

УДК [616-005 + 616.1 + 616.12-008]:613.648.4

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 1. ОБЗОР ОБЗОРОВ И МЕТА-АНАЛИЗОВ, ДЕКЛАРИРУЮЩИХ ЭФФЕКТЫ МАЛЫХ ДОЗ[#]

© 2023 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹, А. А. Вайнсон², И. Г. Дибиргаджиев¹,
А. П. Бирюков¹

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

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

*e-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 18.02.2022 г.

После доработки 02.11.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Обзор из двух сообщений посвящен проблеме значимости избыточных относительных рисков (ERR) в расчете на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения для различных облученных контингентов с позиции эпидемиологии и в аспекте эффектов малых доз радиации. В Сообщении 1 выполнен обзор обзоров и мета-анализов, вкуче с ключевыми исследованиями, по этой теме. В большинстве источников 2005–2021 гг. (публикации М.Р. Little и соавт. и др.) обнаруживается идеологический уклон в сторону эффектов малых доз радиации (отмечается в заголовках или резюме почти всех работ), причем нередко выявилось отсутствие понимания о принятой международными организациями верхней границе этого диапазона для радиации с низкой ЛПЭ (до 0.1 Гр согласно НКДАР, МКРЗ, BEIR и др.). В отобранных М.Р. Little и соавт. для обзоров и мета-анализов источниках наблюдаются как абсурдные величины ERR на 1 Гр, так и неправомерные пересчеты показателя, оцененного в оригиналах на 0.1 Гр. Представлены примеры некорректности подобного пересчета, поскольку ERR на 1 Гр, рассчитанные для диапазонов меньших доз, могут отличаться от показателей для диапазонов больших доз во много раз, и это системный феномен, несмотря на все декларации о линейной беспороговой концепции. Выборка источников для мета-анализов, использованная М.Р. Little и другими авторами (2010–2020), нарушает принципы однородности (объединены контингенты с радиотерапией (в том числе дети со стригущим лишаем) с шахтерами, ликвидаторами аварии на Чернобыльской АЭС и пр.), представляя собой иллюстрацию мема критиков мета-аналитических подходов (“объединение яблок с апельсинами”). Полученные в результате мета-анализов величины ERR на 1 Гр для болезней системы кровообращения в целом и для их отдельных типов по эпидемиологическим шкалам рисков (шкала R.R. Monson, 1980; 1990) являются либо незначимыми (ERR = 0–0.2), либо, редко, находящимися на границе слабых ассоциаций (ERR = 0.2–0.5). Анализ данных по обзорам и мета-анализам на тему не выявил источников, в которых исследовались бы эффекты, ограниченные диапазонами малых доз. Почти во всех случаях, за некоторыми исключениями (шахтеры с экспозицией радона, когорты с абсурдными рисками и т.п.), верхняя граница диапазона для групп в выборках находилась в районе либо средних (0.1–1 Гр), либо высоких (>1 Гр) доз. Анализ практически всех публикаций на тему по работникам ПО “Маяк” (Т.В. Азизова и соавт.; 2010–2018; 31 источник) продемонстрировал отсутствие исследований рисков для групп с малыми дозами внешнего облучения (до 0.1 Гр), за исключением работ 2014 и 2018 г., в которых установлены или обратные, или слабые эффекты при отсутствии дозовой зависимости. Таким образом, никакие выборки в обзорах и мета-анализах, равно как и данные для ПО “Маяк”, не дают материалов по соответствующему влиянию малых доз, несмотря на сложившееся общее представление о его “доказанности”. Сделан вывод, что следует придерживаться положений международных организаций (НКДАР, МКРЗ, NCRP, BEIR и др.), согласно которым порог увеличения смертности от болезней системы кровообращения равен не менее чем 0.5 Гр, и далее вопрос об их лучевой атрибутивности для малых доз поднимать нецелесообразно.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, избыточные относительные риски, радиация, малые дозы, обзоры и мета-анализы

DOI: 10.31857/S0869803123010095, EDN: LXMUMO

[#] Публикуется в авторской редакции.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания системы кровообращения (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и др.) являются главной причиной смертности во многих развитых странах, а их фоновый уровень очень высок [1, 2]. Поэтому вопрос о влиянии облучения на частоту указанных патологий как для населения, так и для различных профессиональных контингентов, приобретает особую актуальность: ведь даже малое увеличение относительных рисков способно привести к значительным абсолютным рискам [1]. Однако, несмотря на более чем 60-летнее исследование действия радиации на сердечно-сосудистую систему (в эксперименте, после радиотерапии, у пострадавших от атомных бомбардировок и др. [1, 2]), к настоящему времени [1–6] отсутствует однозначное понимание зависимости “доза–эффект” как для острого, так и для хронического радиационного воздействия. Считалось, что основой для эпидемиологических последствий в данном случае служат тканевые, детерминированные эффекты облучения, характеризующиеся порогом [2, 7, 8], но в последние годы в отношении этого, ранее бесспорного положения, допускаются сомнения [1].

Твердо доказаны эффекты воздействия радиации на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы только при дозах порядка единиц – десятков грей [1–8]. Для японской когорты кривая “доза–эффект” ниже 0.5 Гр характеризуется значительной неопределенностью [1, 2], причем для сердечных патологий порог составил 2.6 Гр, а для цереброваскулярных – 0.75 Гр [1, 9]. В результате в тематических сообщениях Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР; UNSCEAR), конкретно в НКДАР-2006 [10] и в НКДАР-2010 [11], сказано, что “имеющихся научных данных недостаточно, чтобы установить причинно-следственную связь между ионизирующим излучением и сердечно-сосудистыми заболеваниями при дозах менее 1–2 Гр” (точная цитата из [10])¹ (список примечаний идет после основного текста).

Последующие дополнения в НКДАР-2019 (издано в 2020 г.) [1] не изменили картину, причем подчеркивается, что, вследствие вероятной детерминированности указанных заболеваний, вряд ли есть возможность экстраполяции эффектов больших доз в диапазон малых. Последнее подкрепляется также тем, что, в отличие от экспозиций более высокой величины, для малых доз (до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ [12]) ныне никто не смог представить правдоподобный радиобиологический механизм эффекта [3].

В публикации 118 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ; ICRP), посвященной тканевым (детерминированным) эффектам радиации (2012) [7], декларируется порог эф-

фекта для циркуляторных патологий при дозе в 0.5 Гр, приводящей к индукции сердечно-сосудистых или цереброваскулярных патологий у 1% облученной популяции спустя более десяти лет после экспозиции [7, 8] (на наш взгляд, подобные уровни риска вряд ли доказуемы). Поскольку ясно, равнозначна ли величина порога для острого, фракционированного и хронического облучения, то предполагается, что пороговая доза во всех случаях одинакова – 0.5 Гр [7]².

Сходной позиции относительно пороговой дозы в 0.5 Гр придерживается и National Council on Radiation Protection and Measurements, США (NCRP-171 [13], NCRP Commentary No 27 [14]³ и др.), и Environmental Protection Agency США (EPA) [15]⁴ (цитировано по [4]).

Забегаая вперед, следует отметить, что, на наш взгляд, все данные для эпидемиологического вывода о зависимости “доза–эффект” применительно к названным патологиям, по крайней мере для практики здравоохранения и радиационной безопасности, давно имеются, но великое множество обзоров (2005–2021) [3–6, 16–25] и даже мета-анализов [4, 7, 18, 20, 21, 24], в большинстве своем не способствуют прояснению вопросов как о влиянии на циркуляторные патологии малых доз радиации, так и о реальной значимости воздействия радиационного фактора на этот показатель у населения и у профессионалов.

Как будет видно ниже, синтетические исследования (обзоры и мета-анализы) радиационных рисков сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, даже представленные в документе ICRP-118 [7], основываются на механическом объединении показателей для не слишком объединяемых когорт: от подвергавшихся радиотерапии в детстве лиц до жертв атомной бомбардировки, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, шахтеров урановых рудников и др. (2005–2021) [4–6, 16–25].

Целью представленного исследования в двух сообщениях является как обзор подобных изысканий (обзоров и мета-анализов) с их порой сомнительными моментами (сообщение 1), так и объединяющий анализ данных для более гомогенной и по характеристикам, и по условиям воздействия группы – работников ядерной индустрии различных стран (сообщение 2).

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КОДЫ ВОЗ ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОГО ПОКАЗАТЕЛЯ

Официальное обобщающее наименование “Болезни системы кровообращения” [20] (англ. “Diseases of the Circulatory System” [26, 27]) охватывает все патологии указанной системы, от различных видов ревматизма и гипертонии до массы сердечных, цереброваскулярных и сосудистых за-

болеваній с присвоенными кодами 390–459 (класс VII) международной классификации болезней ICD-9 (МКБ-9) [26, 27] и кодами I00–I99 (класс IX) более поздней системы ICD-10 (МКБ-10) [27]. Объектом нашего исследования являются названные патологии *именно в сумме*, хотя в огромной массе отечественных работ, посвященных работникам ПО “Маяк”, нередко использовался дифференцированный подход – отдельно изучалась смертность только от ишемической болезни сердца (например, [28]), или только от цереброваскулярных патологий (например, [29]) и т.п. (например, [30]).

В русскоязычных публикациях по работникам ядерной индустрии, как правило, используется официальный термин “Болезни системы кровообращения” [31], но в соответствующих англоязычных источниках классификационное наименование ВОЗ “Diseases of the circulatory system” встретилось нам только в отдельных случаях [16, 32, 33] (и однократно в [4]). В западных публикациях не затрудняют себя жесткой терминологией и применяют следующие производные (представлены только использованные в настоящем обзоре источники)

“All disease of circulatory system” [34];

“All circulatory disease” [35, 36];

“Circulatory system disease” [37, 38];

“Circulatory diseases” [1, 4–7, 16, 18, 20–23, 39–45].

Еще применяется наименование “Cardiovascular diseases” (т.е. сердечно-сосудистые заболевания [46, 47]) [6, 10, 11, 20, 45–50], причем в большинстве случаев как полный синоним “Diseases of the Circulatory System” (ICD-9: 390–459) [10, 11, 19, 45, 48–50], хотя в некоторых работах все же имелся уклон на ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда [46, 47] (такие дифференцированные исследования в наш анализ не включались). В этом плане проведенное нами в разделе “Введение” и в публикации [51] деление официальной конструкции “Болезни системы кровообращения” (или “Циркуляторные патологии” [51–53]) на кардиоваскулярные, цереброваскулярные и др. заболевания, при некой ограниченности, может быть оправданным⁵.

Как видим, наблюдается определенная неоднозначность (целое принимается за части, и наоборот), причем использование терминологии ВОЗ применительно к предмету действительно не является в западных работах обязательным, и это касается даже документов международных организаций. Например, в ICRP-118 [7] и в документе комитета США BEIR-VII (2006) [45] в основном фигурируют “Circulatory disease”, но во втором документе наравне встречаются и “Cardiovascular diseases”, причем различия не проводятся. В НКДАР-2006 и в НКДАР-2010 преобладает послед-

нее наименование [10, 11], однако в НКДАР-2019 рассматриваются уже “Circulatory disease” [1].

Судя по числу ссылок, стихийно более распространен (1995–2021 гг. [1, 4–7, 16, 18, 20–24, 39–45]) термин “Circulatory diseases”, русскоязычным аналогом которого являются “Циркуляторные патологии”. Однако последнее наименование не обнаруживается в весомых источниках Рунета, за исключением случаев как бы механического перевода (калек) иностранных медицинских статей, материалов on-line с медицинских сайтов (видимо, тоже калек), публикаций по ветеринарии (ссылки не приводятся) и трех наших более ранних работ [51–53]. То есть, хотя используемый нами ранее русскоязычный термин “Циркуляторные патологии” и представляется более предпочтительным, чем громоздкое официальное “Болезни системы кровообращения”, в связи с нераспространенностью первого термина здесь он использоваться почти не будет. Но всегда следует иметь в виду вышеприведенные терминологические аналоги-прототипы, чтобы точно понимать, какие заболевания подразумевались авторами работ, если они не привели коды ICD.

В целом ряде эпидемиологических исследований болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии представлены отдельно данные как для этих заболеваний *в целом* (что, как сказано, является объектом настоящего исследования), так и отдельно для ишемической болезни сердца, цереброваскулярных патологий, изредка инсульта/инфаркта головного мозга, атеросклероза и пр. [32–34, 37, 38, 40–44, 48–50].

ОБЗОРЫ И МЕТА-АНАЛИЗЫ ПО РИСКУ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Статус авторов

Данный подраздел введен для того, чтобы никто не сомневался, что нами взяты основные мировые научные источники на тему.

Обильный соответствующий материал (2005–2021) [4–6, 16–25] представлен в основном тремя группами ведущих исследователей, сведения про которых приведены далее в хронологическом порядке опубликованных ими источников.

A. Paul McGale и Sarah C. Darby [16, 17] из Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, UK. Первый автор является медицинским статистиком. Сведения про его научные регалии на обнаружены [54], но, согласно поиску в PubMed, он активно проводит эпидемиологические изыскания. Второй автор, профессор медицинской статистики S.C. Darby, является одним из ведущих британских эпидемиологов: мета-анализ данных по рандомизиро-

ванным контролируемым испытаниям методов терапии рака молочной железы, эффекты лучевой терапии и хирургии, определение риска сердечных заболеваний как побочных эффектов радиотерапии и пр. [55]. Оценке лучевых эффектов по частоте циркуляторных патологий посвящена не одна публикация S.C. Darby и соавт. [16, 17, 56]. Два названных автора и их относительно непринципиальные ранние обзоры на тему [16, 17] рассмотрены здесь для полноты картины.

Б. Mark P. Little из Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute, USA, является одним из наиболее известных авторов в области радиационной эпидемиологии, хотя по образованию он математик и статистик [57]. В последние десятилетия занимает ведущие позиции в сфере оценки и моделирования эффектов малых доз радиации на частоту раков и нераковых патологий. Авторитет этого исследователя подкрепляется его членством и участием в комитетах и комиссиях, связанных с медико-биологическими эффектами облучения, как национальными – США, Великобритании, так и международными [57]:

- National Committee on Radiation Protection and Measurements Committee (NCRP);
- United Kingdom Health Protection Agency's Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR);
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR);
- МАГАТЭ (IAEA);
- МКРЗ (ICRP); как консультант (например, сообщения ICRP-118 [7]);
- UK Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE).

Соавторами М.Р. Little в его многочисленных обзорах и мета-анализах, посвященных болезням системы кровообращения после облучения, являлись, по сути, все главные исследователи, проводящие оценки соответствующих показателей на уровне разных стран или, как E. Cardis, для интернациональных когорт. В трех иных подобных работах – в документе от Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR-2010) из Великобритании [18] и в обзорах интернациональных коллективов авторитетных исследователей (Kreuzer M. et al., 2015 [25]; Tarjo S. et al., 2021 [6]), М.Р. Little, являясь соавтором, также, по-видимому, многое определял в идеологии. В некоем “пиковом” систематическом обзоре и мета-анализе Little M.P. et al., 2012 [21] участвовали 27 ведущих эпидемиологов из следующих стран: США, Великобритании, Германии, Испании, России (три автора), Украины, Франции, Швеции и Японии. Сходная картина, хотя и менее масштабная, наблюдается для интернационального соавторства и в ряде других публикаций М.Р. Little [5, 6, 19, 20]. Судя по всему, соавторы предоставляли исходные эпидемио-

логические и статистические данные для эффектов на уровне национальных когорт (нередко, правда, данные уже были опубликованы), а конечный обзор и мета-анализ выполнялись М.Р. Little. Осталось впечатление, что мало кто из десятков соавторов как следует ознакомился с конечным материалом, ибо ничем иным нет возможности объяснить существование одних и тех же ошибок и неточностей, не говоря уже о несоответствии понятиям НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и пр. о диапазонах малых доз (см. в [12] и ниже), подходам в классической эпидемиологии [58] и мета-анализе [59, 60], причем на протяжении более десятилетия (2008–2021 гг. [5, 6, 19–24, 61]).

В. Третья группа авторов, опубликовавших в 2020 г. обширный технический доклад на тему от Electric Power Research Institute (EPRI) из США [4], включает ряд ведущих американских эпидемиологов: основной автор дополнения к BEIR-VII [62] L.T. Dauer, представитель США на сессиях НКДАР ООН [1] G. Woloschak и др., а среди экспертов при подготовке документа были такие фигуры, как один из главных исследователей радиогенного рака щитовидной железы R.E. Shore [63]. Первым автором доклада [4] является J. Bernstein, сведений о котором найти не удастся, поскольку, вероятно, в документе опечатка: в EPRI аффилирован другой Бернштейн – Bruce S. Bernstein. Как бы то ни было, авторитет организации и, особенно, некоторых авторов, вряд ли можно оспорить.

