

Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, 46, Москва, Россия, 123098

Введение. Проблема сравнения медико-биологических эффектов острого облучения (включая аварийное и после ядерных катастроф) с эффектами фракционированного и хронического воздействия возникла с первых этапов развития радиационных дисциплин. В эксперименте было не раз обнаружено, что выход различных последствий лучевой экспозиции снижается в зависимости от уровня (мощности) дозы, поскольку клетки имеют время на восстановление от сублетальных повреждений.

Цель исследования — сравнение избыточного относительного риска (ERR на 1 Зв) смертности от солидных раков при остром — катастрофическом либо аварийном, и профессиональном — фракционированном или хроническом облучении.

Материалы и методы. Поддерживаемая база данных (база источников) по работникам ядерной индустрии из порядка 40 стран, на основе которой проведён объединяющий анализ данных для определения интегральной величины ERR на 1 Гр по смертности от раков для сравнения с показателями когорт, подвергавшихся катастрофическому и аварийному облучению: когорты LSS пострадавших от атомных бомбардировок в Японии, резиденты реки Теча (радиоактивное загрязнение из-за выбросов с ПО «Маяк») и российские ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС.

Результаты. Сравнение величины ERR смертности от раков на 1 Зв для работников мировой ядерной индустрии (объединяющий анализ данных 37 исследований) с показателями когорты LSS, резидентов на реке Теча и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС продемонстрировало отсутствие поддающихся логике и принципиальных отличий, причём риски для двух последних когорт были наиболее высоки.

Хотя полученные данные отчасти подтверждают подход последних лет Научного комитета по действию атомной радиации ООН, согласно которому канцерогенные эффекты острого, аварийного, и фракционированного или хронического лучевых воздействий не зависят от фактора мощности дозы (DDREF), тем не менее, с учётом биологических механизмов и данных радиобиологических экспериментов, этот вопрос не может считаться однозначно решённым.

Выводы. Исходя из ERR на 1 Зв, из средней дозы внешнего облучения, а также из величины ежегодной фоновой смертности от рака в России и США, ожидаемая прибавка смертности от раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии составит в среднем 32–69 человек за 10 лет (0,032–0,069% от группы). Подобные риски, в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов жизни и работы, равно как и колебаний фоновых значений, невозможно учитывать в практике медицины и здравоохранения.

Ключевые слова: катастрофическое и аварийное облучение; фракционированное и хроническое облучение; риск солидных раков; работники ядерной индустрии; пострадавшие от атомных бомбардировок; резиденты реки Теча; ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(9): 580–587. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587>

Для корреспонденции: Котеров Алексей Николаевич, зав. лабораторией ФГБУ «Государственный научный Центр РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, д-р биол. наук. E-mail: govorilga@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Дата поступления: 30.07.2021 / Дата принятия к печати: 08.10.2021 / Дата публикации: 20.10.2021

Aleksey N. Koterov, Liliya N. Ushenkova, Mariya V. Kalinina, Aleksandr P. Biryukov

Comparing the risk of mortality from solid cancer after radiation incidents and occupational radiation exposure

A.I. Burnasyan Medical Biophysical Center, 46, Zhivopisnaya str., Moscow, Russia, 123182

The purpose of the study is to compare the excess relative risk (ERR per 1 Sv) of solid cancer mortality in acute — catastrophic or emergency, and occupational — fractionated or chronic exposure.

Materials and research methods. A maintained database (database of sources) on nuclear workers from about 40 countries, on the basis of it a combined data analysis was carried out to determine the integral ERR value per 1 Gy for cancer mortality for comparison with parameters of cohorts exposed to catastrophic and emergency exposure: the LSS cohort victims of the atomic bombings in Japan, residents of the Techa River (radioactive contamination due to emissions from the Mayak plant) and Russian liquidators of the Chernobyl accident.

Results. Comparison of the ERR per 1 Sv for cancer mortality for workers in the global nuclear industry (combining analysis of data from 37 studies) with the parameters of the LSS cohort, residents on the Techa River and liquidators of the Chernobyl accident showed the absence of logical and principal differences, and the risks for the last two cohorts were the highest.

Although the data obtained partly confirm the approach of recent years by the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, according to which the carcinogenic effects of acute, accidental, and fractionated or chronic radiation exposure do not depend on the dose rate factor (DDREF), nevertheless, taking into account biological mechanisms and data radiobiological experiments, this issue cannot be considered unambiguously resolved.

Conclusion. Based on the ERR per 1 Sv, the average external dose, and the annual background cancer mortality in Russia and the United States, the expected increase in cancer mortality for 100,000 nuclear workers will average 32–69 people over 10 years (0.032–0.069% of the group). Such risks, due to the many carcinogenic non-radiation factors of life and work, as well as fluctuations in the background value, cannot be taken into account in the practice of medicine and health care.

