

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Ю.Д. Удалов

ОТРАСЛЕВЫЕ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ БАЗЫ ДАННЫХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФМБА РОССИИ ДЛЯ НАУЧНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 3. МЕТОДИКА ЭКСПЕРТИЗЫ ГИПОТЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ НИР ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ

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

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

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор из трех сообщений посвящен разработанным в рамках темы НИР ФМБА России и прошедшим регистрацию в Роспатенте библиографическим базам данных по медико-биологическим и иным эффектам у работников ядерной индустрии ('Nuclear workers' – NW) и шахтеров урановых рудников (U miners). В Сообщении 1 были изложены вводные вопросы теории баз данных, а также регистров, и приведена информация по базе данных для NW; Сообщение 2 было посвящено базе данных для U miners. В настоящем Сообщении 3 изложено применение названных баз: а) представлена схема методики экспертизы заявляемых программ НИР по эффектам у NW и у U miners на основе баз и б) разобран пример использования этой методики для экспертизы гипотетической программы, посвященной риску смертности от рака семенников для NW (редкий эффект). Шестиэтапная методика предусматривает разного рода поиск источников в базах данных с их последующим анализом согласно основному подходу доказательной медицины – формированию систематического обзора или обзора, близкого к таковому.

На этапе 1 экспертизы, на основе фундаментальных материалов, включенных в базу (пособия и обзоры по радиационным дисциплинам, а также тематические документы международных и имеющих международный авторитет организаций – НКДАР ООН, МКРЗ, МАГАТЭ, BEIR и пр.) осуществляется самая общая оценка программы НИР применительно к наличию/отсутствию атрибутивности эффекта облучению. Этап 2 базируется на оперативном поиске данных по интересующему эффекту в двух вспомогательных фрагментах базы данных (отдельно для отечественных и зарубежных NW; в сумме 13 % от всей базы), подвергшихся трехуровневой тематической каталогизации в соответствии с выявленными направлениями изучения эффектов у NW. На этапе 3 путем визуального или программного поиска во всей базе данных для NW или U miners (как по названиям каталогов, так и по всем текстам источников) формируется выборка исследований, близких по теме к проходящей экспертизу программе НИР. На этапе 4 суммарная выборка проходит обзорный анализ на предмет ожидаемой величины риска и наличия зависимости доза–эффект. На этапах 5 и 6 экспертизы осуществляется соответственно оценка эпидемиологической и статистической оправданности программы НИР. В первом случае – по ожидаемой величине риска – «неопределяемая» (до 1,2), «слабая» (1,2–1,5), «умеренная» (1,5–3,0) и т.д. согласно градациям от R.R. Monson, 1990; во втором случае – путем оценки возможности получить значимые изменения ожидаемого риска на заявляемой выборке.

В результате анализа на примере сделан вывод, что экспертиза возможности выполнения программы НИР по исследованию смертности от рака семенников для NW не приводит к положительному заключению ни на каком этапе. Это связано с низким фоновым уровнем эффекта (~1 на 100.000 мужчин в год) и с малой величиной риска, показанной в тех немногих исследованиях, где тенденция к эффекту была зафиксирована.

Проведенное исследование подтверждает целесообразность использования разработанных баз данных для NW и U miners в экспертно-информационной деятельности учреждений в системе ФМБА России и других ведомств здравоохранения, охватывающих контингенты с воздействием лучевых и нелучевых факторов.

Ключевые слова: библиографические базы данных, работники ядерной индустрии, шахтеры урановых рудников, медико-биологические эффекты, методика экспертизы программ НИР, смертность от рака семенников

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Удалов Ю.Д. Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА России для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 3. Методика экспертизы гипотетической программы НИР для работников ядерной индустрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 5. С. 36–52. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-36-52

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, Yu.D. Udalov

Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in The Fmba of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 3. Methodology of Estimation a Hypothetical R&D Program for Nuclear Workers

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

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

ABSTRACT

The presented review of three reports is devoted to bibliographic databases on medical-biological and other effects in nuclear workers (NW) and uranium miners (U miners), developed within the framework of the research theme of the Federal Medical and Biological Agency of Russia and registered with Rospatent. Report 1 outlined the introductory issues of the theory of databases, as well as registers, and provided information on the database for NW; Report 2 was devoted to the database for U miners. This Report 3 describes the application of the named databases: a) a scheme of the methodology for the examination of the declared research programs on the effects in NW and U miners

based on the databases is presented and b) an example of using this methodology for the examination of a hypothetical program dedicated to the risk of mortality from testicular cancer for NW (rare effect) is analyzed. The six-stage methodology involves various types of searches for sources in databases with their subsequent analysis according to the main approach of Evidence-Based Medicine – the formation of a systematic review or a review close to it.

At stage 1 of the examination, based on fundamental materials included in the database (manuals and reviews on radiation disciplines, as well as thematic documents of international and internationally authoritative organizations – UNSCEAR, ICRP, IAEA, BEIR, etc.), the most general assessment of the R&D program is carried out in relation to the presence/absence of attribution of the effect to radiation. Stage 2 is based on the operational search for data on the effect of interest in two auxiliary fragments of the database (separately for Russian and foreign NW; in total 13 % of the entire database), subjected to three-level thematic cataloging in accordance with the identified areas of effect study in NW. At stage 3, a sample of studies similar in theme to the R&D program undergoing examination is formed by means of a visual or software search in the entire NW or U miners database (both by catalog names and by all source texts). At stage 4, the total sample undergoes a review analysis for the expected risk value and the presence of a dose–effect relationship. At stages 5 and 6 of the examination, the epidemiological and statistical justification of the R&D program is assessed, respectively. In the first case, by the expected risk value – ‘ignorable’ (up to 1.2), ‘weak’ (1.2–1.5), ‘moderate’ (1.5–3.0), etc., according to the gradations from R.R. Monson, 1990; in the second case, by assessing the possibility of obtaining significant changes in the expected risk in the declared sample.

As a result of the analysis using the example, it was concluded that the examination of the feasibility of implementing the research program for studying mortality from testicular cancer for NW does not lead to a positive conclusion at any stage. This is due to the low background level of the effect (~1 per 100,000 men per year) and the small risk value shown in those few studies where the tendency to the effect was recorded.

The conducted study confirms the feasibility of using the developed databases for NW and U miners in the expert information activities of institutions in the system of the Federal Medical and Biological Agency of Russia and other health departments covering contingents with the exposure of radiation and non-radiation factors.

Keywords: *bibliographic databases, nuclear workers, uranium miners, medical and biological effects, research program assessment methodology, testicular cancer mortality*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Udalov YuD. Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in The Fmba of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 3. Methodology of Estimation a Hypothetical R&D Program for Nuclear Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(5):36–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-36-52

1. Введение

Представленный обзор из трех сообщений посвящен разработанным в рамках темы НИР ФМБА России библиографическим базам данных по медико-биологическим и иным эффектам у работников ядерной индустрии (‘Nuclear workers’; далее NW) и шахтеров урановых рудников (далее U miners). В Сообщении 1 были изложены вводные вопросы по теории баз данных, а также регистров, и приведена информация по базе данных для NW [1]. Сообщение 2 было посвящено базе данных для U miners (более 1000 источников; на 77 % оригиналы) [2].

Указанные базы, прошедшие государственную регистрацию в Роспатенте [3, 4], предназначены для формирования доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо опубликованных данных по темам, актуальным для проведения экспертиз программ в системе ФМБА России, в других учреждениях здравоохранения, имеющих дело с лучевым фактором, и, шире, для проведения фундаментальных и прикладных аналитических исследований в области профессиональных воздействий лучевых и нелучевых факторов.

Действительно, при отборе планируемых к выполнению программ НИР, связанных с исследованием медико-биологических и иных (социальных и пр.) эффектов у NW, необходима научная экспертиза их актуальности, новизны, обоснованности, профессиональной и социальной значимости, как то имеет место при экспертизе НИР в иных областях, включая, например, программы США от NASA и др. [5]. Результатом НИР должно быть достижение научного, научно-технического, экономического и социального эффектов, суть которых подробно изложена ранее [1].

Применительно к целям и задачам НИР в рамках подведомственных ФМБА России предприятий ядерной и иной индустрии перечисленные эффекты должны быть учитываемы в той или иной степени, поэтому при экспертизе и отборе заявляемых НИР в области эпидемиологии исходно необходимо убедиться [1]: в актуальности цели и задач НИР, в новизне исследований, в обоснованности его объемов и в принципиальной воз-

можности выполнения программы заявляемыми силами и средствами.

В области эпидемиологии и доказательной медицины экспертные заключения и принятие решений основываются на предварительном ознакомлении со всеми уместными данными на интересующую тему и, в идеале, на выполнении синтетических исследований [6–8]. Это – обзор, систематический обзор, umbrella review (overview: зонтичный обзор – обзор обзоров), мета-анализ, мета-мета-анализ (то есть мета-анализ мета-анализов), pooled-анализ и просто «объединяющий анализ» (по средней тенденции выборки); краткий обзор сути различных типов синтетических исследований см. в нашей работе [9].

Именно для этого, в первую очередь, и были созданы, как сказано, две базы данных, охватывающие контингенты подведомственных ФМБА России учреждений. На основе баз данных для NW разрабатываются методические рекомендации под наименованием: «Определение актуальности программ по исследованию состояния здоровья и заболеваемости персонала подведомственных ФМБА России радиационно-опасных производств на основе сформированной и поддерживаемой базы данных». В целом методика соответствует основному принципу доказательной медицины – предварительному ознакомлению со всеми, по-возможности, уместными данными и выполнению систематического обзора [6–8].

Целью Сообщения 3 является рассмотрение примера методики использования базы данных по эффектам у NW при выполнении экспертизы некоей гипотетической программы по радиационной эпидемиологии. Для примера был выбран редкий и, для лучевого фактора, неоднозначный по атрибутивности канцерогенный эффект. А именно – частота рака семенников.

2. Схема выполнения экспертизы заявляемой программы НИР по эффектам у NW

Основными частями базы данных для NW являются две отдельные суббазы для отечественных и зарубежных NW (Foreign NW и Russian NW), в которых источники

собраны в алфавитном порядке по авторам публикации или организациям, создавшим документ. Структурной формой информации является каталог, включающий первичные (основные) единицы информации в виде информационного файла об источнике (DOC), в котором приведено название публикации/документа, резюме (иногда – дополнительная информация), и полного оригинала публикации (PDF, редко HTML), доступного для 88–91 % источников (Russian и Foreign суббазы содержат соответственно 2078 и 2145 публикаций на конец января 2025 г.). 51 % работ в базе представляют исследования для отечественных NW.

Вспомогательные части базы являются фрагментами двух суббаз (в сумме 564 источника), подвергшимся иерархической тематической каталогизации в соответствии с выявленными направлениями исследований эффектов и показателей у NW. Эти части предназначены, во-первых, для первичного ознакомления с тематикой базы для NW, и, во-вторых, имеют значимость как конечная тематическая база с определенным числом источников, которую можно использовать с оперативными целями непосредственно.

В суббазу по Russian NW включен отдельный каталог со всеми основными русскоязычными пособиями по радиобиологии, радиационной медицине и радиационной гигиене (в том числе с разделами по радиационной эпидемиологии). В суббазе Foreign NW подобные источники (основные западные пособия по радиационной эпидемиологии и таковые фрагменты в пособиях), включая тематические документы НКДАР ООН (UNSCEAR), МКРЗ (ICRP), МАГАТЭ (IAEA), МАИР (IARC; Международное агентство по изучению рака), NCRP (НКРЗ США), BEIR (комитет АН США по радиационным эффектам) и других организаций, находятся в алфавитном порядке в основном каталоге с источниками.

При подготовке экспертного заключения применительно к программе НИР для NW по радиационной эпидемиологии путем обзора/систематического обзора уместных по теме данных рекомендуется использовать все части базы по NW. Предлагаемая схема поиска и поэтапного анализа представлена в табл. 1; оценка табельной величины выборки, необходимой для получения статистически значимых результатов применительно к ожидаемой величине относительного риска (Relative Risk; далее RR), исходя из фонового уровня эффекта, приведена в табл. 2.

Далее изложены этапы анализа гипотетической программы НИР по исследованию частоты рака семенников у NW. Важным является то, что для этого анализа в большинстве случаев не потребуется обращаться к каким-либо сетевым или иным источникам вне базы данных для NW. То есть экспертное исследование полностью автономно.

3. Этап 1 экспертизы: самая общая оценка актуальности предлагаемого в программе НИР эффекта применительно к облучению

Проводится поиск данных по эффекту (визуально или с помощью предложенных программ; см. в [1, 2]) во включенных в базу для NW пособиях и обзорах по радиобиологии, радиационной эпидемиологии, радиационной медицине, радиационной гигиене, а также в тематических документах НКДАР ООН, МКРЗ, ICRP, IAEA, IARC, NCRP и BEIR.

