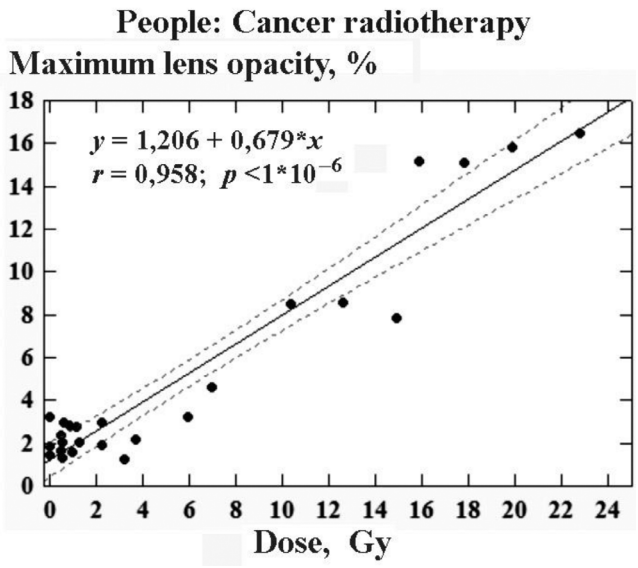

Рис. 5. Степень помутнения хрусталика (%) в зависимости от оцененной дозы на этот орган (Гр) у пациентов через 6 мес после радиотерапии. График построен нами после оцифровки оригинальных данных с рис. 2 Arefpour A.M. et al, 2021 [62]. Линейная корреляция Пирсона

Fig. 5. The degree of lens opacity (%) depending on the estimated dose to this organ (Gy) in patients 6 months after radiotherapy. We made the graph after digitizing the original data from Fig. 2 Arefpour A.M. et al, 2021 [62]. Linear Pearson correlation

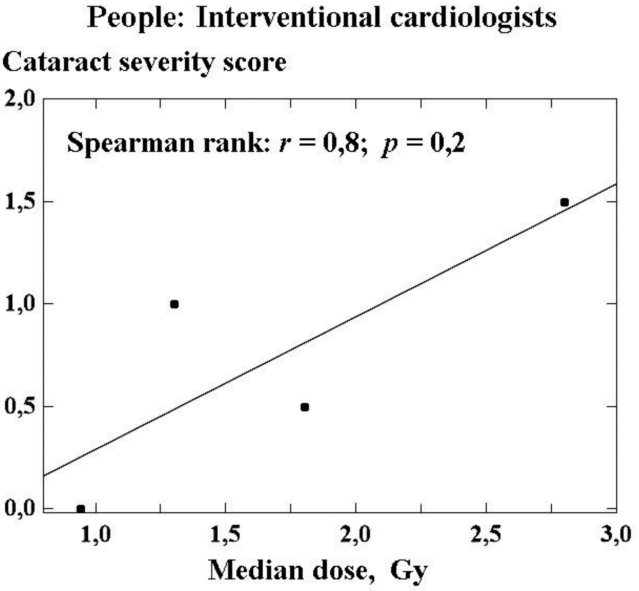

Рис. 6. Зависимость тяжести катаракты (балльная система – score) от медианной дозы на хрусталик (Гр) для групп интервенционных радиологов. График построен нами по данным табл. 3 из Ciraj-Bjelac O. et.al, 2010 [63]

Fig. 6. Dependence of cataract severity (score system) on the median dose per lens (Gy) for interventional radiologist groups. We made the graph according to Table 3 data from Ciraj-Bjelac O. et.al, 2010 [63]

вышеупомянутое исследование частоты хирургического удаления катаракт у работников ПО «Маяк» [38] и оценка встречаемости катаракт у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [42]. Причем второе исследование, как уже говорилось, характеризуется значительными неопределенностями в дозиметрии и массой вмешивающихся факторов.

Широта приведенных примеров дозовых зависимостей вполне укладывается в упомянутый выше один

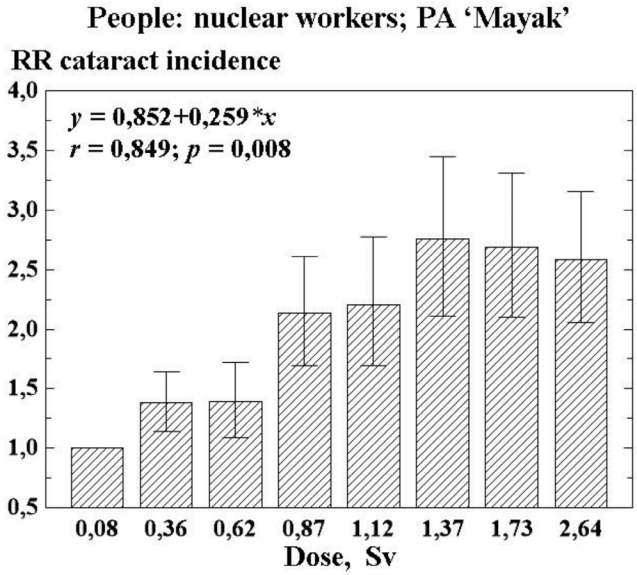

Рис. 7. Относительный риск (Relative Risk; RR) инцидентности катаракт у работников ПО «Маяк». График построен нами по данным табл. 3 из Azizova T.V. et al, 2018 [39]. Представлены RR ± 95 % CI