Априорная цель большинства обзоров и мета-анализов на тему: эффекты малых доз радиации при отсутствии понятий об их диапазоне

Формальная цель всех таких работ объективна: это попытка определения зависимости “доза–эффект” (или ее нижней границы) для болезней системы кровообращения (включая их различные формы) после облучения. Однако на деле акцент сделан на область малых доз радиации. Поэтому конструкция “low dose” включена уже в заголовки большинства рассматриваемых здесь обзоров (нарративных и систематических) и мета-анализов, точнее – есть в титлах 11 источников [2–5, 16, 19–21, 23, 25, 64] из 16 [2–6, 16–25, 64], что составляет 69%. Для почти всех остальных работ, четырех из пяти [6, 18, 22, 24], названный акцент сделан уже в резюме. Таким образом, в целом эффект малых доз рассмотрен в 94% источников.

А. Первая группа авторов (McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17]), рассматривая проблему, не представила никакого определения диапазона малых доз радиации, хотя их “систематический обзор” от 2005 г. [16] посвящен влиянию облучения, в том числе в таких дозах на циркуляторные патологии. Вторая, более краткая работа от 2008 г. [17], названа “комментариями” к дозовой зависи-

мости для уровня сердечных патологий после облучения; в ней вовсе не рассматриваются эффекты доз до 0.1 Гр: единственные дозы, действие которых отражено в данном источнике, — от 0.5 до 5 Зв (здесь и далее: размерности доз в греях или зивертах представлены согласно оригиналам цитируемых публикаций).

Что показывают два этих обзора, на которые ссылаются в последней публикации Little M.P. et al., 2021 [5]? Несмотря, как сказано, на соответствующий акцент в 2005 г. [16], ситуация с понятиями о “малых дозах”, таким образом, аналогична той, что была вскрыта первым из нас еще в середине 2000-х годов: постоянные утверждения в России и за рубежом об “эффектах малых доз” с какими угодно конъюнктурными понятиями об их уровне: от 0.5 Гр до 1 Гр и даже более [65, 66]. На деле в выборках McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17] практически отсутствуют группы с облучением в диапазоне доз до 0.1 Гр (хотя средние кумулятивные дозы и могут быть малыми). Так, в выборке есть резко выпадающая из всех эпидемиологических мета- и pooled-анализов [4, 18, 20, 24, 40, 62, 67, 68] (в том числе нашего предыдущего исследования [68]) когорта работников ядерной индустрии из Канады [69].

Еще для трех групп, включенных в McGale P., Darby S.C., 2005 [16], с продекларированной экспозицией до 0.1 Гр, последствия или не были выявлены, или имели тенденцию к снижению. Таким образом, в посвященном эффекту малых доз на циркуляторные патологии обзоре [16] никакого подобного эффекта не выявлено, причем авторы и делают резонный вывод об их отсутствии (“нет доказательств риска для диапазона “0–0.4 Зв” [16]). Но надо повторить, что на фоне последующих, как бы “глобальных” изысканий M.P. Little от 2008–2021 гг. [5, 19–24] (и его вклада в другие исследования [6, 18, 25]), более ранние данные из McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17] отходят на второй план и выводы из них практически не цитируются.

Б. В данном случае и далее мы не говорим “в публикациях M.P. Little и соавт.”, а указываем только на его авторство. Причина приведена нами в предыдущем подразделе: исходя, скажем так, из щадящих мотивов “предупредительного принципа” в эпидемиологии [70], будем считать, что все остальные соавторы не слишком знакомы с материалом.

Как и для исследований эффектов малых доз радиации на частоту раков [71], для смертности от болезни системы кровообращения основной парадигмой M.P. Little является, так сказать, *vera* то, что таковые эффекты реально показаны и однозначно трактуемы. Независимо от того, есть ли в собранной подборке для обзора/мета-анализа соответствующие данные, в работах M.P. Little

монотонно, год за годом, десятилетие за десятилетием, формулируются следующие заключения, в которых обязательно фигурирует слово “*low*” (курсив наш — Авт.):

- “Здесь мы выполнили систематический обзор эпидемиологических свидетельств ассоциации между *малыми и средними дозами (<5 Гр)* облучения и последующими кардиоваскулярными патологиями” (2008) [19]⁶.

- “Здесь мы развили предыдущие систематические обзоры Little et al. (2008 [19], 2009 [61]) по свидетельствам причинной интерпретации эпидемиологических ассоциаций между *малыми и средними дозами* облучения и циркуляторными патологиями... (<5 Зв)” (2010) [20]⁷.

- “Наш обзор поддерживает ассоциацию между смертностью от циркуляторных патологий после облучения *в малых и средних дозах* ионизирующей радиации... (накопленная средняя доза <0.5 Зв)” (2012) [21]⁸.

- “Здесь мы кратко суммировали свидетельства о причинной ассоциации между воздействием *в средних и малых дозах*... с фокусом на кардиоваскулярные патологии, вследствие их потенциального вклада в радиационные повреждения у людей, подвергавшихся экспозиции малых и средних доз радиации (средняя доза <0.5 Гр)” (2013) [22]⁹.

- “Обзор предоставляет строгие доказательства поддержки причинной ассоциации между *малыми и большими дозами* облучения и большинством типов циркуляторных патологий... Большая часть рассматриваемых здесь исследований включают [облучение в диапазоне] от малых к средним дозам — *0.2 Гр или менее*” (2016) [24]¹⁰.

- “Мы задокументировали статистически значимый избыточный относительный риск основных типов циркуляторных патологий... в группах с воздействием *средних или малых доз*... малые (<0.1 Гр), малые-средние (0.1–0.5 Гр)” (2021) [5]¹¹.

Сходных по приведенному материалу апологетических обзоров M.P. Little великое множество: с 2008 по 2021 г. нами насчитано восемь [5, 19–24, 61], из них три с мета-анализами [20, 21, 24]. Еще в одном мета-анализе, AGIR-10 (2010) [18], равно как в обзорах двух интернациональных групп [6, 25], M.P. Little был соавтором, а в ICRP-118 (2012) [7] представлены его мета-анализы в аутентичной форме. То есть в среднем раз в 1.2 года автор вновь и вновь воспроизводил свои изыскания, и раз в 2–3 года — мета-анализы. Но материал и выводы не слишком — менялись, а таблицы с разобранными источниками повторялись с некоторыми вариациями год за годом в разных журналах [5, 6, 19–24, 61].

Итак, если исходить из приведенных выше цитат из публикаций M.P. Little [5, 19–22, 24], — от

<5 Гр в 2008–2010 гг. через 0.5 Гр в 2012–2013 гг. и 0.2 Гр в 2016 г. до, наконец, <0.1 Гр в 2021 г. [5, 6] (как и в последней работе от 2022 г. [71]). И все – “малые” или “малые-средние” дозы. Между тем строгие определения диапазона малых доз от МКРЗ, НКДАР и BEIR были сформулированы задолго до рассматриваемых публикаций М.Р. Little. В обзорах одного из нас на данную тему от 2005–2013 гг. был подробно разобран этот вопрос [12, 65, 66, 72]. Долгое время (по крайней мере, с 1986 г.) НКДАР ООН придерживался границы малых доз в эпидемиологическом аспекте равной 0.2 Гр, как и NCRP с 1980 г. [12, 72]. В 2000-х гг. остальные международные организации – МКРЗ в 2006 г. и в 2007 г., BEIR-VII (2006), Department of Energy USA (DOE, 2003 г.) и др., а также многие исследователи, стали использовать границу в 0.1 Гр, но НКДАР ООН продолжал применять 0.2 Гр вплоть до сообщения НКДАР-2006 (издано в 2008 г.) [73], когда граница была унифицирована с остальными организациями – однозначно в 0.1 Гр. И с 2011–2012 гг. НКДАР ООН начал придерживаться, в основном, границы в 0.1 Гр [12], что можно видеть в том числе в последних сообщениях комитета – НКДАР-2019 (издано в 2020 г.) [1] и НКДАР-2020/2021 [74]. Средние же дозы радиации с низкой ЛПЭ, согласно BEIR-VII, находятся в диапазоне 0.1–1 Гр [45]. Хотя НКДАР ООН в 1986 г. относил к верхней границе указанного диапазона дозу в 2 Гр [12, 72], затем средние дозы были снижены комитетом также до 0.1–1 Гр [1, 70, 74].

Это отсутствие унификации выглядело [12, 65, 66, 72] и выглядит весьма странно, ведь понятие “малые дозы радиации” в нужном аспекте на слуху минимум с 1960-х годов [75]. “Доказывание” и декларирование “эффектов малых доз” при затемнении понятия об их уровне, причем десятилетие за десятилетием, наводит на подспудные мысли. В обзоре Little M.P. et al., 2021 [5], наконец (вероятно, кто-то указал на очевидное), в конце текста приведено краткое примечание, в котором указано, что малые дозы – это до 0.1 Гр, малые-средние – 0.1–0.5 Гр и средние – 0.5–1.0 Гр. Конструкция “low-moderate” – оригинальное построение, вероятно, исключительно М.Р. Little.

Тут перед авторами указанного примечания в [5] встала проблема: как объяснить их предыдущие <0.5 Гр для средней дозы [21, 22], до 0.2 Гр для малой [24] и <5 Гр для “средне-малой” [19, 20] в тот период, когда уже все международные организации стали придерживаться 0.1 Гр и 0.1–1 Гр (см. выше). В [5] поступили просто: кратко указали, что у них могли быть ранее “и другие определения” (“somewhat consistent with other definitions”) [5].

Определения и шкала могли быть, таким образом, другие, а материал и “эффекты малых” доз

остались прежние. Да и конструкция “малые-средние дозы” (“low-moderate”) [5] производит, конечно, впечатление. И не малые, и не средние, а, так сказать, средние между малыми и средними. “Мало-средние” или “средне-малые”.

Станным является и то, что М.Р. Little, как сказано, входил в 2015 г. соавтором в более ранний тематический обзор Kreuzer M. et al., 2015 [25], где диапазон малых доз определен вполне корректно, причем неоднократно (до 100 мГр).

Если бы на все это посмотрел сторонний специалист, связанный, скажем, не с радиационной, а с классической эпидемиологией [58], и даже просто сторонний человек со здравым смыслом, то его резюме было бы, что на основе подобного подхода и хаоса нельзя делать выводы *количественного* характера, да еще отражающиеся на безопасности и здоровье людей. Почему-то 27 авторам со всего мира в 2012 г. [21] и целому ряду до и после [19, 20, 23], это не показалось очевидным (или, как мы предположили, не все читали статьи, куда были включены соавторами).

Прошло более пятнадцати лет с тех пор, как первый автор настоящего обзора впервые обратил внимание на несурзанности с понятием о “малых дозах” [65, 66] (и мн. др.), но, подобно птице Феникс, проблема возникает опять.

В. В оставшемся не рассмотренном нами документе последней группы авторитетных авторов из Electric Power Research Institute (EPRI) в США – в техническом докладе от 2020 г. [4], видна все та же несурзанность: самобытные, эндемичные понятия о диапазонах доз радиации, к тому же не унифицированные: в одном месте к малым дозам относят <0.5 Гр, в другом месте – <100–150 мГр, в третьем месте – <100 мГр, а в четвертом малые и средние дозы – это <5 Гр (так!). При этом в [4] выполнен исторический обзор сообщений BEIR-VII, НКДАР (1993–2016), NCRP и пр. по влиянию радиации на болезни системы кровообращения, где ординальная шкала доз вряд ли могла быть пропущена. Технический доклад [4], скажем так, отнюдь не перегружен какими-то зависимостями “доза–эффект” на тему, хотя в нем исчерпывающе и последовательно рассмотрены многие публикации из выборки предыдущих авторов.

Тем не менее тенденциозности в [4], на наш взгляд, не обнаруживается: систематически рассмотрев все источники и даже выполнив конечный мета-анализ по типу М.Р. Little, хотя и довольно скрытый¹², авторы из EPRI оценили, при каких минимальных дозах (безотносительно их градации) возможно получить учащение сердечно-сосудистых патологий (как было указано выше, использовался обобщающий термин “cardiovascular disease”). А затем – оценили практическую значимость подобного риска [4]:

“Результаты оценки и мета-анализа высококачественных исследований свидетельствуют, что существует вероятность небольшой, но статистически значимой положительной ассоциации между воздействием радиации и повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых патологий, возможно, при дозах ниже, чем наблюдалось ранее. На риск сердечно-сосудистых патологий влияют многие факторы, но, для сравнения, увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний при экстраполяции результатов мета-анализа на среднегодовую экспозицию для работника АЭС примерно в 3500 раз меньше, чем риск от пассивного курения дома или на работе”¹³.

Насколько можно было видеть из [4], дозы “ниже, чем наблюдались”, составляют ≤ 0.5 Гр. Поиск в этом обширном (144 страницы) докладе [4] по тексту на “0.1 Gy” выявил всего два упоминания. В одном сообщалось об отсутствии эффекта, а другой не имел нужного смысла. На “0.1 Sv” также ничего не было найдено. Поиск на “100 mGy” или на “100 mSv” продемонстрировал аналогичную картину, за одним приведенным выше исключением по терминологии. То есть наглядное сравнение рисков авторами сделано вне понятий об ординальной шкале доз радиации¹⁴.

Сомнительные данные в публикациях М.Р. Little, которые выглядят как попытки подкрепления основной парадигмы

В таблицах из первых трех публикаций Little M.P. et al., 2008–2010 [19, 20, 61] для когорт пострадавших от атомной бомбардировки – LSS (Life Span Study) и AHS (“Adult Health Study” – подкогорты LSS [73, 78–80]), приведены “усредненные дозы”, составившие в обоих случаях почему-то “0.1 Зв (диапазон 0–4 Зв)”. Совпадение уже странно, учитывая, как сказано, что AHS входит в LSS и почти в пять раз меньше по величине [79, 80].

0.1 Зв это, конечно, еще малая доза.

Обоснованием в [19, 20, 61] служат для LSS работа Preston D.L. et al., 2003 [81] (по дозе на кишечник), а для AHS – работа Yamada M. et al., 2004 [82]. Наше длительное штудирование этих публикаций не выявило подобную среднюю дозу для японской когорты. Поиск других соответствующих данных продемонстрировал, что показатель средней дозы для всей LSS почти нигде не фигурирует; всюду, как, например, в [79–82], представлены только диапазоны накопленных доз. Исключением стала публикация Douple E.V. et al., 2011 [83], в которой приводится средняя доза для тех, кто в когорте LSS накопил дозы свыше 5 мГр (т.е. более половины LSS [79]). И она составила не 0.1, а 0.2 Гр. Мысли о том, что разнотечность может объясняться разными дозиметриями – DS86 (1986) и DS02 (2002) [45, 84, 85], оказалось

непродуктивным: в целом оба типа дают сходные величины, отличающиеся примерно на 10% [45]. То есть превратить 0.2 Гр в 0.1 Гр, чтобы оправдать данные Little M.P. et al., 2008–2010 [19, 20, 61], не удастся.

Далее “средняя 0.1 Гр” для LSS и AHS воспроизводились в последующих работах Little M.P. et al., 2012–2021 [5, 6, 21–24], но для LSS ссылка сменилась на более поздние: Shimizu Y. et al., 2010 [86] в [5, 21–24], а в [6] – на Takahashi I. et al., 2017 [87]. Однако в [86, 87] также не было подобных данных, и попытки найти там что-то, что могло бы послужить основанием для “средней дозы в 0.1 Гр”, ничего не дали. В целом наши поиски в [81, 82, 86, 87] напоминали описанные у классиков плачевные изыскания географа, упорно пытавшегося найти на карте полушарий Берингов пролив, который забыли там напечатать.

Доза “0.1 Гр в среднем” для LSS с теми же ссылками [82, 86] попала и в другой мета-анализ, McMillan T.J. et al., 2010 [18], от Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR). М.Р. Little являлся одним из соавторов и, как было указано в предыдущем подразделе, членом данного комитета. Наконец, что уже отмечалось, материалы мета-анализов М.Р. Little представлены в ICRP-118 (2012) [7], и в этом документе тоже есть ссылки по дозам для LSS на [82, 86]. Но средняя доза в ICRP-118 [7], при тех же источниках, почему-то составляет 0.15 Гр. Равным образом, в работах М.Б. Мосеевой и соавт. от 2010 г. [88] и Т.В. Азизовой и соавт. от 2011 г. [89], вновь при тех же ссылках [81, 86], средняя доза для LSS равна уже 0.2 Гр. А в сообщении НКДАР-2006 (опубликовано в 2008 г.) средняя доза для когорты LSS (кто подвергался экспозиции в принципе) зафиксирована как 0.29 Зв, причем без ссылки (Table 1 из [10]).

Все это четыре большие разницы количественно, и две большие разницы качественно: малые дозы и средние дозы.