Дополнительно рекомендуется найти обзорные публикации с помощью указанных программ или путем визуального просмотра названий каталогов в суббазе Foreign NW на 'Review' и в суббазе Russian NW на

«Обзор». Так могут быть выявлены обзоры (или даже систематические обзоры с мета-анализами, на чем, теоретически, можно заканчивать изыскания) по интересующим общим вопросам актуальности проходящей экспертизы программы НИР.

Выводом из поиска и анализа данных на этапе 1 должно быть заключение о наличии/отсутствии лучевой атрибутивности у заявляемого в программе НИР эффекта в принципе. В случае отсутствия атрибутивности осуществлять исследования в аспекте радиационного воздействия нецелесообразно. При наличии атрибутивности следует переходить в следующем этапе экспертизы. При полном отсутствии самых общих данных, что, теоретически, может указывать на пилотность заявляемой программы, также следует переходить к следующему этапу.

Для U miners и нерадиационных факторов оценку актуальности целесообразно осуществлять на последующих этапах.

Что существует в базе данных для NW о раке семенников у облученных популяций в принципе?

Здесь сразу возникает терминологическая сложность. Поиск данных в англоязычных источниках придется осуществлять на 'testicular', 'testis', 'testes' и 'testicles', а для русскоязычных – на «семенники» и «яички»/«яичко» (последнее редко, но все-таки встречается [12]). Все же на русском языке унификация ближе к 100 %, в то время как на английском в этом плане царит хаос в источниках любого ранга. Более того, в одном и том же документе могут встречаться разные термины.

Итак, начинать следует с поиска в обзорах и главах в монографиях по узко радиационной эпидемиологии и в соответствующих документах НКДАР ООН, МКРЗ, МАИР, NCRP и BEIR.

а) Обзоры и монографии (далее оригиналы цитат на английском не представлены):

Wing S., 1994 [13]: Нет данных.

Voice J.D., Jr., 2006 [14]: «Многие виды рака у человека были убедительно связаны с радиацией, за несколькими заметными исключениями, такими как ...рак семенников». «Не было выявлено никаких существенных рисков для рака ...семенников».

Voice JD Jr., 2011 [15]: «Существует мало доказательств связи между радиацией и... раком семенников...».

Voice JD Jr., 2016 [16]: Нет данных.

Voice JD Jr. et al, 2019 [17]: «...некоторые виды рака не были убедительно или последовательно связаны с малыми дозами радиации, например, ...рак семенников».

Zeeb H. et al, 2018 [18]: «Многочисленные исследования вторичного рака после лучевой терапии... (например... рака семенников)».

Berrington de Gonzalez A. et al, 2018 [19]: указано, что после радиотерапии атрибутивная фракция для рака семенников как вторичного рака составляет 11 %.

Таким образом, согласно самым фундаментальным тематическим обзорам и пособиям, в целом связь с радиацией для интересующего рака слаба, но он все же может индуцироваться после облучения в высоких и очень высоких (грей, десятки грей [20]) терапевтических дозах.

Во всех основных отечественных пособиях по радиационной медицине, радиобиологии и радиационной гигиене (узко по радиационной эпидемиологии таковых нет) про лучевой канцерогенез семенников эпидемиологические данные не обнаруживаются. Есть только разбор немногих радиобиологических исследований (всего 5 источников), в которых в опытах на облученных в

Таблица 1

**Порядок подготовки экспертного заключения
для заявляемой программы исследования по эффекту радиационного фактора для NW**
Procedure for preparing an expert opinion for the declared research program on the effect of the radiation factor for NW

№ этапа	Этап	Задачи анализа на этапе	Результаты и вывод по этапу
1	Поиск в наиболее фундаментальных источниках (пособия и обзоры по радиобиологии, радиационной эпидемиологии, радиационной медицине и радиационной гигиене; в тематических документах НКДАР ООН, МКРЗ и BEIR; источники включены в базу данных).	а) Принципиальная оценка возможности лучевой атрибутивности у заявляемого радиационного эффекта – есть ли подтверждения для какой-либо «табельной» когорты. Поиск данных: б) О фоновом уровне эффекта в необлученных популяциях*; в) О величинах RR для эффекта после облучения; г) О зависимостях доза–эффект для какого-либо облученного контингента (взрослого возраста).	а) При наличии данных об отсутствии лучевой атрибутивности – отклонение программы. б) При наличии данных о лучевой атрибутивности – продолжение экспертного анализа и формирование сводки данных о фоновом уровне эффекта, об RR и о зависимостях доза–эффект для какого-либо (каких-либо) облученного контингента (взрослого возраста). в) При отсутствии данных об эффекте вообще – продолжение экспертного анализа.
2	Визуальный поиск по названиям тематических баз данных для NW, подвергшемся иерархической тематической систематизации (трехуровневое тематическое древо с 564 проанализированными и разнесенными по темам источниками).	Попытка оперативного получения конечной информации о заявляемом радиационном эффекте, его фоновом уровне, RR и зависимостях доза–эффект для NW какой-либо из стран.	а) При отсутствии в тематическом фрагменте базы данных для NW информации о величине RR и зависимостях доза–эффект для заявляемого фактора – переход к пункту 3. б) При наличии таковых данных – переход к пункту 4.
3	Углубленный визуальный и/или программный поиск источников в основном массиве двух суббаз для NW (отечественные и зарубежные контингенты): по информационным названиям каталогов с публикациями и/или путем полнотекстового поиска по всем текстам источников.	Формирование выборки из исследований NW, близких к теме заявляемой программы.	Как при наличии, так и при отсутствии исследований, соответствующих аналогам заявляемой программы, – переход к пункту 4.
4	Поиск данных о величинах RR и о зависимостях доза–эффект на основе сформированной по пунктам 2 или 3 выборки исследований NW.	Получение данных о величинах RR для последующей оценки эпидемиологической оправданности и статистической мощности исследования, заявляемого в программе.	а) При наличии для NW данных об RR или возможности эксперта оценить диапазон такового риска, исходя из опубликованных зависимостей доза–эффект для NW, – переход к пункту 5. б) При отсутствии таковых данных для NW – переход к пункту 5 с использованием информации по рискам для какого-либо облученного контингента (взрослого возраста), полученной по пункту 1**.
5	Оценка эпидемиологической оправданности заявляемого в программе исследования.	Определение диапазона ожидаемой величины RR для изучаемого эффекта, исходя из совокупности: а) Опубликованных или оцененных при анализе по пунктам 1 и/или 4 величин RR; б) Заявляемого в программе уровне доз.	Определение ожидаемой величины RR, которая может быть получена, исходя из заявляемого в программе уровня доз и опубликованных или оцененных на основе публикаций значений RR. Желательно, чтобы имелась хотя бы слабая по эпидемиологическим канонам величина RR, то есть $\geq 1,2$; в противном случае – особое внимание анализу по пункту 6.
6	Оценка статистической мощности заявляемого в программе исследования.	Определение возможности получить статистически значимые изменения ожидаемой величины RR, исходя из совокупности: а) Фонового уровня эффекта в необлученной популяции (пункты 1 или 4); б) Заявляемой в программе величины выборки в чел.-годах***.	Оценка табельной величины выборки (по табл. 2), необходимой для получения статистически значимого изменения ожидаемой величины RR, исходя из фонового уровня эффекта (табельная величина выборки (чел.) должна быть не больше заявляемой в программе; в чел.-годах).

Примечание:

* При отсутствии в базе данных сведений об уровне заявляемого эффекта в необлученных группах (у населения и др.) поиск таких сведений целесообразно проводить в источниках вне базы, включая медицинские и иные справочники и публикации, а также поисковые системы, перечисленные в Сообщениях 1 и 2 [1, 2]. Возможно обнаружение таких данных попутно, при углубленном поиске в источниках по NW по пункту 4.

** Полное отсутствие данных по RR и зависимостям доза–эффект для какого-либо облученного контингента (включая японскую когорту LSS пострадавших от атомных бомбардировок) невозможно при наличии принципиального вывода о лучевой атрибутивности заявляемого эффекта.

*** Обычно данные о числе человеко-лет можно найти в публикации. Возможна прикидка путем умножения размера когорты на годы наблюдения (follow-up).

больших дозах грызунах была доказана индукция опухолей в указанном органе (только в пособиях: Москалев Ю.И., 1991 [21], Радиационная медицина, 2004 [22]).

Отметим здесь, что для NW группы, накопившие высокие дозы кумулятивно (то есть свыше 1 Зв [20]), составляют доли процента – единицы процентов от всех когорт [23].

б) Документы организаций:

НКДАР ООН:

Для НКДАР ООН имеется 14 документов, полностью или во многом посвященных радиационному канцеро-

генезу (1962–2017 гг.; отдельный каталог в базе данных для NW). Еще 16 сообщений НКДАР ООН, включенных в указанную базу вследствие наличия в тексте необходимой информации, посвящены иным темам (то есть всего в базе 30 документов НКДАР ООН). Полнотекстовой поиск в них осуществляется на следующем этапе.

В единичных сообщениях НКДАР ООН, связанных с радиационным канцерогенезом, встречаются не имеющие отношения к теме сведения о радиотерапии опухолей семенников. Только в трех источниках есть уместные данные:

Таблица 2

Размер выборки (sample size), необходимой для получения статистически значимых результатов для RR разной величины в рандомизированном испытании или когортном исследовании (ошибка I типа: $p(\alpha) = 0,05$; мощность 80 %, то есть ошибка II типа $\beta = 0,2$) [10]*
 The sample size required to obtain a statistically significant RR of varying magnitude in a randomized trial or cohort study (type I error: $p(\alpha) = 0.05$; power 80 %, i.e. type II error $\beta = 0.2$) [10]*

RR	Фоновый уровень эффекта: частота случаев/смертей в группе без воздействия								
	1/100.000	1/50.000	1/10.000	1/5000	1/1000	1/500	1/250	1/100	1/50
10	106.580	53.288	10.652	5323	1059	524	257	97	44
7,5	157.896	78.946	15.783	7888	1572	779	385	148	69
5	294.321	147.157	29.424	14.707	2934	1459	724	282	135
3	784.869	392.427	78.472	39.228	7832	3905	1943	766	373
2,5	1.220.912	610.446	122.072	61.025	12.187	6080	3028	1196	586
2	2.354.625	1.177.295	235.430	117.697	23.511	11.735	5848	2316	1139
1,75	3.837.174	1.918.559	383.667	191.805	38.316	19.130	9537	3781	1862
1,5	7.848.778	3.924.338	784.786	393.342	78.387	39.143	19.521	7747	3823
1,2	43.168.360	21.583.941	4.316.406	2.157.964	431.210	215.366	107.444	42691	21.106
1,1	164.824.480	82.411.503	16.480.913	8.239.590	1.646.531	822.398	410.332	163.092	80.679

Примечание: * Таблица данных для RR от 2 до 10 и фонового уровня от 1/1000 до 1/50.000 случаев/смертей взята из фундаментального пособия по эпидемиологии [10]. Эти данные сверены и затем расширены путем расчетов по калькулятору Sample size for a Cohort study с сайта EpiTools [11]

UNSCEAR-1988 [24]: приведена ссылка Beral V. et al, 1985 по учащению смертности от рака семенников у NW Великобритании сравнительно с генеральной популяцией (населением).

UNSCEAR-1994 [25]: «Для некоторых других видов рака, таких как рак... семенников, ...не существует оценок радиационного риска, поскольку ни одно исследование не связывало убедительно или последовательно эти сайты с воздействием радиации». То есть утверждается, что к 1994 г. лучевая атрибутивность эффекта для людей не была выявлена.

UNSCEAR-2006 [26]: имеются ссылки (без анализа данных) по учащению смертности от рака, в том числе семенников, на следующие исследования: работники процессинга урана инсталляции Springfields Великобритании (McGeoghegan D., Binks K., 2000) и ядерного топливного цикла США, инсталляция Fernald (Dupree E.A. et al, 1995; Ritz B., 1999).

МКРЗ (ICRP):

ICRP-99 (2006) [27]: «Последняя категория раковых заболеваний включает некоторые локализации, в отношении которых нет или имеется мало эпидемиологических доказательств того, что воздействие радиации связано или не связано с повышенным риском; к примерам можно отнести... семенники». То есть утверждается, что, теперь уже к 2006 г., эпидемиологическая лучевая атрибутивность эффекта не выявлена.

ICRP-103 (2007) [28]: повторяет положения ICRP-99 со ссылкой на это сообщение.

NCRP:

В тексте наиболее подходящего по теме доклада 'NCRP Commentary No. 24' [29] сведений о раке семенников нет (а только о действии облучения на сперматогенез).

BEIR:

Последний документ, BEIR-VII (2006) [30]: краткий раздел 'Testicular cancer' посвящен исключительно вторичным новообразованиям после радиотерапии рака семенников.