Fig. 7. Relative risk (RR) of the cataract incidences among PA 'Mayak' nuclear workers. We made the graph based on Table 3 data from Azizova T.V. et al, 2018 [39]. RR ± 95 % CI are presented

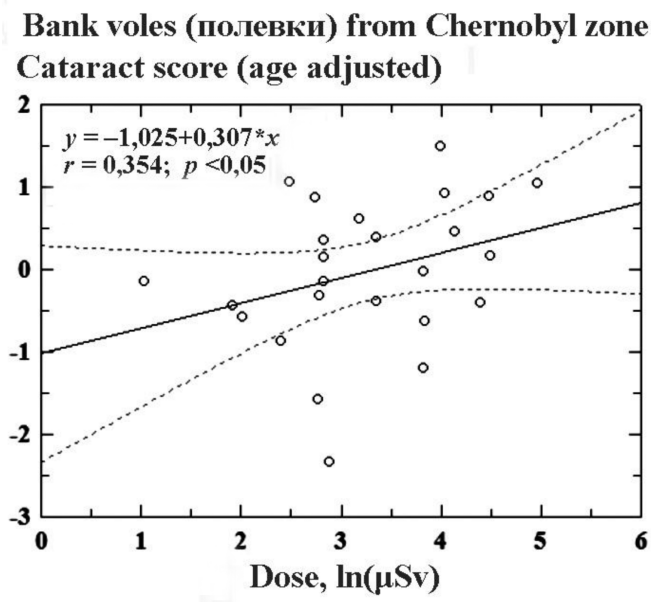

Рис. 8. Степень тяжести катаракты (балльная система – score), скорректированная по возрасту, в зависимости от логарифма оцененной дозы, накопленной за жизнь (микроЗв) для самцов полевок с загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территорий. График построен нами после оцифровки оригинальных данных с рис. 1 из Lehmann P. et al, 2016 [64]. Обратить внимание на статистическую значимость корреляции, о чем указано в [62], хотя степень ассоциации (коэффициент *r*) и невелика. Для самок полевок подобная зависимость, однако, отсутствовала [64]

Fig. 8. Severity of cataracts (score), adjusted for age, depending on the logarithm of the estimated lifetime dose (microSv) for male voles from areas contaminated after the Chernobyl accident. We made the graph after digitizing the original data from Figure 1 of Lehmann P. et al, 2016 [64]. Pay attention to the statistical significance of the correlation, as indicated in [62], although the degree of association (coefficient *r*) is small. For female voles, however, such a dependence was absent [64]

из наиболее важных критериев причинности Хилла «Постоянство ассоциации» [51], который по рангам для таких критериев находится на 1–2-ом местах из девяти [69].

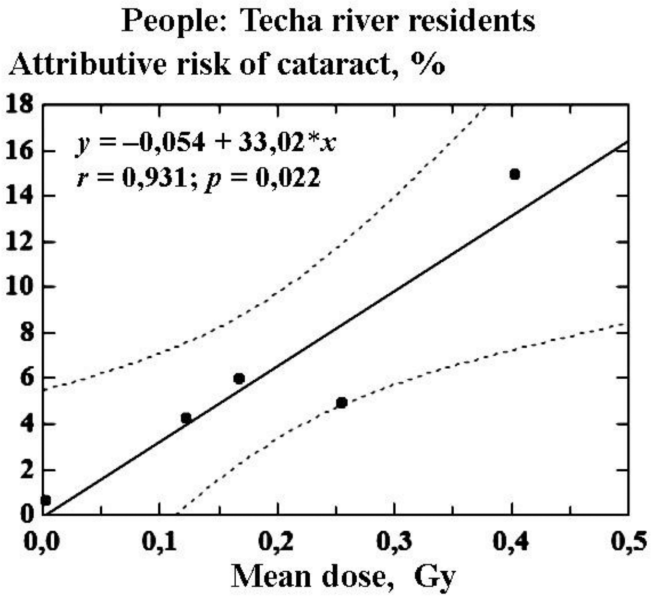

Рис. 9. Атрибутивный риск катаракт (%) у резидентов реки Течи в зависимости от средней накопленной дозы на группу (Гр). График построен нами по данным табл. 5 из Mikryukova L.D., Akleyev A.V., 2017 [65]. Линейная корреляция Пирсона

Fig. 9. Attributable risk of cataracts (%) in residents of the Techa River depending on the mean accumulated dose per group (Gy). We made the graph according to Table 5 from Mikryukova L.D., Akleyev A.V., 2017 [65]. Linear Pearson correlation

То есть, как видно из материала выше, тяжесть радиационных нарушений хрусталика, в том числе катаракты, отчетливо связана с дозой на этот орган, а это характерно только для детерминированных эффектов (см. выше иллюстрацию на рис. 1).