Соавторами соответствующих работ М.Р. Little являются японские исследователи [5, 6, 21, 61], среди которых К. Ozasa – ведущий автор последних публикаций по японской когорте (2012–2018) [79, 80]. Никаких “усредненных” доз для LSS и AHS, равных 0.1, 0.15, 0.2 Гр или 0.29 Гр, в [79, 80] нет, но в [79] есть следующая фраза: “...в то время как риски малых доз все еще сомнительны, особенно при дозах менее 0.1 Гр” (“...whereas risks at low dose levels are still equivocal, especially at doses under 100 mGy”).

Мы не можем утверждать, что наши “географические” поиски в источниках, указанных в работах М.Р. Little и соавт. [5, 19–24, 61] и пр. [7, 88, 89], исчерпывающи. Возможно, в неких анналах и среди глубинных мыслей автора [5, 19–24, 61] и можно отыскать 0.1 Гр для LSS и AHS, хотя это нам не удалось даже через Google и PubMed.

Таблица 1. Результаты мета-анализов по ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения**Table 1.** Results of meta-analyses on ERR per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system after irradiation

Источник	ERR на 1 Гр/Зв (95% CI)		
	циркуляторные патологии	ишемическая болезнь сердца	цереброваскулярные патологии
McMillan T.J. et al., 2010 (AGIR-2010; Table 4.6) [18]	0.09 (0.07; 0.12)	“Heart”: 0.09 (0.05; 0.12)	“Stroke”: 0.21 (0.16; 0.27)
Little M.P. et al., 2010 (Table 2) [20]	0.19 (0.14; 0.24)*	“Heart”: 0.07 (0.04; 0.11)	“Stroke”: 0.27 (0.20; 0.34)
Little M.P. et al., 2012 (Table 2) [21]	“Circulatory apart from heart and cerebrovascular”: Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.14); Random effect model: 0.19 (–0.00; 0.38)	Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.15); Random effect model: 0.10 (0.04; 0.15)	Fixed effect model: 0.20 (0.14, 0.25); Random effect model: 0.21 (0.02; 0.39)
Little M.P., 2016 (Table 5) [24]	“All circulatory”: 0.115 (0.064; 0.167)**	0.082 (0.057; 0.106)**	0.236 (0.062; 0.410)**
Bernstein J. et al., 2020 (Table 6-2) [4]	0.07 (0.04; 0.10)	0.07 (0.04; 0.10)	0.07 (0.02; 0.13)

* Все исследования, за исключением Muirhead et al., 2009 [35].

** Random effect model. Данных для Fixed effect model нет.

Но автору [5, 19–24, 61] следовало все же уточнить ссылки (хотя сомнительно, как сказано, что таковые есть), а не воспроизводить в течение 13 лет одни и те же сомнительные значения. Причем сомнительность, как и частое использование М.Р. Little только одностороннего (one-side) критерия значимости [19, 21, 24], направлена в одну сторону – к “малым дозам”.

Абсурдные величины рисков, являющиеся некорректными оценками и экстраполяциями

Если кто-то, выполняя некий обзор, приведет данные, согласно которым $2 \times 2 = 100\,500$, то, формально, он имеет на это право – “так у кого-то получилось”. Однако это не слишком хорошо отразится на впечатлении читателей как об авторе, так и о самой работе, даже если то была просто “иллюстрация”.

А. В четырех обзорах М.Р. Little за 2008–2013 гг. [19, 20, 22, 61], а также в документе AGIR-10 с его участием [18], в таблице выборки, под рубрикой, посвященной воздействию излучения от окружающей среды, представлены данные для аварии на Three Mile Island (США) со ссылкой на Talbot E.O. et al., 2003 [90], согласно которым, при усредненных дозах на резидентов в 0.1 мЗв (от 0 до >0.16 мЗв), якобы имеются следующие “обратные” эффекты по заболеваниям сердца:

$ERR/Зв = -274$ (95% CI: –874; 438) для белых мужчин и

$ERR/Зв = -951$ (95% CI: –1433, –390) для белых женщин.

Эти данные вошли даже в мета-анализы 2010 г. [18, 20]. И хотя в более поздние мета-анализы (2012 и 2016 г.) [21, 24] те риски не были включены, указанное выше впечатление, так сказать, осталось. И его не получается сгладить ни тем, что в последних работах М.Р. Little от 2016 г. и 2021 г. [5, 24] тот абсурд уже не упоминается, ни тем, что в рассматриваемых остальных таких же источниках, с соавторством и без соавторства М.Р. Little [4–7, 25], приведенных “данных” тоже нет (а только указания [4, 5, 25] на недостаточное качество исследования [90]).

Мы, вновь проведя такие же “географические” изыскания в Talbot E.O. et al., 2003 [90], не смогли найти там ничего подобного: авторы приводят для смертности от болезней сердца SMR (SMR – Standardized Mortality Ratio, т.е. стандартизованное отношение смертности сравнительно с генеральной популяцией [58]), которые отнюдь не меньше нуля: 1.109–1.321 (мужчины) и 1.267–1.711 (женщины) за весь период наблюдения, по пятилетиям, трем уровням оцененных доз и пр. Хотя относительный риск (RR) внутри когорты резидентов (для групп со “средним” и “высоким” уровнем экспозиции сравнительно с малодозовой группой) и колеблется от 0.82 до 0.94 для мужчин и от 0.56 до 1.25 для женщин.

Как М.Р. Little “экстраполировал” подобные данные, даже от средней дозы в 0.1 мЗв, на представленные выше нездорово выглядящие $ERR/Зв$

в –274 и –951, нам понять не удалось. Но они, как сказано, воспроизводились в четырех обзорах, причем в профильных журналах (2008–2013) [19, 20, 22, 61].

В документах НКДАР, полностью или частично посвященных заболеваниям системы кровообращения после облучения [1, 10, 11], равно как в ICRP-118 [7] и BEIR-VII [45], ссылки на [90] не обнаружены.

Б. В четырех обзорах и мета-анализах М.Р. Little за 2012–2016 гг. [21–24] приводятся следующие показатели смертности для работников ядерной индустрии Франции, якобы из исследования Laurent O. et al., 2010 [91]:

от всех болезней системы кровообращения: ERR/Гр = 2.7 (90% CI: –2.3; 8.1);

от ишемической болезни сердца: ERR/Гр = 4.1 (90% CI: –2.9; 13.7);

от цереброваскулярных заболеваний: ERR/Гр = 17.4 (90% CI: 0.2; 43.9).

Видно, что это некие аномальные риски, не только превышающие аналогичные показатели для всех остальных когорт [4–7, 18–25, 61], но и просто выглядящие странно. Скажем, учащение смертности от цереброваскулярных патологий в 18.4 раза (ERR = 17.4) после облучения в дозе 1 Гр не видано ни после какой радиотерапии [2, 7, 10], ни после еще чего-либо, да и величины ERR/Гр, равные 2.7 и 4.1, также выпадают, если исходить из выборок в тематических обзорах и мета-анализах [4–7, 16–25, 61]. Тем не менее эти малоправдоподобные значения вошли в мета-анализы М.Р. Little [7, 21, 24].

Однако оригинальные данные из Laurent O. et al., 2010 [91], выглядят не так устрашающе: авторы оценивали ERR не на 1 Гр, а на 100 мГр, и М.Р. Little попросту умножил эти показатели на 10, исходя из линейной беспороговой концепции (ЛБК). Аутентичные фрагменты из оригинала [91] с “адаптацией” их М.Р. Little в [21–24] отображены на рис. 1.

Представленный оригинальный материал, безотносительно его “адаптации” М.Р. Little, также вызывает вопросы о корректности того, на основе чего выполняются обзоры и мета-анализы по риску смертности от болезней системы кровообращения после радиационного воздействия в малых дозах. Отчетливо видны, во-первых, очень малое число ожидаемых и наблюдаемых случаев по интересующим дозовым диапазонам в [91] и, во-вторых, практическое отсутствие эффекта экспозиции в дозах до 100 мГр. Тем не менее конечный результат по стандартным расчетам рисков (в [91] – “Epicure”) выдается в показателе ERR на 100 мГр. Особенно, скажем так, вопиющая картина наблюдается для цереброваскулярных патологий: никаких рисков не выявлено при

облучении в дозах до 150 мГр, но ERR на 100 мГр оказался равным 2.74.

Возвращаясь опять к нашим гипотетическим собеседникам со стороны – как из области классической эпидемиологии [58], так и просто обычного человека с кухонной логикой, мы вновь рискуем услышать, что на основе такого материала, как в [91], невозможно делать какие-либо научные или ненаучные выводы о наличии эффектов малых доз.

Тем не менее, как сказано, М.Р. Little в [21–24] включил эти данные не только в обзоры, но и в мета-анализы, “экстраполировав” первичные ERR на 100 мГр до требуемых унифицированных ERR на 1 Гр путем умножения на 10, включая арифметику и для величин CI.

Подобный подход некорректен, поскольку, несмотря на все декларации про ЛБК, ERR на 1 Гр, оцененные для различных диапазонов доз, могут отличаться в разы. Иллюстрации представлены на рис. 2–5.

Из рис. 2–5 видно, что чем меньше дозы в диапазоне, для которого рассчитывается показатель, тем выше ERR на 1 Гр/Зв (исключение среди всех источников составило только внешнее облучение работников ПО “Маяк”, где наоборот; рис. 3, а). Это системный феномен: можно привести и еще подобные примеры [93, 94], показывающие, что экстраполировать от ERR на 100 мГр до ERR на 1 Гр никак нельзя¹⁵. При этом встречаются расчеты ERR на 10 мГр [69, 93], на 1 мГр [94] и, для воздействия урана, даже на 0.1 мГр [98]. Какой здесь смысл, кроме эндемичного для того или иного исследования, сказать трудно: оценивать риски и сравнивать их при подобном подходе невозможно. М.Р. Little в курсе данного момента: в работах Little M.P. et al., 2020; 2021 [5, 99] для когорты LSS указывается именно этот феномен: при воздействиях в дозе 1 Гр показатели ERR/Гр оказались приблизительно вдвое меньше, чем при малых дозах (порядка 10 мГр).

Возможно, подобный “экстраполяционный” подход М.Р. Little для ERR используется в его обзорах и мета-анализах более широко, чем только для приведенного нами примера с французской публикацией [91]; далее углубляться в данный вопрос мы не находим смысла. Можно отметить, что в тематическом обзоре 2015 г. других авторов, вне М.Р. Little, публикация Laurent O. et al., 2010 [91] по работникам ядерной индустрии Франции хотя и цитируется, но – в купе с аналогичным исследованием Metz-Flamant S. et al., 2013 [41], причем представлены не абсурдные ERR на 1 Гр из [91], а вполне реальные из второго источника [41].

В. В последнем обзоре Little M.P. et al., 2021 г. [5] разобранное выше исследование Laurent O. et al., 2010 [91] для работников ядерной индустрии Франции все же элиминировано, но включены не

Original work:Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Dec;83(8):935–44.

Relative risks of death for different causes, for a 100 mSv increase in cumulative photon dose^a

Cause of death	Total n ^o of cases	N ^o of observed (O) and expected (E) cases, by dose category							Relative risk at 100 mSv	90% confidence interval	p value for trend ^d	
		<5	[5–20[[20–50[[50–100[[100–150[[150–200[200+				
Circulatory diseases	154	O	107	20	14	8	2	3	0	1.27	0.77, 1.91	0.19
		E	103.56	24.82	15.38	7.33	1.95	0.54	0.42			
Ischaemic heart diseases	79	O	51	13	8	4	2	1	0	1.41	0.71, 2.37	0.17
		E	52.73	13.00	8.04	3.81	0.95	0.26	0.21			
Cerebrovascular diseases	22	O	16	3	1	0	0	2	0	2.74	1.02, 5.39	0.01
		E	16.49	2.75	1.68	0.78	0.20	0.05	0.04			

“Adaptation”:Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al. (27 authors) *Environ Health Perspect*. 2012;120(11):1503–11.Little M.P. *Radiat Environ Biophys*. 2013;52(4):435–49.Little M.P., Lipshultz S.E. *Cardio-Oncology*. 2015;1: Article 4. 10 p.Little M.P. *Mutat Res*. 2016 770(Pt B):299–318.

Cohort/Study	Reference	Mean (range) heart/brain dose, Gy	Persons (person years of follow-up)	Endpoint (mortality unless otherwise indicated)	Excess relative risk Gy ⁻¹ (95% CI)
Électricité de France workers	Laurent et al. [77]	0.0215 (0–0.6)	22,393 (440,984)	All circulatory disease	2.7 (–2.3, 9.1) ^b
				Ischemic heart disease	4.1 (–2.9, 13.7) ^b
				Cerebrovascular disease	17.4 (0.2, 43.9) ^b

^b 90% CI.

Рис. 1. Оригинальные данные из Laurent O. et al., 2010 [91] по риску смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии и их “адаптация” (экстраполяционный пересчет; ERR = RR – 1) в обзорах и мета-анализах М.Р. Little и соавт. (2012–2016) [21–24]. Аутентичные фрагменты соответствующих таблиц.

Fig. 1. Original data from Laurent O. et al., 2010 [91] on the risk of mortality from diseases of the circulatory system in nuclear industry workers and their “adaptation” (extrapolation; ERR = RR – 1) in reviews and meta-analyses by M.P. Little et al. (2012–2016) [21–24]. Authentic fragments of the relevant tables.

менее абсурдные данные публикации Zhivin S. et al., 2018 [94] по французским работникам урановой промышленности. В исследовании [94] средние оцененные дозы внешнего воздействия от γ -излучения составили 2 мГр (0–72 мГр). Авторы получили избыточное отношение шансов (EOR) на 1 мГр для циркуляторных патологий, равное 0.2, а затем, после пересчета на 1 Гр, простоудушно удивились получившемуся значению EOR = 200 (95% CI: 4; 500): “не кажется сопоставимым с другими исследованиями” [94]. Но нашлись и “сопоставимые”: в [94] приведены примеры работников урановых рудников и предприятий по обогащению урана, где для рака легкого также выявили немислимые ERR на 1 Гр, равные 503.2 [100] и 750 [101]. Все это явно связано с малыми оцененными дозами для лучевого фактора (десятки мил-

лигрей – сотые доли миллигрей [100, 101]) вкпе с очевидным воздействием множества неконтролируемых факторов, особенно актуальных для таких мультифакториальных патологий, как болезни системы кровообращения. Вряд ли здесь вообще можно судить о лучевой атрибутивности при подобных уровнях доз и, тем более, пересчитывать риски на 1 Гр/Зв.

Тем не менее в работе Zhivin S. et al., 2018 [94], взяв взвешивающий фактор, равный 20 (т.е., видимо, пересчитав биологическую эффективность с α -излучения на редкоизионизирующее), получили для циркуляторных патологий, почему-то применительно к внешнему воздействию, ERR/Гр = 10 (95% CI: –10; 80). Но в обзоре Little M.P. et al., 2021 [5] для исследования [94] фигурирует ERR = 10 (95% CI: –20; 40), т.е. CI иные. Однако

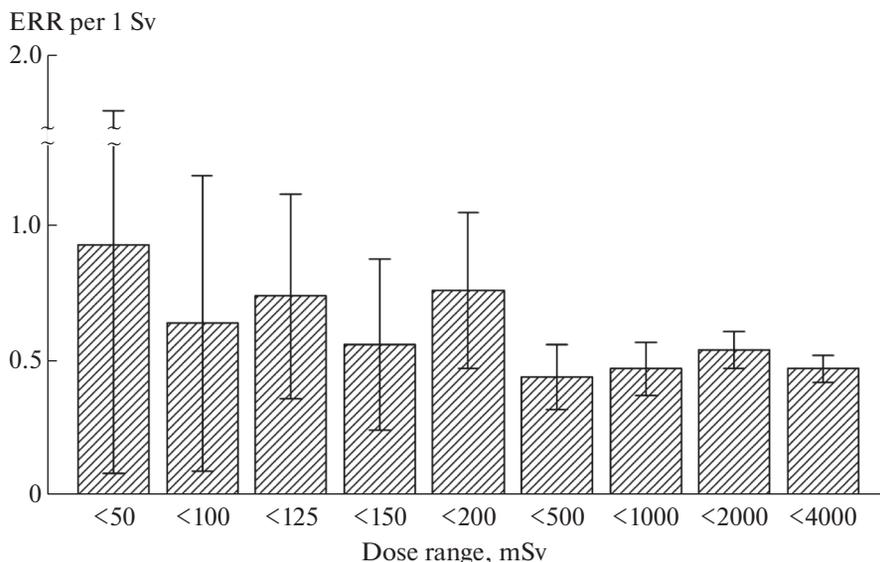


Рис. 2. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm SE$ – стандартная ошибка среднего) для частоты смертности от солидных раков в когорте LSS в зависимости от накопленной дозы. Выполнено нами (здесь и далее: Statistica, ver. 10) по значениям, представленным в Table 4 из Preston D.L. et al., 2003 [81].