МАИР:

IARC-2012 [31]: приведены данные из Gustavsson P. et al, 2002; Storm H.H. et al, 2006 только для шведских и голландских солдат после войны в Югославии – воздействие снарядов с обедненным ураном. Число случаев рака семенников было очень мало; нижний 95 % доверительный интервал оказался <1,0. Последнее может (хотя и не всегда) свидетельствовать об отсутствии зависимости [32].

IARC-2020 [33]: содержит весьма объемный обзор по раку семенников, включая этиологические факторы, генетическую предрасположенность и эпидемиологию, но про ассоциацию с радиацией сведений нет¹.

Более источников по раку семенников, тем более для NW, нигде в сообщениях международных и имеющих международный авторитет организаций не приводится. Этот пробел для НКДАР ООН и BEIR-VII замечен также авторами тематического обзора по раку семенников при профессиональном облучении (всех типов профессиональных контингентов, контактирующих с облучением, не только NW; подробнее об этом обзоре см. ниже) [35].

Итак, в основных официальных документах по радиационному канцерогенезу мало данных по эффекту облучения на индукцию рака семенников, причем в большинстве источников указывается на слабую ассоциацию с облучением либо на ее отсутствие, особенно при воздействии в дозах менее больших. Показана индукция рака семенников как вторичного после радиотерапии, но дозы в таких случаях очень велики и, как сказано, практически не имеют отношения к экспозициям для NW. Сведения же для последних противоречивы (ср. выше выводы из ICRP-99 и ICRP-103 [27, 28] и сведения по NW из UNSCEAR-1988 [24], UNSCEAR-1994 [25] и UNSCEAR-2006 [26]).

Ни в каких рассмотренных выше документах нет данных по раку семенников для считающейся стандартной, реперной [14–19] японской когорты LSS. Поиск в PubMed на сочетание ["testicular cancer" OR "testes cancer" OR "testis cancer" OR "testicle(s) cancer"&"Atomic bomb"] (сочетания в двойных кавычках поисковые системы рассматривают как единую конструкцию) выявил в разные периоды 3–4 публикации, из которых косвенно подходит только одна публикация Schneider U. et al, 2015, но эта работа посвящена сравнению общего риска в когорте LSS с риском в когортах с радиотерапией по поводу рака семенников (то есть ничего уместного по теме заявляемой программы НИР нет). Поиск в PubMed на сочетание ["testicular cancer" OR "testes cancer" OR "testis

¹ Между тем, последствия радиационного воздействия на семенники, очевидно, весьма занимают различные профессиональные контингенты. Так, когда в 1950-х гг. в США проектировался бомбардировщик с атомным двигателем, то один американский полковник ВВС сразу заинтересовался на совещании, какими же способами планируется защитить у пилотов, как он выразился, «семейные драгоценности». Позднее данный вопрос поднимался и для космонавтов [34].

cancer” OR “testicle(s) cancer”&LSS] – 0 результатов. Нет отдельных данных по риску рака семенников (а лишь мочеполового тракта в целом) и в конкретных исследованиях когорты LSS [36, 37]). Только в работе Preston D.L. et al, 2007 [38] имеются сведения о числе случаев рака семенников, зарегистрированных в Хиросиме за период 1958–1998 гг. – всего 17 за 40 лет, но без оценки относительного риска и зависимости доза–эффект.

Приведенные здесь публикации по исследованиям канцерогенеза в когорте LSS [36–38] не входят в базу данных для NW, и они рассмотрены только для верификации вывода о том, что обзоры, монографии и документы по радиационной эпидемиологии и пр., включенные в базу, оправданно не дали информации по когорте LSS (получилось, что такой вывод корректен). Рекомендуется использовать для самого общего поиска только включенные в базу данных для NW фундаментальные обзоры и монографии по радиационной эпидемиологии и пр., а также документы официальных организаций. Если они не выявили атрибутивности эффекта облучению, то следует считать это заключение окончательным.

И хотя исследования в реперной когорте LSS не прояснили вопроса, в целом совокупность рассмотренных самых общих данных («экспертное суждение») на основе синтетического анализа информации [39]) свидетель-

ствует о возможной атрибутивности (хотя, вероятно, не слишком высокой величины) рака семенников облучению *в принципе*, независимо от вопроса о дозах, что показано как в эксперименте (см. в [21, 22]), так и путем отдельных эпидемиологических исследований, рассмотренных в UNSCEAR-1988 [24] и UNSCEAR-2006 [26]. Поэтому, согласно представленной в табл. 1 схемы экспертизы, следует перейти к ее этапу 2.

4. Этап 2 экспертизы: оперативный поиск информации об искомом эффекте конкретно для NW в тематических фрагментах базы данных

Для быстрого получения первичной информации об интересующих эффектах у NW используются тематические фрагменты двух суббаз (Russian NW и Foreign NW), в которых часть источников (как уже отмечалось, 564 публикации; то есть 13% от всей базы) распределена по темам в виде иерархической структуры из трехуровневых тем-каталогов. Систематизация насчитывает 72–74 каталога первого уровня (основные темы по эффектам и показателям у NW). Структура первого уровня для Foreign NW представлена на рис. 1 (для Russian NW такая практически аналогична), а пример трехуровневого «дерева» каталогов для Russian NW отображен на рис. 2.

Структурированный по темам фрагмент Foreign base; темы первого уровня

001_Все_источники	030_Виды_облучения	059_AF_Attribut_fraction
002_Обзоры	031_Типы_дозиметрии_от_времени	060_Конфаундеры
003_Meta_Pooled_analysis	032_Размерность_доз_спец	061_Biases
004_Документы	033_Медиц_облучение	062_Нерадиац_производ_факторы
005_Иссл_под_межд_организ	034_Дозы_коллективные	063_Стиль_жизни
006_NW_as_Epidem_Standards	035_Дозы_Кумулятивно	064_Биодозиметрия
007_Первые_исслед_NW	036_Дозы_внешние	065_Биомаркеры_проф_облуч
008_Производства	037_Дозы_внутренние	066_Биохимия
009_Объединен_когорты	038_Дозы_малые	067_Цитогенетика
010_Database_Registers	039_Доза_годовая	068_Затраты_безоп_здоровье
011_Рад_защита	040_Дозы_стран_сравнение	069_Компенсации
012_Страны_инсталляции	041_Hereditary	071_Accidents
013_Женщины_NW	042_Доза_Эффект	072_Terrorism
014_Общая_смертность	043_Доза_Эффект_имитация	
015_Все_раки_и_нераков	044_С_нерадиац_работ_сравнение	
016_Латентный_период	045_ЕРФ	
017_Раки	046_Сравнение_с_ЕРФ	
018_Лейкозы	047_Индекс_риска	
019_Лимфомы	048_Риски_Дозы_от_возраста	
020_Лимфомы_и_лейкозы	049_Риски_дозы_от_времен_период	
021_All_malignant	050_Дозы_от_года_рожд	
022_Доброкачественные	051_Риски_Дозы_длительность_работы	
023_Нераковые	052_Age_mortality_от_длит_работы	
024_Циркуляторн_БСК_Heart	053_Риски_дозы_от_календ_года	
025_Цереброваскулярные	054_Риск_дозы_от_нач_работы	
026_Хрусталик	055_Риски_Дозы_по_специальности	
027_Внешние_причины	056_Риски_Дозы_по_образованию	
028_Healthy_worker_effect	057_Риски_от_пола	
029_Unhealthy_worker_effect	058_Нация_раса	

Рис. 1. 72 темы-рубрики первого уровня для прошедшего иерархическую каталогизацию и рубрификацию фрагмента суббазы источников по Foreign NW

Fig. 1. 72 first-level themes-headings for a fragment of the sub-base of sources on foreign NW that has undergone hierarchical cataloguing and rubrication

Theme-catalog tree for Russian NW production type

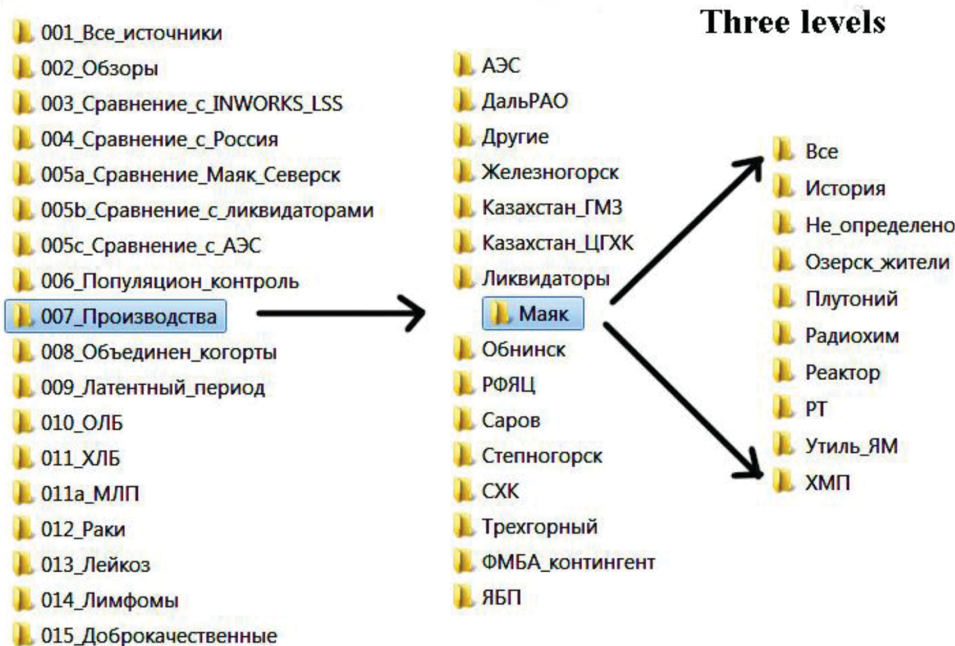


Рис. 2. Пример трехуровневого «дерева» каталогов для прошедшего иерархическую категоризацию и рубрификацию фрагмента суббазы источников по Russian NW

Fig. 2. An example of a three-level 'tree' of catalogues for a fragment of the sub-base of sources on Russian NW that has undergone hierarchical cataloguing and rubrication

Рекомендуется просмотреть визуально темы-каталоги; возможно, ответы на один или на все вопросы будут получены уже на этапе 2. Анализ ограниченной выборки из большого массива данных имеет аналогию с эпидемиологическим подходом 'Sample size', когда об эффекте, признаке и пр. во всей популяции судят по исследованию на основе ее выборочной части, причем имеется «правило 10 %» ('10 % rule' [40]). Как, к примеру, в 'The Canadian Labour Force Ten Percent Sample Study' (по 10%-й выборке канадской рабочей силы) [41].

Если ответа на вопрос 2 на данном этапе не получено, то следует переходить к поиску на этапе 3.

Применительно к раку семенников результатами визуального поиска в указанных фрагментах базы данных с тематической систематизацией (цепочка разделов: Раки – Mortality – Семенники_и_др_male) дали 9 исследований и 4 обзора (а также главы в пособиях) по радиационной эпидемиологии. Два из последних источников уже были рассмотрены на этапе 1, а информация по собственно исследованиям представлена в табл. 3².

В работе Калинин Д.Е. и др., 2013 [42] представлена структура онкосмертности NW Сибирского химического комбината, включая % смертности от рака мужских половых органов (то есть шире, чем только от рака семенников). Для некоторых производств этот риск был выше контрольного уровня. В диссертации Д.Е. Калинкина от 2015 г. [43] приведены сходные данные для названного контингента, причем индекс SMR по смертности от интересующей патологии относительно работников без облучения составил 2,7 (95 % CI: 1,5; 4,5) применительно к дозовым экспозициям >0,5 Зв. То есть для NW Сибирского химического комбината имеются положительные

² Следует отметить, что в тематических фрагментах есть также данные исключительно для заболеваемости (а не смертности от) рака семенников, которые здесь в целом не приведены, ибо гипотетическая рассматриваемая программа НИР посвящена только смертности.

данные о близком риске, но – для значительного уровня доз («средние дозы»: 0,1–1 Гр [20]) и для всех раков мужских половых органов (включая простату), без дифференциации только по раку семенников. Кроме того, неустранимо влияние химических агентов на персонал комбината [43], являющихся строго доказанными факторами, индуцирующими рак семенников [32].

Для зарубежных NW в выявленных исследованиях все авторы использовали индекс SMR сравнительно с генеральной популяцией (табл. 3). Анализ данных из табл. 3 демонстрирует:

- Очень малое число смертей у NW от изучаемого типа рака.
- Противоречивость информации о наличии риска сравнительно с группами сравнения (население или такие же работники без облучения).
- Отсутствие статистически значимых трендов для зависимости доза–эффект.

В обширных исследованиях двух когорт NW Великобритании значения SMR превышают единицу, равно как и для персонала Сибирского химического комбината, но – статистически незначимо, причем почти во всех случаях нижний 95 % CI меньше единицы, что косвенно свидетельствует или о проблематичности риска, или об его отсутствии [32].