4.2. Перманентное эмпирическое выявление и официальное установление порогов дозы для радиогенных нарушений в хрусталике

Второй аргумент «за» детерминированные эффекты применительно к радиационному катарактогенезу основан, так сказать, «на прецедентах», – это длительное выявление пороговых доз как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях. В [1] нами была собрана сводка данных по пороговым эффектам для радиогенных нарушений в хрусталике в эксперименте (мыши, крысы, кролики; 1951–2019 гг.). Самые малые пороговые дозы для излучений с низкой ЛПЭ составили 114 и 140 мГр, однако эти опыты были проведены давно – в 1951 г. [70], и хотя они цитируются доныне, в таких работах могут иметься значительные неопределенности в дозиметрии. Тем не менее, в исследованиях на грызунах и кроликах пороги всегда регистрировались, и в большинстве случаев пороговая доза для катарактогенеза у животных составляла порядка 0,5 Гр – единиц грей [1]. Хотя из более современных опытов на мышах (см. рис. 2) следует, что порог для рентгеновского излучения может составлять 0,2–0,3 Гр.

В эти диапазоны попадают и исторические «хронаколебания» порога у МКРЗ. Соответствующие величины распространяются от 15 Зв в 1977 г. до 0,5 Зв с 2011–2012 гг. по настоящий момент (см. обзоры с историей данного вопроса [7, 9, 10, 16]). «Колебания линии» допустимых пределов дозы на хрусталик по МКРЗ наглядно представлены в приложении к обзору Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10] (табл. 2).

Из табл. 2 можно видеть, что ожидаемого монотонного снижения предельной дозы вследствие априори все

Таблица 2

История пределов дозы при облучении хрусталика согласно МКРЗ (по Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10])

History of dose limits for lens irradiation according to the ICRP (according to Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10])

Год	Лимит для работников, мЗв/год	Лимит для населения, мЗв/год
1954	150	15
1956	120	12
1959 (ICRP-1)	50	возраст <18: 5; возраст ≥18: 15
1964 (ICRP-6)	150	15
1966 (ICRP-9)	150	15
1977 (ICRP-26)	300	50
1980 (ICRP Brighton Statement)	150	50
1990 (ICRP-60)	150	15
2007 (ICRP-103)	150	15
2011 (ICRP Seoul Statement) 2012 (ICRP-118)	20	15

большей инструментальной разрешимости офтальмологических методов и общего прогресса в методологии не наблюдается, особо для населения. Да и для профессионалов нынешняя минимальная пороговая доза в 20 мЗв/год рекомендована всего 12–13 лет назад [7]. А до того никакой корреляции с годом не отмечается. Все это свидетельствует и о недостатке необходимых данных при всей массе работ, и о том, что радиационные эффекты при таких дозах весьма невелики и нестабильны. Но – они отражают тканевые реакции (детерминированные последствия) и однозначно характеризуются порогами, что важно для установления НРБ. Если же базировать рассуждения о невозможности регламентации подобных эффектов вследствие колебаний в индивидуальной радиочувствительности хрусталика [26], то этот вопрос, скорее философский, можно отнести к любым радиационным последствиям. Включая колебания, например, ЛД50 после облучения в зависимости от возраста в разы (см. краткий обзор в [71]), как и индивидуальные колебания других последствий радиационного воздействия. Но это не мешает разработке общих для всех профессионалов и всего населения НРБ.

5. Заключение

В настоящем разделе ссылки не приводятся – их можно найти выше.

Проблема радиогенных нарушений в хрусталике после воздействия малых доз радиации (до 0,1 Гр для излучения с низкой ЛПЭ) не решается уже второе десятилетие, несмотря на множество как экспериментальных, так и эпидемиологических данных. В последние лет 10 развитие молекулярных дисциплин подняло вопрос о биологических механизмах радиационного катарактогенеза, с предположением о таких же закономерностях, как при опухолеобразовании из единой стволовой клетки. В результате с 2009 г. по настоящее время во множестве весьма схожих обзоров выдвигается гипотеза, согласно которой радиогенные нарушения в хрусталике являются не детерминированными эффектами (тканевыми реакциями с порогом), а стохастическими, беспороговыми последствиями. И это – несмотря на то, что официальные организации (МКРЗ, НКДАР) ранее всегда рассматривали радиационный катарактогенез как типичный детерминированный эффект.

Важность решения этой проблемы сомнений не вызывает, ибо в случае пороговых, тканевых реакций, для

радиационной безопасности нет проблемы в защите персонала и населения – достаточно разработать НРБ с лимитами доз, не превышающими пороговые. И защита окажется 100 %-й. Однако в случае стохастичности эффекта, не имеющего порога, для любой сколь угодно малой дозы, теоретически, будет иметься некий риск. Даже если таковой очень мал, он все равно окажется отличным от нуля, и никакие НРБ, таким образом, не способны обеспечить полную защиту. НРБ смогут обеспечить только «социально-приемлемый риск».

В связи с этим систематическое рассмотрение в настоящем исследовании аргументов «за» и «против» стохастической/детерминированной природы радиогенных нарушений в хрусталике является весьма актуальным и, по всем признакам, в таком виде не было пока представлено нигде, несмотря на более 50 соответствующих обзоров, затрагивающих указанную проблему.

