

А.Н. Котеров¹, А.А. Вайнсон²**РАДИАЦИОННЫЙ ГОРМЕЗИС И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:
«ВМЕСТЕ ИМ НЕ СОЙТИСЬ»**¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России Москва² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России Москва

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров: govorilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

В обзоре рассмотрены причины, не позволяющие использовать радиационный гормезис для нужд здравоохранения и для профилактики заболеваний у населения. Отмечается, что доказательства гормезисных эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ получены только в лабораторных экспериментах на клетках и животных, с использованием гипотетико-дедуктивного метода и адекватных контролей. Некоторое подтверждение выявлено в бальнеологии (радонотерапия) и в клинике (иммуностимуляция у больных раком). В то же время, в эпидемиологических, обсервационных исследованиях, предусматривающих в основном метод индукции, нет однозначных данных о гормезисных эффектах по частоте канцерогенеза. Это обусловлено тем, что в области малых доз (до 0,1 Гр), помимо линейной, равновероятны любые формы зависимости от дозы, и нет возможности вычленить лучевой эффект вследствие вмешательства нелучевых факторов, а также конфаундеров и смещений. Эпидемиологические дизайны, использованные для подтверждения радиационного гормезиса по частоте злокачественных новообразований, имеют значительные недостатки и ограничения для малых величин эффектов, и это, согласно принципам эпидемиологии, не позволяет сделать выводы о существовании гормезиса.

Сказанное является в том числе позицией НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и NCRP, которая в соответствующих документах, однако, изложена недостаточно. Эта позиция для многих исследователей-экспериментаторов и клиницистов (любого ранга), не знакомых с азами классической эпидемиологии и описательных дисциплин, так и остается непонятной и непонятой.

Сделан вывод, что хотя гормезис при малых дозах радиации, возможно, и существует, доказать и, тем более, использовать его в эпидемиологии и медицине для профилактики заболеваемости здорового населения вряд ли будет возможно. В то же время, следует активнее развивать клиническое использование облучения в малых дозах, но только как терапевтическую иммуностимуляцию при тяжелых патологиях.

Ключевые слова: радиационный гормезис, малые дозы облучения, радиобиология, эпидемиология, здравоохранение, защита от канцерогенеза

Для цитирования: Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: «Вместе им не сойтись» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №2. С. 36–52

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52

Введение

Перспективы использования радиационного гормезиса (путем облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ) в общественном здравоохранении для профилактики, а не терапии злокачественных новообразований, живо обсуждались и продолжают обсуждаться целым рядом авторов, порой высокого научного ранга, по всему миру. Почти в каждой стране есть последователи практического использования положительных эффектов облучения в малых дозах, основывающие свои рекомендации в основном на сотнях и тысячах фактов, выявленных в лабораторных опытах на клетках и животных. Немногие данные демонстрируют наличие стимулирующих, гормезисных эффектов лучевого воздействия в клинике; столь же немногие эпидемиологические свидетельства на облученных группах *интерпретируются* как гормезисные эффекты их сторонниками. Но международные и авторитетные национальные организации, имеющие дело с лучевым фактором (НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR, NCRP), десятилетиями не признают ни эпидемиологические свидетельства гормезиса, ни его практическую значимость для здравоохранения. С другой стороны, сторонниками данного феномена являются тоже авторитетные, высокого научного ранга, исследователи из различных областей медико-биологических дисциплин, причем из разных стран. Отсюда непонятно, почему существует минимум два мнения об эффектах малых доз, одно – авторитетных организаций, а другое – также авторитетных, но – отдельных исследователей.

Оказывается, однако, что никаких двух мнений здесь быть не может, поскольку одно из них обусловлено недоучетом основ эпидемиологии и, шире, принципов доказательности в описательных, а не в экспериментальных

дисциплинах. Второе мнение – атомарно и недостаточно изложено, что делает его отчасти эзотерическим.

Целью представленного обзора является подробное рассмотрение названных проблем.

2. Эпидемиология – не экспериментальная дисциплина, а ее выводы – только вероятностные

Медико-биологические дисциплины в целом относятся либо к описательным («наблюдательным» – observational [1, 2], experience [1, 3], «из опыта» – empiricism [3]), либо к экспериментальным [4, 5] (многие области являются смешанными, но здесь важна основная суть). Экспериментальным называется методический подход, когда можно проконтролировать хотя бы один варьирующий фактор из многих [5]. Радиобиология [6], клиническая эпидемиология [7], экспериментальная и доказательная медицина [8] предусматривают истинные эксперименты, которыми являются как лабораторные опыты *in vitro* и на животных, так и исследования в клинике: контролируемые испытания и рандомизированные контролируемые испытания (RCT). Эксперимент, в котором исследователь определяет условия опыта, контрольную и опытную группы, в научно-философском плане основан на гипотетико-дедуктивном методе проверки гипотез К. Поппера [9, 10]. Считается, что только такой подход, базирующийся на дедукции, дает настоящее научное доказательство выявляемых связей и эффектов [10].

Напротив, классическая эпидемиология почти нацело является описательной (наблюдательной) дисциплиной [2, 11] (и мн. др.). Хотя иногда в эпидемиологию включают RCT [1] и полевые испытания [12], тем не менее, понятие «экспериментальная эпидемиология» [1, 2, 11, 12] не отвечает сути этой дисциплины для хронических

патологий и не разделяется многими авторами [14]. Что же касается радиационной эпидемиологии, то здесь, в отличие от обычной эпидемиологии, ни RCT, ни полевые испытания провести невозможно в принципе по этическим соображениям. Клиническое исследование должно предусматривать априорную пользу для участников или, по крайней мере, отсутствие потенциального вреда [1, 5], и потому для радиационного фактора единственные области, где возможны RCT, это лучевая терапия [15], бальнеология (мало публикаций) [16] и иммуностимуляция малыми дозами облучения у больных злокачественными новообразованиями (последнее направление также ограничено единичными источниками) [17–19].

Однако названные области входят не в радиационную эпидемиологию, а в радиационную медицину. Эта дисциплина отличается тем, что, как и обычная медицина, имеет дело с индивидуальным пациентом или с группами пациентов, но – *в клинике*, в то время как эпидемиология оперирует эффектами на уровне популяций и нацелена на мероприятия в рамках общественного здравоохранения [13].

Таким образом, эпидемиология, а особенно радиационная эпидемиология, в плане научной философии использует не дедуктивные доказательства, а индуктивные методы, заключающиеся в выведении закономерностей из повторяющихся наблюдений (или даже из единичных наблюдений). Но индукция не способна давать однозначные доказательства, что известно еще с Д. Юма и К. Поппера, то есть многие десятки и даже сотни лет. Согласно примеру последнего, сколько бы белых лебедей кто ни наблюдал, его вывод о том, что «все лебеди белые» будет некорректным (и действительно, есть черные лебеди, которые просто более редки) [9, 10]. В связи со сказанным, формально радиационная эпидемиология не может иметь точных научных выводов, оперируя лишь вероятностями. Но ее роль в области общественного здравоохранения обеспечивается так называемым «предупредительным принципом», который не полностью научен, однако имеет важную практическую значимость [20] и совпадает с тем, что человек использует в своей обыденной жизни. Так, Солнце всходит для нас по индуктивному принципу: нет настоящих научных доказательств, что оно также взойдет и завтра [21].

Важность рассматриваемых проблем заключается в том, что в описательных дисциплинах доказательность основывается преимущественно на выявлении статистически значимых ассоциаций: между причиной и следствием, между воздействием и эффектом, между характеристикой облученной группы и ее последующими особенностями, и т.д. В экспериментальных дисциплинах, где возможно определять условия опыта, получение подобных доказательств достаточно ясно: выявление в эксперименте статистически значимой ассоциации или корреляции – это *конечный* этап доказательности [22] (что относится и к RCT [5]). Но для описательных дисциплин ассоциация не означает причинность, какой бы статистически значимой ни была корреляция [23–32].

Выявленная ассоциация в описательных исследованиях при отсутствии контроля над вариантом(ами) может объясняться следующими неучтенными факторами [23] (и др. источники; см. в [26–32]):

Случайностью (chance);

Вмешивающимися факторами («третий фактор»; confounder; «конфаундер»). Тому имеется множество эффектных примеров: статистически значимые корреляции между потреблением населением мороженого и смертностью от утоплений, между потреблением

алкоголя и частотой рака легкого, между мужским полом и, вновь, раком легкого, между ростом продаж экологически чистых продуктов и частотой аутизма в США, между средней длиной пениса в стране и уровнем в ней валового внутреннего продукта (настоящее, нешуточное финское исследование по экономике), а также мн. др., включая радиационные эффекты – например, зависимость от дозы облучения потребления алкоголя и интенсивности курения работниками ядерной индустрии разных стран (источники см. в [24, 29, 31, 32]).

Систематическими ошибками (bias – «смещение», «уклон»). В оксфордском словаре по эпидемиологии [13] перечислено более трех десятков смещений (selection bias, publication bias, ascertainment bias, recall bias, follow-up bias, investigation bias и мн. др.).

Обратной причинностью. Это важный фактор, в том числе для обыденной жизни, который и определяет, по-видимому, эпидемиологические выводы об участии раков и лейкозов после компьютерной томографии в детском возрасте (см. обзоры [28, 33]). Еще есть эффектные примеры из иных областей: перестал пить алкоголь – «повысил» риск цирроза печени; во все никогда не пил алкоголь или вдруг перестал – «находишься» в зоне повышенного риска смерти сравнительно с большинством пьющих; перестал курить – «увеличил» риск «пневмонии-на-ногах» и рака легкого (источники см. в [28]). Все это обусловлено обратной причинностью.

Потому для эпидемиологии установление статистически значимой ассоциации между двумя явлениями, в отличие от экспериментальных дисциплин, только самый первый, *исходный* этап доказательства причинности [22].

Чтобы подтвердить истинность ассоциации, в эпидемиологии был разработан ряд «мер предосторожности» (precautions), пунктов (points), положений (viewpoints), руководящих принципов (guidelines), мнений (judgments), критериев (criteria), постулатов (postulate) и др. (перечисленное по сути синонимы, употребляемые разными авторами; источники см. в [26–29]) для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий. Наиболее известны девять критериев Хилла, восемь из которых этот авторитетный английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у других авторов [23]. В отечественной литературе использование критериев Хилла в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии подробно рассмотрено в [25–32], здесь же скажем только, что за исключением временной зависимости (воздействие должно быть перед эффектом) [23, 28], это не строгие правила или критерии, а некие принципы, руководства, чтобы оценить степень вероятности того, что ассоциация причинна (viewpoints) [23]. То есть вновь выходит, что получение абсолютных выводов о причинности и связи между воздействием и эффектом в эпидемиологии невозможно (выводы только вероятностные).

3. Исследователи и аналитики радиационного гормезиса

На протяжении десятилетий с момента обнаружения радиационного гормезиса (в 1896 г., то есть почти сразу после открытия ионизирующего излучения [34, 35]), собрана масса данных о его реальности на почти всех уровнях биологической организации, от клеток в культуре и животных до больных в клинике. Еще в 1977 г. А.М. Кузин отмечал вездесущность и всеобъемлемость явления радиационного гормезиса, его общебиологическую широту [36].

Параллельно с работами А.М. Кузина проводились

обобщающие исследования T.D. Luckey (США). К 1979 г. им было собрано более 1200 ссылок по стимулирующему эффекту малых доз радиации. В последующем усилиями этого автора соответствующая база данных пополнялась (T.D. Luckey, 1980–2007 [34, 37, 38]).