Как указано в документе МАИР [33], фоновый уровень смертности от рака семенников очень низок – ≤1 на 100 тыс. мужского населения в год. Если суммировать представленные в табл. 3 величины когорт (с занятостью в течение 30–50 лет и прослеживанием (follow-up) также в течение десятков лет) вкуче с суммацией всех случаев смерти от интересующей патологии, то после пересчета получится, что для всего периода занятости/прослеживания (30–50 лет) будет иметься порядка 30 случаев смерти от рака семенников на 100.000 NW. Взяв средний период занятости NW 30 лет (см. к примеру, в [44]), получаем за год 1 смерть от рака семенников для 100.000

Таблица 3

Показатели риска смертности от рака семенников в исследованиях, обнаруженных в иерархических тематических фрагментах базы данных для NW

Risk rates of testicular cancer mortality in studies identified in the hierarchical subject fragments of the NW database

Источник (кратко)	Страна и период занятости для NW	Число наблюдаемых смертей (когорта; n)	SMR (95 % CI*)	Тренд для «доза – эффект»
Atkinson W.D. et al, 2004	United Kingdom (UKAEA – energy), 1946–97	9 (only radiation workers; 26197)	1,38 (0,63; 2,62)	$p = 0,5$
Beral V. et al, 1985	United Kingdom (UKAEA – energy), 1946–79	28 (all workers; 39546)	1,53 (0,73; 2,81)	$p = 0,1$
Beral V. et al, 1988	United Kingdom (Atomic Weapons Establishment – атомное оружие), 1951–82	2 (all workers; 22552)	0,50 (0,06; 1,80)**	No data
Boice J.D. et al, 2006a, b	USA (Rocketdyne – ядерные верфи), 1948–1999	5 (all workers; 8372)	0,59 (0,19; 1,37)	No data
Boice J.D. et al, 2011	USA (Rocketdyne – ядерные верфи), 1948–2008	1 (all workers; 46970)	0,55 (0,01; 3,09)	No data
Boice J.D. et al, 2014	USA (Mound – ²¹⁰ Po etc.), 1944–79	0 (7270)	0 (Expected 1,7; 95 % CI: 0; 2,6)**	No data
Калинкин Д.Е. и др., 2013 [42]; Калинкин Д.Е., 2015 [43] (Kalinkin D.E. et al, 2013 [42]; Kalinkin D.E., 2015 [43])	Россия (Сибирский химический комбинат), 1950–2005 / Russia (Siberian Group of Chemical Enterprises), 1950–2005	No data	1,66 (1,05; 2,49); 1,33 with external irradiation relative to its absence	No data

Примечание:

* CI – доверительный интервал.

** 95 % CI рассчитаны нами (программа WinPept, ver. 11.60) по представленным в источнике значениям Observed/Expected.

NW. Эта величина совпадает с указанным выше фоновым уровнем для населения из [33].

Отсюда следует, что подвергаемую экспертизе программу НИР необходимо сразу оценить на размер заявляемой выборки и свериться с табельными расчетами ожидаемого риска по табл. 2.

Возвращаясь к сформированной подборке найденных работ, можно обратить внимание, что, как указывалось, среди этих источников имеются два не проанализированных на этапе 1 обзора (не общих по радиационной эпидемиологии, как предыдущие, а по более конкретным проблемам): J.D. Boice за 2014 и 2017 гг. [45, 46]. Рассматривая в [45] одно из исследований канцерогенеза у NW, автор указывает (курсив наш) на «своеобразное сочетание повышенного в связи с облучением числа раков, таких как ...рак семенников, что не наблюдается в большинстве других исследований». Равным образом, в [46] отмечается, что «некоторые раки, такие как... рак семенников... у взрослых редко наблюдаются после радиационного воздействия, если вообще наблюдаются (НКДАР-2008)».

John D. Boice, Jr является одним из ведущих радиационных эпидемиологов США, это специалист с мировым авторитетом (президент NCRP США, член МКРЗ (ICRP), НКДАР ООН и т.д.); проводил множество радиационно-эпидемиологических исследований (публикации 1977–2024) [47].

Подводя итог выполнению экспертизы по этапу 2, можно сразу сделать заключение о проблематичности получения статистически значимого повышения риска в заявляемой программе, исходя из следующих расчетов.

Учитывая:

- Фоновую частоту смертности от рака семенников: ~1 на 100.000 мужчин в год [33].
- Максимальные из представленных в табл. 3 значения риска смертности от рака семенников для NW, равные 1,53 и 1,66.
- Табельные размеры выборки для получения статистически значимого эффекта для заявляемой величины риска – см. выше в табл. 2.

Рассчитав на калькуляторе с сайта ‘EpiTools’ [11] (см. также табл. 2), получаем, что для интересующего максимального эффекта («риск равен 1,66») при фоновой частоте 1 случай на 100.000 в год понадобится выборка размером 4,8 млн. чел. при follow-up в 1 год. Если же взять период прослеживания, равный даже 40 годам (то есть размер выборки рассматривать в стандартных человеко-годах, при всех возможных издержках этого подхода [48]), то понадобится когорта в 120 тыс. NW, прослеживаемая 40 лет. Кроме того, в ряде исследований, представленных в табл. 3, величины SMR оказывались все меньше единицы (то есть эффекты были обратными)³.

А еще следует иметь в виду, что если исходить из индекса риска не SMR, предусматривающего, как правило, сравнение с частотой в генеральной популяции, то есть с населением [9, 23, 49] (когда вопрос о величине контрольной группы, ясно, отпадает), а из индекса RR, основанного на контроле из самой группы NW, то величина требуемой выборки удваивается (это указано в источнике по соответствующей методологии расчета [11]). То есть для RR потребуется когорта уже не в 120 тыс., а в 240 тыс. человек, и желательно, чтобы половина из них были без воздействия (контроль).

Необходимый по приведенным оценкам размер выборки NW вряд ли достигается какими-либо национальными когортами, за исключением США (‘The Million Person Study’ [50]), возможно, Великобритании (174.541 человека [51]) и объединенных интернациональных исследований типа INWORK (Великобритания, Франция, США; 308.000 NW в сумме) [52]. Только 59.004 индивидуума были заняты на ядерных объектах Франции [53], 22.377 работника представляют когорту ПО «Маяк» за все периоды [54], Сибирский химический комбинат насчитывает 34.146 NW [55] и т.п. [56].

Необходимо обратить внимание также на вероятность действия вмешивающихся факторов (конфаундеров), как это могло иметь место для химических агентов на Сибирском химическом комбинате [43].

³ Следует иметь в виду, что, хотя индексы RR и SMR отличаются, тем не менее при некоторых условиях RR может быть удовлетворительно аппроксимирован из SMR [49].

В связи с изложенным, определение целесообразности заявляемой программы НИР, возможно, следует закончить уже на данном этапе. Но в настоящем Сообщении 3 в качестве примера рассмотрены все этапы экспертизы.

5. Этап 3 экспертизы: углубленный поиск информации об искомом эффекте для NW во всем массиве базы данных

Этот этап является обязательным в случае отсутствия успеха на этапе 2 (чего не было для нашего примера) и дополнительным при наличии такового. В основном массиве двух суббаз для NW (Russian NW и Foreign NW), а для U miners – в соответствующей отдельной базе, поиск проводится как на ключевые слова и информационные конструкции в названиях каталогов с источниками, так и по всем текстам публикаций (DOC, PDF, HTML) с помощью рекомендованных в предыдущих сообщениях СУБД⁴ [1, 2] (кратко: мы использовали ‘Total Commander’ и, для полнотекстового поиска, – ‘Archivarius-3000’, ver. 4.21).

На этапе 3 следует сформировать выборку из источников, близких к теме рассматриваемой программы НИР, найти аналоги. В случае наличия полного прототипа для аналогичного контингента заявляемую программу НИР выполнять нецелесообразно. Но такие случаи вряд ли возможны, если это не просто повтор уже сделанного теми же авторами: как правило, будут отличаться отдельные факторы (типы и интенсивности радиационного или нерадиационного воздействия, характеристики когорты, длина периода прослеживания (follow-up) и пр.; на все это необходимо экспертное суждение).

Следует отметить, что этап 3, выполняемый автономно по прилагаемым базам, проблематично заменить поиском в известных библиографических базах данных и поисковых системах. Для рассматриваемого нами примера смертности от рака семенников у NW поиск в PubMed на наиболее распространенный термин ‘Nuclear workers’⁵ осуществляли следующим образом:

На полные конструкции: [“testicular cancer” OR “testis cancer” OR “testes cancer” OR “testicle(s) cancer”&“nuclear workers”] – 0 результатов.

На отдельные термины: [testicular OR testis cancer OR testes cancer OR testicle(s) cancer &“nuclear workers”] – 2 (Richardson D.B. et al, 2018 [52] и Richardson D.B. et al, 2024; последняя в печати – ‘Ahead of print’).

Для базы EMBASE (free search) такой поиск вовсе невозможен, ибо на термин “nuclear workers” система просто ничего не выдает [1]. Почти то же самое – и для других распространенных поисковых систем и для Cochrane Library (см. в [1]). Даже Google Scholar (подробнее об этой масштабной системе от Google см. в [2]) на первую приведенную выше конструкцию в сочетании с ‘mortality’ выдает всего 112 источников; просмотр показывает, что подавляющая часть из них не имеет отношения к теме. Конструкции [“testis cancer” OR “testes cancer” OR “testicle(s) cancer”&“nuclear workers”] выдали 7, 1 и 0 результатов.

Если же выполнять поиск в Google Scholar не на полные конструкции а, как выше, на два отдельных соответствующих слова без кавычек (вкуче с “nuclear workers” и ‘mortality’), то результатами являются 370, 483, 594 и 731 ссылка. Просмотр их демонстрирует, во-первых, значительное число источников не по теме (не связанных с NW) и, во-вторых, что через Google Scholar полные ори-

гиналы встречаются редко, если они не предоставляются свободно самими изданиями (а в базе данных для NW источники, как уже указывалось, на 89 % в оригиналах).

Таким образом, при экспертизе программ НИР замену базе данных для NW в аспектах как полноты тематических источников, так и полноты их оригиналов, вряд ли удастся найти.

Углубленный поиск в базе данных для NW на этапе 3 проводился по подэтапам.

а) В названиях каталогов суббазы Russian NW поиск осуществляли на «семенник» и «мужск» (результат нулевой), а для Foreign NW на ‘test’. Были обнаружены два источника, один из которых – упомянутый выше систематический обзор Yousif L. et al, 2010 [35], который почти строго по теме: рак семенников при профессиональном облучении. Другой источник представляет собой исследование инцидентности, а не смертности, для рака семенников у персонала Королевских Военно-морских сил Великобритании. Было обнаружено учащение названной патологии у пилотов и инженеров морской авиации, которое связали с воздействием гликолевых эфиров, в то время как связь с облучением выявлена не была (Ryder S.J. et al, 1997).

б) Для полнотекстового поиска по всем источникам в суббазе Russian NW ключевыми словами были как англоязычные (ибо ряд публикаций выполнены на английском), так и русскоязычные термины. На ‘testicular’, ‘testes’, ‘testis’ и ‘testicle(s)’ в отечественной суббазе собственно исследований не было обнаружено (а только – соответствующие зарубежные ссылки с указанными словами в списках литературы). На «семенник(и)» в текстах выявился 21 источник, однако – ни одного уместного, а на «яичко» – 19 публикаций, но только одна отвечала желаемым параметрам (цитированная выше Калинин Д.Е. и др. 2014 [12]). Наконец, был проведен поиск на «мужские половые» и «мужских половых», хотя это явно неспецифично применительно к раку именно семенников.

Результатами поиска явились 23 источника, но только 13 отвечали в том числе интересующему эффекту. В списках литературы этих публикаций была вторично, вслед за этапом 2, найдена работа Калинин Д.Е. и др. 2013 [42]. Суммарный окончательный список представлен на рис. 3).

Часть из найденных источников связана с исследованиями не NW, а населения г. Озерска и г. Северска; в некоторых указан просто вклад раков мужских половых органов (в % в структуру онкологической заболеваемости NW ПО «Маяк» (Лабутина Е.В., Кузнецова И.С., 2006). Диссертация Д.Е. Калинкина [43] и одна его работа с соавторами от 2013 г. [42] по эффектам у контингента Сибирского химического комбината были рассмотрены выше, на этапе 2. В результате скрининга сути работ остались только четыре публикации Калинин Д.Е. и др., 2012–2021 [12, 42, 58, 59], которые и были проанализированы на следующем этапе 4.

Результаты полнотекстового поиска в суббазе Foreign NW на приведенные выше ключевые слова выявили несколько сотен источников на четыре термина в сумме: 120 + 102 + 79 + 28 = 329. Но визуальный скрининг, проводимый как через программу ‘Archivarius-300’ (программа показывает места в тексте, найденные на ключевые конструкции), так и непосредственно через оригиналы публикаций, продемонстрировал значительное совпадение результатов поиска на все ключевые слова, а также множество не имеющих отношения к теме источников. Окончательный анализ с последующей селекцией (занял не так много времени – порядка 1,5 ч) выявил только 84 источника (рис. 4).