Fig. 2. Estimated ERR per 1 Gy ($\pm SE$, standard error of the mean) for solid cancer mortality in the LSS cohort as a function of cumulative dose. Performed by us (hereinafter: Statistica, ver. 10) on the values presented in Table 4 from Preston D.L. et al., 2003 [81].

даже такие “уменьшенные” риски не сочетаются не только с правдоподобием, но и с иными исследованиями, по крайней мере, с плутониевым производством ПО “Маяк” и комплекса “Sellafield” [44].

Зачем включать столь странные, как в [91, 94], часто неправоммерно экстраполируемые риски в обзоры и даже в мета-анализы на протяжении порядка 10 лет [5, 7, 21–24], причем без критической оценки, сказать трудно. Но ясно, что такой подход не повышает доверия к выводам соответствующих синтетических исследований. На эти недостатки мета-анализов, связанные с чрезмерным доверием М.Р. Little к ЛБК, указывали еще в 2012 г. в своем ответе Н. Schollnberger и J.C. Kaiser [102], оценивавшие эффекты в когорте LSS [9].

Может показаться, что рассмотренное нами в данном подразделе – это мелочи, которые, как обычно говорится, “не отражаются на конечных выводах и не умаляют...”. С таким мнением вряд ли можно согласиться, учитывая, во-первых, что мировые обзоры с их выводами, в частности, для МКРЗ [7] и НКДАР [1], – это не кандидатские диссертации, и, во-вторых, что все те ошибки и странности кочевали из публикации в публикацию и из мета-анализа в мета-анализ на протяжении более десяти лет. Ошибки могут быть у каждого, но неисправленные несуразности на протяжении стольких лет, на наш взгляд, малоопытны. А уж арифметические экстраполяции ERR из иных дозовых диапазонов в диапазон малых доз и вовсе непростительны, как было видно из рис. 2–5.

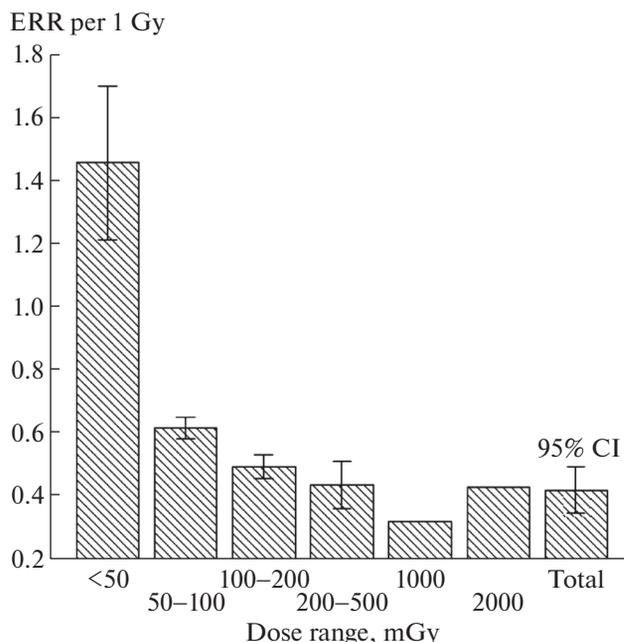


Рис. 3. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm SE$; для всей когорты (“Total”) – 95% CI) для частоты смертности от солидных раков в когорте LSS в зависимости от накопленной дозы. Выполнено нами после оцифровки (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) графика (figure 5) из Ozasa K. et al., 2012 [80]. Данные для доз внутри диапазонов (по 2–4 оригинальных дозовых точки из [80]) объединены нами в виде Mean (среднее) $\pm SE$.

Fig. 3. Estimated ERR per Gy ($\pm SE$; for all cohort (“Total”) – 95% CI) for solid cancer mortality in the LSS cohort versus cumulative dose. Made by us after digitization (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) of the graph (figure 5) from Ozasa K. et al., 2012 [80]. Data for doses within the ranges (by 2–4 original dose points from [80]) are combined by us as Mean $\pm SE$.

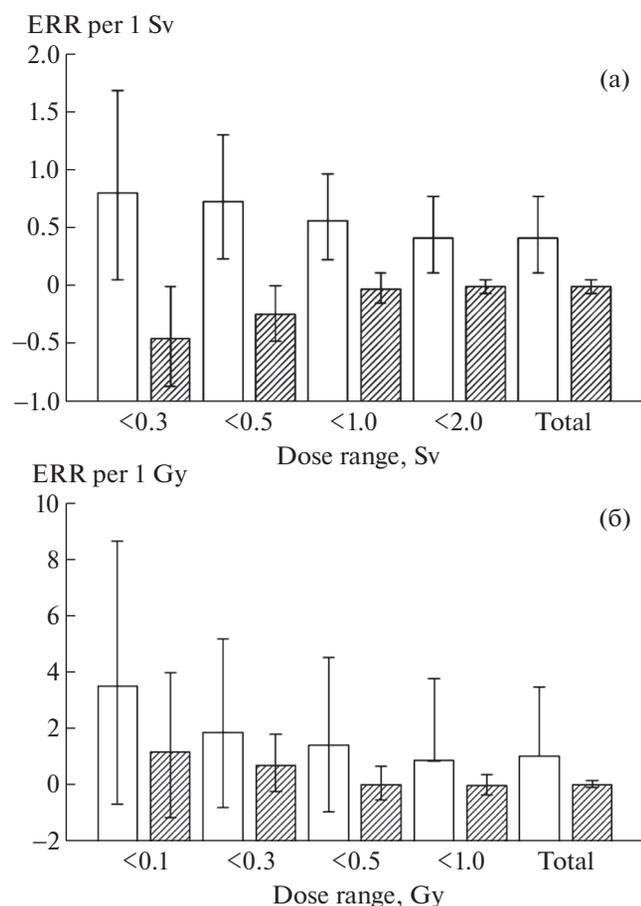


Рис. 4. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm 95\%$ CI) для смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от накопленной дозы в когортах работников комплекса “Sellafield” (Великобритания; светлые столбики) и ПО “Маяк” (заштрихованные столбики). Выполнено нами по значениям, представленным в Table 3 и Table 5 из Azizova T.V. et al., 2018 [44]; a – доза за счет внешнего воздействия γ -излучения, b – доза за счет внутреннего воздействия α -излучения (плутониевое производство). Размерность доз в Зв и Гр – как в оригинале [44]. Следует иметь в виду, что применительно к плотноионизирующему излучению нет точных градаций для уровня малых доз и значение 0.1 Гр ничего не значит [72].

Fig. 4. Estimated ERR per 1 Gy ($\pm 95\%$ CI) for the mortality from diseases of the circulatory system, depending on the accumulated dose in the cohorts of workers at the Sellafield complex (Great Britain; light bars) and Mayak Production Association (shaded bars). Performed by us according to the values presented in Table 3 and Table 5 from Azizova T.V. et al., 2018 [44]; a – dose due to external exposure to γ -radiation, b – dose due to internal exposure to α -radiation (plutonium production). Dose units in Sv and Gy are the same as in the original [44]. It should be borne in mind that, as applied to densely ionizing radiation, there are no exact gradations for the level of low doses, and the value 0.1 Gy does not mean anything [72].

Мета-анализ – это не “смешивание яблок и апельсинов”: эклектичный набор облученных когорт не способствует корректным выводам

Мета-анализ, применяющийся в разных дисциплинах, является важным инструментом для

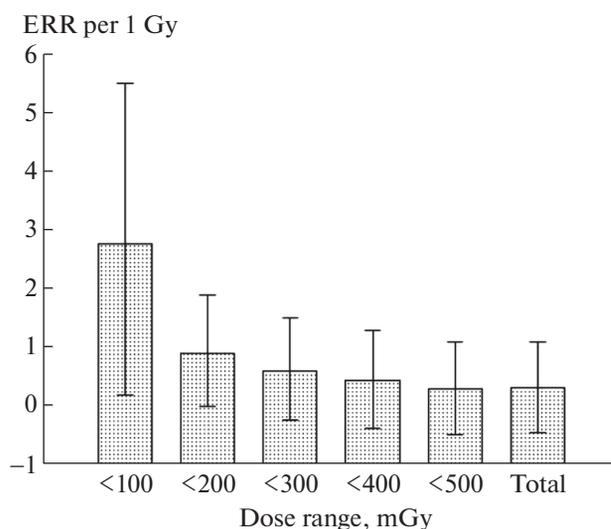


Рис. 5. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm 95\%$ CI) для смертности от ишемической болезни сердца в зависимости от накопленной дозы у работников комплекса по обогащению урана в США. Выполнено нами по значениям, представленным в Table 4 из Anderson J.L. et al., 2020 [92]. Аналогичная зависимость выявлена в [92] и для цереброваскулярных патологий.

Fig. 5. Calculated ERR per 1 Gy ($\pm 95\%$ CI) for coronary heart disease mortality versus cumulative dose in workers at a US uranium enrichment complex. Performed by us on the values presented in Table 4 from Anderson J.L. et al., 2020 [92]. A similar dependence was also found in [92] for cerebrovascular pathologies.

синтеза результатов различных исследований, в особенности в области доказательной медицины и эпидемиологии [59, 60]. Обобщение значительных массивов разнородных данных с выведением некоего конечного показателя, который можно считать наиболее близким, так сказать, к объективной реальности эффекта, весьма важно для целей здравоохранения и политики [103]. В то же время достоинство мета-анализа может оказаться и его главным ограничением и даже недостатком: объединение необъединяемого – не есть корректный научный подход.

В связи с этим десятилетия назад у критиков данного метода возник мем о мета-анализе как о “смешивании яблок и апельсинов” (“combined apples and oranges” [59]). Первоначально сентенция возникла в области психологии, и хотя найти ее истоки не удалось, она прослеживается минимум до 1978 г. [104] (цитировано по [60, 105]). С самого начала утверждалось, что нецелесообразно группировать или стратифицировать различные виды терапии в одну категорию [105]; это привело некоторых авторов к полному отрицанию корректности мета-аналитических подходов [106]:

“Мы не можем беззаботно предполагать, что проблемы исчезнут только потому, что мы будем

статистически складывать цифры, не имеющие отношения друг к другу. Добавление яблок и апельсинов может быть развлечением для детей, которые учатся считать, но если мы не захотим игнорировать различия между этими двумя видами фруктов, результат будет бессмысленным”.

И еще [107]: “Применимо ли усредненное число ко всем этим разнообразным вмешательствам? Вмешательства настолько различны, что их объединение не имеет клинического смысла”.

Однако любой тип мета-анализа является некоторым смешиванием разнородных данных (отчасти отражающимся в показателе гетерогенности выборки и в использовании двух статистических моделей) [108]. Трудность заключается в том, чтобы решить, насколько должны быть похожи и однородны исследования, объединяемые для мета-анализа, а это вопрос научного суждения, которое не всегда может быть объективным [59]. Тем не менее, на наш взгляд, бывают ситуации, когда выводы очевидны. Как сказал один из основателей медицинской статистики, доказательной медицины и современных методов в эпидемиологии, Austin Bradford Hill, никогда не следует “выбрасывать здравый смысл в окно” [109].

Проведя не одно синтетическое исследование (как объединяющие, так и pooled-анализы) [68, 110, 111] (и др.), нам представляется концептуально сомнительным подход к мета-анализу M.P. Little [18, 20, 21, 24] и других авторов [4], заключающийся в определении конечного показателя ERR на 1 Гр для болезни системы кровообращения при объединении гетерогенных когорт с радиационным воздействием — от лиц, подвергавшихся медицинскому облучению в детском возрасте, до ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и шахтеров урановых рудников. Вот перечисление облученных групп, использованных в указанных мета-анализах [4, 18, 20, 21, 24]:

- пострадавшие от атомных бомбардировок [4, 18, 20, 21, 24];
- медицинское облучение (язва желудка [18, 24], болезнь Бехтерева [4, 18, 20], флуороскопия при туберкулезе [4, 18, 24], радиотерапия при раке молочной железы и лимфоме Ходжкина [24], детских раках [24] и стригущем лишае [18]);
- профессиональное облучение (работники ядерных предприятий разных стран, в том числе объединенные когорты [4, 18, 20, 21, 24], а также промышленные рабочие-радиографисты [4]);
- шахтеры урановых рудников [4, 18, 20, 21, 24];
- Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [18, 20, 21, 24];
- резиденты с облучением от искусственных источников окружающей среды (Three-Mile Islands [18, 20], река Теча [24], полигон в Семипалатинске [24], полигоны в США [4]).

Можно видеть, что включены почти все мыслимые когорты с облучением, от детей со стригущим лишаем до шахтеров урановых рудников. Представлены все типы, а также режимы радиационного воздействия, к тому же разного излучения. Исключение составили почему-то радиологи и радиотехнологи, данные для которых (уместные для такого мета-анализа) подробно обсуждаются в документе [4], но в мета-анализы нигде не вошли, причем без объяснений. Хотя в ряде обзоров [7, 16, 17], в том числе в ICRP-118 [7], данные для радиологов и радиотехнологов в таблицах и приведены. Почему, повторим, они не вошли в мета-анализы [4, 18, 20, 21, 24]? Почему радиологи менее приемлемы, чем, скажем, дети со стригущим лишаем или шахтеры? Ответ нам не известен, хотя следует отметить, что для британских радиологов от раннего периода (1897–1920 гг.) и вплоть до 1955–1979 гг. риски смертности от циркуляторных патологий были намного ниже, чем для принятых трех контролей (генеральной популяции, соответствующего социального класса, а также врачей иной специализации) [112].

В целом мета-анализ на подобном материале, применительно к столь сложным в плане факторов индукции/промоции патологиям, как болезни системы кровообращения [1, 2], напоминает смешивание даже не “яблок с апельсинами”, а на наш взгляд, гранатов с дерева с гранатами из воинского припаса. Вероятно, именно к таким подходам в свое время относились следующие заголовки критических публикаций: “Мета-анализ — статистическая алхимия 21-го века” [113], “Meta-analysis/Shmeta-analysis” [114] (“мета-шмета” — ироническая присказка-определение на разных языках; см. через Google).

В Сообщении 2 настоящего обзора нами представлен свой объединяющий анализ данных по смертности от болезней системы кровообращения, но для заведомо более гомогенной во всех смыслах выборки: для работников ядерной индустрии. Можно думать, что в этом случае A.B. Hill остался бы более удовлетворен следованием здравому смыслу.

ИМЕЮТ ЛИ СМЫСЛ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫЯВЛЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ОБЗОРАХ И МЕТА-АНАЛИЗАХ ИЗБЫТОЧНЫЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РИСКИ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОЗИЦИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ?

Здесь пока не рассматривается вопрос реальности подобных рисков для случаев облучения в малых дозах. Здесь мы оперируем только конечными ERR на 1 Гр, представленными в рассмот-

ренных выше исследованиях, обзорах и мета-анализах [4–8, 16–25, 61]. Сводка данных для последних приведена в табл. 1.

Итак, согласно мета-анализам с громкими заявлениями о “строгих доказательствах причинной ассоциации между малыми и большими дозами облучения, и большинством типов циркуляторных патологий...” [24] (см. выше цитаты), ERR на 1 Гр для всех болезней системы кровообращения колеблется от 0.07 до 0.19 (а RR, стало быть, от 1.07 до 1.19). Для ишемической болезни сердца – и вовсе от 0.07 до 0.1 (соответствует RR = 1.07–1.1). И только для цереброваскулярных патологий (вероятно, за счет работников ПО “Маяк” [115]) ERR на 1 Гр несколько выше – до 0.27 (RR = 1.07–1.27).

Отметим, что это риски при облучении в дозе 1 Гр, т.е. при уровне экспозиции, который в настоящее время можно накопить только при экстремальных ситуациях, при радиотерапии и при уж очень множественных компьютерных томографиях. Но даже для такой дозы полученные RR с позиции классической (нерадиационной) эпидемиологии [58] для обсервационных исследований считаются *незначительными или на пороге таковых* (последнее – для цереброваскулярных патологий). Гора – в виде массы соответствующих обзоров и мета-анализов за более чем 15 лет [4–7, 16–25, 61, 64] – с позиции реальной эпидемиологии родила мышь.