Активную пропаганду гормезисных эффектов излучения проводили в 1990-х гг. – 2000-х гг. L.E. Feinendegen и M. Pollycove (США) [39–42] (и мн. др. источники). В России вклад в популяризацию благоприятных эффектов облучения в малых дозах внесли Л.А. Булдаков и В.С. Калистратова [43, 44]; гормезисными эффектами облучения на моделях клеток дрожжей и бактерий занимается группа авторов во главе с В.Г. Петиным [45–47].

Один из исследователей апоптоза, S. Kondo (Япония) рассматривал данный феномен как вклад в возможный механизм радиационного гормезиса применительно к противораковому эффекту облучения в малых дозах («Альтруистическая гибель клеток в связи с радиационным гормезисом») [48]. Председатель сессий НКДАР ООН в 1981 г. и в 1982 г. Z. Jaworowski (Польша) также являлся сторонником радиационного гормезиса [49, 50]. В 1994 г. он смог добиться обсуждения НКДАР ООН проблемы благоприятного эффекта малых доз радиации [49] с публикацией, как сказано в [51], единственного для Комитета сообщения на подобную тему (радиоадаптивный ответ).

Исследованиями гормезиса в рамках токсикологии и проблем окружающей среды занимается E.J. Calabrese (США), публикующий массу статей [52–54], и мн. др..

В свое время Французская АН при посредстве M. Tubiana отстаивала правомерность не линейной беспороговой концепции, а пороговой зависимости радиационных эффектов, в том числе с возможностью гормезиса [55].

Можно назвать и еще персоналии; тема вызывает значительный интерес своим как бы вызовом общепринятому¹, и радиационный гормезис приобретает все новых сторонников. Упомянем, к примеру, монографию C.L. Sanders от 2017 г. на 273 страницы, в которой, аналогично с более ранними трудами T.D. Luckey, собрана масса фактов о благоприятных эффектах радиации на почти всех уровнях биологической организации, от клеток простейших до клиники, и только для эпидемиологии названо очень мало фактов и отведено мало страниц [56].

4. Гормезисные эффекты малых доз радиации реально доказать только в дисциплинах, предусматривающих эксперимент

Мы не рассматриваем здесь никакие дополнительные данные по гормезису, полученные, ясно, в радиобиологии и даже в клинике за годы после опубликования перечисленных выше трудов сторонников этого феномена. Таких данных наверняка много. Но добавление новых фактов, включая иммуностимуляцию при различных заболеваниях, что улучшает состояние больных и, возможно, даже приводит к излечению [17–19, 56], не меняет сути проблемы радиационного гормезиса в эпидемиологии. «Сколько белых лебедей заново ни обнаруживай, от этого вывод, что все лебеди белые, сделать нельзя» [9, 10]. Хотя эксперимент, как сказано выше, дает однозначно трактуемые результаты и сомневаться в наличии гормезисных эффектов в радиобиологии и медицине вряд ли возможно. Другое дело – каких именно эффектов, ведь для радиационной эпидемиологии и радиационной защиты в настоящее время наиболее актуальны стохастические, канцерогенные эффекты радиации [5, 20, 57].

Здесь придется, в виде исключения, рассмотреть одно

радиобиологическое синтетическое исследование, которое не свидетельствует в пользу защиты *от канцерогенеза* малыми дозами радиации даже в экспериментах на животных.

В 2012 г. были опубликованы результаты мета-анализа K.S. Crump et al с соавторами (США), в котором анализировали базу данных из 262 экспериментов (1187 дозовых групп только для излучений с низкой ЛПЭ) по индукции опухолей различными типами радиации (пожизненное прослеживание за мышами, крысами и собаками, облученными в разных дозах α -частицами, β - и γ -излучением, рентгеновским излучением или нейтронами) [58]. Вывод авторов состоял в том, что мета-анализ и базы данных не дали существенной поддержки гипотезы гормезиса, хотя исследование было ограничено малым числом групп для доз до 0,1 Гр и поэтому имело недостаточную статистическую мощность для диапазона малых доз.

Указанный вывод касался всех типов излучений, но если рассмотреть данные [58] на предмет только редкоизирующего излучения, то он получается не столь категоричным. Как следует из оригинальных диаграмм в [58] (приведенных ранее в [59]), для β - и γ -излучения в районе доз до 0,1 Гр не находится работ, в которых было бы показано увеличение индукции опухолей. Для β -излучения результаты в этом диапазоне являлись, вероятно, нейтральными по эффекту (то есть, эффект отсутствовал), а для γ -излучения в области малых доз может существовать гормезис. Что же касается рентгеновского излучения, то здесь, по видимости, имел место обратный эффект, но при минимальных дозах (0,04 Гр) обнаруживалось снижение частоты выхода опухолей, причем преобладание отрицательного эффекта над положительным имело место и в районе границы малой дозы 0,1 Гр [5, 20, 59], и сверх нее [58, 59].

Конечно, перечисленные зависимости могут носить случайный характер и возможно по-разному интерпретировать данные мета-анализа [58], но мета-анализ является вершиной доказательности, по крайней мере, в доказательной медицине и в эпидемиологии [2, 8, 12], а потому отсутствие в [58] однозначно трактуемого радиационного гормезиса у животных по канцерогенному эффекту перевешивает все единичные обратные данные, опубликованные в отдельных работах. С другой стороны, выводом из мета-анализа [58] является и то, что в сотнях экспериментальных исследований по выходу опухолей у облученных животных для радиации с низкой ЛПЭ твердых доказательств индукции канцерогенеза при малых дозах (до 0,1 Гр [5, 20, 59]), получено не было [58]. Поэтому отсутствие отчетливого гормезиса не свидетельствует в пользу обязательности обратного, канцерогенного эффекта и радиобоязни.

Следует обратить внимание, что практически все строго доказанные в рамках научной методологии гормезисные эффекты облучения, приведенные в массе работ и монографий, получены в эксперименте, в опытах на клетках или животных, или же как редкие иммуностимулирующие воздействия в медицине [16–19, 34–45, 47–56]. Это связано с тем, что в области малых доз облучения радиации с низкой ЛПЭ, в связи с практическим отсутствием тканевых (детерминированных) эффектов [5, 6, 59, 60], для эпидемиологии актуальны, как сказано выше, только стохастические эффекты. А для них при малых дозах (то есть до 0,1 Гр [5, 20, 59]) имеется высокая степень неопределенности, обусловленная тем, что в реальных исследованиях статистическая мощность обычно недостаточна, чтобы однозначно выявить форму кривой доза—эффект: линейную беспороговую, линейную с порогом, линейно-квадратичную, гормезисную и пр. (рис. 1). Эти зависимости для ма-

¹ Типа: «Он изгоняет бесов силою князя бесовского!» (Мф, Лк).

лых доз излучения оказываются равновероятными [5, 20, 57, 61, 62].

5. Данные о благоприятных эффектах облучения, регистрируемых по частоте злокачественных новообразований в популяциях человека, не выдерживают стандартных подходов эпидемиологии

Что известно про соответствующие эпидемиологические свидетельства? Несмотря на рассмотренную неопределенность подобных эффектов в области малых доз, эти свидетельства как бы приведены во многих монографиях и публикациях [34–38, 40, 42–47, 49, 50]. Но основательны ли эти данные применительно к теме? Если вникнуть в такие примеры, то будут видны отдельные результаты отдельных исследований (и то сомнительные), и нет единой закономерности.

5.1. Снижение частоты раков при проживании в условиях повышенного естественного радиационного фона

Эта информация фигурировала в работах долгие десятилетия (штат Керала в Индии, некоторые провинции в Китае, Бразилии и пр.) [34–36, 42, 43, 46, 49, 56]. Однако в последних эпидемиологических исследованиях сообщалось о канцерогенных эффектах за счет, как полагают, повышенного естественного радиационного фона в штате Керала (кумулятивно от 0–50 мЗв до более 200 мЗв) [63], в китайской провинции Янцзян [64] и учащении лейкозов у детей в Великобритании при проживании на территориях с относительно более высоким естественным фоном [65]. Эти данные приведены в сообщении НКДАР-2017 [66] вкуче с информацией по некоторым штатам Бразилии и регионам Ирана (Рамсар), и ни о каких гормезисных эффектах речь там не идет.

Даже если верить более ранним публикациям, все равно придется объяснять, что за причины обусловили отсутствие положительных эффектов в последних исследованиях². Кроме того, и это самое важное, когда сравнивают эпидемиологические закономерности по странам, регионам, территориям и пр., и выстраивают корреляции «доза (уровень воздействия) – эффект», то такой дизайн называется «экологическим» (поскольку изначально применялся при изучении действия экологических факторов [67]) или «корреляционным» [1, 12, 67, 68]. Для эпидемиологии этот дизайн не служит методом доказательства причинности, а применяется только для формирования гипотез. Поскольку учесть все возможные вмешивающиеся факторы и различные условия по регионам и территориям – невозможно. Это – азбука классической эпидемиологии [1, 5, 12, 67, 68]. В пособии ВОЗ [12] экологический дизайн в иерархии доказательности для медико-биологических дисциплин находится на последнем месте, а в других пособиях по эпидемиологии при изложении этой иерархии он обычно вовсе не называется.

Данный момент, теоретически, известен и, главное, понятен только эпидемиологам³, но никак не тем, кто привык иметь дело с корреляциями в контролируемом эксперименте. В СМИ мы видим много «экологических» исследований и выстраивание с серьезным видом корреляций для разных факторов по странам, областям, районам и т.п., причем не только в естественных науках, но и в экономике, социологии и пр. Все такие корреляции, какой бы значимости ни была

Частота раков или лейкозов

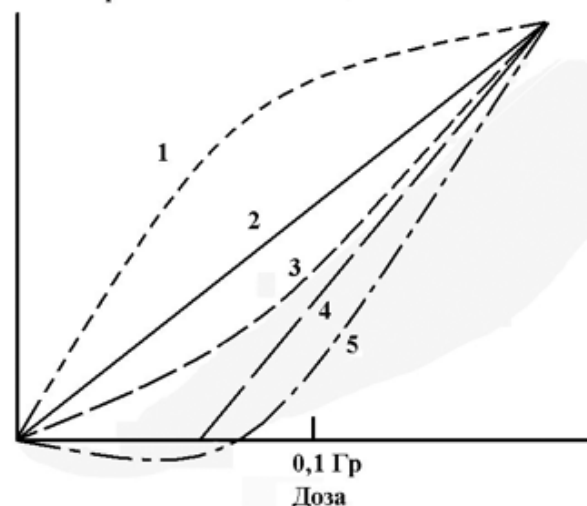


Рис. 1 Равновероятные (НКДАР, BEIR, NCRP [5, 20, 57, 61, 62]) формы кривых «доза–эффект» для выхода раков или лейкозов после облучения радиацией с низкой ЛПЭ в диапазоне малых доз (до 0,1 Гр [5, 20, 59]). Зависимости: 1 – супралинейная (гиперчувствительность), 2 – линейная беспороговая, 3 – сублинейная или линейно-квадратичная, 4 – линейная с порогом, 5 – гормезисная (последняя в BEIR-VII [5] не представлена).

График выполнен нами (авторы).

Fig. 1 Equiprobable (UNSCEAR, BEIR, NCRP [5, 20, 57, 61, 62]) forms of dose — effect curves for the rates of cancers or leukemias after exposure to radiation with low LET in the range of low doses (up to 0.1 Gy [5, 20, 59]). Dependencies: 1 — supralinear (hypersensitivity), 2 — linear nonthreshold, 3 — sublinear or linear-quadratic, 4 — linear with a threshold, 5 — hormesis (the latter is not presented in BEIR-VII [5]).

The schedule was made by us (authors).