⁴ СУБД – средства управления базой данных.

⁵ По нашему специальному исследованию англо- и русскоязычной терминологии на тему [57].

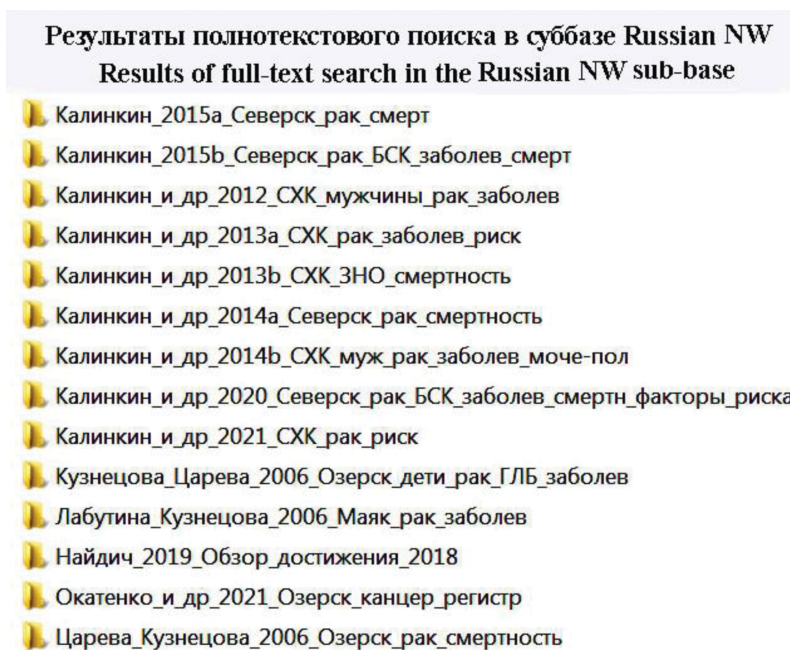


Рис. 3. Перечень обнаруженных источников в суббазе Russian NW при полнотекстовом поиске на русскоязычное сочетание «мужских половых» и «мужские половые»

Fig. 3. List of sources found in the Russian NW sub-base during a full-text search for the Russian-language combination “male sexual” = “male sexual”

Источники после селекции Sources after selection

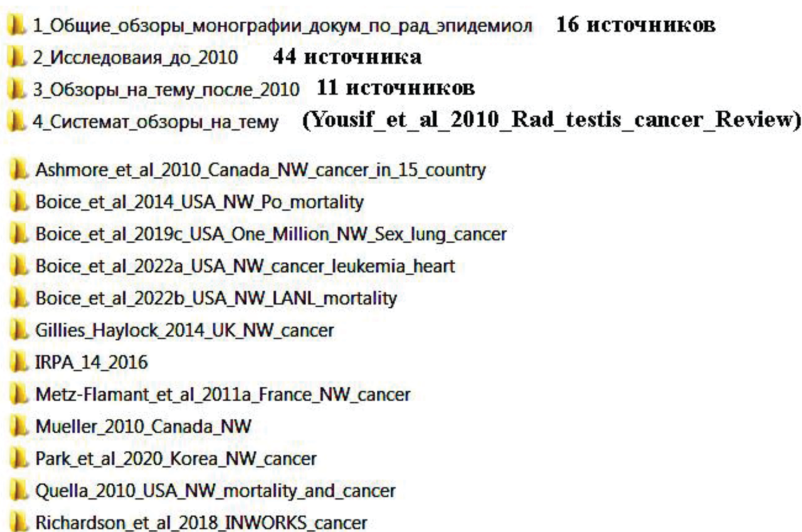


Рис. 4. Перечень обнаруженных источников в суббазе Foreign NW при полнотекстовом поиске на ‘testes’, ‘testis’ и ‘testicular’. Отображены результаты селекции источников по значимости для цели экспертизы

Fig. 4. List of sources found in the Foreign NW sub-base during a full-text search for ‘testes’, ‘testis’ and ‘testicular’. The results of selecting sources by significance for the purpose of the examination are shown

16 источников представляли собой уже рассмотренные на этапе 1 общие обзоры по радиационной эпидемиологии и документы международных организаций. 44 работы и обзора соответствовали исследованиям, опубликованным до 2010 г., то есть до года издания упомянутого выше систематического обзора по раку семенников при профессиональном облучении Yousif L. et al, 2010 [35]. По канонам доказательной медицины (Cochrane Collaboration и др.) систематический обзор обязан вобрать в себя все исследования на тему на момент анализа, включая даже неопубликованные (отчеты, запрошенные у исследователей протоколы клинических испытаний и

пр.), иначе это не «систематический обзор» [39]. Конечно, в реальности многое не совпадает с пожеланиями и канонами, что можно видеть также и здесь после сравнения выборки по раку семенников у NW в «систематическом» обзоре [35] и в обнаруженных нами 44 исследованиях до 2010 г. Но для краткости примера этапа 3 целесообразно считать, что все такие исследования уже рассмотрены в [35], в результате чего остается проанализировать только 12 более поздних работ и 11 преимущественно простых, нарративных (не систематических) обзоров, где упоминается рак семенников, вышедших также после 2010 г. (см. рис. 4). Что и выполнено на следующем этапе 4.

Таблица 4

Исследования после 2010 г., посвященные раку семенников у NW. Результат селекции первоначального пула источников

Studies since 2010 on testicular cancer in NW. Result of selection for initial source pool

Источник / Source	Страна и период прослеживаемости для NW	Число наблюдаемых смертей (когорта; n)	SMR (95 % CI)
Voice J.D. Jr. et al, 2022a [60]	USA NW, 1957–2011	19 (135193)	0,72 (0,43; 1,12)
Voice J.D. Jr. et al, 2022b [61]	USA (Los Alamos National Laboratory), 1943–2017	11 (26328)	1,12 (0,56; 2,00)
Gillies M., Haylock R., 2014 [62]	Great Britain (British Nuclear Fuels plc), 1946–2005	4 (external exposure; 19756); 5 (internal exposure; 22675)	External exposure: 0,85 (0,23; 2,18); Internal exposure: 1,15 (0,37; 2,68)
Metz-Flamant C. et al, 2011	France (CEA and AREVA Nuclear Cycle), 36769	6 (36769)	0,97 (0,35; 2,11)*
Park S. et al, 2020	Korea NW, 2016–2017	2 (16493)	0,98 (0,24; 3,91)**
Quella A.K., 2010	USA (U.S. AEC and DOE), 1969–2005	3 (5743)	1,14 (0,23; 3,32)**
Richardson D.B. et al, 2018 [52]	Pooled: France, Great Britain, USA (INWORK), 1944–2005	48 (268262)	ERR*** for 1 Gy: 32,6 (90 % CI: 4,5; 105,7)

Примечание:

* Testis, penis and other organs (men).

** Стандартизованное отношение инцидентности (SIR), а не смертности.

*** Excess Relative Risk – избыточный относительный риск.

6. Этап 4 экспертизы: анализ исследований, близких по темам к заявленной программе НИР

Итак, на этапе 3 на тему рака семенников были сформированы выборки исследований для отечественных и зарубежных NW. Далее следует анализ материала, как и в предыдущем случае, разбитый на подэтапы.

а) После селекции источников для российских NW было найдено всего четыре имеющих какое-то отношение к теме публикации – Калинин Д.Е. и др., 2012–2021 [12, 42, 58, 59]. В исследованиях 2012–2014 гг. авторами была представлена структура первичной онкологической заболеваемости мужчин – работников Сибирского химического комбината (злокачественные опухоли мочевых путей + мужских половых органов *суммарно* составили 15% от общего количества случаев злокачественных новообразований) [12, 42, 58]. В 2021 г. [59] сообщалось о частоте злокачественных новообразований мужских половых органов среди персонала, составившей 15,7 случаев на 100.000 человеко-лет. Применительно к SMR по названному эффекту имелся высоко значимый статистически тренд для зависимости доза–эффект (наш расчет линейной корреляции Пирсона⁶ по приведенным в табл. 5 оригинала [59] данным (8 диапазонов доз в рамках 0–1 Зв; взяты середины диапазонов) продемонстрировал значения $r = 0,871$; $p = 0,005$).

Таким образом, для персонала Сибирского химического комбината есть явный радиационный эффект, но – более для инцидентности, а не для смертности, являющейся темой рассматриваемой программы НИР. Самое же главное – представленная заболеваемость/смертность шире, чем только для искомого рака семенников («мужские половые органы»), к тому же для названного персонала имеется вклад химических факторов [43, 59], которые являются доказанной причиной рака семенников [33]. Именно они могли имитировать зависимость доза–эффект как функции продолжительности занятости (то есть уровня экспозиций).

В результате следует сделать вывод, что полнотекстовый поиск среди источников по отечественным исследованиям NW не предоставил точного материала для экспертизы программы НИР по смертности от рака семенников для NW. Ведь в «рак мужских половых органов», по МКБ С60–С63, каковая градация была использована в работах по Сибирскому химическому комбинату [12, 42, 58, 59] (и др.), входит не только редкий рак полового члена (С60), но и весьма частый рак простаты (С61) и др.

⁶ Программа Statistica, ver. 10.

б) Иное дело для выборки публикаций по Foreign NW. На этапе 3 путем полнотекстового поиска (см. выше рис. 4) были обнаружены 84 источника, из которых, как уже сказано, 16 были рассмотрены на этапе 1. Выявился один упоминавшийся выше систематический обзор строго на тему указанной патологии при профессиональном облучении от 2010 г. [35] и еще 11 обзоров (преимущественно простых) на более узкие темы (в которых имелись сведения о семенниках) после 2010 г. А также – 44 работы до 2010 г., результаты которых должны были быть рассмотрены в систематическом обзоре [35].

Число более поздних собственно эпидемиологических исследований составило 12. По результатам анализа пять из них не имели информационной ценности применительно к заявленной в программе НИР цели. Данные же для оставшихся семи, после анализа текста оригиналов, приведены в табл. 4.

В двух исследованиях из семи (Quella A.K., 2010; Park S. et al, 2020) была изучена инцидентность, а не смертность. Во французской работе Metz-Flamant C. et al, 2011 использовался неспецифичный суммарный показатель раков для мужских половых органов в целом (как и выше в отечественных исследованиях). Эффект для трех из четырех оставшихся работ или отсутствовал арифметически [60, 62], или был весьма проблематичен эпидемиологически – риск был равен 1,12–1,15 при 95 % CI много менее единицы [61, 62]. Действительно, согласно наиболее принятой градации эффекта по величине RR («Occupational Epidemiology» от Richard R. Monson [63]), для RR до 1,2 ассоциация называется «неопределяемой», для RR = 1,2–1,5 – «слабой», для RR = 1,5–3,0 – «умеренной», а «сильной» – только для RR = 3,0–10,0. Кроме того, число зарегистрированных смертей/инцидентов для рака семенников во всех работах или очень мало, или просто мало (см. табл. 4).

И только в масштабном интернациональном исследовании INWORK выявлен высокий ERR на 1 Гр (оказался наиболее высоким для всех типов рака) [52]. Хотя число смертей от рака семенников за 61 год для трех стран также весьма невелико – 48 (см. в табл. 4 последнюю строку). Или – 0,79 смерти в год для когорты в 268 тыс. работников. Что в 3,4 раза ниже фонового уровня для европейского населения... [33].

Таким образом, исследование INWORK представило величину риска, выходящую за рамки всего рассмотренного ранее, что является, вероятно, артефактом и анома-

лий⁷. К примеру, в другом интернациональном исследовании NW из 15 стран [64] (вошло в упоминающуюся выборку работ до 2010 г.) индекс SMR составил по суммарным данным Table 1 из [64]) *точно* 1,0 (95 % CI: 0,66; 1,47)⁸, без признаков тренда «доза–эффект».

В целом можно видеть, что положительных аргументов в пользу актуальности проходящей экспертизу гипотетической программы НИР, посвященной связи между смертностью от рака семенников у NW и облучением, не обнаруживается – искомый эффект, как правило, или отсутствует, или крайне низок, и статистически значимый риск вряд ли будет возможно выявить.

в) Остаются еще 11 обзоров после 2010 г., вошедших в базу данных для NW, в которых упоминаются семенники – при полнотекстовом поиске на ‘testicular’, ‘testis’, ‘testes’ и ‘testicle’ (рис. 5).