Keywords: *catastrophic and emergency radiation exposure; fractionated and chronic radiation exposure; the risk of solid cancers; nuclear industry workers; victims of atomic bomb; residents of the Techa River; liquidators of the Chernobyl accident*

For citation: Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison the risk of mortality from solid cancer after radiation incidents and occupational radiation exposure. *Med. truda i prom. ecol.* 2021; 61(9): 580–587. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587>

For correspondence: Aleksey N. Koterov, Head of Laboratory of Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Ph.D. (Full Doctor of Biological Sciences). E-mail: govorilga@inbox.ru

Information about the authors: Koterov A.N. <https://orcid.org/0000-0001-8700-7624>

Ushenkova L.N. <https://orcid.org/0000-0001-8486-8007>

Biryukov A.P. <https://orcid.org/0000-0003-2165-6984>

Funding. The budget, the state task.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 30.07.2021 / Accepted: 08.10.2021 / Published: 20.10.2021

Введение. Проблема сравнения медико-биологических эффектов острого облучения (включая аварийное и после ядерных катастроф) с эффектами фракционированного и хронического воздействия возникла с первых этапов развития радиационных дисциплин [1, 2]. В эксперименте было не раз обнаружено, что выход различных последствий лучевой экспозиции снижается в зависимости от уровня (мощности) дозы, поскольку клетки имеют время на восстановление от сублетальных повреждений [3].

Факт влияния на биологические эффекты облучения фактора дозы и мощности дозы (*Dose-and-Dose-Rate Effectiveness Factor — DDREF*) не подвергается сомнению [4, 5], но дискуссии о том, насколько учёт *DDREF* может отражаться на оценках эпидемиологических рисков, ведутся давно [6, 7]. Ранее международными организациями (Научный комитет по действию радиации ООН — НКДАР ООН; *UNSCEAR*; Международная комиссия по радиационной защите — МКРЗ; *ICRP*) для хронического воздействия излучения с низкой ЛПЭ использовался *DDREF* равный двум, то есть эффективность острого облучения надо было делить на два [3, 7, 8]. В данном плане учитывался только фактор мощности дозы, то есть *DREF*. В *BEIR-VII* (периодический документ комитета АН США по радиационным эффектам) [9], однако, указано, что ситуация с *DDREF* зависит также от дозы и колеблется для различных солидных раков в японской когорте пострадавших от атомных бомбардировок (когорты *Life Span Study — LSS* [4, 9, 10]) и разных экспериментальных моделей от 1,5 до 3.

Вопрос о роли *DDREF* усложнился после исследований частоты канцерогенных последствий в объединённой когорте работников ядерной индустрии 15-ти стран (*E. Cardis* с соавторами, 2005–2008 гг. [11–13]). Исходя из этих данных, НКДАР ООН заключил, что прежняя величина *DDREF*, равная двум, для работников ядерной индустрии «очень велика», и что риск в этом случае при малых дозах может быть оценён по линейной экстраполяции от риска для когорты *LSS*, без применения коэффициента *DDREF* (то есть *DDREF*=1) [14, 15].

Таким образом, сравнение частоты раков и лейкозов в объединённой когорте работников ядерной индустрии с считающимся эталонным значением для когорты *LSS* [4, 5, 8–13], отчасти уже было проведено, но его результаты так и не привели международные организации к окончательному заключению о том, какую величину следует использовать при хроническом или пролонгированном профессиональном облучении [4, 5, 8, 9, 14, 15], и вокруг этого вопроса ведутся дискуссии [16]. Кроме того, названные исследования *E. Cardis* с соавторами, от 2005–2008 гг. [11–13] подвергались критике по поводу неомогенности когорты, в которой основной вклад в

увеличение частоты канцерогенеза вносили работники Канады [4, 17, 18].

Наша поддерживаемая база данных (база источников) по медико-биологическим и эпидемиологическим эффектам у работников ядерной индустрии порядка 40 стран мира насчитывает около тысячи работ и документов. В связи с этим имелась возможность объединить значительное число данных по избыточным относительным рискам (*Excess relative risk — ERR*) рака на единицу дозы облучения (1 Зв) для работников основных стран с ядерной индустрией, получив некую интегральную величину, характеризующую риск для категории работников ядерной индустрии мира как таковые (может быть важно при сравнении эффектов у различных категорий работников, имеющих дело с радиационным фактором). Выборка включала и отдельные исследования, и все пулированные анализы, проведённые к настоящему времени.

Цель исследования — проведение объединяющего анализа данных по *ERR* на 1 Зв для мировой когорты работников ядерной индустрии (фракционированное и хроническое облучение) с последующим сравнением полученной величины с табельным значением этого показателя для когорты *LSS* (лучевая экспозиция для которой имела острый, катастрофический характер), резидентов реки Теча (радиоактивные загрязнения от ПО «Маяк») и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. На основе полученных результатов проведена также оценка избыточного абсолютного риска рака для работников ядерной индустрии.

Материалы и методы. Источники в имеющейся базе данных с публикациями и документами, связанными с медико-биологическими эффектами у работников ядерной индустрии различных стран мира, анализировались на наличие сведений о величине *ERR* на 1 Зв для частоты смертности от солидных раков (показатель *ERR=RR — 1* [9]; где *RR* — относительный риск). В ряде работ были использованы показатели *ERR* на 0,1 Зв; такие данные исключали. Исследования у работников урановых шахт в анализ также не включали.