Последовательное изложение четырех аргументов «за» беспороговость и стохастичность радиационного катарактогенеза продемонстрировало, что, на деле, эти аргументы могут:

а) Не иметь отношения к данному вопросу (как отсутствие эффекта мощности дозы на индукцию нарушений в хрусталике, что может объясняться не стохастичностью эффекта, а отсутствием репарации ДНК и клеточного обновления в ткани хрусталика);
б) Вообще не существовать, исходя из азбучных канонов статистики и эпидемиологии (как для рассуждений о меньшей нуля величине 95 или 90 % CI для рисков в японской когорте LSS);
в) Быть неполными, несистемными и сомнительными применительно к вопросу о собственно беспороговости и стохастичности (как проблематичность соответствующих эффектов малых доз для множества исследованных облученных групп);
г) Не иметь существенной доказательной силы в области эпидемиологии (как рассуждения и гипотезы о биологических механизмах радиационного катарактогенеза, основанные на молекулярно-клеточных исследованиях).

Таким образом, уже аналитика только одной стороны проблемы («за» стохастичность) показывает несостоятельность выводов против порога и детерминированности эффектов излучения на хрусталик. Но имеются и весомые аргументы со второй стороны – «за» данную природу феномена. Основной из них – бесспорное влияние величины дозы облучения на тяжесть патологии, что характерно только для тканевых реакций, являющихся следствием поражения определенного числа клеток, а не вероятности повреждения единой, впоследствии клоногенной клетки.

В представленном исследовании приведены экспериментальные, эпидемиологические и экологические примеры дозовых зависимостей для радиогенных нарушений в хрусталике, которые охватывают практически все возможные облученные группы и условия: это воздействия и на животных, и на людей, причем излучением разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ (нейтроны, протоны и α-частицы). Помимо лабораторных экспериментов, эффект обнаруживается и при радиотерапии как в детском, так и во взрослом возрасте, а также при профессиональном облучении (радиологи, работники ядерной индустрии). Имеется некоторое подтверждение феномена и в экологических исследованиях для полевок (на территориях, затронутых аварией на Чернобыльской АЭС) и людей (резидентов реки Течи) на радиоактивно-загрязненных территориях. Широта приведенных примеров укладывается в один из наиболее важных критериев причинности Хилла «Постоянство ассоциации».

Второй аргумент «за» пороговость и детерминированность анализируемого эффекта – это длительное выявление пороговых доз, как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях: в опытах на грызунах и кроликах пороги всегда регистрировались, и в большинстве случаев соответствующие дозы составляли порядка 0,5 Гр – единиц грей. Хотя из более современных опытов на мышах следует, что порог для рентгеновского излучения может составлять 0,2–0,3 Гр. В целом в эти диапазоны попадают и исторические «хроно-колебания» порога у МКРЗ. Соответствующие величины распространяются от 15 Зв в 1977 г. до 0,5 Зв с 2011–2012 гг. по настоящее время, причем независимо от типа лучевого воздействия – острого, хронического или фракционированного.

Представленное аналитическое исследование, на наш взгляд, подводит итоги дискуссии о природе радиогенных нарушений в хрусталике. Это – пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), и продолжать достаточно замутненные теоретические рассуждения об обратном не представляется соответствующим научному подходу. Во всяком случае – до получения качественно иных экспериментальных и эпидемиологических данных взамен имеющихся. Что проблематично.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ: скорее нет, чем есть. Сообщение 1. Постановка проблемы и эксперименты на животных // Радиац. биология. Радиоэкология. 2023. Т.63.№ 4. С. 341-354.
2. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ: скорее нет, чем есть. Сообщение 2. Эпидемиологические исследования // Радиац. биология. Радиоэкология. 2023. Т.63. № 4. С. 355–386.
3. 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 // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2023. Т.68. № 3. С. 21–32.
4. Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник. Росстат. М., 2021. -171 с.
5. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. No. 5. P. CD009667. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2.
6. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологичские обоснования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5-21.
7. 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. Clement C.H. Amsterdam - New York: Elsevier, 2012. 325 p.
8. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S., et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research // Mutat. Res. Rev. Mutat. 2016. V.770, No. Pt. B: P. 238–261. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010.
9. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M. et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy // Environ. 2021. No. 146. P. 106213. https://doi.org/110.1016/j.envint.2020.106213.

10. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of Radiation Effects for Dose Limitation Purposes: History, Current Situation and Future Prospects // J. Radiat. Res. 2014. V.55, No. 4. P. 629–640. https://doi.org/10.1093/jrr/rru019.
11. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease // J. Radiat. Res. 2014. V. 55, No. 5. P. 831–846. https://doi.org/10.1093/jrr/rru036.
12. Ainsbury L. Cataract Following Low Dose Ionising Radiation Exposures: Mechanistic Understanding and Current Research. CNSC/CRPA Webinar: 'Lens of the eye'. 21st March 2018. - 19 slides. URL: https://crpa-acrp.ca/home/wp-content/uploads/2019/09/lens-of-the-eye-presentation-ainsbury.pdf (address data 2024/02/23).
13. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. Ed. Valentin J. Amsterdam - New York: Elsevier, 2007. 329 p.
14. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: «вместе им не сойтись» // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2021.Т.66. № 2. С. 36-52.
15. Boice J.D.Jr. The Linear Nonthreshold (LNT) Model as Used in Radiation Protection: an NCRP Update // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93, No. 10. P. 1079–1092. https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750.
16. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93, No. 10. P. 1024–1034. https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407.
17. Rubin P., Casarett G. A Direction for Clinical Radiation Pathology. The Tolerance Dose // Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue. Ed. Vaeth J.M. 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.
18. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P., Agapov A.M., Kaidalov O.V., Korelo A.M., et al. Estimation of Individualized Radiation Risk from Chronic Occupational Exposure in Russia // Health Phys. 2009. V. 97, No. 2. P. 107-114. https://doi.org/10.1097/01.HP.0000346702.02932.7d.
19. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., et al. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent studies // Radiat. Res. 2009. V.172, No. 1. P. 1-9. https://doi.org/10.1667/RR1688.1.
20. Jacob S., Michael M., Brezlin A., Laurier D., Bernier M.O. Ionizing Radiation as a Risk Factor for Cataract: what about Low-Dose Effects? // Clin. Exp. Ophthalmol. 2011. No. 1. P. 005. https://doi.org/10.4172/2155-9570.S1-005.
21. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review // Med. Lav. 2020. V.111, No. 4. P. 269-284. https://doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9045.
22. Kleiman N.J. Radiation Cataract // Ann. ICRP. 2012. V. 41, No. 3–4. P. 80–97. https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.018.
23. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2019. V.63, No. 6. P. 786-794. https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950.
24. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure // BMC Cancer. 2012. No. 12. P. 157. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157.
25. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2016. V.39, No. 2. P. 151-160. https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z.
26. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation // Int. J. Radiat. Biol. 2023. V.99, No. 2. P. 138-154. https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2074166.
27. Ainsbury E.A., Barnard S.G.R. Sensitivity and Latency of Ionising Radiation-Induced Cataract // Exp. Eye Res. 2021. No. 212. P. 108772. https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108772.
28. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a Threshold Analysis // Health Phys. 2006. V.90, No. 2. P. 154-160. https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63.
29. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold // Radiat Res. 2007. V.168, No. 4. P. 404–408. https://doi.org/10.1667/RR0928.1.
30. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
31. 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.
32. Merriam G.R., Focht E. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1957. V.77, No. 5. P. 759–785.
33. Lipman R.M., Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cataracts Induced by Microwave and Ionizing Radiation // Surv. Ophthalmol. 1988. V.33, No. 3. P. 200–210. https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90088-4.
34. Averbeck D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology // Mutat Res. 2018. No. 776. P. 46-69. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001.
35. Bouffler S., Ainsbury E., Gilvin P., Harrison J. Radiation-Induced Cataracts: the Health Protection Agency's Response to the ICRP Statement on Tissue Reactions and Recommendation on the Dose Limit for the Eye Lens // J. Radiol. Prot. 2012. V.32, No. 4. P. 479-488. https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/4/479.
36. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 2: последние четыре критерия Хилла: использование и ограничения // Радиац. биология. Радиоэкология. 2021. Т.61. № 6. С. 563-606.
37. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence, and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Hill's Last Four Criteria // Biology Bulletin (Moscow). 2022. V.49, No, 11. P. 155-193. https://doi.org/10.1134/S1062359022110115.
38. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation over Prolonged Periods // Radiat. Environ. Biophys. 2019. V.58, No. 2. P. 139-149. https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0.
39. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation // Eur. J. Epidemiol. 2018. V.33. No. 12. P. 1193-1204. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4.
40. Азизова Т.В., Хамада Н., Григорьева Е.С., Брагин Е.В. Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2020. Т.65. № 4 С. 48–57
41. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. Higgins J.P.T., James T., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. 2019. 694 p. https://doi.org/10.1002/9781119536604.
42. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. Chumak, et al. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure // Radiat. Res. 2007. V.167, No. 2. P. 233-243. https://doi.org/10.1667/rr0298.1.
43. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. I. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т.57. № 1. С. 58-79.
44. Day R., Gorin M.B., Eller A.W. Prevalence of Lens Changes in Ukrainian Children Residing Around Chernobyl // Health Phys. 1995. V.68, No. 5. P. 632–642. https://doi.org/10.1097/00004032-199505000-00002.
45. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Экологические (корреляционные) исследования в дисциплинах радиационного и нерадиационного профиля: «птица Феникс» / Под ред. Н.И. Санжаровой и В.М. Шершакова. // Сб. докл. межд научн.-практ. конф. «Радиоэкологические последствия радиационных аварий: к 35-ой годовщине аварии на ЧАЭС», Обнинск, 22-23 апреля 2021 г. Обнинск, 2021. С. 185-190.
46. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing // Radiat. Res. 2010. V.174, No. 6. P. 889–894. https://doi.org/10.1667/RR1884.1.
47. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies // Radiat. Environ. Biophys. 2013. V.52, No. 3. P. 303–319. https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6.
48. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F. et al. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers // Occup. Environ. Med. 2015. V.72, No. 9. P. 640–647. https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772.
49. Di Paola M., Bianchi M., Baarli J. Lens Opacification in Mice Exposed to 14-MeV Neutrons // Radiat. Res. 1978. V.73, No. 2. P. 340–350. https://doi.org/10.2307/3574825.
50. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // Annex A. Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. New York, 2015. 86 p.
51. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиац. биология. Радиоэкология. 2021. Т.61. № 3. С. 300-332.