связь, с позиции классической эпидемиологии всего лишь «декларации о намерениях», но никак не доказательства.

5.2. Ситуация на Тайване

Отдельным вопросом относительно эффектов радиационного фона является изучаемая в последние лет двадцать ситуация на Тайване, где в 1982–1983 гг. источник ⁶⁰Co попал в переплавку и, затем, в арматуру 181 здания, в которых насчитывалось 1607 квартир. Многие семьи проживали в загрязненных помещениях порядка 10 лет (опасность была обнаружена только в 1992 г.) и, таким образом, подвергались хроническому воздействию повышенного радиационного фона. Средняя оцененная доза облучения сверх естественного радиационного фона составила 47,8 мЗв (от менее 1 мЗв до 2,37 Зв), с ежегодной средней прибавкой в 10 мЗв (до порядка 1,4 Зв в год), хотя для 79 % резидентов доза не превышала 5 мЗв в год [66]. Согласно первым исследованиям группы авторов, не имеющей, судя по всему, отношения к эпидемиологии, смертность от рака среди резидентов в течение 9–20 лет составила якобы лишь 3 % сравнительно с генеральной популяцией, а частота врожденных аномалий снизилась до 6 % [69, 70]. Эти экстраординарные данные воспроизводились авторами во множестве работ и отчетов, и они много раз цитировались в апологетических публикациях по гормезисным эффектам именно в таком виде [38, 43, 46, 56], вплоть до недавнего времени: «3 % смертность от рака и 6% врожденных аномалий» (2012) [46], «всего 7 случаев рака; SMR⁴ = 0,03» (2017) [56].

Однако данные [69, 70] (и мн. др. аналогичных пуб-

² Мы не говорим здесь о том, насколько эпидемиологически корректны данные об индукции канцерогенеза в работах [63–65]; важным здесь является отсутствие благоприятных эффектов.

³ Неправомерность «экологического» (корреляционного) подхода при анализе показателей по территориям упоминается как контраргумент в НКДАР-2017 [66] и относительно подробно рассматривается в BEIR-VII [5].

⁴ Standardized Mortality Ratio – частота смертности сравнительно с генеральной популяцией, стандартизированная по полу и возрасту. В [56] этот индекс назван неправомерно, поскольку указанная стандартизация как раз не проводилась.

ликаций) с самого начала были подвергнуты критике из-за отсутствия стандартизации по полу и возрасту при сравнении облученной когорты с популяцией Тайваня и из-за нарушения иных фундаментальных эпидемиологических требований [71]. Более поздние работы другой группы авторов (2006–2008) [72–74] уже не выявили столь высоких эффектов; более того, в изучаемой когорте были зарегистрированы 117 раков за 1983–2005 гг. и получены значимые ERR⁵ на 100 мГр для лейкозов и рака молочной железы [74]. Хотя инцидентность раков сравнительно с генеральной популяцией и оказалась сниженной (SIR⁶ = 0,6 [70, 71]), тем не менее, имелось повышение ERR на 1 Гр для всех раков [73] (оценки проводили внутри когорты сравнительно с группой, накопившей дозу менее 1 мЗв). А для лейкозов даже SIR составил 3,4 (и 3,6 при исключении хронического лимфоцитарного лейкоза), причем ERR на 1 Гр был равен 8,1 [72, 73] (RR (относительный риск), точнее, Hazard Ratio (отношение рисков), имел значение 1,19 [66, 74]). Не были исключением повышенная частота аберраций хромосом (включая высокий уровень транслокаций – предвестников канцерогенных изменений [5, 6, 57, 66, 74]) и другие радиационные эффекты (см. в [66]).

При анализе оригинального материала по Тайваню (например, [73]) обращает на себя внимание нередко очень малое число ожидаемых для когорты некоторых типов рака, исходя из их национальной частоты – 0; 0,2; 0,5 с максимумом в 8,9 для рака печени (всего же ожидалось 50,9 случаев солидных опухолей). На таком фоне любые случайные флуктуации показателя в ту или иную сторону могут значимо изменить и SIR, и SMR.

Исходя из сказанного, утверждение о наличии явного радиационного гормезиса по частоте раков после инцидента на Тайване не представляется правомерным даже с учетом SIR = 0,6, тем более, что для лейкозов продемонстрированы достаточно высокие риски. Конечно, указанные риски могут быть обусловлены той частью когорты, которая накопила более высокие дозы облучения, но оценить это нет возможности. В сообщении НКДАР-2017 по эффектам низкоуровневого облучения [66] отмечается ряд ограничений исследования на Тайване [72–74], среди которых – неопределенности в оценке воздействия и дозиметрии, низкая статистическая мощность (это нами упоминалось абзацем выше), отсутствие контроля на вмешивающиеся факторы (конфаундеры), а также недостатки в опросном и ретроспективном дизайне исследования для 86 % когорты. На наш взгляд, хотя возможность гормезиса на Тайване по частоте злокачественных новообразований и нельзя исключить (учитывая «чистый опыт»: низкоуровневое облучение только радиацией с низкой ЛПЭ), но этот эффект явно будет связан исключительно с малыми дозами (до 0,1 Гр [5, 20, 59]), так что вычленив его путем эпидемиологического исследования из общей когорты с ее неопределенностями в дозиметрии вряд ли возможно.

5.3. Снижение смертности работников ядерной индустрии

Третьим обычно приводимым примером является, вездесущее при когортных исследованиях, снижение смертности работников ядерной индустрии от множества причин (включая, порой, и злокачественные новообра-

зования) сравнительно с генеральной популяцией (при корректировке показателей по полу и возрасту) [35, 38, 42, 46, 56]. Здесь не всегда учитывается «эффект здорового работника» (healthy worker effect; частая аббревиатура HWE [5]), который показан практически для всех вредных производств [5, 75], включая такие, где фактор вряд ли может давать благоприятные эффекты на уровне организма: например, изготовление каучука [76] или формальдегида [77] (в работах E.J. Calabrese приводятся примеры гормезиса для различных токсикантов, но – только на молекулярно-клеточном уровне [52–54]). В случае воздействия формальдегида [77] для некоторых типов рака (и даже для опухоли легкого на производстве каучука в [76]) смертность в определенные периоды была ниже, чем для населения.

«Эффект здорового работника» предполагается даже при сравнении не с генеральной популяцией, а с аналогичными работниками предприятия, только не связанными с вредным фактором. Такая ситуация, по мнению NCRP-136 [62], имела место для «гормезисного эффекта» на ядерных верфях США [35, 79]. Сравнение показателей смертности для работников с лучевым фактором и без него неправомерно вследствие первичного профессионального отбора [62]⁷.

Поскольку злокачественные новообразования обычно развиваются в более зрелом возрасте, «эффект здорового работника» по их частоте проявляется слабее, чем для нераковых патологий [5].

В монографии по гормезису от 2017 г. [56] «эффект здорового работника» критикуется как недостаточное объяснение, поскольку медицинский отбор при поступлении якобы не обеспечивает селекцию на чувствительность к канцерогенезу. Это не так, ибо в целом индукция канцерогенеза может быть связана с предшествующими нераковыми заболеваниями [80]. К примеру, рак щитовидной железы на два порядка чаще развивается при доброкачественных патологиях этого органа [81, 82].

5.4. Снижение частоты лейкозов в когорте LSS

Четвертая наиболее цитируемая зависимость – снижение частоты лейкозов в когорте LSS (пострадавшие от атомных бомбардировок) при облучении в диапазоне доз до 0,1 Гр [35, 43, 46, 50]. Данный момент повторялся, порой, вслед за попутным воспроизведением графика из работ Z. Jaworowski [50]. Этот автор ссылаясь на сообщение НКДАР-1994 по адаптивному ответу [51], в котором графика нет, а данные «о снижении риска ниже единицы для трех дозовых групп до 0,1 Гр» даны в тексте, причем с оговорками, что показатели все еще лежат в области случайных разбросов контроля (The relative risks for the three dose groups less than 0.1 Sv were less than unity but still within the range of what the authors considered to be random variation about a value equal to unity [51]).

Источником названного графика и цитированных данных по «гормезисным» лейкозам в когорте LSS является, судя по всему, публикация Shimizu Y. et al, 1990 [83], в которой для различных диапазонов доз, сравнительно с «необлученным» контролем, даны следующие относительные риски (табл. 1).

⁵ Избыточный относительный риск; Excess Relative Risk.

⁶ Standardized Incidence Ratio – частота инцидентности сравнительно с генеральной популяцией.

⁷ К тому же из первичного материала [79] следует тенденция к увеличению смертности от всех злокачественных новообразований сравнительно с генеральной популяцией у «нелучевых» работников верфи (SMR = 1,12) и очень слабая, не зависящая от дозы, тенденция к снижению данного показателя у «лучевых» работников (SMR = 0,95–0,96 в зависимости от дозовой группы). По какой причине «нелучевые» работники имеют повышенную частоту смертности? Без выяснения данного момента рассуждать о радиационном гормезисе нельзя; это очевидно при знакомстве с основными эпидемиологическими принципами.

Таблица 1

Смертность от лейкозов в когорте LSS по данным на 1985 г. (Shimizu Y. et al., 1990) [83].

Mortality from leukemia in the LSS cohort according to data for 1985 (Shimizu Y. et al., 1990) [83].

Диапазон доз, Гр	Относительный риск (90 % ДИ*)
«0»	«1»
0,01–0,05	0,99 (0,68; 1,40)
0,06–0,09	0,61 (0,25; 1,22)
0,10–0,19	1,08 (0,61; 1,82)
0,20–0,49	1,79 (1,18; 2,68) $p < 0,05$
0,50–0,99	4,15 (2,76; 6,19) $p < 0,05$
1,0–1,9	8,01 (5,34; 11,94) $p < 0,05$
2,0+	18,57 (12,05; 28,20) $p < 0,05$

Примечание: * ДИ – доверительный интервал.

* – Confidence interval.

Вероятен случайный выброс одного показателя (к тому же статистически незначимого), поскольку нет возможности объяснить качественное отличие для столь узкого диапазона доз, как 60–90 мГр, каким-либо правдоподобным механизмом (при этом для солидных раков в LSS ничего похожего для малых доз не выявлено, есть скорее увеличение риска [5, 57, 83–86]). В последующей работе по когорте LSS (2009) никакого «гормезиса» для лейкозов не представлено (правда, диапазон укрупнен до 5–100 мГр) [84]. Хотя в НКДАР-2000 [87] и НКДАР-2006 (приложение А) [57] имеются соответствующие, частично J-образные графики, вопрос «гормезиса» даже не упоминается. С научной позиции получается так, что «гормезис» есть и на Тайване, и для LSS, только в одном случае для раков, но не для лейкозов, а в другом – наоборот. Собрав воедино подобные отрывочные данные можно, конечно, многое «проиллюстрировать».

Словом, «ловить» благоприятные эффекты радиации при малых дозах на такой когорте, как LSS, с ее трижды пересматриваемой дозиметрией [57, 88], массой неустраняемых смещений (bias) и конфаундеров (скажем, от вклада нейтронного облучения) [57, 88] по крайней мере, неосторожно. Однако тому, кто привык иметь дело с аналогичными по виду, но экспериментальными кривыми, полученными в контролируемых лабораторных условиях, «гормезисная кривая» лейкозов в Японии может казаться вполне корректной.