Обычно обработка выборок в синтетических исследованиях (обзор, мета-анализ и *pooled*-анализ, включая простое пулирование) предусматривает оценку их гетерогенности и элиминацию выпадающих значений [19, 20]. В представленном исследовании выборку оценивали на нормальность распределения, центральные тенденции и отклонения с помощью программы *Statistica*, ver. 10. Построение графика *forest-plot* проводилось также с помощью этой программы. Определение выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене (*Chauvenet's criterion*; таблица до 50–1000 вариант) [21].

ERR на 1 Зв смертности от солидных раков для работников мировой ядерной индустрии
Excessive relative risk of death from cancer (ERR per 1 Sv) for world nuclear workers

Когорта	ERR на 1 Зв (90%-й CI*)	Источник
Великобритания		
АЭС UKAWE	7,6 (0,4; 15,3)	Beral V. et al., 1988 [22]
АЭС UKAEA	0,8 (-1,0; 3,1)	Fraser P.L. et al., 1993 [23]
Обогащение урана Capenhurst	1,3 (0; 2,4)	McGeoghegan D. et al., 2000 [24]
АЭС Sellafield	0,11 (-0,4; 0,8)	Douglas A.J. et al., 1994 [25]
Производство ядерного топлива Springfields	0,64 (-0,95; 2,7)	McGeoghegan D. et al., 2000 [24]
UK National Registry for Radiation Workers 1976–1988	0,47 (-0,12; 1,2)	Kendall et al. 1992 [26], Russ A. et al., 2006 [27]
Производство ядерного топлива British Nuclear Fuels (BNFL)	0,29 (0,02; 0,59)	Gillies M, Haylock R., 2014 [28]
National Registry for Radiation Workers	0,28 (0,06; 0,53)	Haylock R.G.E. et al., 2018 [29]
То же	1,42 (0,51; 2,38); исключены данные для доз свыше 0,1 Гр	Haylock R.G.E. et al., 2018 [29]
Канада		
АЭС AECL	0,049 (-0,68; 2,17)	Gribbin M.A. et al., 1993 [30]
То же	2,37 (-0,37; 6,60)	Zablotska L.B. et al., 2014 [31]
То же	1,20 (-0,73; 4,33); коррекция на дозы, социоэкономический статус и др.	Zablotska L.B. et al., 2014 [31]
The National Dose Registry (NDR) of Canada	3,0 (1,1; 4,9); только мужчины (женщины — нет эффекта)	Ashmore J.P. et al., 1991; 1997 [33, 36], Zielinski J.M. et al., 2008 [34]
То же	2,6 (1,3; 4,3); только мужчины (для женщин выборка мала)	Sont W.N. et al., 2001 [35], Zielinski J.M. et al., 2008 [34]
Канадские работники АЭС (AECL) в объединенном исследовании 3-х стран (по данным [37])	0,13 (<0; 2,1)	Cardis E. et al., 1995 [36], Ashmore J.P., et al., 2007 [37]
Канадские работники АЭС (AECL) workers в объединенном исследовании 15-ти стран (по данным [37])	6,65 (2,56; 13,00)	Cardis E. et al., 2007 [12], Ashmore J.P., et al., 2007 [37]
То же**	3,60 (1,03; 7,27)	Cardis, 2007 [12], Vrijheid et al, 2008 [13]
США		
X-10 workers	1,45 (0,15; 3,48)	Wing S., 1991 [38]
Hanford Nuclear Reservation	3,24 (0,80; 6,17)	Wing S., Richardson D.B., 2005 [39]
Производство ядерного оружия Rocky Flats	-0,04 (-1,7; 1,25)	Gilbert E.S. et al., 1993b [40]
Oak Ridge National Laboratory (ORNL)	1,5 (0,2; 3,5)	Frome E.L. et al. 1997 [41], Russ A. et al., 2006 [27]
То же	4,28 (95% CI: -0,40, 11,6)	Ashmore J.P., et al., 2007; 2010 [37, 42]
Франция		
Объединенная когорта работников ядерной индустрии Франции	0,34 (-0,56; 1,38)	Metz-Flamant C. et al., 2013 [43]
Работники ядерной индустрии Франции (CEA, AREVA NC и EDF)	0,34 (-0,44; 1,24)	Fournier L. et al., 2018 [44]
То же	0,37 (-0,44; 1,30)	Leuraud K. et al., 2017 [45]
Россия		
Работники Institute of Physics u Power Engineering (IPPE)	0,22 (95% CI: -4,22; 7,96)	Ivanov V.K. et al., 2004; 2006 [46]
Работники ПО «Маяк»	0,3 (0,2; 0,4); для lag-периода 20 лет:	Shilnikova N.S. et al., 2003 [47]
Япония		
Регистр работников ядерной индустрии	1,26 (95% CI: -0,27, 3,00)	Akiba S., Mizuno S., 2012 [48]
То же	0,38 (-0,84; 1,81); с поправкой на курение, lag-период 15 лет	Kudo S. et al., 2018 [49]