Ранее [116, 117] нами были рассмотрены сложившиеся за порядка 60 лет мировые градации значащих и незначащих уровней рисков – RR и отношений шансов – по понятиям классической эпидемиологии, которая отвечает за мероприятия в области здравоохранения. Согласно наиболее часто используемой “шкале Монсона” (Richard R. Monson, США), из двух изданий монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий (1980; 1990) [118], градации и ординальная шкала рисков следующие:

- отсутствие эффекта (Ignorable): RR = 0.9–1.2;
- слабая связь (Weak): RR = 1.2–1.5, или 0.7–0.9;
- умеренная связь (Moderate, Modest, Medium): RR = 1.5–3.0, или 0.4–0.7;
- сильная связь (Strong): RR = 3.0–10.0, или 0.1–0.4;
- очень сильная связь (Very strong, Infinite): RR > 10.0 [104]. Исходя из другого источника, хотя и менее весомого (см. в [116]), величина RR до 40.0 считается “Dramatic”, поэтому мы [116, 117] предложили ограничить данный максимальный диапазон Монсона так: RR = 10.0–40.0, или 0.0–0.1 (реципрокные границы – введены по логике; ср. с предыдущим пунктом). Это дало возможность добавить следующий диапазон;

- подавляющая связь (Overwhelming): RR > 40.0 (см. в [116]).

Понятно, что градации свыше отсутствия эффекта и слабой связи приведены здесь для, так сказать, общего развития. Важным является, что с позиции классической эпидемиологии облучение даже в дозе 1 Гр не имеет эффекта по показателю смертности от всех циркуляторных патологий и ишемической болезни сердца. И только для цереброваскулярных заболеваний выявляется, *иногда*, слабая связь (RR = 1.236; см. табл. 1). Причем для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначительный риск начинается уже при RR < 1.5 [116, 119].

В целом большинство эпидемиологов в ранний период не рассматривали риски как реальные/значимые при величине RR < 3 (“отношение шансов менее трех редко указывает на клиническое открытие”; см. в [116, 119]), хотя впоследствии величина риска для “сомнительной ассоциации” была снижена до RR < 2 [116, 117]. Причем указанные заключения касались эффектов и для гораздо более однозначных по специфичным факторам патологий, чем болезни системы кровообращения. Считается, что иначе в обсервационных исследованиях затруднительно выявить неучтенный вклад неизвестных смещений и конфаундеров [116, 117].

Ранее, в “быстром ответе” [120] на известное исследование E. Cardis и соавт. от 2005 г. о частоте рака в объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран [121], было отмечено, что выявленный эффект, который по показателю RR менее 1.2, может быть не атрибутивен облучению, а объясняться конфаундерами. И что это является основой эпидемиологической доказательности [120, 122].

В то же время указывается и на значимость для эпидемиологии даже слабых ассоциаций (т.е. с RR = 1.2–1.5 [116–118]), но подобные ассоциации должны иметь множество доказательств при различных дизайнах исследования и постоянство в схождении эффектов для разных публикаций [116, 117]. Например, в течение десятков лет, путем значительных усилий и на основе великого множества работ, реализовавшихся в ряде мета-анализов, удалось в конце концов показать, что у жен курильщиков RR для рака легкого как раз и составляет, статистически значимо, 1.2–1.25 (к 2004–2006 гг.) [76, 77, 123]. Тот же риск (RR = 1.2–1.3) выявлен и для ишемической болезни сердца при пассивном курении [77]. В [123] указано, что это один из немногих примеров, когда *столь слабая ассоциация была принята за реальную* сообществом эпидемиологов (см. также прим. 14).

То есть, при облучении различных контингентов даже в дозе 1 Гр, RR, полученный путем множества отдельных исследований и сведенных во-

едино в целом ряде мета-анализов, если следовать стандартным подходам, демонстрирует или заведомо незначашую ассоциацию, или столь слабую, что в “обычной” эпидемиологии еле находится в аналогичных случаях консенсус, чтобы утвердить риск как реальный.

Здесь полезно вспомнить цитату из документа Electric Power Research Institute (EPRI) из США, опубликованного в 2020 г. результаты мета-анализа, согласно которым риск учащения смертности от болезней системы кровообращения при накоплении годовой дозы средним работником АЭС в 3500 раз ниже, чем от пассивного курения (см. выше цитату) [4].

По данным нашего другого синтетического исследования, средняя доза, накопленная за весь период занятости для работника мировой ядерной индустрии (выборка насчитывала 63 позиции для 18 стран) составила 31.1 мЗв: варьируя от 3.8 мЗв (Компания АЭС, “СЕА-COGEMA”, Франция; 1946–1994 гг.) до 128 мЗв (АЭС “Sellafield”, Великобритания; 1947–1988 гг.) [68] (эти данные опубликованы в “Радиационной биологии. Радиоэкологии” в 2022 г., № 3).

То есть, ERR следует рассчитывать не на 1 Гр, а на величину в 30 с лишним раз меньшую. А если перейти к экспозиции за год (приняв средний период занятости, скажем, за 20 лет), то будем иметь дозы $31.1 \text{ мГр}/20 = 1.5 \text{ мГр}$.

Взяв из табл. 1 максимальную величину ERR на 1 Гр для циркуляторных патологий, равную 0.19 (т.е. $RR = 1.19$), при пересчете на 1.5 мГр получим $RR = 1.000285$, т.е. риск, который меньше риска от пассивного курения (RR принят за 1.2), конечно, не в 3500 раз, как насчитали в [4], но тоже впечатляюще – в 700 раз (а за весь период занятости радиационного работника (~20 лет) соответствующий риск будет меньше в 35 раз).

Вероятно, далее нет резона обсуждать научный и практический смысл изысканий по рискам смертности от болезней системы кровообращения после облучения подавляющего большинства контингентов, со всеми мета-анализами, обзорами и алармистскими заключениями, возможно, конъюнктурного плана.

В ОБЗОРАХ И МЕТА-АНАЛИЗАХ “ПО МАЛЫМ ДОЗАМ” РЕАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ НА СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ОТСУТСТВУЮТ

В аспекте настоящего сообщения, по логике, именно с этого момента и следовало начинать обзор. Как сказано в старинном анекдоте: “Не было пороку – этой причины достаточно для отсутствия салюта”. Но накопленный массив обзоров

и утверждений, декларирующих именно влияние малых доз радиации на повышение смертности от болезней системы кровообращения, не позволил столь легко подойти к критическому анализу. К рассмотренным выше апологетическим публикациям [3–6, 16–25, 61] можно добавить еще и китайский обзор от 2017 г. “Малые дозы и кардиоваскулярные патологии” [64], в котором вновь выявляется или устаревшее [12, 72], или опять самобытное понятие о малых дозах – “до 0.2 Гр”.

Итак, есть ли “эффекты малых доз” (напомним: до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ [1, 5, 12, 25, 45, 65, 66, 70, 72–74]) применительно к болезням системы кровообращения в рассмотренных выше многочисленных обзорах и мета-анализах, посвященных именно этому вопросу [3–6, 16–25, 61, 64]? Если бы мы просто сказали, что такие однозначно трактуемые данные не обнаруживаются ни в одном из имеющихся источников, то нам могут не поверить, учитывая всю массу практически одинаковых публикаций и уверенных утверждений авторитетных авторов о реальности названных эффектов.

Как и в прежние времена, при рассмотрении вопроса о “малых дозах” и радиационно-индуцированной нестабильности генома [65, 66, 124], для опровержения распространенных конъюнктурных парадигм требуются особые усилия и полнота охвата источников¹⁶. Поэтому пришлось пойти прямым путем, собрав из *всех* указанных источников *все* проанализированные облученные группы вкуче с представленными диапазонами доз экспозиции. “Усредненные” дозы по группам могли быть “малыми” (примеры были разобраны выше), но при столь ничтожных рисках (см. табл. 1) важен весь диапазон. Действительно, именно группы с экспозицией в средних и больших дозах, даже при их относительно малом вкладе в общую численность когорты, и могут обуславливать те ничтожные риски. Наглядным примером являются данные для исследования Laurent O. et al., 2010 [91], отображенные на рис. 1.

В табл. 2 представлена суммарная выборка соответствующих данных из всех обзоров и мета-анализов по болезням системы кровообращения в пострадиационный период. Исключением явилась вторая публикация Р. McGale и S.C. Darby от 2008 г. [17], в которой имеются только комментарии и обзор с качественными данными для проанализированных источников без указания доз, в отличие от их предыдущей работы [16]. И, как было сказано выше (см. прим. 12), в документе EPRI от 2020 г. [4] имеются пробы в необходимых данных по источникам для мета-анализа. В результате в некоторых случаях для информации из [4] (и еще из отдельных работ) пришлось реконструировать недостающие уровни доз по ориги-

Таблица 2. Диапазоны накопленных доз внешнего облучения для исследований, проанализированных в обзорах и мета-анализах по смертности от болезней системы кровообращения после радиационного воздействия
Table 2. Ranges of cumulative doses of external exposure for studies analyzed in reviews and meta-analyses on mortality from diseases of the circulatory system after radiation exposure

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Japanese atomic bomb survivors (LSS, AHS)	0–4	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Japanese atomic bomb survivors: morbidity <i>in utero</i>	0–1.79	Little M.P., 2013 [22]
Japanese atomic bomb survivors: morbidity in childhood	0–3.53	Little M.P., 2013 [22]
Scottish metropathia case series, UK	5.0 (breast dose 0.02–0.08)	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Metropathic case series, Sweden	Ovarian dose 6.0	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
US Childhood Cancer Survivor Study	<5– >35	Little M.P., 2016 [24]
French–UK childhood cancer study	<1–>15	Little M.P., 2016 [24]
Nordic breast cancer case – control study	0.03–27.72	Little M.P., 2016 [24]
Netherlands Hodgkin lymphoma valvular disease case-control study	0–>40	Little M.P., 2016 [24]
Netherlands Hodgkin lymphoma heart disease case-control study	0–>35	Little M.P., 2016 [24]
Peptic ulcer study	0.0–7.6 [18–20, 61]; 0–6.2 [24]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2016 [19, 20, 24, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Ankylosing spondylitis	0–4.8; 0–17.3	McGale P., Darby S.C., 2005 [10]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [13, 14, 55]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [12]
Israeli tinea capitis	0.045–0.495	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]
Birmingham thyroid register, UK	¹³¹ I > 220 МВq. Согласно коэффициенту конверсии из Holm et al., 1991 [126], соответствует >10 кГр на ЩЖ, 0.11 Гр на желудок и 0.03 Гр на легкие и грудную клетку	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
TB fluoroscopy	Среднее 0.84; диапазон не определен	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]
Canadian TB fluoroscopy cohort	0–11.60	Little M.P., 2016 [24]; Little M.P. et al., 2021 [5]
Massachusetts TB fluoroscopy cohort	0.00–8.56; 0.00–4.61	Little M.P., 2016 [24]
Canadian and Massachusetts TB fluoroscopy cohorts	0–0.5; 0–27.8 (total)	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Female scoliosis case series, U.S.		McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Patients undergoing cerebral angiography, Denmark, Sweden, Portugal	α -излучение от Thorotrast	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]

Таблица 2. Продолжение

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Radiologists, U.S. [127, 128]; UK [112]	В оригинале [127] и в [16] дозы не указаны. Высокие для раннего периода (с 1920 гг.). Согласно [112]: от 20 Зв в 1897–1920-х годах до 0.1 Зв в 1955–1979 гг	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Radiological technologists, Japan	<0.5–>1.0	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
BNFL workers	0–0.73	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2009; 2010 [20, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Three Countries Study, U.S., UK, Canada	0–>0.2	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
IARC 15-country nuclear worker study [40]	0–>0.5 (в оригинале: до >5.0 [40]); 0.005–0.35 [16]	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
International Nuclear Workers Study (INWORKS)	0–1.932	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Chernobyl emergency workers	0–>0.5 [19–21, 24, 61]; 0.0001–1.24 [5, 24]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]
Canadian nuclear and other workers (National Dose Registry of Canada [69])	1.4% cohort above 0.1 [16]; 0–>0.4 [19, 20, 61] (в оригинале: до ≥4.0 [69])	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]
Sellafield workers, UK [33]	α- и β-излучение. В оригинале [33] – 0–4.0, не считая воздействия Pu	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
3rd Analysis of UK National Registry for Radiation Workers	<0.01–>0.4	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2010; 2012 [20, 21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
UK Atomic Weapons Establishment workers	<0.01–>0.1 (в оригинале, согласно тому же источнику [19], до 0.15)	Little M.P. et al., 2008; 2009 [19, 61]
UK Springfields workers [129]	0–0.77 (в оригинале, до ≥4.0 [129])	Little M.P. et al., 2008 [19]
UK Capenhurst workers [130]	0–>0.4 (в оригинале, до ≥4.0 [130])	Little M.P. et al., 2008 [19]
UK Atomic Energy Authority workers	0–>0.1	Little M.P. et al., 2008; 2009 [19, 61]
U.S. Power Reactor Workers (Howe G.R. et al., 2004 [37])	Из [37]: основная группа 0–>0.1; есть группы с 0.2–0.3	Bernstein J. et al., 2020 [4]
U.S. Nuclear Power Plant Workers	Ссылка в [4] на NCRP-2018 [14]; эффекты малы (ERR/Зв = 0.02–0.1 [4])	Bernstein J. et al., 2020 [4]
U.S. Industrial Radiographers	Ссылка в [4] на NCRP-2018 [14]; эффекты малы (ERR/Зв = 0.006–0.02 [4])	Bernstein J. et al., 2020 [4]
Mayak workers	0–>0.1 [19, 61] (на деле >3.0 [44]; <4.0 [28] и т.п.); 0–0.127; 0–5.9 [20, 21]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]; Bernstein J. et al., 2020 [4]

Таблица 2. Окончание

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Sellafield part of combined nuclear worker study	0–1.88	Little M.P. et al., 2021 [5]
UK NRRW heart disease	0–>0.4	Little M.P. et al., 2021 [5]
U.S. Oak Ridge workers [131]	0–>0.1 (в оригинале [131] до >0.3)	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
UK Chapelcross workers	0–0.34	Little M.P. et al., 2008 [19]
EdF workers	0–0.6	Little M.P. et al., 2012 [21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
French nuclear fuel cycle workers [94]	0–0.072 (обсуждение данных из Zhivin S. et al., 2019 [94] см. выше)	Little M.P. et al., 2021 [5]
Uranium miners, Czech Republic [132]	Радон, внешнее облучение, до ≥ 700 WLM*. Тенденция к снижению RR [132]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Uranium miners, U.S. [133]	Радон, внешнее облучение; доза в оригинале [133] не ясна. Снижение RR для сердечных патологий (0.82) [16]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Tin miners, China [134]	Радон, внешнее облучение. Средняя экспозиция радоном: 275.4 WLM [134]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
French uranium miners case-control study	0–0.47	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
German uranium miner study	0–>0.3 [19, 20, 61]; 0–0.91 [21]	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [24]
Eldorado uranium miners and processing (male) workers [135]	<0.023–>0.122 (γ -излучение). В оригинале [135] есть воздействие радона – до 2708 WLM в среднем	Little M.P. et al., 2012; 2021 [5, 21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Mound workers	0–0.94	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Three Mile Island study [90]	0–>0.0002 (обсуждение данных из Talbot E.O. et al., 2003 [90] см. выше)	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; Little M.P., 2013 [22]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Techa River study	0–0.51	Little M.P., 2013; 2016; 2021 [5, 22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Semipalatinsk nuclear test study	0–0.63 [22–24]; 0–1.0 [5]	Little M.P., 2013; 2016; 2021 [5, 22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Yangjiang high background area study	<0.025–>0.125	Little M.P., 2021 [5]

* Working level month (WLM). WL – radon concentration. WLM converted to Bq h m^{-3} using $0.27 \times 10^{-3} \text{ WL (Bq/m}^3\text{)}^{-1}$ and 170 h per working month [136].

налам публикаций, использованных для обзоров и мета-анализов.

Из табл. 2 видно, во-первых, подтверждение эклектичности выборок для обзоров и мета-анализов, рассмотренной выше. Во-вторых — несколько произвольное комбинирование источников для мета-анализа (“убрано — добавлено”), часто без видимых объяснений этому. В-третьих — реальное отсутствие данных для малых доз радиации с низкой ЛПЭ. Единичные такие источники (выделены полужирным в табл. 2: резиденты на Three Mile Island [90], работники ядерной индустрии Франции из Zhivin S. et al., 2019 [94]), рассмотрены нами ранее и они никаким “подтверждением” не являются. Еще в табл. 2 включены данные для шахтеров урановых рудников, для которых, порой, нет сведений в оригиналах о накопленной дозе внешнего облучения, но имеются данные о радоновой экспозиции, причем высокого уровня. Таким образом, шахтеры, помимо влияния массы нерадиационных факторов, не могут в принципе служить иллюстрацией эффекта малых доз на смертность от болезней системы кровообращения.

Для двух работ из мета-анализа Bernstein J. et al., 2020 [4], со ссылками на NCRP-2018 [14], диапазоны доз не удалось реконструировать, но представленные в [4] ERR на 1 Зв весьма малы, и сомнительно, что пересчитанные на 0.1 Гр риски (исходя из ЛБК), равные 0.0006–0.01, можно в принципе зафиксировать.