5.5. Влияние радона на частоту рака легкого

Часто приводятся также данные по воздействию радона на рак легкого [38, 42, 43, 46, 49, 56], который в масштабном исследовании Cohen B.L., 1995 [89] по регионам США для некоторых уровней экспозиций имел обратный характер. Такие же J-образные зависимости были получены в 1990-х гг. и для других стран [90, 91]. В BEIR-VII (2006) [5] и в НКДАР-2006 (приложение Е; последний документ комитета по эффектам радона; издан в 2009 г.) [92], обсуждается работа Cohen B.L., 1995 [89] как раз с позиции ущербности для эпидемиологии «экологического» (корреляционного) дизайна исследований, о чем было сказано выше. Кроме того, оказалось, что обратная зависимость для определенных доз воздействия иных неблагоприятных факторов обнаруживалась и для других типов рака, связанных с курением, но не с радоном [93]. На всем этом уместно закончить: даже если гормезисный эффект радона по раку легкого и имеет место при неких его концентрациях, доказать это путем экологического (корреляционного) дизайна вряд ли возможно [5, 92]. Поэтому для резидентов с воздействием радона было проведено множество исследований с более адекватным эпидемиологическим дизайном. Ряд работ мето-

дом случай – контроль в целом не выявил никаких гормезисных эффектов; обширная сводка таких данных и результаты мета-анализа из исследования Lubin J.H., Voise J.D., 1997 [94] представлены в названном сообщении НКДАР-2006 (приложение Е) [92]. В BEIR-VII называется недостаток метода случай – контроль при единичных исследованиях малых относительных рисков, заключающийся в низкой достоверности (ассигасу) – возможности показателя варьировать в диапазоне возле единицы. В таких случаях только комплекс ряда исследований способен выявить вероятную связь [5], что и было, как сказано, выполнено в мета-анализе [94].

Таким образом, вряд ли можно всерьез делать выводы о противораковом радиационном гормезисе на примере экспозиций определенными уровнями радона, который к тому же является α -излучателем, то есть имеет высокую ОБЭ. Бальнеологические, гормезисные эффекты радона в медицине очевидны, но они связаны с иными, неканцерогенными показателями [16, 91].

В то же время следует сказать, что, на наш взгляд, канцерогенный вред радона для населения вне разломов и горных местностей сильно преувеличивается (реальные риски см., например, в [92]), приводя как к радиофобии, так и к не всегда уместным мероприятиям по тотальному исследованию уровней радона и «защите» от него. Последняя является кладезем для получения прибыли, в том числе промышленными и строительными фирмами самого разного уровня (нам известна реклама фирмы, осуществляющей «защиту от радона» дачных туалетов).

5.6. Прочие примеры

В публикациях по радиационному гормезису приводятся и иные, менее общие для такого рода источников, примеры. Некоторые из последних представляются не заслуживающими даже обсуждения, поскольку нет возможности провести здесь более или менее корректные эпидемиологические исследования действия малых доз. Например, назывались гормезисные эффекты у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [56, 70] (очень сложная когорта с многофакторным воздействием), у маленьких детей, которым в 1920–1940-х гг. проводили терапию ^{131}I по поводу увеличения тимуса [56], у туберкулезных пациентов с определенным числом рентгеноскопий [56] и даже у «радиевых живописцев» [38]. Такие примеры представляются все же набором случайных данных, основанных на ошибках или эпидемиологических недостатках как самих исследований, так и их интерпретации.

6. Почему только экспериментальных данных – недостаточно

Как уже говорилось, гормезисные эффекты в экспериментах самого разного уровня, от клеток и животных до больных в клинике, а также по самым разным показателям, от стимуляции пролиферации до активизации иммунной системы и антиоксидантной защиты организма, вполне доказаны [34–51] (вот только результаты упомянувшегося выше мета-анализа от 2012 г. [58] не дали однозначного свидетельства о гормезисе по частоте раков для облученных животных). Казалось бы, данных столько, что всякие сомнения отпадают, притом что эксперимент, как сказано здесь ранее, даже в плане научной философии – наивысшая стадия доказательности для причинности эффектов, поскольку он опирается на гипотетико-дедуктивный метод, а не на простую индукцию-наблюдение [9, 10]. Но переход от животных на человека и от клиники отдельных пациентов на общее население (популяцию) не только не однозначен, но в строго научном плане даже некорректен.

6.1. От животных к человеку

Еще Авиценна (980–1037) отмечал, что тестирование лекарств следует проводить на людях, «поскольку проверка на львах и лошадях ничего не скажет о действии вещества на организм человека» [95]. В российском пособии по клиническим исследованиям от 2013 г. [96] также сказано, что «достоверно предсказать действие новой субстанции на человеческий организм на основании экспериментов на животных невозможно. Фармакокинетика у человека отличается от фармакокинетики даже у приматов».

Игнорирование этого правила тысячелетней давности и использование в медицине основанных только на лабораторных опытах или на биологических теориях подходов приводило, порой, к плачевным последствиям, сопровождавшимся тысячами и десятками тысяч жертв.

1) Широко известна трагедия с талидомидом, который не являлся тератогеном для большинства экспериментальных животных, но в 40 % случаев был тератогеном при приеме его беременными, обуславливая такие тяжелые последствия, как недоразвитие конечностей и пр. [1, 97].

2) Другой случай («интеллектуальная патология медиков» согласно [98]) связан с применявшейся в 1942–1954 гг. оксигенацией для недоношенных детей (высокодозовая кислородная терапия). Биологические основания и правдоподобный механизм были вполне понятны, но никто не мог предвидеть последствий – ретролентальной фиброплазии (разрастание соединительной ткани под хрусталиком), приводящей к слепоте [68, 98]. Процедура ослепила порядка 10 тыс. детей. Доказательства причинности были получены с трудом, поскольку исходно предполагалось неонатальное происхождение дефекта и пр. В экспериментах на животных не было получено данных, подтверждающих такой эффект для и гипероксии, и гипоксии. Снижение этой ятрогенной эпидемии началось только при отмене воздействия [98].

3) Третий известный пример, причем обратный, – это якобы канцерогенный эффект сахараина, вывод о котором был сделан, поскольку данный продукт вызывал рак мочевого пузыря у крыс (показано десятки лет назад). В 2000-х гг. сахарин был исключен из списка канцерогенов, так как долгие исследования на людях не выявили каких-либо рисков [99].

4) А вот еще несовпадение при перенесении на человека закономерностей, выявленных в опытах на животных. Длительные попытки доказать связь между курением и повышением частоты рака легкого не приводили к успеху отчасти потому, что гипотеза не подтверждалась в опытах на животных. Так, обкуривание мышей не вызывало у них учащения указанной опухоли (помимо прочего по той причине, что мыши не желали по-настоящему вдыхать табачный дым) [100].

Можно привести и еще подобные примеры. Среди названных девяти критериев Хилла для оценки вероятности эпидемиологических ассоциаций [23, 25–27] имеется «Биологическое правдоподобие» [29] и «Эксперимент» [30], но последний рассматривается только как «природный», «полуэксперимент» (semi-experiment), то есть наблюдение за эффектом, когда воздействие на популяцию по какой-то причине (независимой от исследователя) ослабло или прекратилось [23, 30] (настоящие же эксперименты *in vitro*, на животных и RCT в клинике входят, скорее, в сферу положения «Биологическое правдоподобие» [29]). Эти критерии совсем не главные в списке доказательств и они не абсолютны, поскольку «что ныне биологически правдоподобно, зависит от текущих знаний» [23, 29] (первоисточник мысли – от 1957 г. [101]).

Существуют реальные эпидемиологические эффекты, которые неправдоподобны исходя из текущей научной конъюнктуры, и наоборот (примеры см. в [29]).

Но возникает вопрос: а как же делают выводы и формируют стандарты токсичности и канцерогенности для человека многих соединений и воздействий только на основе опытов на животных (и даже только на клетках) такие авторитетные организации, как, например, Международное агентство по изучению рака (МАИР; IARC) [102], U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), European Chemicals Agency (ECHA) и т.д. [103, 104]? Ответы следующие. Во-первых, все эти организации, имеющие цели в рамках общественного здравоохранения, используют называвшийся выше «предупредительный принцип», который не аналогичен принципу строгого научного доказательства [20]. Во-вторых, могут формироваться, как это делает МАИР, градации, к какому классу канцерогенности отнести соединение. Если эффект доказан в опытах на человеке (или путем эпидемиологических исследований), то это будет более высокий ранг, если на животных, то ранг ниже, если только на клетках или просто существует правдоподобный молекулярный механизм эффекта, то еще ниже [102, 105]. Наконец, возможно полное отсутствие экспериментальных данных, но соединение по своей химической структуре оказывается аналогично уже доказанному канцерогену, и потому оно тоже может вводиться в список потенциально опасных веществ [106].

Очевидно, что «предупредительный принцип» не может иметь отношения к радиационному гормезису по предотвращению раков просто исходя из логики: «защитить *от этого* на всякий случай *здесь*, поскольку *это* опасно *там*» (предупредительный принцип) не аналогично тому, что «*вдруг это* (которое может и навредить) *улучшит что-то здесь*, поскольку оно помогает где-то *там*».

6.2. От клиники к населению

Перенос результатов клинических испытаний на генеральную популяцию является одним из главных ограничений RCT. Недостаточная «внешняя валидность» (external validity) – это нередкая нерепрезентативность данных, полученных на ограниченной группе пациентов или добровольцев (нередко здоровых, с особенностями менталитета, часто только мужчин), для всей популяции [1, 107, 108]. Известны случаи, когда и это приводило к жертвам. Например, в начале 1980-х гг. был разработан нестероидный противовоспалительный препарат бепоракрофен для терапии артрита/мышечно-скелетной боли (Opren в Европе и Oraflex в США) [108]). Проведенное RCT на контингенте возрастом 18–65 лет продемонстрировало эффективность, и препарат стал продвигаться в Великобритании и США. Но у тысяч престарелых пациентов наблюдались тяжелые побочные эффекты, и отмечались сотни смертей от гепаторенальной недостаточности [108].

Поэтому факты радиационного гормезиса, скажем, в бальнеологии [16, 91] и при иммуностимуляции малыми дозами облучения у *больных раком* [17–19] совсем не значат, что эффекты преимущественно благоприятного характера будут наблюдаться при широком внедрении лучевого воздействия в общественное здравоохранение, причем в плане гипотетической «защиты от раков» [56, 70]. К тому же порядка полутора десятков эпидемиологических исследований частоты раков и лейкозов после компьютерной томографии в детском возрасте выявили как бы учащение показателей. Это может быть, как отмечалось выше, в значительной степени (или даже

нацело) связано с обратной причинностью, но никакие гормезисные эффекты здесь все же не обнаружены (см. в [28, 33]).

7. Почему в мире относительно много авторитетных специалистов медико-биологического профиля, которые пропагандируют радиационный гормезис

Здесь авторы раздела излагают свои соображения, основанные в том числе на собственном опыте и прошедшем научном пути, в прежние десятилетия, порой, не связанном с эпидемиологией, но связанном с биохимической, радиобиологической и экспериментально-онкологической лабораториями, а также с многочисленными опытами на клетках и животных разных видов [109–114].

Основные ответы подразумевались выше. Многие ведущие исследователи медико-биологического профиля основную профессиональную жизнь занимались экспериментами в лабораториях и полностью прониклись философией гипотетико-дедуктивного метода. С годами, проведенными в опытах на клетках и животных, представление о том, что «контроль и опыт» формируются экспериментатором по своей воле и разумению (и потому корректны и «одинаковы»), входит, вероятно, в область бессознательного. И может вытесняться оттуда только экстраординарными причинами, а также долгим доучиванием. При отсутствии эпидемиологического образования (а его, например в нашей стране, вряд ли кто получает по-настоящему и сейчас) исследователь начинает считать лабораторный эксперимент альфой и омегой доказательности на всех уровнях, будь то медицина или даже популяционное здравоохранение. Поэтому ознакомление с многочисленными фактами гормезиса, выявленными в тысячах экспериментов *in vitro* и на животных, поражают, во-первых, масштабностью и, во-вторых, широтой. Представляется, что ничего более доказательного и быть не может, а немногие добавочные факты из медицины оказываются просто дополнительным «бантиком».