Обзоры на различные темы из базы данных по NW с упоминанием семенников Reviews on various themes from the NW database with reference to testicles

- AGIR_2011_UK_Rad_Cancer_Review
- Boice_2014a_NW_study_Importance_Review
- Boice_2017c_LNT_Review
- Boice_2017d_USA_Mars_and_One_Million_NW
- Boice_2019b_USA_Mars_and_One_Million_NW
- IIAC_2016_UK_Rad_cancer_compensat
- Little_Wakeford_2008_UK_NW_Tritium_Review
- Shore_et_al_2018_LNT_Epidemiol_Review
- Shore_et_al_2019a_LNT_Epidemiol_Review
- Trabalka_et_al_2017_DERF_DDREF_Review
- UNSCEAR_2019_Health_effect_radiat

Рис. 5. Перечень обзоров после 2010 г. на различные темы из базы данных для NW, в которых встречается упоминание семенников
Fig. 5. List of reviews after 2010 on various themes from the NW database that mention testicles

Видно, что четыре обзора принадлежат J.D. Voise, для которого выше был проанализирован целый ряд аналогичных публикаций близких годов, и выводом являлось отсутствие, в лучшем случае – проблематичность радиационной атрибутивности для смертности от рака семенников. Тот же вывод приведен в документе организации Великобритании AGIR-2011 [65]: «В настоящее время не ясно, вызывает ли радиация рак семенников. Прежде чем можно будет сделать окончательные выводы, необходимо больше информации».

В сообщении другой организации из Великобритании, ПАС-2016 [66], также отмечается, что «связь между раком семенника и ионизирующей радиацией рассматривается как менее установленная, чем предполагалось ранее».

То же самое – в объемном документе Trabalka J.R. et al, 2017 [67] из атомного центра – Национальной лаборатории в Окридже (США): «слабые доказательства ассоциации».

⁷ Возможно, данные по ERR для смертности от рака семенников в исследовании INWORK скорректированы в более поздней публикации Richardson D.B. et al, 2024, но она на момент выполнения представленной работы полностью издана не была.

⁸ Наш расчет с помощью программы WinPepi (ver. 11.60).

В сообщении НКДАР-2019 [68] и в обзорах Shore R.E. et al, 2018; 2019 разбирается риск рака семенников в исследовании INWORK [52] (см. выше), равно как в обзоре Little M.P., Wakeford R., 2008 рассматривается всего одно из исследования эффекта у NW Великобритании, контактирующих с тритием, от 1998 г. (то есть до 2010 г. что мы, как указано выше, не рассматриваем).

То есть данная выборка в основном подтверждает слабость или проблематичность ассоциации, либо – трудность ее установления в масштабе реальных исследований.

г) Последний анализ работ в выборке на этапе 4 касается самого главного источника – не раз называвшегося выше систематического обзора почти строго на интересующую тему Yousif L. et al, 2010 [35]. Авторы [35], как уже говорилось, не включили по каким-то причинам целый ряд найденных нами источников, 26 из 44-х до 2010 г., выявленных здесь по базе данных для NW (рис. 4; 17 из них изданы после 1990 г., то есть после заявленной в [35] самой ранней даты включения работ в систематический обзор). Однако условно следует считать исследование [35] окончательным на указанный год (как уже отмечалось – согласно определению «систематического обзора» в доказательной медицине [39]). Помимо NW в обзор [35] были включены и иные контингенты. В этом названном «систематическом» обзоре [35] было обнаружено, применительно к раку семенников:

- Для NW одно исследование *заболеваемости* продемонстрировало значительное увеличение риска, а четыре не выявили эффекта. В восьми исследованиях *смертности* у NW не было обнаружено эффекта, и только в четырех имелось незначительное увеличение.
- Для военных частота инцидентности патологии была незначительно увеличена в двух работах и не изменялась еще в двух.
- Для пилотов одно исследование не выявило эффекта против пяти, в которых имелось небольшое увеличение.
- У медицинского персонала эффект показан не был.

Вывод авторов [35] следующий: «В целом, доказательства связи между профессиональным облучением и раком семенников очень ограничены... Смертность от рака семенников обычно низка и не связана с радиацией»⁹.

И напомним тут про один рассмотренный выше важный момент, касающийся методики экспертизы. За исключением когорты Сибирского химического комбината [59], никаких намеков на значимую зависимость доза–эффект (согласно анализу по этапу 4) для смертности от рака семенников применительно к NW выявлено не было (см. табл. 3). Да и для Сибирского химического комбината это данные иного плана: исследована инцидентность, а не смертность, причем суммарно для всех типов рака мужских половых органов, включая рак простаты [59]. Высокий фоновый уровень смертности от рака простаты сравнительно с раком семенников (выше в 8–15 и более раз [33]) полностью нивелирует важность соответствующего тренда из [59] в аспекте рассматриваемого эффекта.

⁹ ‘Overall, there was very limited evidence for associations between occupational ionising radiation and testicular cancer... Testicular cancer mortality is generally low and was not associated with radiation’ [38].

7. Этап 5 экспертизы: оценка эпидемиологической оправданности заявляемого в гипотетической программе НИР исследования

Это – возможность выявить *эпидемиологически* значимые RR или SMR по смертности от рака семенников для NW, исходя из заявляемых «сил и средств», то есть размеров когорты. Данная проблема уже была подробно рассмотрена на предыдущих этапах. Согласно ранее цитированному пособию по эпидемиологии профессиональных воздействий [63], вследствие особенностей обсервационных исследований, в которых значительную роль играют конфаундеры и субъективные уклоны (bias), величина риска должна быть достаточной. А именно: в прошлые десятилетия эпидемиологи не признавали реальными риски при $RR < 2,0$ и даже более (подробно см. в нашем обзоре [69]). Доказать слабые ассоциации ($RR = 1,2-1,5$ по канонам [63]) возможно, о чем указывалось еще основателями современной эпидемиологии хронических заболеваний (см. в [69]), но для этого требуются особо масштабные исследования и углубленный анализ с массой корректировок на вмешивающиеся факторы и уклоны [63, 69].

Какой уровень RR можно ожидать для смертности от рака семенников у NW, в подавляющем большинстве своем получавших, применительно к редкоизионизирующей радиации, только малые дозы (до 0,1 Гр [20]) и, менее, дозы в рамках первой половины диапазона средних доз (0,1–0,5 Гр [20])? Исходя из найденных данных, включая когорты не только NW, но и табельную когорту LSS и другие облученные группы, RR (SMR) именно для рака семенников, а не для всех раков «мужских половых органов», вряд ли будет составлять существенную величину. Это следует из данных по рискам для NW, приведенным в табл. 3 и 4. Если выполнить по этим данным мета-анализ (взяв только смертность и исследования только рака семенников, но не «мужских половых органов» в целом), то интегральная величина риска составит 0,94 (95 % CI: 0,72; 1,22)¹⁰. Значения риска в разных работах колеблется от 0 до максимум 1,53 (см. в табл. 3 и 4). То есть имеется или полное отсутствие ассоциации, или ее слабая степень [63, 69]. Эпидемиологические доказательства такой ассоциации в принципе потребуют больших выборок, а, учитывая к тому же низкую фоновую частоту эффекта (~1 на 100.000 в год [33]), – очень больших выборок. И действительно, при расчете по калькулятору с сайта ‘EpiTools’ [11] (см. к этому табл. 2) для значимой величины риска в 1,53 и фоновой частоты эффекта в 0,00001 потребуются когорта в 7,07 млн. человеко-лет (это для SMR; для RR, как указывалось выше со ссылкой на [11], в два раза больше). Даже если взять период прослеживания (follow-up) равный, вновь, 40 годам, то надо будет сформировать группу в 176.750 (353.500) NW. В разделе 4 выше рассматривались величины национальных когорт для NW; подобного размера даже суммарно для всех периодов занятости нет ни для одной страны, кроме США [50], Великобритании [51] и объединенных интернациональных когорт [52].

Но что бы было, если бы кто-то рассматривал смертность не от редкого рака семенников, а, скажем, от болезней системы кровообращения в целом или от рака легкого? Фоновые уровни этих патологий несоизмеримо выше. Скажем, для России 2019 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 433

на 100.000 человек (то есть одна смерть на 231 человек в год) [70], а от рака легкого в США в 2015 г. – порядка 30 на 100.000 населения (одна смерть на 3333 человека в год) [33].

Если бы некто, изучая действие некоего фактора, захотел получить значимое увеличение SMR для смертности российских NW от болезней системы кровообращения (фон в популяции 1/231) лишь до величины 1,2 (слабая ассоциация), то ему понадобилась бы когорта размером всего в 99.242 человеко-лет (согласно калькулятору [11]). И было бы достаточно проследить за когортой ПО «Маяк» (22.377 NW [54]) в течение 4,5 лет (для RR потребовалось бы 9 лет). Конечно, данная оценка носит только теоретический характер, поскольку вычленение настолько низкого риска для изучаемого воздействия применительно к столь многофакторным по причинности патологиям, как болезни системы кровообращения, очень затруднительно.

Для риска смертности от рака легкого в США с фоновым уровнем 1/3333 в год получить значимое увеличение $SMR = 1,2$ уже проблематично. Согласно [11] (см. также по табл. 2), нужна когорта в 1,44 млн. человеко-лет. Поэтому за персоналом ПО «Маяк» пришлось бы следить в течение 64 лет. Реально же зарегистрировать для смертности от рака легкого у NW США величину риска можно только от порядка 1,5 (см. табл. 2) – требуется группа в 393.342 человеко-лет¹¹.

Именно $RR=1,51$ для смертности от рака легкого и зарегистрирован в объединенном исследовании для трех стран соответствующий RR равнялся 1,86 [64]. Такие риски для эффекта, имеющего фоновый уровень в 1 на 3333 человек, вполне можно выявить для реальных выборок.

Подводя итог разделу, следует сделать вывод, что эпидемиологическая оправданность для заявляемой гипотетической программы НИР, связанной с исследованием смертности от рака семенников у NW, по всем данным и оценкам, отсутствует. Выявить осязательные по канонам эпидемиологии [63] риски явно не удастся.

8. Этап 6 экспертизы: оценка статистической оправданности заявляемого в гипотетической программе НИР исследования

Это возможность выявить *статистически* значимые RR или SMR по смертности от рака семенников для NW, вновь исходя из размеров выборки. Данный вопрос тоже пришлось попутно рассмотреть ранее. Основой оценки здесь будет как прогнозируемое значение RR (SMR), так и величина заявляемой в гипотетической программе НИР когорты. Относительно первого параметра все уже было сказано выше: согласно самому общему анализу соответствующих источников по искомому эффекту в принципе, а также работам по конкретно исследованиям NW, приведенным в табл. 3 и 4, ни в одном случае индекс SMR (RR) не превысил 1,53 (если не считать явно аномальных и сомнительных результатов для исследования INWORK [52]). Какую величину значимого RR для смертности от рака семенников (фоновый уровень ~1 на 100.000 человек в год) можно будет зарегистрировать при выполнении гипотетической программы НИР, зависит от заявляемой в ней выборки. Скажем так: чтобы получить максимально ожидаемый $RR = 1,53$, согласно [11] понадобится 7,069 млн. человеко-лет. Умноженных на два (для SMR, понятно, умножать не нужно). Даже

¹¹ В связи с этим в США с 2011 г. пытаются проводить масштабное исследование ‘One Million US Radiation Workers and Veterans’ или ‘The Million Person Study’ [50].

¹⁰ Вновь программа WinPepi, ver. 11.60. Выборка ($n = 10$) оказалась относительно гомогенной: коэффициент $H = 1,2$; $P = 34$ %, поэтому для мета-анализа использовалась Fixed-effect model; Egger’s test: $p = 0,103$; подробнее об этих коэффициентах и моделях для мета-анализа см. в [9, 23, 39]).

для $SMR = 3,0$ нужно 784.869 человеко-лет (а для $RR = 3,0$ при такой фоновой частоте надо 1,57 млн. человеко-лет).

Дальнейшие комментарии, вероятно, излишни. Статистическая оправданность заявляемой программы также отсутствует.

Совершенно аналогичная поэтапная методика экспертизы может проводиться для программы НИР по эффектам у *U miners* на основе соответствующей базы для этого контингента. Ограничением здесь является проблематичность выполнения этапа 1 по фундаментальным пособиям и обзорам, посвященным самым общим проблемам лучевого воздействия – анализ, скорее всего, придется начинать с этапа 2. Тем не менее, в указанную базу включено множество документов международных и имеющих международный авторитет организаций, в которых имеются сведения об *U miners*. Это НКДАР ООН (UNSCEAR), BEIR, МАГАТЭ (IAEA), МКРЗ (ICRP) и целый ряд соответствующих организаций из США, Канады и Европы.

Что же касается программы по действию нерадиационных факторов на *NW* и *U miners*, то методика ее экспертизы также аналогична и может быть выполнена согласно этапам 2–6.

9. Заключение

В настоящем разделе ссылки, которые можно найти выше, за некоторыми исключениями не приводятся.