Отсутствуют эффекты малых доз по указанным заболеваниям и для работников ПО “Маяк”. В табл. 3 представлена, вероятно, практически вся выборка для соответствующих исследований (нам известна 31 публикация). Полные ссылки вводить в список литературы было нецелесообразно, и они, кроме использованных выше, приведены в табл. 3 в кратком виде.

Только в двух исследованиях (Simonetto C. et al., 2014 [137] и Azizova T.V. et al., 2018 [44]) авторы как-то исследовали эффекты доз до 0.1 Гр. В первом случае для ишемической болезни сердца не было обнаружено дозовой зависимости ни внутри диапазона 0–1.0 Гр (т.е. для малых и средних доз; см. первую строку в табл. 3), ни для всего диапазона (0–>4 Гр; данные не приводятся) [137]. К тому же RR работы 2014 г. [137] не подтверждаются результатами более позднего исследования 2018 г. [44]. В последнем имеются данные по RR для диапазона доз 0.05–0.1 Гр сравнительно с группой, накопившей 0–0.05 Гр, показатели которой приняты за единицу (вторая строка в табл. 3). Видны, однако, или обратные эффекты, или очень небольшие RR, составившие максимум 1.17 (статистически значимо) только для одного показателя для комплекса “Sellafield”. Этот эффект может

быть случайным, учитывая, что два остальных показателя RR здесь меньше единицы.

Помимо прочего, работники и ПО “Маяк”, и комплекса “Sellafield” массово (до 40% для ПО “Маяк” и до половины для “Sellafield” [44]) подвергались внутреннему воздействию α -частиц Pu. Так что данные когорты вряд ли подходят для изучения эффектов малых доз внешнего излучения с низкой ЛПЭ, разве что некие специально выбранные субкогорты.

Как бы то ни было, сводка данных в табл. 3 отчетливо показывает, что влияние малых доз радиации (до 0.1 Гр) на смертность от болезней системы кровообращения применительно к когорте ПО “Маяк” так и не изучено, несмотря на более чем три десятка работ за порядка 12 лет. В последней публикации Azizova T.V. et al., 2022 [138], авторы, впрочем, выявили отсутствие дозовых зависимостей для всей когорты как для болезней системы кровообращения в целом, так и (ср. с [137]) для ишемической болезни сердца и даже для цереброваскулярных патологий, которые в более ранних работах были наиболее “радиочувствительны” [115]. Причем отсутствие зависимости получено как для излучения с низкой ЛПЭ и для воздействия нейтронов, так и для экспозиции за счет α -частиц. Последнее — для мужчин; для женщин некоторые эффекты выявлялись [138], что не совсем логично и может объясняться просто случайностями или, скорее, большим накоплением плутония у женщин. Так, средние дозы для изученных групп составили для мужчин и женщин соответственно: 0.45 и 0.36 Гр (внешнее облучение), и 0.18 и 0.40 Гр (α -частицы Pu) [138], а верхние границы намного больше (единицы грей; см. в табл. 2). Поэтому отсутствие эффектов *в принципе* выглядит несколько неожиданно: все-таки для доз свыше 0.5 и 1.0 Гр внешнего облучения учащение смертности от болезней системы кровообращения показано и удостоверено НКДАР ООН [1, 10, 11], МКРЗ [7, 8], NCRP [13, 14], BEIR [45] и др. организациями [15] (см. также раздел “Введение”).

Однако, как видим, дозы должны быть не менее 0.5 Гр, и это отменяет лучевую атрибутивность всех типов болезней системы кровообращения для подавляющего большинства облученных контингентов, как населения, так и профессионалов, никак не достигающих подобного уровня экспозиций (кроме чрезвычайных ситуаций и аварий, радиотерапии, и, возможно, множественных компьютерных томографий, особенно в прошлые десятилетия [139]).

Вероятно, этот факт и заставил M.P. Little ввести свой, самобытный диапазон — “мало-средние дозы” (“low-moderate”) — от 0.1 до 0.5 Гр [5] (близкие конструкции есть и в более ранних обзорах [21–24]).

Таблица 3. Минимальные дозы внешнего облучения для работников ПО “Маяк” в исследованиях частоты смертности от болезней системы кровообращения
Table 3. Minimum doses of external exposure for the Mayak PA workers in studies of the mortality rate from diseases of the circulatory system

	Диапазон минимальных доз внешнего облучения	Источник*
	<p>0–0.02 Гр принято за 1 для RR. Ишемическая болезнь сердца: RR = 1.11; 0.05–0.1 Гр: RR = 1.05; 0.1–0.2 Гр: RR = 1.08; 0.2–0.5 Гр: RR = 1.09; 0.5–1.0 Гр: RR = 1.02 ($r = 0.229$; $p = 0.663^{**}$)</p>	Simonetto С., Azizova T.V. ... et al. PLoS ONE. 2014; 9: e96309 [137]
	<p>0–0.05 Гр принято за 1 для RR. Второй диапазон 0.05–0.10 Гр: циркуляторные: RR = 0.91 (ПО “Маяк”), RR = 1.06 (Sellafeld); ишемическая болезнь сердца: RR = 0.93 (ПО “Маяк”), RR = 1.17 (Sellafeld); цереброваскулярные патологии: RR = 0.83 (ПО “Маяк”), RR = 0.78 (Sellafeld)</p>	Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2018; 189 (4): 371–88 [44]
	<p><0.05 Гр принято за “1” для RR. Второй диапазон 0.05–0.25 Гр</p>	Azizova T.V. et al. J. Radiol. Prot. 2015; 35 (3): 517–38
	<p>0–0.1 Гр принято за “1” для RR (в одном случае для отношения шансов)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Azizova T.V. et al. Radiat. Environ. Biophys. 2011; 50 (4): 539–52 [29]. 2. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2014; 182 (5): 529–44 [115]. 3. Azizova T.V. et al. Br. J. Radiol. 2015; 88 (1054): Article 20150169 (24 p.) [28]. 4. Azizova T.V. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2015; 60 (4): 43–61. 5. Azizova T.V. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016; 61 (5): 13–26. 6. Кузнецова К.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Радиация и риск. 2018; 27 (2): 86–96.
	<p><0.2 Гр</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Azizova T.V. et al. Health Phys. 2012; 103 (1): 3–14. 2. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012; 57 (1): 17–29. 3. Григорьева Е.С. и др. Тез. межд. конф. “Проблемы медицины в современных условиях”. Казань, 2014 г. С. 170–174. 4. Simonetto С., ... Azizova T.V. ... et al., PLoS ONE. 2015; 10 (5): e0125904. 5. Азизова Т.В. и др. Здравоохранение Российской Федерации. 2016; 60 (6): 317–24. 6. Азизова Т.В. и др. Тер. архив. 2017; 89 (1): 18–27 [31].
	<p>0–2 Гр принято за “1” для RR</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Азизова Т.В. и др. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012; 52 (2): 158–66 [47]. 2. Moseeva M.B., Azizova T.V. et al. Radiat. Environ. Biophys. 2014; 53 (2): 469–477.

Таблица 3. Окончание

Диапазон минимальных доз внешнего облучения	Источник*
>0.2 Гр	Азизова Т.В. и др. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012; (1): 5–11.
<0.5 Гр	<ol style="list-style-type: none"> 1. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2010; 174 (2): 155–68 [46]. 2. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2010; 174 (6): 851–64. 3. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2010; 55 (5): 14–23. 4. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010; 55 (6): 26–38. 5. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011; 56 (1): 18–27 [89]. 6. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011; 56 (3): 28–36. 7. Григорьева Е.С., Азизова Т.В. и др. Вопросы радиационной безопасности. 2012; (1): 80–88. 8. Мосеева М.Б., Азизова Т.В. и др. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012; 52 (2): 149–157. 9. Азизова Т.В. и др. Здоровоохранение Российской Федерации. 2014; 58 (6): 42–5. 10. Азизова Т.В. и др. Ж. Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (12): 128–132. 11. Жунтова Г.В., Азизова Т.В. и др. Вопросы радиационной безопасности. 2017; (2): 47–57.
<1 Гр	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bolotnikova M.G. et al. Sci. Total Environ. 1994; 142 (1–2): 29–31. 2. Кабашева Н.Я. и др. Вопросы радиац. безопасности. 2001; (3): 44–50.

* Ссылки на источники представлены в сокращенном виде и в большинстве не входят в основной список литературы.

** Корреляция Пирсона с серединами диапазонов доз (наш расчет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном разделе ссылки, как правило, не приводятся — их можно найти выше.

В последние порядка полутора десятилетий дискутируется вопрос о влиянии облучения в малых дозах на нераковые патологии, обусловленные не стохастическими, а тканевыми, детерминированными последствиями облучения. Наиболее важные из них — болезни системы кровообращения (собирательный термин) с большим вкладом ишемической болезни сердца и цереброваскулярных патологий. С 2005 г. [16], а особенно с 2008 г. [17, 19], множество авторов в систематических и нарративных обзорах, а также в мета-анализах, делают настоятельные предположения и даже окончательные выводы об учащении смертности от болезней системы кровообращения после облучения в том числе в малых дозах. И хотя понятие об уровне “малых доз” редкоизионизирующей радиации у многих исследователей до сих пор размыто, все же к последнему десятилетию международные и имеющие международный авторитет организации четко определяют данный диапазон — до 0.1 Гр.

Исследования смертности от болезней системы кровообращения у облученных когорт или групп людей имеют основной целью оценку ERR на 1 Гр/Зв. С упорной настойчивостью в течение более чем 15 лет разные авторы, почти нацело при лидерстве М.Р. Little, публикуют подборки (таблицы) источников с данными по ERR на 1 Гр/Зв как для болезней системы кровообращения в целом, так и для их отдельных типов. Двумя группами авторов проведены пять соответствующих мета-анализов (2010–2020), мало чем отличающихся друг от друга. Получены, так сказать, “объединяющие” оценки рисков.

Но указанные мета-анализы объединяют вряд ли объединяемые группы, если изучать столь мультифакториальные по причинности патологии, как болезни системы кровообращения. Такие работы подпадают под смысл крылатого мема по критике мета-аналитических исследований как таковых: налицо объединение “яблоко с апельсинами” [59, 60, 103–106]. А на наш взгляд — скорее гранатов с дерева с гранатами из воинского припаса: от радиотерапии язвы желудка и детей со стригушим лишаем до шахтеров урановых рудников и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Таким образом, хотя объединение исследований в мета-анализе и является “предметом научного суждения” [59], тем не менее, как говорил в 1963 г. один из основателей медицинской статистики, доказательной медицины и современных методов в эпидемиологии, Austin Bradford Hill, никогда не следует “выбрасывать здравый смысл в окно” [109]. На наш взгляд, мета-анализы на те-

му от М.Р. Little и иных авторов вряд ли отвечают пожеланию А.В. Hill.

Помимо прочего, в мета-анализы М.Р. Little, порой, при попытке унифицирования выборки, включены результаты его собственного пересчета показателя как бы с учетом ЛБК. Так, в оригинале работы [91] данные (вместе с 95% CI) приведены для RR на 100 мЗв, а в обзорах и мета-анализах М.Р. Little эти величины, для получения нужных ERR на 1 Гр, просто умножены на 10; получились абсурдно высокие значения (рис. 1). Такой подход неправилен, поскольку оценки ERR на 1 Гр/Зв для диапазонов малых доз могут отличаться от оценок для более высоких доз в разы (рис. 2–5). И сам М.Р. Little в курсе этого [5, 99].

Встречаются в выборках М.Р. Little также иные абсурдные данные, которые непонятно для чего были приведены и воспроизводились не раз, к примеру, ERR на 1 Гр, равные –274 и –951. Такие “подавляющие”, “драматические” риски в эпидемиологии были зарегистрированы, согласно нашей подборке [116, 117], только для *некоторых* врожденных пороков развития после приема беременными талидомида, да для частоты аденокарциномы влагалища у дочерей тех, кто во время беременности принимал диэтилстилбестрол. В отличие от болезней системы кровообращения, фоновые риски для подобных аномалий совершенно ничтожны, поэтому даже отдельные случаи подобных заболеваний обеспечивают значительные величины ERR.

Тем не менее мы сочли полезным проанализировать конечные величины ERR на 1 Гр/Зв из мета-анализов М.Р. Little и других авторов на предмет значимости с позиций классической эпидемиологии (табл. 1). Оказалось, что, согласно наиболее принятой ординальной шкале для RR (шкала Монсона [118]), такие риски либо расцениваются как незначимые (RR до 1.2; ERR, соответственно, до 0.2), либо, для цереброваскулярных патологий, как “слабые” (ERR = 0.2–0.5). Причем для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначимый риск начинается уже при RR < 1.5 [116, 117, 119]. Все это объясняют возможным вкладом заведомо неучитываемых смещений и конфаундеров, особенно важных при слабых эффектах [116, 117] и, добавим, особенно важных для столь мультифакториальных патологий, как болезни системы кровообращения.

К тому же следует отметить, что даже столь ничтожные риски оценены для дозы в 1 Гр, которую подавляющее большинство когорт и групп людей не накапливают. Авторы мета-анализа, проведенного без участия М.Р. Little [4], высчитав эти риски, приходят к выводу, что риск смертности от болезней системы кровообращения для работников ядерной индустрии, при накоплении средней

годовой дозы, в 3500 раз ниже, чем от пассивного курения. Наш аналогичный расчет с использованием средней кумулятивной дозы для работников ядерной индустрии разных стран (31.1 мЗв [68]) показал хоть и не столь чрезвычайное, но тоже впечатляющее значение — в 700 раз (и в 35 раз за период занятости, принятый за 20 лет).

Из всего этого следует, что в подавляющем большинстве случаев контакта с радиационным фактором риски смертности от болезни системы кровообращения настолько незначительны, что про них полезно забыть. На наш взгляд, следует придерживаться выводов не отдельных авторов, с каким угодно авторитетом, а выводов международных и имеющих международное значение организаций [7, 8, 13–15, 45], согласно которым порог эффекта составляет 0.5 Гр, безотносительно вида воздействия — острого или хронического [7, 8].

Наконец, наш анализ всех источников, которые были включены в обзоры и мета-анализы на рассматриваемую тему, продемонстрировал отсутствие экспозиций, ограниченных только малыми дозами. Практически все облученные группы имели максимальную экспозицию в средних (0.1–1 Гр) и в больших дозах (единицы грей), нередко с внутренним облучением (табл. 2). Поэтому выводы из таких выборок об “эффектах малых доз” (к тому же, как было видно, столь ничтожных) заведомо неправомерны. Длительные и углубленные исследования работников ПО “Маяк”, реализовавшиеся минимум в 31 публикации, практически не прибавили данных об эффектах малых доз, поскольку, за исключением двух источников [44, 137], подобные группы в работах не представлены или приняты за “1” для последующих расчетов RR (табл. 3). А в названных источниках [44, 137] имелось или полное отсутствие дозовой зависимости при ничтожных эффектах [137], или последствия облучения в большинстве попадали под обратную зависимость.

Получается так, что продекларированные в 94% известных нам обзоров и мета-анализов на данную тему так называемые “эффекты малых” доз просто не могут быть показаны на подобном материале¹⁷.

И здесь нельзя не упомянуть, что в ряде радиобиологических исследований облучение в малых дозах оказывало благоприятное влияние на уровень болезни системы кровообращения, в частности, по защите от воспаления сосудов, по замедлению развития атеросклероза и пр. [2, 6, 102, 140]. Следует сказать, что М.Р. Литтл в своих публикациях данные факты упоминает, как в последнем (2021) [5], так и в первом (2008) обзоре [19]¹⁸. Но это, похоже, не слишком отразилось на его алармистской парадигме.

В Сообщении 2 нами намечен объединяющий анализ данных по ERR на 1 Гр/Зв для гораздо бо-

лее гомогенной по всем параметрам выборки — только для работников ядерной индустрии, включая переработку урана и т.п. Данные для собственно шахтеров наше исследование охватывать не будет. К началу 2022 г. база данных по медико-биологическим эффектам у работников ядерной индустрии различных стран мира (база поддерживается двумя первыми авторами настоящей работы) [51, 68] насчитывает порядка 1200 источников.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. “It is the judgement of the Committee that, given the inconsistent epidemiological data and the lack of a biologically plausible mechanism, the present scientific data are not sufficient to establish a causal relationship between ionizing radiation and cardiovascular disease at doses of less than about 1–2 Gy” [10]. “The Committee’s review was not able to draw any conclusions about a direct causal relationship between irradiation at doses below about 1 to 2 Gy and excess incidence of cardiovascular and other non-cancer diseases” [11].