Продолжение таблицы 1 / Continuation of table 1

Объединённые когорты		
Объединённый анализ работников ядерной индустрии Канады	2,80 (–0,038; 7,13)	Zablotska L.B. et al., 2004 [50]
Объединённый анализ работников ядерной индустрии Великобритании	–0,02 (–0,5; 0,6)	Carpenter L. et al., 1994; 1998 [51, 52]
Объединённый анализ работников ядерной индустрии Великобритании (NRRW)	0,086 (–0,28; 0,52)	Muirhead C.R. et al., 1999 [53]
	0,275 (0,02; 0,56)	Muirhead C.R. et al., 2009 [54]
Объединённый анализ работников ядерных предприятий США по обогащению топлива	0,506 (–2,01; 4,64)	Zablotska L.B. et al., 2004 [50]
Объединённое исследование работников ядерной индустрии 3-х стран (Великобритания, Канада, США)	–0,07 (–0,39; 0,30)	Cardis E. et al., 1995 [36]
Объединённое исследование работников ядерной индустрии 15-ти стран (Европа — Америка — Восточная Азия)	0,87 (0,03; 1,88)	Thierry-Chef M. et al., 2007; Cardis E. et al., 2005; 2007; Vrijheid M. et al., 2007, 2008; [11–13, 55, 56]
Объединённое исследование работников ядерной индустрии 14-ти стран (Европа — Америка — Восточная Азия). То же, что в предыдущем случае, но без Канады	0,58 (–0,1; 1,39)	Wakeford R., 2014 [17]
Объединённое исследование работников ядерной индустрии Франции, Англии и США (INWORK)	0,42; (0,13; 0,73)	Daniels R.D. et al., 2017 [57]
То же	0,47; (0,18; 0,79)	Richardson D.B. et al., 2015 [58], Laurier D. et al., 2017 [59]

Примечания: * — если не указаны иные CI (CI — доверительные интервалы); ** — две различные когорты, вторая дополненная.
 Notes: * — unless otherwise specified CI (CI — confidence intervals); ** — two different cohorts, second augmented.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент далеко не все из публикаций в нашей базе источников проанализированы, но удалось собрать 37 исследований из 6 стран, вкупе с международными работами, в которых были приведены данные для конечных ERR на 1 Зв по смертности от солидных раков (**табл. 1**). Визуальной иллюстрацией, суммирующей все выборки и данные, служит соответствующий *forest-plot* (при ERR=0 риск отсутствует).

Из **таблицы 1** следует, что риск для работников различных производств и разных стран весьма варьирует; наибольшие значения выявлены для когорты Канады и, несколько менее, для США. Следует отметить, что в работах Ashmore J.P. et al., 2007; 2010 [37, 42] с высоким значением для США, авторами была дана величина только для ядерного центра в Окридже.

Результаты объединяющего анализа данных по ERR на 1 Зв для работников ядерной индустрии в сравнении с когортами пострадавших от ядерных инцидентов представлены в **таблице 2**.

Из **таблицы 2** видно, что исходная выборка из 36 исследований для всех стран (данные одного оказались выпадающими) отличается гетерогенностью; это показал как анализ нормальности распределения, так и сравнение центральных тенденций: среднее значение и медиана весьма отличаются. При *pooled*-анализе данных для 15 стран, проведённом в работах Cardis E. et al., 2005–2008 [11–13], значительный вклад в искажение результатов внесла, как уже говорилось выше, выпадающая по данным когорты работников Канады. Поэтому позже указанный анализ был скорректирован в исследовании Wakeford R., 2014 [17] путём элиминации из выборки данных для Канады, в результате чего для работников из 14 стран объ-

единённая величина ERR на 1 Зв снизилась в полтора раза (см. в **табл. 1** на «Объединённые когорты»). Аномальность канадской когорты по риску смертности от рака не раз обсуждалась [4, 9, 18, 62], включая фундаментальные пособия [4, 62, 63] и BEIR-VII [9]. Для этой группы преувеличивал риск рака лёгкого от, вероятно, нерадиационных факторов (включая отсутствие поправки на курение) [62, 63]. К тому же основной вклад в эффект вносила подгруппа с одного из предприятий с относительно ранней занятостью (до 1965 г.) [63].

В связи с этим и в объединяющем анализе данные для работников Канады были исключены из выборки, которая стала намного более гомогенной (ср. среднее значение и медиану в **табл. 2**), хотя полностью нормальность распределения достигнута не была.