В Сообщении 3 настоящего обзора [1, 2] изложено применение разработанной и зарегистрированной в Роспатенте баз данных (баз источников) по медико-биологическим и иным эффектам у *NW* и *U miners*. А именно: а) представлена детальная схема методики экспертизы заявляемых в системе ФМБА России и в других ведомствах здравоохранения программ НИР по эффектам у *NW* и у *U miners* на основе указанной базы и б) подробно разобран пример использования этой методики для экспертизы гипотетической программы, посвященной риску смертности от рака семенников для *NW* (редкий эффект). Шестиэтапная методика предусматривает разного рода поиск источников в базе данных с их последующим анализом согласно основному подходу доказательной медицины – формированию систематического обзора или обзора, близкого к таковому.

В состав базы данных для *NW* включены версии всех основных отечественных и западных пособий и обзоров по радиационной эпидемиологии, радиационной медицине, радиационной гигиене и радиобиологии вкуче с более узкими тематическими обзорами, в которых освещаются в том числе данные, актуальные для исследований *NW*. База содержит также все имеющиеся отношение к темам по *NW* документы НКДАР ООН (UNSCEAR), МКРЗ (ICRP), МАГАТЭ (IAEA), МАИР (IARC), NCRP и BEIR. На этапе 1 экспертизы, на основе этих неспецифических, но фундаментальных материалов, осуществляется самая общая оценка предлагаемой программы НИР применительно к наличию/отсутствию атрибутивности эффекта облучению (для нерадиационных факторов такого депо фундаментальных публикаций не имеется, поэтому экспертизу программы следует начинать со следующего этапа).

Для смертности от рака семенников анализ на этапе 1 в целом не выявил эпидемиологической обоснованности изучения эффекта для реально возможных уровней лучевого воздействия на *NW* – были обнаружены данные об индукции рака семенников только после облучения в высоких дозах (единицы – десятки грей) для грызунов и после радиотерапии (как вторичного рака).

В ряде обзоров и документов имелись выводы о проблематичной ассоциации рака семенников с облучением для реальных когорт, не подвергавшихся экспозициям высокого уровня. Не было обнаружено конкретных сведений и для табельной эпидемиологической когорты LSS. Следовательно, уже на этапе 1 можно было сделать вывод о проблематичности выполнения заявляемой программы НИР. Но выполнение последующих этапов методики было продолжено для ее наиболее полного уяснения.

Этап 2 основывается на оперативном поиске данных по интересующему эффекту в двух вспомогательных фрагментах базы данных (отдельно для *Russian NW* и *Foreign NW*), подвергшихся трехуровневой иерархической тематической каталогизации в соответствии с выявленными направлениями изучения эффектов и показателей у *NW* (564 источника; 13% от всей базы; 72–74 тем-каталогов первого уровня). Для смертности от рака семенников был найден ряд исследований *NW* (отечественных и зарубежных); в большинстве работ риск отсутствовал, а максимальная величина риска (SMR) составила 1,53. При этом для работников Сибирского химического комбината изучался только суммарный показатель смертности от рака мужских половых органов, без дифференциации на опухоли семенников, простаты и пр., что делает эти данные нерепрезентативными (ибо иные опухоли указанных органов вносят на порядок больший вклад в смертность). Кроме того, неустранимо влияние химических агентов на персонал комбината, являющихся строго доказанными факторами, индуцирующими рак семенников.

Самым же главным моментом является крайне низкий фоновый уровень смертности от рака семенников, составляющий порядка 1 на 100.000 мужского населения в год. Это обуславливает эпидемиологическую необходимость использования когорт размером в миллионы человеко-лет, что вовсе проблематично для заявляемых в системе ФМБА России программ НИР. То есть отрицательный вывод экспертизы возникает вновь, уже на этапе 2, после анализа только малой выборки из всей базы данных для *NW*, но выполнение методики с иллюстративными целями было продолжено далее.

На этапе 3 путем визуального или программного поиска во всей базе данных для *NW* (как по информационным названиям каталогов, так и по всем текстам источников) формируется выборка исследований, близких по теме к проходящей экспертизу программе НИР. Поиск данных по смертности от рака семенников пришлось осуществлять на ключевые конструкции, содержащие четыре англоязычных и пять русскоязычных терминов ('testicular', 'testis', 'testes', 'testicle(s)', «семенник», «мужск», «мужские половые», «мужских половых» и «яички/яичко»). Результатом скрининга отечественных исследований *NW* явились только четыре работы Калинин Д.Е. и др., 2012–2021 [12, 42, 58, 59], а для зарубежных публикаций было найдено 84 источника вместе с обзорами, в которых имелись соответствующие данные и/или упоминания рака семенников. Обнаружился один систематический обзор по раку семенников после профессионального облучения (то есть практически строго по теме) – Yousif L. et al, 2010 [35]. Поскольку, по канонам доказательной медицины, систематический обзор обязан охватить все исследования на тему до соответствующей даты [39], то считали, что в [35] уже рассмотрены работы и обзоры до 2010 г.

Результатом скрининга основного массива базы данных для *NW* на этапе 3 стала конечная выборка из 4 исследований работников Сибирского химического комби-

ната, 12 зарубежных работ после 2010 г. и 11 обзоров за этот же период.

Этап 4 был посвящен углубленному анализу сформированной выборки работ конкретно по темам, в результате чего исследования персонала Сибирского химического комбината вновь отпали по все тем же соображениям неспецифичности эффекта и наличия конфаундеров из химических воздействий. Скрининг зарубежных работ выявил или арифметическое отсутствие эффекта (риски были менее 1,0), или эпидемиологическое отсутствие эффекта – риск был равен 1,12–1,15 при 95 % CI много менее единицы. Аномальным исключением в плане неправдоподобно высокого RR для смертности от рака семенников оказалось исследование объединенной когорты из трех стран INWORK [52], результаты которого, помимо прочего, не совпадают с данными для объединенной когорты из 15 стран [64], где никакой эффект зарегистрирован не был.

В проанализированных обзорах после 2010 г. применительно к лучевому фактору систематически делался вывод «о слабых доказательствах ассоциации», «о ее недоказанности на настоящий момент» или упоминались единичные исследования инцидентности рака семенников у NW.

Последний анализ работ в выборке на этапе 4 касался самого главного источника – названного систематического обзора на тему Yousif L. et al, 2010 [35]. В нем были проанализированы 12 работ по смертности от рака семенников для NW, и 2/3 исследований риска не выявили, а в остальных отмечалось только незначительное увеличение. Исходя из этих данных и исследований других контингентов (военные, пилоты, радиологи) в [35] был сделан вывод что «смертность от рака семенников обычно низка и не связана с радиацией».

Наконец, на этапах 5 и 6 экспертизы была проведена оценка эпидемиологической и статистической оправданности заявляемого в программе НИР исследования. В первом случае, исходя из очень низкого фонового уровня эффекта и выявленных на предыдущих этапах анализа ожидаемых слабых или неопределяемых рисков, был сделан вывод о том, что для получения значимых результатов необходимы выборки в порядке 7,07 млн. человеко-лет, то есть при follow-up даже длительностью 40 лет размер исследуемой группы должен составлять порядка 165.000 NW. Такая величина выборки превышает общее число NW в каждой из национальных когорт, кроме США и Великобритании.

Статистическая оправданность подвергаемой экспертизе программы НИР оценивалась исходя из заявленной в ней величины выборки с учетом вновь фонового частоты эффекта и максимального ожидаемого уровня риска. Последний, как сказано, подпадал под категорию в лучшем случае слабых ассоциаций (RR = 1,2–1,5). Очевидно, что вряд ли в какой программе НИР ФМБА России возможно исследовать когорты NW величиной в сотни тысяч с лишним индивидуумов, прослеживаемые в течение 40 и более лет.

Подводя итог, следует сделать вывод, что экспертиза актуальности и возможности выполнения программы НИР, посвященной исследованию смертности от рака семенников для NW, не привела к положительному заключению ни на каком этапе предлагаемой методики. Приведенный материал еще раз подтверждает целесообразность использования разработанных баз данных для NW и U miners в экспертно-информационной деятельности учреждений в системе ФМБА России и других ведомств здравоохранения, охватывающих контингенты с воздействием лучевых и нелучевых факторов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Буланова Т.М., Богданенко Н.А. Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА России для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 1. Общие вопросы и база данных по медико-биологическим и иным эффектам у работников ядерной индустрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70 (препринт) [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Bulanova T.M., Bogdanenko N.A. Industry Bibliographic Databases: Prospects for Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 1. General Issues and a Database on Medical, Biological and other Effects in Workers in the Nuclear Industry. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025; 70(2):88-106. (In Russ.)].
2. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Буланова Т.М., Богданенко Н.А. Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА РОССИИ для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 2. База данных по медико-биологическим и иным эффектам у шахтеров урановых рудников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70 [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Bulanova T.M., Bogdanenko N.A. Industry Bibliographic Databases: Prospects for Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 2. Database on Medical, Biological and Other Effects in Uranium Miners. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025; 70(4) (In Russ.)].
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. База данных (база источников) об эффектах лучевых и нелучевых воздействий для работников ядерной индустрии различных стран мира: Свидетельство о государственной регистрации № 2024623705: Опубликовано 22.08.2024. Бюллетень № 2 [Kotero A.N., Ushenkova L.N. *Baza Danykh (Baza Istochnikov) ob Effekтах Luchevykh i Neluchevykh Vozdeystviy dlya Rabotnikov Yadernoy Industrii Razlichnykh Stran Mira* = Database (Source Database) on the Effects of Radiation and Non-Radiation Exposure for Workers in the Nuclear Industry in Different Countries of the World. Certificate of State Registration No. 2024623705. Published 08.22.2024. Bulletin No. 2 (In Russ.)].
4. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. База данных (база источников) об эффектах лучевых и нелучевых воздействий для шахтеров урановых рудников различных стран мира: Свидетельство о государственной регистрации № 2024623706: Опубликовано 22.08.2024. Бюллетень № 2 [Kotero A.N., Ushenkova L.N. *Baza Danykh (Baza Istochnikov) ob Effekтах Luchevykh i Neluchevykh Vozdeystviy dlya Shakhterov Uranovykh Rudnikov Razlichnykh Stran Mira* = Database (Source Database) on the Effects of Radiation and Non-Radiation Exposure for Uranium Miners in Different Countries of the World. Certificate of state registration No. 2024623706. Published 08.22.2024. Bulletin No. 2 (In Russ.)].
5. Дмитренко И.П., Краснова Ю.И. Экспертиза НИР // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. №10. Ч. 1. С. 85–102 [Dmitrenko I.P., Krasnova Yu.I. Expertise of Research Work. *Aktual'nyye Problemy Gumanitarnykh i Yestestvennykh Nauk* = Actual Problems of Humanitarian and Natural Sciences. 2015;10;1:85–102 (In Russ.)].
6. Guyatt G., Cairns J., Churchill D., et al. The Evidence Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine: a new Approach to Teaching the Practice of Medicine. *J. Am. Med. Assoc.* 1992;268;17:2420-2425. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.
7. Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C., James R.C., Guzelian C.P. Evidence-Based Toxicology: a Comprehensive Framework for Causation. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005;24;4:161-201. doi: 10.1191/0960327105ht5170a.
8. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. №4. С. 10-24 [Andreyeva N.S., Rebrova O.Yu., Zorin N.A., Avksent'yeva M.V., Omel'yanovskiy V.V. Systems for Assessing the Reliability of Scientific Evidence and the Persuasiveness of Recommendations: Comparative Characteristics and Prospects for Unification. *Meditinskiye Tekhnologii. Otsenka i Vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice. 2012;4:10-24 (In Russ.)].
9. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М. Сравнение риска общей смертности для работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников и других профессий с риском пассивного курения (мета-анализы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №5. С. 75-