Что же касается эпидемиологических «свидетельств» радиационного гормезиса, то те, кто недостаточно знаком с эпидемиологией, не смогут понять, что в тех работах корректно, а что нет, и что отвечает элементарным эпидемиологическим стандартам, а что – не отвечает. Это будет касаться, как сказано, специалистов любого научного ранга, проводя они исследования в области медико-биологических эффектов радиации хоть всю жизнь, но – без изучения основ эпидемиологии. Опыт показывает, что уяснить эти основы «задним числом», по теоретическим элементам, встречающимся в конкретных публикациях, очень затруднительно. Необходим элементарный учебный процесс для исследователя любого ранга, но, скажем в России, настоящие пособия по эпидемиологии хронических заболеваний (заметим, что не по статистике в медицине и не по доказательной медицине) увидели свет только в самом конце 1990-х гг. в виде перевода [115] и в середине 2000-х гг. в виде отечественного пособия [116] (а первая в мире монография по эпидемиологическим методам для оценки неинфекционных эффектов была издана в 1960 г. в США [117]). Поэтому для многих авторов детали эпидемиологических стандартов скрыты, и доказанный лабораторно эффект радиационного гормезиса, как сказано, легко переносится на популяции человека.

Данный момент касается, конечно, не всех. Ведущий отечественный радиобиолог прошлых десятилетий, профессор С.П. Ярмоненко относился к гормезису в эпиде-

миологии с сомнением [118, 119], что он выразил, в частности, в своем введении к монографии Котерова А.Н., 2009 [111]. Термин «гормезис» всего два раза упоминается, причем только в четвертом издании (2004), в «Радиобиологии человека и животных» [6]. В публикации 1997 г. С.П. Ярмоненко подчеркивал, что признание гормезиса никак не отвергает концепцию рисков отдаленных последствий (то есть канцерогенеза), «как единственного рационального принципа регламентации радиационного фактора» [118]. Хотя конкретно эпидемиологом, понимающим всю суть методологических подходов и ограничений данной дисциплины, этот автор вряд ли мог быть в те времена, когда, как уже говорилось, и пособий-то таких на русском языке не было.

Академик РАН Л.А. Ильин также всегда занимал и занимает позицию недоверия к внедрению в массы низкоуровневого облучения через медицину и здравоохранение, с целью получения благоприятных эффектов от собственно радиации [120].

Подобные взвешенные позиции, по-видимому, скорее объясняются широтой профессионального опыта и мышления, а не знанием всех многочисленных нюансов эпидемиологических методологий и их ограничений.

Но исключения есть исключения, и речь здесь велась о специалистах биологического, экспериментального профиля. Однако многие эпидемиологи имеют ныне не биологическое, а математическое или медико-статистическое образование и соответствующий научный багаж. Ни с какими экспериментами они дела в своей жизни не имели, и потому для них никакие опыты на клетках и животных, включая гормезисные, авторитета не имеют в связи с преобладанием научного мышления в иной сфере дисциплин. Для таких авторов важнее математическая парадигма, схема, но не сложная система биологических объектов, никогда ни на что не отвечающих строго линейно, как гласит линейная беспороговая концепция. И термины «контроль» с «опытом» не имеют для подобных специалистов столь высокого авторитета, как у тех, кто сам формировал подобные группы в лаборатории или клинике, и для кого эти понятия как бы абсолютны, что переносится на «контроль» и «опыт» в описательных дисциплинах, с их многочисленными, нередко неизвестными конфаундерами и смещениями.

Осталась не названной еще одна группа специалистов – лабораторных экспериментаторов, которые являются как бы антиподами сторонников гормезиса. Это последователи концепции «гиперчувствительности к малым дозам радиации», для которых «малые дозы вреднее больших» [121, 122] (см. также в [111, 119]). Основные подобные работы увидели свет в 1990-х – начале 2000-х гг. Казалось бы, здесь тоже представлены исследователи, имеющие дело с гипотетико-дедуктивным методом и адекватными группами контроля и опыта, которые формирует сам экспериментатор. Почему же их не убедили тысячи примеров гормезиса, в том числе масса – в радиобиологии? Дело, на наш взгляд, в двух моментах.

Во-первых, эти группы авторов (как в России, так и за рубежом) проводили исследования преимущественно на молекулярно-клеточном уровне, вне сферы не только радиационной эпидемиологии и радиационной медицины, но даже собственно эффектов *in vivo* (то есть выживаемости либо заболеваемости животных после облучения)⁸. И произошла абсолютизация лабораторных «контроль и опыт» с обратным знаком: выявив для неко-

⁸ Возможны и особенности психологии ведущих исследователей, которые обуславливают их «веру» в «только положительное» или «только отрицательное», что и формирует соответствующие школы последователей. Но нам все же представляется, что дело в превалировании того или иного типа проводимых лабораторных экспериментов — *in vitro* или *in vivo*, вкупе со степенью вовлеченности в непосредственные исследования для радиационной безопасности (то есть в реальную практику). Психология тут, вероятно, вторична.

Таблица 2

Доли научных специалистов различного профиля* в США и странах Европы, разделяющих мнение о том или ином типе зависимости доза—эффект после облучения (Jenkins-Smith H.C. et al., 2009 [123]). См. также рис.

The proportions of scientists of various profiles* in the USA and European countries who share the opinion about one or another type of dose-effect relationship after irradiation (Jenkins-Smith H.C. et al., 2009 [123]). See also the fig.

Тип зависимости «доза—эффект»	США	Великобритания	Франция	Германия	Другие страны Европы
Линейная беспороговая	19,2%	20,9%	17,6%	22,5%	23,2%
Сублинейная с порогом**	75,0%	70,6%	69,7%	64,2%	68,6%
Супралинейная (гиперчувствительность)	5,8%	8,5%	12,6%	13,4%	8,1%
Уверенность, баллы (0–10)	5,65	5,16	5,42	6,25	5,96%

Примечание: * – Опрос специалистов различных дисциплин, от математики, физики, химии, социологии до медико-биологических областей. Указано [123], что у последних были более высокие оценки рисков.

** – То есть в области меньших доз облучения относительная радиочувствительность ниже.

* – A survey of specialists in various disciplines, from mathematics, physics, chemistry, sociology to biomedical fields. It is indicated [123] that the specialists on biomedical fields had higher risk assessments.

** – That is, in the region of lower radiation doses, the relative radiosensitivity is lower.

торых клеток в культуре относительную гиперчувствительность к малым дозам радиации, указанные авторы распространили этот лабораторный феномен (с той же страстью, что и сторонники гормезиса) на все уровни биологической организации, включая популяции человека, еще более отходя от эпидемиологических стандартов и биологической логики (например, [121, 122]).

Во-вторых, для России 1990-х гг. нельзя сбрасывать со счетов общественно-социальный фактор – попытку привлечь гипертрофированное внимание к проблеме для получения финансирования в условиях неудовлетворительного положения науки в тот период. Правомерен был такой подход или нет, мы комментировать не будем, хотя по конъюнктуре создавалось впечатление, что этот подход имел место и в иных, более благополучных тогда западных странах.

В заключение подраздела следует еще раз отметить, что никакие специалисты любого ранга, но неэпидемиологического профиля, даже из области медико-биологических дисциплин, без специального образования/самообразования не могут иметь корректного мнения об эпидемиологических закономерностях в спорных ситуациях. Всегда это будет типа лотереи: «попал – не попал».

И, вероятно, не следует говорить про «три мнения специалистов об эффектах малых доз», хотя на Западе опубликованы даже такие опросы (2009) [123] (табл. 2). Поскольку два из этих «мнений» (уверенность в чрезмерных «плюсе» и «минусе») объясняются недостаточной компетентностью в необходимой дисциплине (эпидемиологии). А третье мнение должно гласить, что пока никакого «мнения» здесь быть не может, поскольку есть только допущения для практики, но не строгие научные данные [20, 57, 61].

Как сказано в концептуальной, вызвавшей большой отклик на Западе [118], публикации М. Crichton от 2003 г. [125]: «Давайте будем точны: наука не имеет ничего общего с консенсусом. Консенсус – дело политики. Напротив, наука требует только одного исследователя, который оказывается прав, а это значит, что он или она имеет результаты, которые

можно проверить, ссылаясь на реальный мир... Нет такой вещи, как консенсусная наука. Если это консенсус, то это не наука. Если это наука, это не консенсус»⁹.

8. Радиационный гормезис в документах международных и авторитетных национальных организаций, пособиях и обзорах по радиационной эпидемиологии

При изучении этой темы по конкретным документам НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и NCRP¹⁰, а также по пособиям и иным источникам, посвященным радиационной эпидемиологии, можно прийти к двум, отчасти альтернативным, выводам.

Отрицательный вывод. Проблема рассмотрена очень скудно, даже упоминания слова «гормезис», как правило, единичны и, порой, приходится соглашаться с выводом Z. Jawogowski, сделанном им еще в 1997 г. [49], что, мол, до публикации доклада НКДАР-1994 по адаптивному ответу [51]¹¹ «само существование гормезиса было запретной темой в научных кругах».

Действительно, наш просмотр всех сообщений НКДАР ООН по радиационному канцерогенезу, радиационной эпидемиологии и эффектам малых доз (1962–2018) выявил только пять сообщений (издания 2000–2015 гг.), в которых встречается термин «гормезис» (проводился поиск на фрагмент *horme*, то есть *hormetic* или *hormesis*). Еще в одном документе (упомянутом НКДАР-1994 [51]) гормезис очевидно рассматривается, но сам термин в тексте отсутствует (был только в списке литературы). Эпидемиологическим исследованиям в этом сообщении НКДАР-1994 [51] посвящено менее четырех страниц. А для, судя по всему, *всех* публикаций НКДАР ООН¹² нами было насчитано лишь *семь* упоминаний гормезиса. За все десятилетия.

Такой же поиск в документах МКРЗ¹³ оказался успешным только для единственного сообщения, причем по эффектам малых доз – три упоминания термина в ICRP-99 [126], а в широко известных рекомендациях ICRP-103 [127] вопрос не рассматривался.

⁹ Let's be clear: the work of science has nothing whatever to do with consensus. Consensus is the business of politics. Science, on the contrary, requires only one investigator who happens to be right, which means that he or she has results that are verifiable by reference to the real world. In science consensus is irrelevant. What is relevant is reproducible results. The greatest scientists in history are great precisely because they broke with the consensus. There is no such thing as consensus science. If it's consensus, it isn't science. If it's science, it isn't consensus [125].

¹⁰ Все документы НКДАР ООН (1958–2018) находятся в открытом доступе (<http://www.unscear.org/>), сообщения МКРЗ в настоящее время тоже оказались нам доступными (1928–2017). Все было просмотрено по названиям на предмет возможности даже упоминаний радиационного гормезиса в самом тексте. Среди документов BEIR анализировалось только последнее сообщение BEIR-VII [5], которое, по отдельным главам и приложениям (не в целом виде), тоже в открытом доступе. Рассматривался также доклад NCRP-136 [62], где имелись данные о позиции комитета по гормезису.

¹¹ К которому, согласно [49], комитет шел 12 лет.

¹² Уместные документы выбирались по темам: радиобиология, радиационный канцерогенез у людей и животных, эффекты малых доз, последствия аварии на Чернобыльской АЭС, атрибутивность и неопределенность лучевых последствий.