Для сравнения с эффектом профессионального, то есть фракционированного или хронического воздействия, были взяты данные по ERR на 1 Зв для когорт пострадавших от радиационных инцидентов. «Табельной» для радиационных рисков, как уже отмечалось, доньше выступает японская когорта LSS [4, 5, 8–13, 18, 61–63], последнее исследование для которой (*follow-up* (прослеживание) 1950–2003 гг.) выявило ERR на 1 Зв равный 0,42. Из **таблицы 2** видно, что это значение меньше, чем для резидентов на реке Теча (пострадавших от неконтролируемых сбросов ПО «Маяк» в 1950-х гг.) [60] и для российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (последние данные от 2020 г. [61]). Соответствующие значения составили 0,92 и 0,82. Следует сказать, однако, что на эти две когорты могла воздействовать масса неконтролируемых вмешивающихся факторов, в результате чего имеется трудность выявления истинных лучевых зависимостей [64]. К примеру, для ликвидаторов известны эффекты химических

Таблица 2 / Table 2

ERR на 1 Зв смертности от солидных раков для пострадавших от радиационных инцидентов и работников мировой ядерной индустрии**ERR per 1 Sv for solid cancer mortality for victims of radiation accidents and for world nuclear workers**

Когорта	Mean (95% CI)	Median (25% и 75% quartile)
LSS [10]*	0,42 (0,32; 0,53)	—
Резиденты реки Теча [60]	0,92 (0,2; 1,7)	—
Российские ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [61]	0,82 (0,1; 1,65)	—
Работники ядерной индустрии; настоящее исследование (вся выборка; 36 вариант**)	1,1 (0,61; 1,58)	0,47 (0,28; 1,43)
Работники ядерной индустрии; настоящее исследование (без Канады; 26 вариант**)	0,51 (0,33; 0,69)	0,38 (0,28; 0,64)

Примечания: * — риск к возрасту 70 лет при облучении в возрасте от 30 лет; ** — после анализа на выпадающие значения.

Notes: * — risk by age 70 with exposure from the age of 30; ** — after analysis for outlier variants.

агентов, включая свинец и детергенты, стресса, и радиофобии 1990-х гг., что нередко приводило к злоупотреблению тяжёлым курением и алкоголем [65]. С другой стороны, данные и для японской когорты LSS, с её трёхкратно пересматриваемой дозиметрией и, порой, с неопределённостью во вкладе нейтронного воздействия [62], также могут называться «табельными» только условно (потому что более нет ничего подходящего).

Конечно, во всех указанных случаях при расчётах ERR контрольная группа выбиралась внутри когорты, как наименьшая дозовая группа (сравнение с генеральной популяцией некорректно вследствие и эффекта здорового работника, и явно лучшего медицинского обслуживания в группах с экспозицией [62]), но тут следует учитывать возможность различного менталитета тех, кто входит в разные дозовые группы. Например, для японских работников ядерной индустрии показана ассоциация между уровнем поглощённой дозы радиации, с одной стороны, и курением, а также алкоголизмом, с другой. Оказалось, что для более высоких дозовых групп частота прохождения плановой диагностики была ниже [66]. Имеется ассоциация между дозой облучения и частотой смертности от нерадикационно-обусловленных патологий (цирроза печени, рака ротовой полости и глотки, психозов и внешних причин) у работников ядерной индустрии Франции (имитация зависимости «доза–эффект» алкоголем) [67]. Все такие факторы способны исказить не только ассоциацию «доза–эффект» для радиационного воздействия, но даже менять его характер в качественном смысле, если дозы облучения не слишком высоки.

Тем не менее, из **таблицы 2** следует, что объединённое значение ERR на 1 Зв для смертности от солидных раков, полученное нами для работников мировой ядерной индустрии (после исключения данных для Канады), в целом сопоставимо с показателями для военного и аварийных лучевых инцидентов. Но и тут следует учитывать, что значительный вклад в частоту раков внесли занятые на ядерных производствах раннего периода — 1940-х — 1950-х гг. [68].

Полученные нами данные, все же, не дают весомых подтверждений отказу в последние годы НКДАР ООН от коэффициента DDREF при эпидемиологических исследованиях радиационного канцерогенеза [14, 15]. Биологические механизмы лучевых эффектов, вкуче с экспериментальными радиобиологическими данными [3, 9], не позволяют согласиться с выглядящими неправдоподобными выводами из обсервационных исследований популяций, со

множеством вмешивающихся нелучевых факторов (конфаундеров) и смещений (*bias*) [64]. Конечно, канонами установления причинности в эпидемиологии и доказательной медицине является опора, во-первых, на данные для людей [69–71], и, во-вторых (при невозможности клинического эксперимента) на эпидемиологические, обсервационные, а не лабораторные исследования [72, 73]. В то же время некоторые авторы указывают на принципиальную важность подтверждения статистических закономерностей, выявленных для людей, биологическими механизмами, порой выводя последние на ведущие места в доказательности [74]. Подобные взгляды, конечно, несколько маргинальны с позиции основ эпидемиологии [75], но, вероятно, в случае получения странных эпидемиологических данных должны приниматься во внимание. Как говорил один из пионеров методологии доказательности в эпидемиологии [75] и доказательной медицине [76], A.B. Hill: никогда не следует «выбрасывать из окна здравый смысл» [77].

Представляло интерес как в эпидемиологическом, так и в общественно-социальном плане оценить абсолютный прирост случаев солидного рака исходя из оценённых величин ERR для работников мировой ядерной индустрии. То есть ответить на вопрос, какова же опасность профессиональной занятости применительно к указанному заболению.