52. Rothman K.J., Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology // Am. J. Public Health. 2005. V.95, No. 1. P. S144–S150. https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204.
53. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Биологическое правдоподобие». Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // Радиац. биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. № 5. С. 453-480.
54. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's 'Biological Plausibility' Criterion: Integration of Data from Various Disciplines for Epidemiology and Radiation Epidemiology // Biology Bulletin (Moscow). 2021. V.48, No. 11. P. 1991-2014. https://doi.org/10.1134/S1062359021110054.
55. Davey Smith G. Data Dredging, Bias, or Confounding. They Can all Get you into the BMJ and the Friday Papers // Brit. Med. J. 2002. V.325, No. 7378. P. 1437-1438. https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437.
56. NCRP Report No. 168. Radiation Dose Management for Fluoroscopically-Guided Interventional Medical Procedures, National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, Maryland, 2011.
57. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of the Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Electric Power Research Institute. Technical Report. 3002003162. Final Report. Newburgh: NY, 2014. 142 p.
58. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // Annex A. Principles and Criteria for Ensuring the Quality of the Committee's Reviews of Epidemiological Studies of Radiation Exposure. United Nations. New York. 2018. P. 17–64.
59. Hamada N., Sato T. Cataractogenesis Following High-LET Radiation Exposure // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016. V.770, No. Pt. B. P. 262-291. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.005.
60. Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B. Late Cataractogenesis in Rhesus Monkeys Irradiated with Protons and Radiogenic Cataract in Other Species // Radiat. Res. 1991. V.126, No. 2. P. 147–156. https://doi.org/10.2307/3577813.
61. Wilde G., Sjostrand J. A Clinical Study of Radiation Cataract Formation in Adult Life Following Gamma Irradiation of the Lens in Early Childhood // Br. J. Ophthalmol. 1997. V.81, No. 4. P. 261–266. https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.261.
62. Arefpour A.M., Bahrami M., Haghparast A., Khoshgard K., Tabar H. A., Farshchian N. Evaluating Dose-Response of Cataract Induction in Radiotherapy of Head and Neck Cancers Patients // J. Biomed. Phys. Eng. 2021. V.11, No. 1. P. 9–16. https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.834.
63. Ciraj-Bjelac O., Rehani M.M., Sim K.H., Liew H.B., Vano E., Kleiman N.J. Risk for Radiation-Induced Cataract for Staff in Interventional Cardiology: Is there Reason for Concern? // Catheter Cardiovasc. Interv. 2010. V.76, No. 6. P. 826–834. https://doi.org/10.1002/ccd.22670.
64. Lehmann P., Boratynski Z., Mappes T., Mousseau T.A., Moller A.P. Fitness Costs of Increased Cataract Frequency and Cumulative Radiation Dose in Natural Mammalian Populations from Chernobyl // Sci Rep. 2016. No. 6. P. 19974.
65. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the Chronically Exposed Residents of the Techa Riverside Villages // Radiat. Environ. Biophys. 2017. V.56, No. 4. P. 329–335. https://doi.org/10.1007/s00411-017-0702-9.
66. Merriam G.R., Worgul B.V., Experimental Radiation Cataract – Its Clinical Relevance // Bull. N.Y. Acad. Med. 1983. V.59, No. 4. P. 372-392.
67. Ferrufino-Ponce Z.K., Henderson B.An. Radiotherapy and Cataract Formation // Semin. Ophthalmol. 2006. V.21, No. 3. P. 171-180. https://doi.org/10.1080/08820530500351728.
68. Pederson S.L., Margaret C., Puma L., Hayes J.M., Okuda K., Reilly C.M., et al. Effects of Chronic Low-Dose Radiation on Cataract Prevalence and Characterization in Wild Boar (Sus scrofa) from Fukushima, Japan // Sci. Rep. 2020. V.10, No. 1. P. 4055. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59734-5.
69. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4. Часть 2: иерархия критериев, их критика и иные методы установления причинности // Радиац. биология. Радиоэкология. 2022. Т.62. № 4. С. 339-398.
70. Christenberry K.W., Furth J. Induction of Cataracts in Mice by Slow Neutrons and X-Rays // Proc. Soc. Exper. BioI. & Med. 1951. V.77, No. 3. P. 559-560. https://doi.org/10.3181/00379727-77-18849.
71. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. Т.63. № 1. С. 5-27.