¹³ В основном темы документов МКРЗ столь специальны, что трудно ошибиться в их непричастности к проблеме гормезиса.

В BEIR-VII (2006) [5] фрагмент *horme* встречается 41 раз и есть целое приложение, посвященное гормезису, причем на всех уровнях биологической организации — от клеток до популяций человека (эпидемиология). Однако приложение представлено в конце документа и занимает тоже невеликий объем — 5,5 страниц (проблеме гормезиса в эпидемиологии уделено две страницы)¹⁴.

В 2010 г. вышла работа Dauer L.T. et al [128], являющаяся дополнением к BEIR-VII, в которой вновь была кратко сформулирована платформа комитета по гормезису.

В NCRP-136 [62] вопросу о возможной форме кривых доза–эффект в области малых доз облучения, а также гормезису в эпидемиологии, посвящено порядка двух страниц; гормезис упоминается пять раз, хотя и есть соответствующий краткий подраздел с этим названием.

Если же рассмотреть пособия по радиационной эпидемиологии (как правило, это главы в объемных руководствах по общей эпидемиологии [129] или по эпидемиологии рака [130, 131]), тематический материал [132, 133] или же соответствующие обзоры ведущих авторов [134, 135], то в них слово «гормезис» найти нельзя¹⁵. И мы в России помним негласный запрет использовать термин «гормезис» где-либо на радиобиологических или радиоэпидемиологических форумах и даже на ученых советах в 1990-х — 2000-х гг. Термин был, можно сказать, «демонизирован».

Получается так, что материал по гормезису в официальных документах международных и авторитетных национальных организаций, имеющих дело с лучевым фактором, весьма скуден, о чем уже говорилось.

Положительный вывод. Однако ознакомление с данным материалом из немногих источников заставляет сделать заключение, что все самое главное (в том числе многое из представленного здесь выше), хоть и в сжатом виде, подробно, но — изложено. Особенно наглядно в этом смысле приложение по гормезису в BEIR-VII [5].

Далее мы рассмотрим, с чем соглашаются, а с чем — нет, и на что опираются авторы международных документов, когда как бы подтверждают название настоящей публикации.

1) Факт наличия радиационного гормезиса в радиобиологии, то есть стимулирующих эффектов малых доз радиации и хронического облучения при низкой мощности дозы, признается для клеток и животных и НКДАР ООН (с 1994 г.) [20, 51] и BEIR (по крайней мере с 2006–2010 гг. [5, 128]), и NCRP [62]. Для МКРЗ прямой информации нами не найдено, но по крайней мере для адаптивного ответа соответствующие рассуждения, в том числе о механизмах, есть и в ICRP-99 (2006) [126], и в ICRP-103 (2007) [127]. Отсюда следует, что пытаться изменить позицию указанных организаций про сомнительность гормезисных эффектов облучения в эпидемиологии рака путем наращивания все новых экспериментальных данных, будь то в лаборатории или даже в клинике, — занятие бесперспективное. От прибавления новых хоть сотен, хоть тысяч радиобиологических фактов гормезиса,

равно как и данных о стимуляции показателей и процессов у больных в клинике, качественный скачок к эпидемиологии общей популяции не может произойти. Хотя, как было сказано выше, многим экспериментаторам, независимо от регалий, это оказывается непонятным.

2) Определение *точной* формы зависимости доза–эффект для канцерогенеза в диапазоне малых доз облучения (до 0,1 Гр) расценивается НКДАР ООН [20, 136–138], BEIR [5, 128], МКРЗ [126] как невозможное вследствие массы эпидемиологических неопределенностей, влияния множества конфаундеров и смещений (для NCRP таких рассуждений нами не обнаружено [62]). Поскольку эффект заведомо мал, вычленив его на фоне спонтанных флуктуаций, нерадиационных воздействий и вмешательства разных факторов в обсервационном исследовании не представляется возможным [20, 57, 126, 128, 137].

3) Поэтому в области малых доз для излучения с низкой ЛПЭ, как указано выше (см. рис.), для канцерогенных эффектов могут быть равновероятны разные описательные модели, среди которых называются: супралинейная (гиперчувствительность), линейная беспороговая (LNT), сублинейная или линейно-квадратичная, линейная с порогом и гормезисная [5, 20, 57, 61, 62, 126]¹⁶. В НКДАР-2012 (приложение А; издано в 2015 г.) [20] указано, что «...кривые основаны на известных механизмах индукции рака, а не являются просто воображаемыми. Это не означает, что все пять [моделей] одинаково правдоподобны; и продолжаются научные дебаты относительно того, какая причинная связь является правильной»¹⁷. Далее в том же документе сказано: «Эта и другие зависимости доза–эффект правдоподобны, но в настоящее время ни одна из них не поддается окончательной проверке и, следовательно, не может считаться доказанной или опровергнутой» [20]¹⁸.

4) Экспериментальные доказательства гормезиса и его частного случая — адаптивного ответа [109], равно как и отдельные клинические эффекты в бальнеологии [16, 91] и при комплексной терапии больных раком [17–19], не распространяются на область радиационной эпидемиологии. Концептуальные причины этого, принципиально отличающие исследования в обсервационных дисциплинах, к которым относится эпидемиология, от экспериментальных исследований, тем более в области малых эффектов, уже были рассмотрены выше. В целом похожие рассуждения кратко включены в документы международных и авторитетных национальных организаций.

НКДАР-2008 [137]:

«В диапазоне доз ниже 0,1 Зв [помимо линейной беспороговой модели]... есть и другие, в том числе суперлинейные и пороговые, и даже модели, которые учитывают возможное положительное воздействие радиации, называемое гормезисом. По этим причинам Комитет не будет использовать эти модели для прогнозирования абсолютного числа возможных последствий для здоровья населения, подвергавшегося воздействию малых доз радиации, *из-за неприемлемых уровней неопределенности в прогнозах*» (курсив наш — Авт.)¹⁹.

¹⁴ Приложение D к BEIR-VII. <https://www.nap.edu/read/11340/chapter/19>.

¹⁵ Среди перечисленных источников [129–135], которые представляют, по нашим данным, основную мировую библиографию пособий по радиационной эпидемиологии, слово ‘hormesis’ один раз встретилось в главе монографии по эпидемиологии и предотвращению рака от 2006 г. [130].

¹⁶ В BEIR-VII [5] приведены все названные кривые, кроме — гормезисной. Для NCRP-136 [62], хотя все кривые, в том числе гормезисная, и представлена на соответствующем графике, рассуждений об их равновероятности не обнаружено.

¹⁷ ...the curves are based on known mechanisms for cancer induction and are not just imaginary. This does not mean that all five are equally plausible; however, scientific debate continues as to which is the correct causal relationship [20].

¹⁸ This and the other dose–response relationships are plausible but currently none of them are definitively verifiable and therefore cannot be deemed proven or disproven [20].

¹⁹ D252. <...> In the dose range below 0.1 Sv, because of the absence of persuasive evidence related in part to the substantial statistical uncertainties, the dependence of the frequency of adverse radiation effects on dose can be assessed only by means of biophysical models among which the models based on the LNT approach are the most popular [B48, U3]. However, there are also others, including superlinear and threshold ones, and even models that account for a possible beneficial effect of radiation, termed hormesis. For these reasons, the Committee will not use these models to project absolute numbers of possible health effects in populations exposed to low doses of radiation, because of unacceptable levels of uncertainty in the predictions [137].

НКДАР-2012 (приложение А) [20]:

«Внедрение ненаучных соображений. Этот подход может учитывать или же не учитывать научные выводы. В подобном случае лица, принимающие решения, могут принимать во внимание нормы, внешние по отношению к науке, такие как социальная ответственность, этика, полезность, осмотрительность, осторожность и практичность применения... В качестве примера таких соображений для целей радиационной защиты предполагается линейная беспороговая зависимость доза–эффект»²⁰.

BEIR-VII [5]:

«Информация об адаптивном ответе, нестабильности генома и «эффекте свидетеля» является недостаточной для того, чтобы быть включенной в эпидемиологические данные с целью изменения оценки риска радиогенных раков»²¹.

«Термин «гормезис» обычно не используется в эпидемиологической литературе (курсив наш. – Авт.) Эпидемиологи скорее обсуждают связь между воздействием и заболеванием. Положительная ассоциация – это та, при которой уровень заболеваемости выше среди группы, подвергшейся воздействию какого-либо вещества или условия, чем среди тех, кто не подвергался воздействию, а отрицательная (или обратная) ассоциация – это та, при которой уровень заболеваемости ниже среди группы, подвергавшейся воздействию. Если ассоциация считается причинной, то положительная ассоциация может быть названа причинным эффектом, а отрицательная ассоциация – защитным эффектом» [5]²².

Далее в BEIR-VII рассматриваются недостатки экологического (корреляционного) дизайна, которые делают его неприемлемым в качестве доказательства эпидемиологических эффектов (рассмотрено здесь выше). Затем – недостатки когортных исследований по оценке гормезиса у работников ядерных производств (вследствие «эффекта здорового работника») и низкая чувствительность дизайна случай–контроль применительно к эффектам малой величины, что требует, как уже отмечалось выше, мета-анализа многих исследований.

Вывод в BEIR-VII следующий [5]:

«Комитет приходит к выводу, что предположение о том, что какие-либо стимулирующие горметические эффекты от малых доз ионизирующего излучения будут иметь значительную пользу для здоровья людей, превышающую потенциальные пагубные последствия радиационного воздействия, в настоящее время неоправданно»²³.

В более позднем дополнении к BEIR-VII (Dauer L.T. et al, 2020 [128]) заключение то же:

«Обсуждение радиационного гормезиса продолжается... Комитет в BEIR-VII заключил, что если уровни воздействия или функция доза–эффект при воздействии

различаются для особей в популяции, или же ситуация неопределенна, влияние гормезиса на оценку риска малых доз требует дополнительного исследования и остается неопределенным. Несмотря на рост числа публикаций и информированности в этой области, конкретные доказательства, которые позволили бы изменить названное заключение BEIR-VII, ныне не представляются существенными»²⁴.

Почти такой же вывод и в NCRP-136 (2001) [62]:

«Нет твердой поддержки гормезисной интерпретации в литературе по радиационной эпидемиологии, хотя многие исследования с [эффектами] малых доз неоднозначны из-за внутренних ограничений в точности и статистической мощности. Из-за этих ограничений существует опасность чрезмерной интерпретации либо отдельных исследований с отрицательными эффектами, либо отдельных исследований с высоко положительными эффектами»²⁵.

Последние строки в цитате заставляют вспомнить как сторонников гормезиса, так и сторонников «малые дозы опаснее больших».

В целом понятно, на что опирались радиационные эпидемиологи в НКДАР, BEIR и NCRP, отрицая практическое приложение гормезисных эффектов в здравоохранение и радиационную безопасность, но получается так, что слишком кратко и атомарно аргументированные заключения остаются непонятными, как сказано, большому числу исследователей – экспериментаторов и клиницистов, не обладающих элементарными знаниями в эпидемиологии хронических заболеваний (которая развивалась с начала 1950-х гг. [27]). На наш взгляд, отсутствие во всех документах международных и авторитетных национальных организаций развернутого обзора, хотя бы по типу представленного выше, делает их выводы отчасти снобистскими и эзотерическими для профанов. Хотя, что нами тоже отмечалось, в указанных документах можно найти основные аргументы, они изложены таким образом, что становятся доступными только тому, *кто и так все это понимает и знает*. Имеется значительный пробел, остающийся в силе десятилетия, а неиспользование термина «гормезис» приводит, порой, к выводам о некоем заговоре умолчания (2010) [139]:

«С тех пор [как «скрыли гормезис» для лейкозов в когорте LSS] стандартной политикой НКДАР ООН, международных и национальных регулирующих органов на протяжении многих десятилетий было игнорирование любых свидетельств радиационного гормезиса...»²⁶.