По данным GLOBOSCAN, средняя частота смертности от рака в мире составляет для мужчин 126 смертей на 100 тыс. населения в год (2012) [78]. В США [79] и России (Росстат) насчитывается порядка 200 смертей в год на названное число населения (2020), что мы и примем за базовый уровень. ERR на 1 Зв в нашем объединяющем исследовании (без Канады) равен 0,51. Таким образом, для 100 тыс. работников ядерной индустрии, если бы они получили дозу по 1 Зв каждый за, скажем, десять лет (~2000 фоновых смертей от рака), то, учитывая полученную величину риска, можно было бы ожидать 1020 дополнительных смертей. На самом деле — меньше, поскольку «фоновая» частота рака для работников вредных производств ниже, чем для соответствующей по возрастной группы генеральной популяции из-за «эффекта здорового работника» [62].

Но работники ядерной индустрии массово, сотнями тысяч, не получали средние дозы порядка 1 Зв. По выборке в 63 позиции из нашей базы данных по работникам ядерной индустрии, средняя индивидуальная накопленная доза внешнего облучения колебалась от 3,8 мЗв (Компания АЭС, CEA-COGEMA, Франция; 1946–1994

гг.) [11] до 128 мЗв (АЭС Sellafield, Великобритания; 1947–1988 гг.) [25]. Среднее значение для всех стран и предприятий составило, по нашим расчётам, 31,1 мЗв (95% CI: 24,6 и 37,5), а медиана — 24,0 мЗв.

Иными словами, ожидаемая прибавка смертности от солидных раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии при полученном значении риска составит в среднем 32 человека за 10 лет. Это — 0,032% от группы. Такие риски, в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов обыденной жизни и работы [80], равно как и колебаний фонового значения, невозможно учитывать в практике медицины и здравоохранения. Даже если принять величину ERR на 1 Зв для всей исходной выборки, включая данные по Канаде, вывод не слишком изменится (получится 0,069% от группы).

Выводы:

1. Сравнение величины избыточного относительного риска смертности от солидных раков на единицу дозы внешнего облучения (на 1 Зв) для работников ядерной индустрии различных стран мира (объединяющий анализ данных 37 исследований) с соответствующими показателями для пострадавших от атомных бомбардировок в Японии (когорты LSS), резидентов на реке Теча (радиоактивное загрязнение в 1950-х гг. из-за

выбросов с ПО «Маяк») и российских ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, продемонстрировало отсутствие поддающихся логике и принципиальных отличий, причём риски для двух последних когорт были наиболее высоки.

2. Хотя полученные данные отчасти подтверждают подход НКДАР ООН последних лет, согласно которому канцерогенные эффекты острого, аварийного, и фракционированного или хронического лучевых воздействий не зависят от фактора мощности дозы (DDREF), тем не менее, с учётом биологических механизмов и данных радиобиологических экспериментов, этот вопрос не может считаться однозначно решённым.

3. Исходя из полученного в объединяющем анализе избыточного относительного риска на 1 Зв, из средней накопленной дозы внешнего облучения, а также из величины ежегодной фоновой смертности от рака в России и США, ожидаемая прибавка смертности от солидных раков для 100 тыс. работников ядерной индустрии составит в среднем 32–69 человек за 10 лет (0,032–0,069% от группы). Подобные риски, в связи со множеством канцерогенных не лучевых факторов обыденной жизни и работы, равно как и колебаний фонового значения, невозможно учитывать в практике медицины и здравоохранения.

Список литературы / References

1. UNSCEAR 1958. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Mammalian somatic effects*. United Nations. New York, 1958; 153–71.
2. UNSCEAR 1962. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex D. Somatic effects of radiation*. United Nations. New York, 1962; 118–206.
3. UNSCEAR 2000. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Biological effects at low radiation doses*. United Nations. New York, 2000; 73–175.
4. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. In: "Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention". Fourth edition. Ed. by M.J. Thun et al. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA; 2018: 227–248.
5. UNSCEAR 2012. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks*. United Nations. New York; 2015.
6. Muirhead C.R., Cox R., Stather J.W. et al. Estimates of late radiation risks to the UK population. *Documents of the NRPB*. 1993; 4(4): 13–157.
7. UNSCEAR 1993. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation*. United Nations. New York, 1993; 619–727.
8. ICRP Publication 103. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam — New York: Elsevier; 2007.
9. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2*. National Academies Press; 2006.
10. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.* 2012; 177(3): 229–43. <https://doi.org/10.1667/rr2629.1>
11. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit. Med. J.* 2005; 331(7508): 77–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>
12. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* 2007; 167(4): 396–416. <https://doi.org/10.1667/RR0553.1>
13. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. *Radiat. Res.* 2008; 170(5): 661–5. <https://doi.org/10.1667/RR1443.1>
14. UNSCEAR 2017. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B. Epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources*. United Nations. — New York; 2018: 65–184.
15. UNSCEAR 2019. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inheritance of risk due to radiation exposure*. United Nations. — New York; 2020; 65–184.
16. Ruhm W., Woloschak G.E., Shore R.E. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 2015; 54(4): 379–401. <https://doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>
17. Wakeford R. Nuclear worker studies: promise and pitfalls. *Br. J. Cancer.* 2014; 110(1): 1–3. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.713>
18. 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 (addition to BEIR-VII). *Radiat. Prot. Dosim.* 2010; 140(2): 103–36. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>
19. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28(1): 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
20. Bravata D.M., Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis. *Eval. Health Prof.* 2001; 24(2): 218–230. <https://doi.org/10.1177/01632780122034885>
21. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of outliers elimination algorithms. *Proc. 7th Intern. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement.* 2009; 49–52. Also table "Chauvenet's criterion