2. “...the absorbed dose threshold for circulatory disease may be as low as 0.5 Gy, with approximately 1% of exposed individuals developing cardiovascular or cerebral diseases >10 years after exposure. However, it is unclear whether or not the threshold is the same for acute, fractionated, and chronic exposures, and in the absence of evidence, it is assumed that the threshold dose is the same in all cases” [7].

3. “There is not sufficient evidence in human studies that absorbed doses in the heart ≤ 0.5 Gy cause CVDs” [14].

4. “...although such mechanisms cannot be ruled out, the evidence for a low dose (< 0.5 Gy) risk of cardiovascular disease is not persuasive, and further research is required to understand the nature of the association between cardiovascular risk and radiation dose observed at moderate doses in epidemiological studies” [15].

5. Сходные подходы по дифференциации патологий применялись рядом авторов при поиске в PubMed: а) НКДАР-2019 [1] “Circulatory + Heart + Cerebrovascular + Stroke (инсульт) + Cardiovascular”; б) Little M.P. et al., 2021 [5]: ((radiation AND cerebrovascular) AND disease) OR (radiation AND stroke) OR ((radiation AND myocardial) AND infarction) OR ((radiation AND heart) AND disease) OR ((radiation AND circulatory) AND disease) OR ((radiation AND artery) AND disease) OR (radiation AND hypertension)).

6. “In this paper, we systematically review the epidemiological evidence for associations between low and moderate doses (< 5 Gy) of ionizing radiation and late-occurring cardiovascular disease” (2008) [19].

7. “In this paper, we extend previous systematic reviews by Little et al. (2008, 2009) of the evidence for a causal interpretation of these epidemiological associations between low- and moderate-dose radiation exposure and circulatory disease... (< 5 Sv)” [20].

8. “Our review supports an association between circulatory disease mortality and low and moderate doses of ionizing radiation... cumulative mean < 0.5 Sv” (2012) [21].

9. “Here, we briefly summarize the evidence for a causal association between moderate- and low-level radiation exposure (whether at high or low dose rates) and these various types of non-malignant diseases, with special focus on car-

diovascular disease, because of its potential impact on radiation detriment” people exposed to low and moderate doses of radiation (mean dose <0.5 Gy)” (2013) [22].

10. “The review provides strong evidence in support of a causal association between both low and high dose radiation exposure and most types of circulatory disease” “Most of the other studies considered here involved low-to-moderate mean cumulative radiation doses – 0.2 Gy or less” (2016) [24].

11. “We document statistically significant excess risk of the major types of circulatory disease, specifically ischemic heart disease and stroke, in moderate- or low-dose exposed groups” “Heterogeneity in excess relative risks per unit dose in epidemiological studies at low (<0.1 Gy) at low-moderate (>0.1 Gy, <0.5 Gy) doses may result from confounding and other types of bias, and effect modification by established risk factors” (2021) [5].

12. В техническом сообщении [4] представлен систематический разбор всех источников с эффектами облучения на болезни системы кровообращения по группам “Пострадавшие от атомных бомбардировок”, “Радиотерапия”, “Работники ядерной индустрии”, “Радиологи” и мн. др., а затем в таблице даны только конечные результаты мета-анализа для эффектов по ERR на 1 Зв (95% CI – доверительные интервалы) без указания на то, какие работы вошли в конечные оценки, отдельно для всех сердечно-сосудистых патологий (0.05), для ишемической болезни сердца (0.07) и цереброваскулярных заболеваний (0.05).

13. “The results of this evaluation and meta-analysis from high-quality studies suggest that there is a likelihood of a slight, but statistically significant positive association between exposure to ionizing radiation and increased risk of CVD mortality, perhaps at doses lower than previously seen. Many factors influence CVD risks, but for comparison, the increase in CVD risk when extrapolated from the meta-analysis results to an average nuclear power plant worker’s annual exposure is about 3,500 times less than the increased risk from being exposed to secondhand smoke at home or at work” [4].

14. В [4] для частоты сердечных заболеваний после пассивного курения представлен RR = 1.25–1.3 со ссылкой на сайт Centers for Disease Control and Prevention [76]. Почти такие же данные (RR = 1.2–1.3) можно найти в фундаментальном американском пособии по эпидемиологии от 2019 г. [77].

15. Значительно более высокие величины ERR на 1 Гр/Зв при расчете для области меньших доз некоторые авторы расценивают как указание на то, что экстраполировать эффекты из диапазона высоких доз в диапазон малых нельзя. Но не вследствие неопределенностей, что логично, а потому, что может иметься “недооценка” рисков (например, [81]). При этом закладываются основы эпидемиологии малых доз, для которых эффекты характеризуются высокой степенью неопределенности (а зависимости “доза–эффект” с равной статистической значимостью описываются различными функциями, не только линейной – НКДАР, BEIR, NCRP [45, 70, 73, 95, 96]). Последнее приводит к высокому вкладу смещений (bias) и вмешивающихся факторов (confounder), а также просто случайностей [58, 97]. Непропорционально высокие относительные риски в расчете на единицу дозы для малых воздействий регистрируются в эпидемиологии не потому, что к таким дозам имеется “гиперчувствительность”, а потому, что они малы, а фоновые эффекты от

иных факторов – неизменны, причем для таких показателей, как частота болезней системы кровообращения – и очень высоки. Для когорты LSS в Ozasa K. et al., 2012 [80] предполагается к тому же, что для подгруппы с малыми дозами может вносить вклад медицинское облучение за долгие десятилетия “тщательного слежения за пострадавшими”, смещение отбора (selection bias) и пр.

16. НКДАР с 2012 г., в связи с появлением ряда опровергающих данных, не поддерживает возможность индукции нестабильности генома при облучении в малых дозах (до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ). В “Белой книге” НКДАР от 2012 г. [125] эти положения подкрепляются ссылками в том числе на две работы одного из нас [65, 124]. В следующем документе НКДАР-2019 по биологическим механизмам радиационных эффектов (издан в 2020 г.) соответствующие положения Комитета остались неизменными: “The UNSCEAR 2012 White Paper [125] to consider the impact of the nontargeted effects, including genomic instability, bystander phenomena and adaptive responses... noted... an emerging consensus on a lack of observations of transmissible instability following low-LET exposures below 0.5 Gy”. Но если вспомнить 2000-е годы, то в то время конъюнктура нестабильности генома после облучения в малых дозах захватила как отечественные, так и зарубежные исследования (см. в [65, 66, 124]).

17. В нашей подборке имеются 33 работы, в которых показатели RR или ERR для болезней системы кровообращения в целом или для отдельных типов этих патологий представлены для различных диапазонов доз, например, 0–20, 20–50, 50–100, 100–200, 200–500 мГр и т.д. (среди цитированных выше – это [32, 35, 37–42, 44, 49, 50, 91, 129, 130]). Важным является вопрос о том, имеются ли в таких случаях повышения рисков для области малых доз, но данный вопрос ни в каких обзорах и мета-анализах [2–7, 16–25, 61, 64], насколько можно было видеть, не рассмотрен. Наше предварительное исследование корреляции между серединами указанных диапазонов доз и показателями RR для болезней системы кровообращения не продемонстрировало никакой ассоциации применительно к суммарной выборке, т.е. в pooled-анализе (данные запланированы к опубликованию позже).

18. “Thus, in contrast to high-dose radiation, acute doses in the range 0.1–1 Gy may result in down-regulation of the adhesion of leukocytes to the endothelium and thus may have an anti-inflammatory effect [19]. Как видим, в отличие от остальных источников, появившихся на протяжении следующих лет 12 (см. выше), в этом обзоре 2008 г. [19] диапазон подразумеваемых малых доз назван правильно.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. Не имелось ограничений или внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. New York, 2020. P. 21–192.
2. *Baselet B., Ramadan R.A., Benotmane A.M. et al.* Selected endothelial responses after ionizing radiation exposure // *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges* / Ed. H. Lenasi. IntechOpen, 2018. P. 365–390.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.72386>
3. *Wakeford R.* Does low-level exposure to ionizing radiation increase the risk of cardiovascular disease? // *Hypertension*. 2019. V. 73. № 6. P. 1170–1171.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11892>
4. *Bernstein J., Dauer L., Dauer Z. et al.* Cardiovascular risk from low dose radiation exposure. Review and scientific appraisal of the literature. 3002018408. Technical Report. Palo Alto (CA): Electric Power Research Institute (EPRI). Final Report, 2020. 144 p.
<https://www.epri.com/research/products/000000003002018408> (address data 2022/01/21).
5. *Little M.P., Azizova T.V., Hamada N.* Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology // *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. V. 97. № 6. P. 782–803.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>
6. *Tapio S., Little M.P., Kaiser J.C. et al.* Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases // *Environ. Int.* 2021. V. 146. Art. 106235. 16 p.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106235>
7. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP* / Ed. C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. 325 p.
8. *Hendry J.H.* Threshold doses and circulatory disease risks // *Ann. ICRP*. 2015. V. 44. № 1. Suppl. P. 69–75.
<https://doi.org/10.1177/0146645314560688>
9. *Schollnberger H., Eidemuller M., Cullings H.M. et al.* Dose-responses for mortality from cerebrovascular and heart diseases in atomic bomb survivors: 1950–2003 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2018. V. 57. № 1. P. 17–29.
<https://doi.org/10.1007/s00411-017-0722-5>
10. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. New York, 2006. P. 325–383.
11. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
12. *Котеров А.Н.* От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. [*Kotero A.N.* From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Medit. Radiologia Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2013. V. 58. № 2. P. 5–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
13. NCRP Report No 171. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2012. 418 p.
14. NCRP Commentary No 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2018.
15. EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population (Blue Book). EPA-HQ-OAR-2011-0436; FRL-9313-4. Federal Register. 2011. V. 76. № 104. P. 31329–31330. Washington: Environmental Protection Agency, D.C., 2011.
16. *McGale P., Darby S.C.* Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence // *Radiat. Res.* 2005. V. 163. № 3. P. 247–257.
<https://doi.org/10.1667/rr3314>
17. *McGale P., Darby S.C.* Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects // *Int. J. Epidemiol.* 2008. V. 37. № 3. P. 518–523.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyn067>
18. *McMillan T.J., Bennett M.R., Bridges B.A. et al.* Circulatory disease risk, subgroup on circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation // AGIR-2010. Circulatory disease risk. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, Doc HPA, RCE-16. 2010. 116 p.
19. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms // *Radiat. Res.* 2008. V. 169. № 1. P. 99–109.
<https://doi.org/10.1667/RR1070.1>
20. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. V. 49. № 2. P. 139–153.
<https://doi.org/10.1007/s00411-009-0250-z>
21. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks // *Environ. Health Perspect.* 2012. V. 120. № 11. P. 1503–1511.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1204982>
22. *Little M.P.* A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V. 52. № 4. 435–449.
<https://doi.org/10.1007/s00411-013-0484-7>
23. *Little M.P., Lipshultz S.E.* Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review // *Cardio-Oncology*. 2015. V. 1. Art. 4. 10 p.
<https://doi.org/10.1186/s40959-015-0007-6>

24. *Little M.P.* Radiation and circulatory disease // *Mutat. Res.* 2016. V. 770. Pt B. P. 299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>
25. *Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E. et al.* Low-dose ionizing radiation and cardiovascular diseases – Strategies for molecular epidemiological studies in Europe // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015. V. 764. P. 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.002>
26. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. V.I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. [Translated in Russian: Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Т. I. Женева, ВОЗ. М.: Медицина, 1980. 758 с.]
27. Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO), 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2022/01/12)
28. *Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G. et al.* Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982 // *Br. J. Radiol.* 2015. V. 88. № 1054. Art. 20150169. 24 p. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150169>
29. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al.* Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2011. V. 50. № 4. P. 539–552. <https://doi.org/10.1007/s00411-011-0377-6>
30. *Azizova T., Briks K., Bannikova M., Grigoryeva E.* Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods // *Hypertension.* 2019. V. 73. № 6. P. 1174–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719>
31. *Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н. и др.* Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // *Тер. архив.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. [Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N et al. Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation // *Ter. Arkh.* 2017. V. 89. № 1. P. 18–27. (In Russ. Engl. abst.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>
32. *McGeoghegan D., Binks K.* The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95 // *J. Radiol. Prot.* 2001. V. 21. № 3. P. 221–250. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/21/3/302>
33. *Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G.* Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 79. № 7–8. P. 1288–1301. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>
34. *Matanoski G.M.* Health Effects of Low-Level Radiation in Shipyard Workers. Final Report Johns Hopkins Univ., Baltimore, MD (United States). Dept. of Epidemiology. United States: N. p., DOE Report no. DOE/EV/10095.T2, DOE Contract No. DE-AC02-79EV10095, National Technical Information Service, Springfield, VA, 1991. 437 p. <https://doi.org/10.2172/10103020>. <https://www.osti.gov/servlets/purl/10103020> (address data 2022/01/12)
35. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer.* 2009. V. 100. № 1. P. 206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
36. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ. 2009. 150 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/340090/HPA-RPD-062_for_website.pdf (address data 2022/01/12)
37. *Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al.* Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 5. P. 517–526. <https://doi.org/10.1667/rr3258>
38. *McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. V. 37. № 3. P. 506–518. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn018>
39. *Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al.* Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // *Radiat. Res.* 1995. V. 142. № 2. P. 117–132. <https://doi.org/10.2307/3579020>
40. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers // *Int. J. Epidemiol.* 2007. V. 36. P. 1126–1135. <https://doi.org/10.1093/ije/dym138>
41. *Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al.* Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2013. V. 70. № 9. P. 630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
42. *Gillies M., Richardson D.B., Cardis E. et al.* Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS) // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 3. P. 276–290. <https://doi.org/10.1667/RR14608.1>
43. *Leuraud K., Fournier L., Samson E. et al.* Mortality in the French cohort of nuclear workers // *Radioprot.*

2017. V. 52. № 3. P. 199–210.
<https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>
44. *Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S. 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. V. 189. № 4. P. 371–388.
<https://doi.org/10.1667/RR14468.1>
 45. National Research Council (NRC), Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
 46. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al.* Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958 // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 2. P. 155–168.
<https://doi.org/10.1667/RR1789.1>
 47. *Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Григорьева Е.С. и др.* Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у работников, подвергшихся профессиональному облучению // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 2. С. 158–166. [*Azizova T.V., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S. et al.* Mortality risk of cardiovascular diseases for occupationally exposed workers // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2012. V. 52. № 2. P. 158–166. (In Russ. Engl. abstr.)]
 48. *Zablotska L.B., Lane R.S., Frost S.E.* Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ -ray doses // *BMJ Open.* 2013. V. 3. № 2. Article e002159. 10 p.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002159>
 49. *Zablotska L.B.* Mortality risks in the pooled analyses of the Canadian and German uranium processing worker. Canadian Nuclear Safety Commission contract 87055-13-0577. Final Report. R587.1. July 31, 2015. 43 p.
<https://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (address data 2022/01/12)
 50. *Zablotska L.B., Fenske N., Schnelzer M. et al.* Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2018. V. 91. № 1. P. 91–103.
<https://doi.org/10.1007/s00420-017-1260-9>
 51. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П.* Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель).* 2020. № 1. С. 17–31. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P.* Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers // *Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel).* 2020. № 1. С. 17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 52. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла “Эксперимент”. Контрафактический подход в дисциплинах нерадиационного и радиационного профиля // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2020. Т. 60. № 6. С. 565–594. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill’s criteria “Experiment”. The counterfactual approach in non-radiation and radiation sciences // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2020. V. 60. № 6. P. 565–594. (In Russ. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.31857/S0869803120060193>
 53. *Котеров А.Н., Вайнсон А.А.* Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2015. Т. 60. № 3. С. 5–31. [*Koterov A.N., Wainson A.A.* Health effects of low Let radiation for various dose ranges // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2015. V. 60. № 3. P. 5–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 54. Info: Paul McGale, Medical Statistian. Oxford Population Health, 2022.
<https://www.ndph.ox.ac.uk/team/paul-mcgale> (address data 2022/01/21).
 55. Info: Sarah Darby. PhD. Professor of Medical Statistics in the University of Oxford. Oxford Population Health. 2022. <https://www.ndph.ox.ac.uk/team/sarah-darby>.
 56. *Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M. et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. V. 76. № 3. P. 656–665.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>
 57. Info: Mark Little, D.Phil. Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute. USA.gov. <https://dceg.cancer.gov/about/staff-directory/little-mark> (address data 2022/01/18).
 58. *Handbook of Epidemiology / Eds W. Ahrens, I. Pigeot.* 2nd Ed. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
 59. *Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R.* Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. 421 p.
 60. *Carpenter C.J.* Meta-analyzing Apples and Oranges: how to make applesauce instead of fruit salad // *Hum. Commun. Res.* 2020. V. 46. № 2/3. P. 322–333.
<https://doi.org/10.1093/hcr/hqz018>
 61. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Comments: The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2009. V. 38. № 4. P. 1159–1164.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyn122>
 62. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation // *Radiat. Prot. Dosim.* 2010. V. 140. № 2. P. 103–136. (Дополнение к BEIR-VII.)
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>
 63. *Shore R.E.* Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer // *Radiat. Res.* 1992. V. 131. № 1. P. 98–111.
<https://doi.org/10.2307/3578322>
 64. *Gao L., Ding C.-Y.* Low dose radiation exposure and cardiovascular diseases: a review // *Int. J. Cardiovasc. Pract.* 2017. V. 2. № 4. P. 76–79.
<https://doi.org/10.21859/ijcp-030103>
 65. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of