Критика, подобная приведенной, встречалась во многих публикациях и звучала на многих форумах. Ее можно найти и в Интернете на научных и околонаучных сайтах. К сожалению, приведенная цитата показывает отсутствие понимания, что есть настоящее эпидемиологическое свидетельство эффектов для каких-либо малых воздействий.

²⁰ Incorporating non-scientific concerns. This approach may or may not take account of science-based inferences. In this case, decision-makers may take account of norms external to science such as social responsibility, ethics, utility, prudence, precaution and practicality of application... As an example of these considerations, a LNT dose–response relationship is assumed for the purposes of radiation protection [20].

²¹ Knowledge on adaptive responses, genomic instability, and bystander signaling among cells that may act to alter radiation cancer risk was judged to be insufficient to be incorporated in a meaningful way into the modeling of epidemiologic data [5].

²² The term “hormesis” is not commonly used in the epidemiologic literature. Rather, epidemiologists discuss associations between exposure and disease. A positive association is one in which the rate of disease is higher among a group exposed to some substance or condition than among those not exposed, and a negative (or inverse) association is one in which the rate of disease is lower among the exposed group. If an association is judged to be causal, a positive association may be termed a causal effect and a negative association could be termed a protective effect [5].

²³ The committee concludes that the assumption that any stimulatory hormetic effects from low doses of ionizing radiation will have a significant health benefit to humans that exceeds potential detrimental effects from the radiation exposure is unwarranted at this time [5].

²⁴ The discussion on radiation hormesis continues... The BEIR VII committee concluded that while exposure levels or exposure response functions differ between individuals in a population or are uncertain, the impact of hormesis on low-dose risk requires additional research and remains uncertain. Despite the increasing number of publications and awareness in this area, there does not appear to be insufficient concrete evidence to deviate from BEIR VII's conclusion at this time [128].

²⁵ The review of the major studies of a variety of cancer endpoints, as given in preceding sections, indicates there is not strong support for a hormesis interpretation of the radiation epidemiology literature, albeit that many low-dose studies are equivocal because of intrinsic limitations in their precision and statistical power. Because of these limitations, there is a danger in over-interpreting either individual negative studies or individual highly positive studies [62].

²⁶ Since then, the standard policy line of UNSCEAR and of international and national regulatory bodies over many decades has been to ignore any evidence of radiation hormesis and to promote LNT philosophy [139], цитировано в [56].

9. Заключение²⁷

В представленном обзоре были рассмотрены все аспекты, не позволяющие как в настоящее время, так и, вероятно, в будущем, использовать биологическое явление радиационного гормезиса для нужд здравоохранения и для профилактики заболеваний у населения. Твердые доказательства гормезисных эффектов малых доз радиации получены только в лабораторных экспериментах на клетках и животных, с использованием гипотетико-дедуктивного метода и адекватных контролей. Некоторое подтверждение выявлено в бальнеологии (радонотерапия) и в клинике (иммуностимуляция у больных).

Однако в эпидемиологических, обсервационных исследованиях, предусматривающих в основном метод индукции (выводы из повторяющихся наблюдений), однозначно трактуемых данных о наличии гормезисных эффектов для канцерогенеза нет. Это обусловлено тем, что в области малых доз (до 0,1 Гр), помимо линейной, равновероятны любые формы зависимости от дозы, и отсутствует возможность вычленивать истинный лучевой эффект (который априори невелик) вследствие вмешательства массы нелучевых факторов, а также конфаундеров и смещений (bias) в обычно негомогенной выборке. Используемые для подтверждения радиационного гормезиса по частоте злокачественных новообразований эпидемиологические дизайны имеют столь значительные недостатки и ограничения для малых величин эффектов (от экологических (корреляционных) подходов до когортных исследований), что, согласно «азбуке» классической эпидемиологии, нет возможности для выводов о гормезисе. Сказанное – в том числе позиция всех международных и авторитетных национальных организаций, имеющих дело с лучевым фактором: НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и NCRP. Однако эта позиция для многих исследователей — экспериментаторов и клиницистов (любого ранга), не знакомых с азами классической эпидемиологии, так и остается, по всем признакам, непонятной и непонятой.

Может возникнуть вопрос: так есть ли все-таки благоприятный эффект в плане защиты от раков и лейкозов при воздействии малых доз радиации с низкой ЛПЭ на общую популяцию? Возможно ли его внедрение в практику здравоохранения для населения *в принципе*? Ответом будет следующее. По-видимому, некоторый (небольшой по величине) гормезисный эффект даже по канцерогенезу имеется (вряд ли обратная гиперчувствительность), поскольку человек и его популяции не могут являться исключением из материального мира живого, как указывалось в НКДАР-2006 (приложение С) по иному поводу [140]²⁸. Для животных радиационный гормезис по многим показателям продемонстрирован, хотя «защита от рака» малыми дозами радиации строго не доказана и там, частично вследствие вездесущего недостатка статистической мощности для подобных дозовых диапазонов [58]. Но наличие явных биологических механизмов для адаптивного ответа и гормезиса (стимуляция репарации ДНК,

апоптоза и системы иммунного надзора [5, 39–42, 51, 55, 56]) позволяет утверждать о биологическом правдоподобии (важный критерий причинности в эпидемиологии [29]) данного феномена.

Таким образом, гормезис при малых дозах, может, и есть, но доказать и, тем более, использовать его в эпидемиологии и медицине для профилактики *здорового населения* вряд ли будет возможно. Поскольку излучение имеет и повреждающие эффекты, а внутрипопуляционная радиочувствительность у человека варьирует очень сильно, даже от возраста [141]. Люди – не гомогенные линии экспериментальных животных; перенести на них одни только благоприятные эффекты по параметру защиты от канцерогенеза для столь двуликого фактора, как радиация, вряд ли возможно. Бальнеология и иммуностимуляция в клинике обеспечены гормезисом по детерминированным, но не по отсроченным стохастическим эффектам, и так, вероятно, будет всегда.

Некоторой аналогией может быть ситуация с изучением генетических факторов долголетия. Показано, что мыши с активированным геном *p53* практически не заболевают раком, но имеют сокращенную продолжительность жизни из-за атрофии тканей [142]. Мета-анализ публикаций, в которых были изучены когорты людей с мутацией в кодоне 72 гена *TP53* (снижен апоптоз), продемонстрировал, что этой мутации сопутствует повышенный риск рака. Но в когорте престарелых (от 85-ти лет) с подобной мутацией было обнаружено 41%-е увеличение продолжительности жизни (после 85-ти лет), несмотря на 2,5-кратное увеличение смертности от рака [143]. Выходит так, что активация гена *p53* защищает от рака, а его блокирование увеличивает долголетие, но многие ли согласятся на вероятность продления себе жизни с попутным увеличением риска рака в разы?

Возможно, следует активнее развивать клиническое использование облучения в малых дозах, но – только как терапевтическую иммуностимуляцию при тяжелых патологиях. Такое развитие актуально, поскольку даже отсутствие гормезиса не свидетельствует в пользу линейной беспороговой концепции при облучении в области очень малых (до 0,01 Гр [59]) и малых (до 0,1 Гр) доз радиации с низкой ЛПЭ. Вполне возможно, что в конце концов обладают прежние, когда-то исповедуемые в мире концепции «толерантной дозы» (до 1942 г.) или «максимально допустимого воздействия» (до 1950 г.), история чего представлена в [144] и воспроизведена в [145]. Однако подобные дозы должны быть установлены и дифференцированы для разных контингентов уже с современных позиций, основанных на дозовых зависимостях как из опытов на клетках и животных, так и из реальной эпидемиологии.

На фоне множества неучитываемых и заведомо неустраняемых канцерогенных факторов обыденной жизни и работы [80], попытки «защитить» от малых (или, может, очень малых либо исчезающе малых) доз радиации, по всей видимости, похожи на борьбу с ветряными мельницами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.

²⁷ В настоящем разделе ссылки, как правило, не приводятся; их можно найти выше.

²⁸ «... маловероятно, что человек — исключение в данном плане». (Experimental studies in plants and animals have demonstrated that radiation can induce hereditary effects, and humans are unlikely to be an exception in this regard.) [140].

Radiation Hormesis and Epidemiology of Carcinogenesis: ‘Never the Twain Shall Meet’

A.N. Koterov¹, A.A. Wainson²

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

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

Contact person: Alexey Nikolaevich Koterov: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

The review considers the reasons that do not allow the use of radiation hormesis for public health and for the prevention of diseases in the population. It is noted that evidence of the hormesis effects of low doses radiation with low LET was obtained only in laboratory experiments on cells and animals, using a hypothetical-deductive method and adequate controls. Some confirmation was found in balneology (radon therapy) and in the clinic (immunostimulation in cancer patients). At the same time, in epidemiological, observational studies, which mainly involve the induction method, there are no unambiguous data on hormesis effects on the frequency of carcinogenesis. This is due to the fact that in the region of low doses (up to 0.1 Gy), in addition to linear, any forms of dose dependence are equally probable, and it is impossible to isolate the radiation effect due to the influence of non-radiation factors, as well as confounders and biases. The epidemiological designs used to confirm radiation hormesis in terms of the frequency of malignant neoplasms have such significant drawbacks and limitations for small magnitudes of effects that, according to epidemiology, there is no possibility for conclusions about hormesis.

The stated is, among other things, the position of UNSCEAR, ICRP, BEIR and NCRP, which in the relevant documents, however, is presented insufficiently. For many experimental researchers and clinicians (of any rank), who are not familiar with the basics of classical epidemiology and descriptive disciplines, this position remains incomprehensible and incomprehensible.

It is concluded that although hormesis may exist at low doses of radiation, it will hardly be possible to prove and, moreover, to use it in epidemiology and medicine for the prevention of a healthy population. At the same time, it is necessary to actively develop the clinical use of radiation in low doses, but only as a therapeutic immunostimulation in severe pathologies.