- for rejecting a reading": <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (address data 2021/03/21)
22. Beral V, Fraser P, Carpenter L. et al. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–1982. *British Med. J.* 1988; 297(6651): 757–70. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6651.757>
 23. Fraser P.L. Carpenter N. Maconochie C. et al. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–86. *Brit. J. Cancer.* 1993; 67(3): 615–24. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.113>
 24. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *J. Radiol. Prot.* 2000; 20(2): 111–37. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>
 25. Douglas A.J., Omar R.Z., Smith P.G. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Brit. J. Cancer.* 1994; 70(6): 1232–43. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>
 26. Kendall G.M., Muirhead C.R., Mac Gibbon B.H. et al. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Brit. Med. J.* 1992; 304(6821): 220–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6821.220>
 27. Russ A., Burns C., Tuler S., Taylor O. *Health risks of ionizing radiation: an overview of epidemiological studies.* A Report by the Community-Based Hazard Management Program. George Perkins Marsh Institute. Clark University. Worcester, MA 01610-1477. USA. March; 2006.
 28. Gillies M., Haylock R. The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *J. Radiol. Prot.* 2014; 34(3): 595–623. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/595>
 29. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N. et al. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br. J. Cancer.* 2018; 119(5): 631–7. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9>
 30. Gribbin M.A., Weeks J.L., Howe G.R.. Cancer mortality (1956–1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation. *Radiat. Res.* 1993; 133(3): 375–380. <https://doi.org/10.2307/3578225>
 31. Zablotska L.B., Lane R.S., Thompson P.A. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data. *Br. J. Cancer.* 2014; 110(1): 214–23. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.592>
 32. Ashmore J.P., Sont W.N., Davies B.F. Analysis of medical workers dose records from the Canadian National Dose Registry. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 1991; 36(2): 79–83. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a080972>
 33. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. Protocol for a cohort mortality study of occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33(Suppl 3): S10–S21. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00018-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00018-X)
 34. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2008; 21(4): 269–275. <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0037-5>
 35. Sont W.N., Zielinski J.M., Ashmore J.P. et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153(4): 309–318. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.309>
 36. 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; 142(2): 117–132. <https://doi.org/10.2307/3579020>
 37. Ashmore J.P., Gentner N.E., Osborne R.V. Evaluation of the results of the study by the International Agency for Research on Cancer on the radiogenic cancer risk among workers in the Canadian nuclear industry. Unrestricted Report DSP-121100-REPT001 March 2007. Chalk River Laboratories Information Centre Chalk River, ON: Atomic Energy of Canada Limited. 2007.
 38. Wing S., Shy C.M., Wood J.L. et al. Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 1984. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 265(11): 1397–402. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460110063025>
 39. Wing S., Richardson D.B. Age at exposure to ionising radiation and cancer mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62(7): 465–472. <https://doi.org/10.1136/oem.2005.019760>
 40. Gilbert E.S., Cragle D.L., L.D. Wiggs. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat. Res.* 1993b; 136(3): 408–421. <https://doi.org/10.2307/3578555>
 41. Frome E.L., Cragle D.L., Watkins J.P. et al. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat. Res.* 1997; 148(1): 64–80. <https://doi.org/10.2307/3579540>
 42. Ashmore J.P., Gentner N.E., Osborne R.V. Incomplete data on the Canadian cohort may have affected the results of the study by the International Agency for Research on Cancer on the radiogenic cancer risk among nuclear industry workers in 15 countries. *J. Radiol. Prot.* 2010; 30(2): 121–129. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/30/2/001>
 43. 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; 70(9): 630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
 44. Fournier L., Clero E., Samson E. et al. Impact of considering non-occupational radiation exposure on the association between occupational dose and solid cancer among French nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* 2018; 75(3): 199–204. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104341>
 45. Leuraud K., Fournier L., Samson E. et al. Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection.* 2017; 52(3): 199–210. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>
 46. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Agapov A.M. et al. Concept of optimisation of the radiation protection system in the nuclear sector: management of individual cancer risks and providing targeted health care. *J. Radiol. Prot.* 2006; 26(4): 361–74. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/26/4/001>
 47. Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E. et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat. Res.* 2003; 159(6): 787–98. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0787:cmrawa\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0787:cmrawa]2.0.co;2)
 48. Akiba S., Mizuno S. The third analysis of cancer mortality among Japanese nuclear workers, 1991–2002: estimation of excess relative risk per radiation dose. *J. Radiol. Prot.* 2012; 32(1): 73–83. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/1/73>
 49. Kudo S., Ishida J., Yoshimoto K. et al. Direct adjustment for confounding by smoking reduces radiation-related cancer risk estimates of mortality among male nuclear workers in Japan, 1999–2010. *J. Radiol. Prot.* 2018; 38(1): 357–71. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa65c>
 50. Zablotska L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of mortality experience amongst Canadian nuclear power industry workers following chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2004; 161(6): 633–41. <https://doi.org/10.1667/RR3170>
 51. Carpenter L., Higgins C., Douglas A. et al. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946–1988. *Radiat. Res.* 1994; 138(2): 224–238.
 52. Carpenter L.M., Higgins C.D., Douglas A.J. et al. Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure

- in three UK nuclear industry workforces. *Brit. J. Cancer*. 1998; 78(9): 1224–32. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.659>.
53. Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G. et al. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J. Radiol. Prot.* 1999; 19(1): 3–26. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/002>
 54. 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; 100(1): 206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
 55. Thierry-Chef M., Marshall J.J., Fix F.B. et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Study of Errors in Dosimetry. *Radiat. Res.* 2007; 167(4): 380–395. <https://doi.org/10.1667/RR0552.1>
 56. Vrijheid M., Cardis E., Blettner M. et al. The 15-Country Collaborative Study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat. Res.* 2007; 167(4): 361–79. <https://doi.org/10.1667/RR0554.1>
 57. Daniels R.D., Bertke S.J., Richardson D.B. et al. Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study. *Int. J. Cancer*. 2017; 140(6): 1260–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.30544>
 58. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D. et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Br. Med. J.* 2015; 351: Article h5359. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>
 59. Laurier D., Richardson D.B., Cardis E. et al. The International Nuclear Workers Study (Inworks): A collaborative epidemiological study to improve knowledge about health effects of protracted low-dose exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2017; 173(1–3): 21–5. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncw314>
 60. Krestinina L.Y., Preston D.L., Ostroumova E.V. et al. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat. Res.* 2005; 164(5): 602–11. <https://doi.org/10.1667/rr3452.1>
 61. Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V. et al. Relationship between follow-up periods and the low-dose ranges with statistically significant radiation-induced risk of all solid cancers in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2020; 59(3): 415–21. <https://doi.org/10.1007/s00411-020-00850-1>
 62. Boice J.D., Jr. Ionizing Radiation. In: "Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention". 3rd edition. Ed. by D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York: Oxford University Press. 2006; 259–293.
 63. Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M. Radiation Epidemiology. In: "Handbook of Epidemiology". 2nd Edition. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2003–37.
 64. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Biol. Bull. (Moscow)*. 2019; 46(11): 1458–88. <https://doi.org/10.1134/S1062359019110165>
 65. Koterov A.N., Biryukov A.P. The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by the non-radiation factors. *Int. J. Low Radiation (Paris)*. 2011; 8(4): 256–312. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2011.046529>
 66. Murata M., Miyake T., Inoue Y. et al. Lifestyle and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey. *J. Epidemiol.* 2002; 12(4): 310–19. <https://doi.org/10.2188/jea.12.310>
 67. Telle-Lamberton M., Samson E., Caer S. et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* 2007; 64(10): 694–700. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.032631>
 68. Wing S., Richardson D., Stewart A. The relevance of occupational epidemiology to radiation protection standards. *New Solut.* 1999; 9(2): 133–51. <https://doi.org/10.2190/LBN7-2UAB-NJMQ-HDHA>
 69. Cole P. The epidemiologist as an expert witness. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44(Suppl. 1): 35S–39S. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90173-7)
 70. USEPA 2002. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. EPA/630/P-02/002F. Final Report. — Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency; 2002.
 71. Gori G.B. *Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? Critical Legal Issues*. Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series No. 124; 2004.
 72. Aschengrau A., Seage G.R., III. *Epidemiology in Public Health. 3rd edition*. — Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC; 2014.
 73. Howick J., Glasziou P., Aronson J.K. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J. R. Soc. Med.* 2009; 102(5): 186–94. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>
 74. Clarke B., Gillies D., Illari P., Russo F., Williamson J. The evidence that evidence-based medicine omits. *Prev. Med.* 2013; 57: 6: 745–7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.020>
 75. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965; 58(5): 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
 76. Hill A.B. Suspended judgment. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Control. Clin. Trials*. 1990; 11(2): 77–9. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i)
 77. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials. *Br. Med. J.* 1963; 1(5337): 1043–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>
 78. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136(5): E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
 79. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69: 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
 80. Coglian V.J., Baan R.A., Straif K. et al. The science and practice of carcinogen identification and evaluation. *Environ. Health Perspect.* 2004; 112(13): 1269–74. <https://doi.org/10.1289/ehp.6950>