REFERENCES

1. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Cataractogenic Effects of Low-Dose Radiation with low LET: More not than There. Report 1. Statement of the Problem and Experiments on Animals. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2023;63;4:341–365. (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0869803123040045.
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Cataractogenic Effects of Low-Dose Radiation with Low LET: More not than There. Report 2. Epidemiological Studies. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2023;63;4:355–386. (In Russ.). https://doi.org/0.31857/S0869803123040057.
3. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Waynson A.A., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Excess Relative Risk of Cataractogenic Lense Disorders in Nuclear Workers: Systematic Review and Meta-analysis. Medical Radiology and Radiation Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*2023;68;3:21–32. (In Russ.). https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32.
4. *Zdravoohraneniye v Rossii. 2021: Statisticheskiy Sbornik, Rosstat* – Healthcare in Russia. 2021: Statistical Collection, Rosstat. Moscow Publ., 2021. 171 p. (In Russ.).
5. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;5;Article CD009667:46 p. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2.
6. Koterov A.N. From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and Its Experimental and Epidemiological Basing. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:5–21 (In Russ.).
7. 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. Clement C.H. Amsterdam – New York, Elsevier, 2012. 325 p.
8. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S., et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016;770;Pt. B:238–261. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010.
9. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy. Environ. Int. 2021;146;106213:14. https://doi.org/110.1016/j.envint.2020.106213.
10. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of Radiation Effects for Dose Limitation Purposes: History, Current Situation and Future Prospects. J. Radiat. Res. 2014;55;4:629–640. https://doi.org/10.1093/jrr/rru019.
11. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease. J. Radiat. Res. 2014;55;5:831–846. https://doi.org/10.1093/jrr/rru036.
12. Ainsbury L. Cataract Following Low Dose Ionising Radiation Exposures: Mechanistic Understanding and Current Research. CNSC/CRPA Webinar: 'Lens of the eye'. 21st March 2018. 19 slides. URL: https://crpa-acrp.ca/home/wp-content/uploads/2019/09/lens-of-the-eye-presentation-ainsbury.pdf. (address data 2024/02/23).
13. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. Valentin J. Amsterdam – New York, Elsevier, 2007. 329 p.
14. Koterov A.N., Waynson A.A. Radiation Hormesis and Epidemiology: 'Never the Twain Shall Meet'. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;2:36–52. https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52.
15. Boice J.D. Jr. The Linear Nonthreshold (LNT) Model as Used in Radiation Protection: an NCRP Update. Int. J. Radiat. Biol. 2017;93;10:1079–1092. https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750.
16. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence. Int. J. Radiat. Biol. 2017;93;10:1024–1034. https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407.
17. Rubin P., Casarett G. A Direction for Clinical Radiation Pathology. The Tolerance Dose. Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue. Ed. Vaeth J.M. 6th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., October 1970: Proceedings. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 1972;6:1–16. https://doi.org/10.1159/000392794.
18. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P., Agapov A.M., Kaidalov O.V., Korelo A.M., et al. Estimation of Individualized Radiation Risk from Chronic Occupational Exposure in Russia. Health Phys. 2009;97;2:107–14. https://doi.org/10.1097/01.HP.0000346702.02932.7d.
19. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., et al. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent Studies. Radiat. Res. 2009;172;1:1–9. https://doi.org/10.1667/RR1688.1.
20. Jacob S., Michael M., Brezlin A., Laurier D., Bernier M.-O. Ionizing Radiation as a Risk Factor for Cataract: what About Low-Dose Ef-