- 86 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M. Comparison of the Risk of Overall Mortality for Workers in the Nuclear Industry, Uranium Miners and other Professions with the Risk of Passive Smoking (Meta-Analyses). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;5:75-86 (In Russ.)]. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86.
10. Handbook of Epidemiology. Ed. W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, London, Springer, 2014. 2498 p.
11. Sample Size Calculations. Sample Size for a Cohort Study. URL: <https://epitools.ousvet.com.au/cohortss>.
12. Калинин Д.Е., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Бульдочев Д.Б., Орешин А.А., Максимов Д.Е. Онкоурологическая заболеваемость персонала радиационно опасных производств (на примере персонала Сибирского химического комбината) // Врач. 2014. №11. С. 42–44. [Kalinkin D.Ye., Karpov A.B., Takhauov R.M., Bul'dovich D.B., Oreshin A.A., Maksimov D.Ye. Oncourological Morbidity of Personnel of Radiation Hazardous Industries (on the Example of Personnel of the Siberian Chemical Plant). *Vrach* = Doctor. 2014;11:42–44 (In Russ.)]
13. Wing S. Basics of Radiation Epidemiology. In Book Radiation Health. Effects. Ed. by G.M. Burdman, L. Kaplan. Seattle, Hanford Health Information Network, 1994. URL: <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html>.
14. Boice J.D. Jr. Ionizing Radiation. Book Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. by D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. New York, Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
15. Boice J.D. Jr., Lauriston S. Taylor Lecture: Radiation Epidemiology the Golden Age and Future Challenges. *Health Phys.* 2011;100;1:59–76. doi: 10.1097/HP.0b013e3181f9797d.
16. Boice J.D. Jr. How to Protect the Public when you Can't Measure the Risk - the Role of Radiation Epidemiology. Rolf Sievert Award Lecture. In Proc. of 14th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Cape Town, South Africa, May 9–13, 2016;1:1.
17. Boice J.D., Held K.D., Shore R.E. Radiation Epidemiology and Health Effects Following Low-Level Radiation Exposure. *J. Radiol. Prot.* 2019;39;4:S14–S27. doi: 10.1088/1361-6498/ab2f3d.
18. Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M. Radiation Epidemiology. In Book Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. M.J. Thun, et al. New York, Oxford University Press, 2018. P. 2003–2037.
19. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. In Book Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. by M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York, Oxford University Press, 2018. P. 227–248.
20. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58. №2. С. 5-21 [Koterov A.N. From Very Small to Very Large Doses of Radiation: New Data on Establishing Ranges and their Experimental and Epidemiological Justifications. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:5-21 (In Russ.)].
21. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с. [Moskalev Yu.I. *Otdalennyye Posledstviya Vozdeystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniye* = Remote Consequences of Exposure to Ionizing Radiation. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 464 p. (In Russ.)].
22. Радиационная медицина / Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: ИздАТ, 2004. 992 с. [*Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. L.A. Il'in. Vol. 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 2004. 992 p. (In Russ.)]
23. Котеров А.Н., Ушenkova Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Калинин М.В., Бушманов А.Ю. Риск смертности от основных патологий вследствие пассивного курения не достигается подавляющим большинством работников ядерной индустрии всех периодов занятости // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №3. С. 57-67 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Vaynson A.A., Dibirgadzhiyev I.G., Kalinina M.V., Bushmanov A.Yu. The Risk of Mortality from Major Pathologies Due to Passive Smoking is Not Achieved by the Overwhelming Majority of Workers in the Nuclear Industry of all Periods of Employment. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;3:57-67 (In Russ.)]. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-3-57-67.
24. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Radiation Carcinogenesis in Man. United Nations. New York, 1988. P. 405–543.
25. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation Carcinogenesis. New York, 1994. P. 11–183.
26. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. United Nations. New York, 2008. P. 17–322.
27. ICRP Publication 99. Low-Dose Extrapolation of Radiation-Related Cancer Risk. *Annals of the ICRP*. Ed. J. Valentin. Amsterdam – New York, Elsevier, 2006. 147 p.
28. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Ed. J. Valentin. Amsterdam – New York, Elsevier, 2007. 329 p.
29. NCRP Commentary No. 24. Health Effects of Low Doses of Radiation: Perspectives on Integrating Radiation Biology and Epidemiology. 2015. 103 p. URL: <https://ncrponline.org/shop/commentaries/commentary-no-24-health-effects-of-low-doses-of-radiation-perspectives-on-integrating-radiation-biology-and-epidemiology-2015/>.
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*. Washington, National Academies Press, 2006. 422 p.
31. IARC 2012. Radiation. A Review of Human Carcinogens. V. 100D. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2012. 341 p.
32. Aschengrau A., Seage G.R. III. Epidemiology in Public Health. 4th Edition. Burlington, Jones & Bartlett Learning, 2020. 528 p.
33. IARC 2020. World Cancer Report. Cancer Research for Cancer Prevention. Ed. C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2020. 596 p.
34. Advisory Committee on Human Radiation Experiments (ACHRE) USA. Final Report. Washington, Government Printing Office, 1995. 929 p. URL: <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/achre/final/report.html>
35. Yousif L., Blettner M., Hammer G.P., Zeeb H. Testicular Cancer Risk Associated with Occupational Radiation Exposure: a Systematic Literature Review. *Radiol. Prot.* 2010;30;3:389–406. doi: 10.1088/0952-4746/30/3/R01.
36. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., et al. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.* 2003;160;4:381–407. doi: 10.1667/tr3049.
37. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat Res.* 2012;177;3:229–243. doi: 10.1667/RR2629.1.
38. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* 2007;168;1:1-64. doi: 10.1667/RR0763.1.
39. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. J.P.T. Higgins, T. James, J. Chandler, et al. Cochrane, Wiley Blackwell, 2019 694 p. doi: 10.1002/9781119536604.
40. Boddie K. How to Determine if the 10% Rule is Satisfied When Sampling without Replacement. South Carolina College- and Career-Ready Standards for Mathematics (SCCCR) — Probability and Statistics Skills Practice. Study.com. 2024. URL: <https://study.com/skill/learn/determining-if-the-10-rule-is-satisfied-when-sampling-for-the-sample-mean-is-done-without-replacement-explanation.html>.
41. Lindsay J.P., Stavratsky K.M., Howe G.R. The Canadian Labour Force Ten Percent Sample Study. *Cancer Mortality among Men, 1965–1979*. *J. Occup. Med.* 1993;35;4:408-414.
42. Калинин Д.Е., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Хлынин С.М., Самойлова Ю.А., Ширяева И.В. и др. Риск развития злокачественных новообразований у персонала радиационно-опасного производств (на примере персонала Сибирского химического комбината) // Вопросы онкологии. 2013. Т.1. №59. С. 41-46. [Kalinkin D.Ye., Karpov A.B., Takhauov R.M., Khlynin S.M., Samoylova Yu.A., Shirayeva I.V., et al. Risk of Developing Malignant Neoplasms in Personnel of Radiation-Hazardous Industries (Using the Personnel of the Siberian Chemical Plant as an Example). *Voprosy Onkologii* = Issues of Oncology. 2013;1;59:41-46 (In Russ.)].
43. Калинин Д.Е. Факторы формирования здоровья населения городов в зоне воздействия предприятий атомной индустрии: Автореф. дис...докт. мед. наук. Томск, 2015. 47 с. [Kalinkin D.Ye. *Faktory Formirovaniya Zdorov'ya Naseleniya Gorodov v Zone Vozdeystviya Predpriyaty Atomnoy Industrii* = Factors in the Formation of Health of the Population of Cities in the Zone of Influence of Nuclear Industry Enterprises. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Med.). Tomsk Publ., 2015. 47 p. (In Russ.)].
44. Baysson H., Laurier D., Tirmarche M., Valenty M., Giraud J.M. Epidemiological Response to a Suspected Excess of Cancer among a Group of Workers Exposed to Multiple Radiological and Chemical Hazards. *Occup. Environ. Med.* 2000;57;3:188-194. doi: 10.1136/oem.57.3.188.
45. Boice J.D. Jr. The Importance of Radiation Worker Studies. *J. Radiol. Prot.* 2014;34;3:E7-E12. doi: 10.1088/0952-4746/34/3/E7.
46. 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. doi: 10.1080/09553002.2017.1328750.

47. Dr John D. Boice Jr. Curriculum Vitae. ICRP. URL: https://www.icrp.org/cv/%7B2A6A529B-0533-401A-B64B-61055E23BF80%7D/Boice_CV.pdf.
48. Обеснюк В.Ф. Осторожно, человеко-годы! Опыт наблюдения парадокса Симпсона в эпидемиологических исследованиях риска // Анализ риска здоровью. 2017. №4. С. 23-31 [Obesnyuk V.F. Beware of Man-Years! Experience of Observing Simpson's Paradox in Epidemiological Studies of Risk. *Analiz Riska Zdorov'yu* = Health Risk Analysis. 2017;4:23-31 (In Russ.)]. doi:10.21668/health.risk/2017.4.02.
49. Symons M.J., Taulbee J.D. Practical Considerations for Approximating Relative Risk by the Standardized Mortality Ratio. *J. Occup. Med.* 1981;23:6:413-416. doi: 10.1097/00043764-198106000-00013.
50. The Million Person Study of Low-Dose Radiation Health Effects. Ed. J.D. Boice Jr, A. Bouville, L.T. Dauer, A.P. Golden, R. Wakeford. Florida, CRC Press, 2024. 380 p.
51. 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.* 2009;100;1:206-212. doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825.
52. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., et al. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: a Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology.* 2018;29;1:31-40. doi: 10.1097/EDE.0000000000000761.
53. Leuraud K., Fournier L., Samson E., Caer-Lorho S., Laurier D. Mortality in the French Cohort of Nuclear Workers. *Radioprotection.* 2017;52;3:199-210. doi: 10.1051/radiopro/2017015.
54. Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S., McNamee R., Wakeford R., Liu H., et al. An Assessment of Radiation-Associated Risks of Mortality from Circulatory Disease in the Cohorts of Mayak and Sellafield Nuclear Workers. *Radiat Res.* 2018;189;4:371-388. doi: 10.1667/RR14468.1.
55. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Шанина Е.И., Ковальчук Е.В., Сулова Т.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности // Кардиология. 2020. Т.60. №10. С. 73-79 [Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Mil'to I.V., Shanina Ye.I., Koval'chuk Ye.V., Suslova T.Ye. Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension Exposed to Low-Intensity Occupational Irradiation. *Kardiologiya* = Cardiology. 2020;60;10:73-79 (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1236.
56. 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;148;6:564-574. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009682.
57. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №3. С. 80-84 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Vaynson A.A. Nuclear Industry Workers – on the Issue of Unification of Russian-Language Terminology (Short Message). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;3:80-84 (In Russ.)]. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84.
58. Калинин Д.Е., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Хлынин С.М., Самойлова Ю.А., Ширяева И.В., Бульдович Д.Б. Возможные пути совершенствования системы охраны здоровья мужского персонала предприятий атомной промышленности // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т.11. №2. С. 139-145 [Kalinkin D.Ye., Karpov A.B., Takhauov R.M., Khlynin S.M., Samoylova YU.A., Shiryayeva I.V., Bul'dovich D.B. Possible Ways to Improve the Health Protection System for Male Personnel of Nuclear Industry Enterprises. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2012;11;2:139-145 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2012-2-139-145.
59. Калинин Д.Е., Тахауов Р.М., Мильто И.В., Карпов А.Б., Тахауова Л.Р., Жуикова Л.Д., Ананина О.А. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями персонала Сибирского химического комбината // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т.20. №5. С. 5-17 [Kalinkin D.Ye., Takhauov R.M., Mil'to I.V., Karpov A.B., Takhauova L.R., Zhuykova L.D., Anan'ina O.A. Analysis of the Incidence of Malignant Neoplasms among the Personnel of the Siberian Chemical Plant. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Oncology Journal. 2021;20;5:5-17 (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-5-17.
60. Boice J.D. Jr, Cohen S.S., Mumma M.T., Hagemeyer D.A., Chen H., Golden A.P., et al. Mortality from Leukemia, Cancer and Heart Disease among U.S. Nuclear Power Plant Workers, 1957-2011. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022a;98;4:657-678. doi: 10.1080/09553002.2021.1967507.
61. Boice J.D. Jr, Cohen S.S., Mumma M.T., Golden A.P., Howard S.C., Girardi D.J., et al. Mortality among Workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943-2017. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022b;98;4:722-749. doi: 10.1080/09553002.2021.1917784.
62. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *J. Radiol. Prot.* 2014;34;3:595-623. doi: 10.1088/0952-4746/34/3/595.
63. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida-Boca Raton, CRC Press, 1980. 219 p.; 1990. 312 p.
64. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., Hakama M., Hill C., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. *Radiat Res.* 2007;167;4:396-416. doi: 10.1667/RR0553.1.
65. AGIR-2011. Risk of Solid Cancers Following Radiation Exposure: Estimates for the UK Population. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Health Protection Agency, RCE-19. 2011. 260 p.
66. Cancers Due to Ionising Radiation. Report by the Industrial Injuries Advisory Council (IIAC). Parliament by the Secretary of State for Work and Pensions. By Command of Her Majesty. Great Britain. 2016. 26 p. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/cancers-due-to-ionising-radiation-iiac-report>.
67. Trabalka J.R., Apostoaei A.I., Hoffman F.O., et al. Dose and Dose-Rate Effectiveness Factors for Low-LET Radiation for Application to NIOSH-IREP. Oak Ridge Center for Risk Analysis, Inc. cdc.gov, NIOSH Radiation Dose Reconstruction Program. June 2017. 394 p.
68. 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. 301 p.
69. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Калинин М.В., Бирюков А.П. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №4. С. 5-17 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Vaynson A.A., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Strength of Communication. Report 1. Relative Risk Gradations. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;4:5-17 (In Russ.)]. doi: 10.12737/Article_5d1adb25725023.14868717.
70. Rittiphairoj T., Reilly A., Reddy C.L., Barrenho E., Colombo F., Atun R. The State of Cardiovascular Disease in G20+ Countries. Health Systems Innovation Lab, Harvard University, 2022. 58 p. doi: 10.54111/0001/HSIL/cvdg20.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2025. Принята к публикации: 25.06.2025.

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: 20.05.2025. Accepted for publication: 25.06.2025.