- unproved carcinogenic effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. V. 1. № 4. P. 376–451.
<https://doi.org/10.1504/IJLR.2005.007913>
66. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46. № 5. С. 585–596. [*Kotero A.N.* The absence of the facts connected with the genomic instability after the irradiation in low doses by radiation with low LET // *Radiat. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2006. V. 46. № 5. P. 563–574. (In Russ. Engl. abstr.)]
67. *Wakeford R.* Nuclear worker studies: promise and pitfalls // *Br. J. Cancer.* 2014. V. 110. № 1. P. 1–3.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.713>
68. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П.* Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // *Медицина катастроф.* 2021. № 3. С. 34–41. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P.* Comparison of the risk of mortality from solid cancers after radiation incidents and occupational exposures // *Disaster Medicine* (“Meditsina katastrof”, Moscow) 2021. № 3. P. 34–41 (In Russ. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>
69. *Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. et al.* First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 148. № 6. P. 564–574.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
70. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York, 2015. 86 p.
71. *Little M.P., Wakeford R., Bouffler S.D. et al.* Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses // *Environ. Int.* 2022. V. 159. Art. 106983.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106983>
72. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2009. Т. 54. № 3. С. 5–26. [*Kotero A.N.* Low dose and low dose rate of ionising radiation: the regulation of ranges, criterion of their forming and reality XXI century // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2009. V. 54. № 3. P. 5–26. (In Russ. Engl. abstr.)]
73. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.
74. UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume III. Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation. New York: United Nations, 2021. 238 p.
75. *Sagan LA.* Human effects of chronic, low dose radiation. Implications for adjudication of compensation claims for radiation injury // *Arch. Environ. Health.* 1966. V. 13. № 3. P. 345–350.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1966.10664568>
76. Smoking and Heart Disease and Stroke. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics, Classification of Diseases, Functioning, and Disability. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/heart-disease-stroke.html> (address data 2022/01/22).
77. *Szklo M., Nieto F.J.* *Epidemiology. Beyond the Basics.* 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
78. Radiation Effects Research Foundation. RERF Study Cohorts. Life Span Study (LSS), Adult Health Study (AHS), Children of Atomic-bomb Survivors (F1) Study, Clinical Study of the F1 Offspring of A-bomb Survivors.
https://www.rerf.or.jp/uploads/2017/07/Research_explanation-English.pdf (address data 2022/01/18).
79. *Ozasa K., Grant E., Kodama K.* Japanese legacy cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors’ Offspring // *J. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 4. P. 162–169.
<https://doi.org/10.2188/jea.JE20170321>
80. *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. V. 177. № 3. P. 229–243.
<https://doi.org/10.1667/RR2629.1>
81. *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. V. 160. № 4. P. 381–407.
<https://doi.org/10.1667/rr3049>
82. *Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al.* Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2004. V. 161. № 6. P. 622–632.
<https://doi.org/10.1667/rr3183>
83. *Douple E.B., Mabuchi K., Cullings H.M. et al.* Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the Atomic Bomb Survivors of Hiroshima and Nagasaki // *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. V. 5. Suppl. 1. P. S122–S133.
<https://doi.org/10.1001/dmp.2011.21>
84. *Kerr G.D.* DS86 and DS02 organ dose calculations // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012. V. 149. № 1. P. 15–20.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncr255>
85. Radiation Effects Research Foundation (RERF). Dosimetry System 2002 (DS02).
<https://www.rerf.or.jp/en/glossary/ds02-en/> (address data 2022/01/18).
86. *Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *Br. Med. J.* 2010. V.14. № 340. Article b5349. 8 p.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
87. *Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J. et al.* Heart disease mortality in the Life Span Study, 1950–2008 // *Radiat. Res.* 2017. V. 187. № 3. P. 319–332.
<https://doi.org/10.1667/RR14347.1>

88. Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. и др. Риск смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО “Маяк” // Вopr. радиац. безопасности. 2010. № 4. С. 58–64. [Mosseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Mortality risk from cerebrovascular diseases in the cohort of Mayak P.A. employees // Vopr. Radiatsionnoy Bezopasnosti (“Issues of radiation safety”, Ozersk). 2010. № 4. P. 58–64. (In Russ.)]
89. Азизова Т.В., Мьюрхед К.Р., Дружинина М.Б. и др. Риск смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников ПО “Маяк” // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 1. С. 18–27. [Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Mortality risk from ischemic heart disease in the cohort of nuclear workers of Mayak PA // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2011. V. 56. № 1. P. 18–27. (In Russ. Engl. abst.)]
90. Talbott E.O., Youk A.O., McHugh-Pemu K.P., Zborowski J.V. Long-term follow-up of the residents of the Three Mile Island accident area: 1979–1998 // Environ. Health Perspect. 2003. V. 111. № 3. P. 341–348. <https://doi.org/10.1289/ehp.5662>
91. Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003 // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2010. V. 83. № 8. P. 935–944. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0509-3>
92. Anderson J.L., Bertke S.J., Yiin J. et al. Ischaemic heart and cerebrovascular disease mortality in uranium enrichment workers // Occup. Environ. Med. 2020. V. 78. № 2. P. 105–111 <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106423>
93. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Bertke S.J. et al. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation // Radiat. Res. 2015. V. 183. № 6. P. 620–631. <https://doi.org/10.1667/RR13988.1>
94. Zhivin S., Guseva Canu I., Davesne E. et al. Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study // Occup. Environ. Med. 2018. V. 75. № 4. P. 270–276. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104575>
95. Boice J.D. Jr. The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: an NCRP update // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93. № 10. P. 1079–1092. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750>
96. NCRP Report No 136. Evaluation of the linear-non-threshold dose-response model for ionizing radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements, 2001. 263 p.
97. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: “вместе им не сойтись” // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2021. Т. 66. № 2. С. 36–52. [Koterov A.N., Wainson A.A. Radiation hormesis and epidemiology of carcinogenesis: “Never the twain shall meet” // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2021. V. 66. № 2. P. 36–52. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52>
98. Silver S.R., Bertke S.J. et al. Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985) // Occup. Environ. Med. 2013. V. 70. № 7. P. 453–463. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100768>
99. Little M.P., Pawel D., Misumi M. et al. Lifetime mortality risk from cancer and circulatory disease predicted from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data taking account of dose measurement error // Radiat. Res. 2020. V. 194. № 3. P. 259–276. <https://doi.org/10.1667/RR15571.1>
100. Rage E., Vacquier B., Blanchardon E. et al. Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956–1999 // Radiat. Res. 2012. V. 177. № 3. P. 288–297. <https://doi.org/10.1667/rr2689.1>
101. Yiin J.H., Anderson J.L., Daniels R.D. et al. Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers // Am. J. Ind. Med. 2017. V. 60. № 1. P. 96–108. <https://doi.org/10.1002/ajim.22668>
102. Schollnberger H., Kaiser J.C. Estimating risk of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation // Environ. Health Perspect. 2012. V. 120. № 12. P. A452–A453; author reply A453. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206046>
103. Vatz J.B. Meta-analysis: apples and oranges, or fruitless // Physic. Exec. 1991. V. 17. № 3. P. 40–42.
104. Gallo P.S. Jr. Meta-analysis – a mixed metaphor? // Am. Psychol. 1978. V. 33. P. 515–517.
105. Wortman P.M. Evaluation research: A methodological perspective // Ann. Rev. Psychol. 1983. V. 34. № 1. P. 223–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.34.020183.001255>
106. Eysenck H.J. Meta-analysis: an abuse of research integration // J. Spec. Educ. 1984. V. 18. № 1. P. 41–59. <https://doi.org/10.1177/002246698401800106>
107. Fletcher J. What is heterogeneity and is it important? // Br. Med. J. 2007. V. 334. № 7584. P. 94–96. <https://doi.org/10.1136/bmj.39057.406644.68>
108. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
109. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials // Br. Med. J. 1963. V. 1. № 5337. P. 1043–1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>
110. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. RET/PTC gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma worldwide depending on time after Chernobyl Nuclear Power Plant accident (pooled-analysis). Possible contribution of factors of diagnosis, “aggressive surgery”, radiation and age // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2016. V. 61. № 2. P. 5–21. (In Engl.)
111. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Отсутствие повышения частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения в малых дозах. Объединенный анализ (pooled-анализ) молекулярно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. 2021. Т. 66. № 2. С. 36–52. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52>

- гия. Радиозкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 152–170. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. The absence of increase of *RET/PTC* gene rearrangement frequency in papillary thyroid carcinoma in human cohorts after irradiation at low doses. Pooled analysis of molecular epidemiological data // Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2017. V. 57. № 2. P. 152–170. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.7868/S0869803117020096>
112. Berrington A., Darby S.C., Weiss H.A., Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997 // Br. J. Radiol. 2001. V. 74. № 882. P. 507–519. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.882.740507>
 113. Feinstein A.R. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century // J. Clin. Epidemiol. 1995. V. 48. № 1. P. 71–79. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00110-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-c)
 114. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis // Am. J. Epidemiol. 1994. V. 140. № 9. P. 771–778. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117324>
 115. Azizova T.V., Haylock R.G., Moseeva M.B. et al. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948–1982 // Radiat. Res. 2014. V. 182. № 5. P. 529–544. <https://doi.org/10.1667/RR13680.1>
 116. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ. Engl. abstr.)] https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
 117. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: Первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиаци. биология. Радиозкология. 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. [Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: First five Hill’s criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2021. V. 61. № 3. P. 300–332. (In Russian. English abstract.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>
 118. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.; 2nd Ed. Florida: Boca Raton, CRC Press Inc., 1990. 312 p.
 119. Taubes G. Epidemiology faces its limits // Science. 1995. V. 269. № 5221. P. 164–169. <https://doi.org/10.1126/science.7618077>
 120. Lagarde F., Cullings H.M., Shimizu Y., Cologne J.B. Tiny excess relative risks hard to pin down (rapid response to Cardis et al 2005) // Br. Med. J. 2005. V. 331. № 7508. P. 77–81. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>. <https://www.bmj.com/content/331/7508/77/rapid-responses> (address data 2022/01/29).
 121. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries // Br. Med. J. 2005. V. 331. № 7508. P. 77–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>
 122. Lagarde F. Methodology issues in epidemiological assessment of health effects of low-dose ionising radiation // Radiat. Prot. Dosim. 2003. V. 104. № 4. P. 297–314. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006193>
 123. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2010. V. 50. Suppl. 1. P. 13–16. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842>
 124. Котеров А.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 4. С. 5–13. [Koterov A.N. Radiation-induced genomic instability at low dose radiation in scientific publications and in the documents of international organizations at the last years // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2009. V. 54. № 4. P. 5–13. (In Russ. Engl. abstr.)]
 125. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Biological mechanism of radiation action at low doses. New York, 2012. 35 p.
 126. Holm L.E., Hall P., Wiklund K. et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism // J. Natl. Cancer Inst. 1991. V. 83. № 15. P. 1072–1077. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.15.1072>
 127. Matanoski G.M., Seltser R., Sartwell P.E. et al. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death // Am. J. Epidemiol. 1975. V. 101. № 3. P. 199–210. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112087>
 128. Logue J.N., Barrick M.K., Jessup G.L. Jr. Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians // J. Occup. Med. 1986. V. 28. № 2. P. 91–99.
 129. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95 // J. Radiol. Prot. 2000. V. 20. № 2. P. 111–137. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/2/301>
 130. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95 // J. Radiol. Prot. 2000b. V. 20. № 4. P. 381–401. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>
 131. Richardson D.B., Wing S. Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages // Environ. Health Perspect. 1999. V. 107. № 8. P. 649–656. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107649>
 132. Tomasek L., Swerdlow A.J., Darby S.C. et al. Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study // Occup. Environ. Med. 1994. V. 51. № 5. P. 308–315. <https://doi.org/10.1136/oem.51.5.308>

133. *Wagoner J.K., Archer V.E., Carroll B.E. et al.* Cancer mortality patterns among U.S. uranium miners and millers, 1950 through 1962 // *J. Nat. Cancer Inst.* 1964. V. 32. № 4. P. 787–801.
<https://doi.org/10.1093/jnci/32.4.787>
134. *Xuan X.Z., Lubin J.H., Li J.Y. et al.* A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products // *Health Phys.* 1993. V. 64. № 2. P. 120–131.
<https://doi.org/10.1097/00004032-199302000-00001>
135. *Lane R.S., Frost S.E., Howe G.R., Zablotska L.B.* Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) in the cohort of Eldorado uranium workers // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 6. P. 773–785.
<https://doi.org/10.1667/RR2237.1>
136. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex E. Sources-to-effects assessment for radon in homes and workplaces. New York, 2009. P. 197–334.
137. *Simonetto C., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al.* Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: latency of incidence risk after radiation exposure // *PLoS ONE.* 2014. V. 9. № 5. Article e96309. 10 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096309>
138. *Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. et al.* Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018 // *J. Radiol. Prot.* 2022. Jan 13. Preprint.
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>
139. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. New York: United Nations. 2010. P. 23–220.
140. *Puukila S., Lemon J.A., Lees S.J. et al.* Impact of ionizing radiation on the cardiovascular system: a review // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 4.2. P. 539–546.
<https://doi.org/10.1667/RR14864.1>

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation. Report 1. Overview of Reviews and Meta-analysis Declared Effects of Low Doses

A. N. Koterov^{a,#}, L. N. Ushenkova^a, A. A. Wainson^b, I. G. Dibirgadzhev^a, and A. P. Biryukov^a

^a*A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

^b*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: govorilga@inbox.ru*

A review of two reports is devoted to the problem of the significance of excess relative risks (ERR) per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system for various exposed groups from the standpoint of epidemiology and in terms of the effects of low doses of radiation. Report 1 provides an overview of reviews and meta-analyses, together with key studies, on this topic. In most sources, 2005–2021 (publications by M.P. Little with co-workers, and others) reveals an ideological bias towards the effects of low doses of radiation (noted in the titles or summaries of almost all papers), and often there was a lack of understanding about the upper limit of this range accepted by international organizations for low LET radiation (up to 0.1 Gy according to UNSCEAR, ICRP, BEIR, etc.). In selected M.P. Little and co-authors sources for reviews and meta-analyses observed both absurd ERR values per 1 Gy and incorrect recalculations of the risk estimated in the originals at 0.1 Gy. Examples of the incorrectness of such estimations are presented, since ERR per 1 Gy calculated for ranges of lower doses may differ from those for high dose ranges by many times, and this is a systemic phenomenon, despite all the declarations of a linear non-threshold concept. Selection of sources for meta-analyses used by M.P. Little and other authors (2010–2020) violates the principles of homogeneity (groups with radiotherapy (including children with tinea capitis) are combined with miners, liquidators of the Chernobyl accident, etc.), representing an illustration of a meme of critics of meta-analytical approaches (“combination of apples and oranges”). The values of ERR per 1 Gy obtained as a result of meta-analyses for diseases of the circulatory system in general and for their individual types according to epidemiological risk scales (R.R. Monson scale, 1980; 1990) are either insignificant (ERR = 0–0.2), or, rarely, located on the border of weak associations (ERR = 0.2–0.5). An analysis of data from reviews and meta-analyses on the topic did not reveal sources that investigated effects limited to low dose ranges. In almost all cases, with some exceptions (miners with radon exposure, cohorts with absurd risks, etc.), the upper limit of the range for groups in the samples was either medium (0.1–1 Gy) or high (>1 Gy) doses. An analysis of almost all publications on the topic of Mayak employees (T.V. Azizova with co-workers; 2010–2018; 31 sources) showed a lack of risk studies for groups with low doses of external exposure (up to 0.1 Gy), with the exception of works from 2014 and 2018, in which either reverse or weak effects were established in the absence of dose dependence. Thus, no samples in reviews and meta-analyses, as well as data for Mayak PA, provide material on the corresponding effect of low doses, despite the prevailing general idea of its “proof”. It was concluded that one should adhere to the statement of international organizations (UNSCEAR, ICRP, NCRP, BEIR, etc.) that the threshold for increasing mortality from diseases of the circulatory system is not less than 0.5 Gy, and then raise the issue of their radiation attribution for low doses impractical.

Keywords: diseases of the circulatory system, excess relative risks, radiation, low doses, reviews and meta-analyses