fects? Clin. Exp. Ophthalmol. 2011;Suppl. 1;Article 005:7. https://doi.org/10.4172/2155-9570.S1-005.
21. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review. Med. Lav. 2020;111;4:269–284. https://doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9045.
22. Kleiman N.J. Radiation Cataract. Ann. ICRP. 2012;41;3–4:80–97. https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.018.
23. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2019;63;6:786–794. https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950.
24. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure. BMC Cancer. 2012;12;157:13. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157.
25. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2016;39;2:151–160. https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z.
26. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation. Int. J. Radiat. Biol. 2023;99;2:138–154. https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2074166.
27. Ainsbury E.A., Barnard S.G.R. Sensitivity and Latency of Ionising Radiation-Induced Cataract. Exp. Eye Res. 2021;212:108772. https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108772.
28. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A Reanalysis of Atomic-Bomb Cataract Data, 2000–2002: a Threshold Analysis. Health Phys. 2006;90;2:154–160. https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63.
29. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold. Radiat Res. 2007;168;4:404–408. https://doi.org/10.1667/RR0928.1.
30. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
31. 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.
32. Merriam G.R., Focht E. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1957;77;5:759–785.
33. Lipman R.M., Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cataracts Induced by Microwave and Ionizing Radiation. Surv. Ophthalmol. 1988;33;3:200–210. https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90088-4.
34. Averbeck D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology. Mutat Res. 2018;776:46–69. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001.
35. Bouffler S., Ainsbury E., Gilvin P., Harrison J. Radiation-Induced Cataracts: the Health Protection Agency's Response to the ICRP Statement on Tissue Reactions and Recommendation on the Dose Limit for the Eye Lens. J. Radiol. Prot. 2012;32;4:479–488. https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/4/479.
36. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Last Four Hill's Criteria: Use and Limitations. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61 (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0869803121060060.
37. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence, and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Hill's Last Four Criteria. Biology Bulletin (Moscow). 2022;49;11:155–193. https://doi.org/10.1134/S1062359022110115.
38. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation over Prolonged Periods. Radiat. Environ. Biophys. 2019;58;2:139–149. https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0.
39. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. Eur. J. Epidemiol. 2018;33;12:1193–1204. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4.
40. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety2020;65;4:48–57 (In Russ.). https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57.
41. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. Higgins J.P.T., James T., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. 2019. 694 p. https://doi.org/10.1002/9781119536604.
42. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. Chumak et al. Cataracts among Chernobyl Clean-Up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure. Radiat. Res. 2007;167;2:233–243. https://doi.org/10.1667/rr0298.1.
43. Koterov A.N., Biryukov A.P. The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident. 1. The Estimation of the Basic Opportunity to Register of Radiation Effects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation* Safety2012;57;1:58–79.
44. Day R., Gorin M.B., Eller A.W. Prevalence of Lens Changes in Ukrainian Children Residing Around Chernobyl. Health Phys. 1995;68;5:632–642. https://doi.org/10.1097/00004032-199505000-00002.
45. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Ecological (Correlation) Studies in the Disciplines of Radiation and Nonradiation Profile: 'Phoenix Bird'. Materials of International Research and Practice Conference 'Radioecological Consequences of Radiation Accidents: to the 35th anniversary of the Chernobyl Accident'. Obninsk, 2021. P. 185–190 (In Russ.).
46. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing. Radiat. Res. 2010;174;6:889–894. https://doi.org/10.1667/RR1884.1.
47. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies. Radiat. Environ. Biophys. 2013;52;3:303–319. https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6.
48. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F., et al. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers. Occup. Environ. Med. 2015;72;9:640–647. https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772.
49. Di Paola M., Bianchi M., Baarli J. Lens Opacification in Mice Exposed to 14-MeV Neutrons. Radiat. Res. 1978;73;2:340–350. https://doi.org/10.2307/3574825.
50. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. New York. 2015. 86 p.
51. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 3, Part 1: First Five Hill's Criteria: Use and Limitations. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;3:300–332 (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0869803121030085.
52. Rothman K.J., Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology. Am. J. Public Health. 2005;95;Suppl 1:S144–S150. https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204.
53. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's Criteria 'Biological Plausibility'. The Data Integration from Different Disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:453–480. (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0869803120050069.
54. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's 'Biological Plausibility' Criterion: Integration of Data from Various Disciplines for Epidemiology and Radiation Epidemiology. Biology Bulletin (Moscow). 2021;48;11:1991–2014. https://doi.org/10.1134/S1062359021110054.
55. Davey Smith G. Data Dredging, Bias, or Confounding. They Can all Get You Into the BMJ and the Friday Papers. Brit. Med. J. 2002;325;7378:1437–1438. https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437.
56. NCRP Report No. 168. Radiation Dose Management for Fluoroscopically-Guided Interventional Medical Procedures, National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, Maryland, 2011.
57. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of the Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Electric Power Research Institute. Technical Report. 3002003162. Final Report. Newburgh, NY, 2014. 142 p.
58. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Principles and Criteria for Ensuring the Quality of the Committee's Reviews of Epidemiological Studies of Radiation Exposure. United Nations. New York. 2018. P. 17–64.
59. Hamada N., Sato T. Cataractogenesis Following High-LET Radiation Exposure. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016;770;Pt. B:262–291. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.005.
60. Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B. Late Cataractogenesis in Rhesus Monkeys Irradiated with Protons and Radiogenic Cataract in Other Species. Radiat. Res. 1991;126;2:147–156. https://doi.org/10.2307/3577813.
61. Wilde G., Sjostrand J. A Clinical Study of Radiation Cataract Formation in Adult Life Following Gamma Irradiation of the Lens in Early Childhood. Br. J. Ophthalmol. 1997;81;4:261–266. https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.261.
62. Arefpour A.M., Bahrami M., Haghparast A., Khoshgard K., Tabar H. A., Farshchian N. Evaluating Dose-Response of Cataract Induction in Radiotherapy of Head and Neck Cancers Patients. J. Biomed. Phys. Eng. 2021;11;1:9–16. https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.834.
63. Ciraj-Bjelac O., Rehani M.M., Sim K.H., Liew H.B., Vano E., Kleiman N.J. Risk for Radiation-Induced Cataract for Staff in Interventional

Cardiology: Is there Reason for Concern? Catheter Cardiovasc. Interv. 2010;76;6:826–834. https://doi.org/10.1002/ccd.22670.
64. Lehmann P., Boratynski Z., Mappes T., Mousseau T.A., Moller A.P. Fitness Costs of Increased Cataract Frequency and Cumulative Radiation Dose in Natural Mammalian Populations from Chernobyl. Sci Rep. 2016;6;19974:7.
65. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the Chronically Exposed Residents of the Techa Riverside Villages. Radiat. Environ. Biophys. 2017;56;4:329–335. https://doi.org/10.1007/s00411-017-0702-9.
66. Merriam G.R., Worgul B.V. Experimental Radiation Cataract – its Clinical Relevance. Bull. N.Y. Acad. Med. 1983;59;4:372–392.
67. Ferrufino-Ponce Z.K., Henderson B.An. Radiotherapy and Cataract Formation. Semin. Ophthalmol. 2006;21;3:171–180. https://doi.org/10.1080/08820530500351728.
68. Pederson S.L., Margaret C., Puma L., Hayes J.M., Okuda K., Reilly C.M., et al. Effects of Chronic Low-Dose Radiation on Cataract Prevalence and Characterization in Wild Boar (Sus Scrofa) from Fukushima, Japan. Sci. Rep. 2020;10;1;4055:14. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59734-5.
69. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 2: Hierarchy of Criteria, Their Criticism and Other Methods for Causation Establishing. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62;4:339–398. (In Russ.). https://doi.org/0.31857/S0869803122040051.
70. Christenberry K.W., Furth J. Induction of Cataracts in Mice by Slow Neutrons and X-Rays. Proc. Soc. Exper. BioI. & Med. 1951;77;3:559–560. https://doi.org/10.3181/00379727-77-18849.
71. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Waynson A.A., Biryukov A.P. The Relationship between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety2018;63;1:5–27. https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

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: 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.