Key words: radiation hormesis, low doses radiation, radiation biology, epidemiology, health care, protection against carcinogenesis

For citation: Koterov A.N., Wainson A.A. Radiation hormesis and epidemiology: ‘never the twain shall meet’. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(2):36–52.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-36-52

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Handbook of Epidemiology. 2nd Edition. Ed. by W.Ahrens, I.Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
- Lilienfeld’s Foundations of Epidemiology. 4th Edition. Original Ed. by A.M.Lilienfeld, D.Schneider, D.E.Lilienfeld. New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.
- Bruce N, Pope D, Stanistreet D. Quantitative Methods for Health Research. A Practical Interactive Guide to Epidemiology and Statistics. 2nd Edition. Oxford: John Wiley & Sons, 2019. 545 p.
- Okasha S. Experiment, Observation and the Confirmation of Laws. Analysis. 2011;71(2):222-32. DOI: 10.1093/analys/anr014.
- 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.
- Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных М.: Высшая школа, 2004. 549 с. [Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of Humans and Animals. Moscow, Visshaya Shkola Publ., 2004. 549 p. (In Russian)].
- Sackett DL. Clinical Epidemiology. What, Who and Whither. J Clin Epidemiol. 2002;55(12):1161. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00521-8.
- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с. [Greenhalgh T. The Basics of Evidence Based Medicine. 2nd Edition. London, UK: BMJ Books, 2001. 222 p. (In Russian)].
- Popper KR. The Logic of Scientific Discovery. London and New York: Routledge Classics, 2002. 513 p.
- Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the Practice of Epidemiology. Am J Epidemiol. 1986;124(5):711. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114446.
- Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th Edition. – Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
12. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd Edition. World Health Organization, 2006. 212 p.
- Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж.М.Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации / Пер. с англ. под ред. В.В.Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта «Глобус», 2009. 316 с.
- [A Dictionary of Epidemiology. 4th Edition. Ed. by J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. 196 p. (In Russian)].
- Parascandola M. Epidemiology: Second-Rate Science? Public Health Rep. 1998; 113(4): 312-20.
- Nguyen TK, Nguyen EK, Warner A, et al. Failed Randomized Clinical Trials in Radiation Oncology: What Can We Learn? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101(5):1018. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.030.
- Santos I, Cantista P, Vasconcelos C. Balneotherapy in Rheumatoid Arthritis – a Systematic Review. Int J Biometeorol. 2016;60(8):1287-30. DOI: 10.1007/s00484-015-1108-5.
- Sakamoto K., Miyamoto M. Tumor Control Effect by Total Body Irradiation. Oncologia. 1987; 20(2):86.
- Hattori S. Radiation Hormesis Research Findings and Therapeutic Applications. Int J Low Radiation. 2005;1(4):369-75. DOI: 10.1504/IJLR.2005.007912.
- Reissfelder C, Timke C, Schmitz-Winnenthal H, et al. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Influence of Low Dose Radiotherapy on Immune Stimulatory Effects in Liver Metastases of Colorectal Cancer. BMC Cancer. 2011;11:Article 419. DOI: 10.1186/1471-2407-11-419.
- 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.
- Rothman KJ. What is Causation. Epidemiology, an Introduction. Ed. by K.J. Rothman. New York: Oxford University Press, 2002: 8-24.
- Doll R. Weak Associations in Epidemiology: Importance, Detection, and Interpretation. J Epidemiol. 1996;6(4 Suppl):S11-S20. DOI: 10.2188/jea.6.4sup_11.
- Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300. DOI: 10.1177/0141076814562718.
- Evans AS. Causation and Disease: The Henle-Koch Postulates Revisited. Yale J Biol Med. 1976;49(2):175-195.
- Glynn JR. A Question of Attribution. Lancet. 1993;342(8870):530-2. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91651-2.
- Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о при-

- чинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, №1. С. 1-32. [Kotero AN. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem Statement, Conception of Causes And Causation, False Associations. Radiation Biology. Radioecology. 2019;59(1):1-32 (In Russian)]. DOI: 10.1134/S0869803119010065
27. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, №4. С. 341-375. [Kotero AN. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 2. Henle–Koch Postulates and Criteria for Causality of Non-Communicable Pathologies Before Hill. Radiation Biology. Radioecology. 2019;59(4):341-75 (In Russian)]. DOI: 10.1134/S0869803119040052.
 28. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Временная зависимость». Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, №2. С. 115-152. [Kotero AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill's Criteria 'Temporality'. Reverse Causation and its Radiation Aspect. Radiation Biology. Radioecology. 2020;60(2):115-2 (In Russian)]. DOI: 10.31857/S086980312002006X.
 29. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Биологическое правдоподобие». Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, №5. С. 453-80. [Kotero AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill's Criteria 'Biological plausibility'. The data Integration from Different Disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology. Radiation Biology. Radioecology. 2020;60(5):453-80 (In Russian)]. DOI: 10.31857/S0869803120050069.
 30. 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. 565-94. [Kotero AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill's Criteria 'Experiment'. Counterfactual Approach in Non-Radiation and Radiation Sciences. Radiation Biology. Radioecology. 2020;60(6):565-94 (In Russian)].
 31. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, №4. С. 5-17. [Kotero AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Strength of Association. Report 1. Graduation of Relative Risk. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(4):5-17 (In Russian)]. DOI: 10.12737/article_5d1adb25725023.14868717.
 32. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, №6. С. 12-24. [Kotero AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Strength of Association. Report 2. Graduation of Correlation Size. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):12-24 (In Russian)]. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24.
 33. Boice JD. Jr. Radiation Epidemiology and Recent Pediatric Computed Tomography Studies. Ann ICRP. 2015;44(1 Suppl):236-48. DOI: 10.1177/0146645315575877.
 34. Luckey TD. Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press, Boca Raton, FL. 1980. 2nd Edition, 1991. 560 p.
 35. Muckerheide JB. Organizing and Applying the Extensive Data that Contradict the LNT. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health. Ed. by WONUC. Elsevier Science B.V., 2000. P. 431-47.
 36. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. М.: Атомиздат, 1977. 133 с. [Kuzin AM. The Stimulating Effect of Ionizing Radiation on Biological Processes. Moscow, Atomizdat Publ., 1977. 133 p. (In Russian)].
 37. Luckey TD. Radiation Hormesis: the Good, the Bad, and the Ugly. Dose Response. 2006;4(3):169-90. DOI: 10.2203/dose-response.06-102.Luckey.
 38. Luckey TD. Documented Optimum and Threshold for Ionising Radiation. Int J Nuclear Law. 2007;1(4):378-409. DOI: 10.1504/IJNUCL.2007.014806.
 39. Feinendegen LE, Sondhaus CA, Bond VP, Muhlensiepen H. Radiation Effects Induced by Low Doses in Complex Tissue and their Relation to Cellular Adaptive Responses. Mutat Res. 1996;358(2):199-205. DOI: 10.1016/S0027-5107(96)00121-2.
 40. Feinendegen LE. Evidence for Beneficial Low Level Radiation Effects and Radiation Hormesis. Br J Radiol. 2005;78(925):3-7. DOI: 10.1259/bjr/63353075.
 41. Feinendegen LE, Pollycove M, Neumann RD. Whole-body Responses to Low-Level Radiation Exposure: New Concepts in Mammalian Radiobiology. Exp Hematol. 2007;35(4 Suppl 1):37-46. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.011.
 42. Pollycove M, Feinendegen LE. Radiation Hormesis: The Biological Response to Low Doses of Ionizing Radiation. Health Effects of Low-Level Radiation. BNES, 2002. P. 1-12.
 43. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм — положительные эффекты. М.: Информ-Атом, 2005. 246 с. [Buldakov LA, Kalistratova VS. Radiation Effects on the Body – Positive Effects. Moscow, Inform-Atom Publ., 2005. 246 p. (In Russian)].
 44. Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека. М.: Федеральный медико-биологический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2010. 214 с. [Kalistratova VS, Buldakov LA, Nisimov PG. The Problem of the Threshold under the Action of Ionizing Radiation on the Organism of Animals And Humans. Moscow, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Publ., 2010. 214 p. (In Russian)].
 45. Петин В.Г., Морозов И.И., Кабакова Н.М., Горшкова Т.А. Некоторые эффекты радиационного гормезиса бактериальных и дрожжевых клеток // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т.43, №2, С. 176-78. [Petin VG, Morozov II, Kabakova NM, Gorshkova TA. Some Effects of Radiation Hormesis for Bacterial and Yeast Cells. Radiats Biol Radioecol. = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43(2):176-178 (In Russian)].
 46. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека // Радиация и риск. 2012. Т.21. №1. С. 39-57. [Petin VG, Pronkevich MD. Analysis of Effects of Low Dose Radiation on Cancer Incidence. Radiation and Risk. 2012;21(1):39-57 (In Russian)].
 47. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Радиационный гормезис при действии малых доз ионизирующего излучения. Обнинск, ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 2012. 73 с. [Petin VG, Pronkevich MD. Radiation Hormesis Under the Action of Low Doses of Ionizing Radiation. Obninsk, IATE NRNU MEPhI, Institute for Nuclear Power Engineering (OINPE), 2012. 73 p. (In Russian)].
 48. Kondo S. Altruistic Cell Suicide in Relation to Radiation Hormesis / Atomic Energy Research Institute, Kinki University, Osaka, Japan. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1988;53:95-102. DOI: 10.1080/09553008814550461.
 49. Яворовский З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997. Т.42, №2. С. 11-17. [Jaworowski Z. Hormesis: beneficial effects of radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 1997;42(2):11-17 (In Russian)].
 50. Яворовский З. XX век и опасность радиации: реальность, иллюзии, этика // Вопросы радиационной безопасности. 1999. №1, С. 54-61. [Jaworowski Z. Radiation Risks in the 20th Century: Reality, Illusions, and Ethics. Executive Intelligence Review. 1998;25(29): 15-19 (In Russian)].
 51. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Adaptive Responses to Radiation in Cells and Organisms. New York, 1994. P. 185-272.
 52. Calabrese EJ, Baldwin LA. Application of Hormesis in Toxicology, Risk Assessment and Chemotherapeutics. TiPS. 2002;23(7):331-7. DOI: 10.1016/S0165-6147(02)02034

53. Calabrese EJ. Hormesis: a Revolution in Toxicology, Risk Assessment and Medicine. Re-framing the Dose-Response Relationship. *EMBO Reports*. 2004;5(Special issue):S37-S40. DOI: 10.1038/sj.embor.7400222.
54. Calabrese EJ. U-shaped Dose Response in Behavioral Pharmacology: Historical Foundations. *Crit Rev Toxicol*. 2008;38(7):591-98. DOI: 10.1080/10408440802026307.
55. Tubiana M. The report of the French Academy of Sciences: Problems Associated with the Effects of Low Doses of Ionising Radiation. *J Radiol Prot*. 1998;18(4):243-48.
56. Sanders CL. Radiobiology and Radiation Hormesis. New Evidence and its Implications for Medicine and Society. Springer International Publishing AG, 2017. 273 p.
57. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. United Nations. New York, 2008. P. 17-322.
58. Crump KS, Duport P, Jiang H, et al. A Meta-Analysis of Evidence for Hormesis in Animal Radiation Carcinogenesis, Including a Discussion of Potential Pitfalls in Statistical Analyses to Detect Hormesis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(3):210-31. DOI: 10.1080/10937404.2012.659140.
59. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58, №2. С. 5-21. [Kotero AN. From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and its Experimental and Epidemiological Basing. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2013;58(2):5-21(In Russian)].
60. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. *Annals of the ICRP*. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. 325 p.
61. Boice JD, Jr. The linear Nonthreshold (LNT) Model as Used in Radiation Protection: an NCRP Update. *Int J Radiat Biol*. 2017;93(10):1079-92. DOI: 10.1080/09553002.2017.1328750.
62. NCRP Report No 136. Evaluation of the Linear-Nonthreshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements, 2001. 263 p.
63. Nair RR, Rajan B, Akiba S, et al. Background Radiation and Cancer Incidence in Kerala, India-Karanagappally Cohort Study. *Health Phys*. 2009;96(1):55-66. DOI: 10.1097/01.HP.0000327646.54923.11.
64. Tao Z, Akiba S, Zha Y, et al. Cancer and Non-Cancer Mortality Among Inhabitants in the High Background Radiation Area of Yangjiang, China (1979–1998). *Health Phys*. 2012;102(2): 173-81. DOI: 10.1097/HP.0b013e31822c7f1e.
65. Kendall GM, Little MP, Wakeford R, et al. A Record-Based Case-Control Study of Natural Background Radiation and the Incidence of Childhood Leukaemia and Other Cancers in Great Britain During 1980–2006. *Leukemia*. 2013;27(1):3-9. DOI: 10.1038/leu.2012.151.
66. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Epidemiological Studies of Cancer Risk Due to Low-Dose-Rate Radiation from Environmental Sources. United Nations. New York, 2018. P. 65-175.
67. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: Учеб. Пособие, руководство к практическим занятиям. Под ред. Покровского В.И., Брико Н.И. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 496 с. [Base Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine: a Guide to Practical Exercises: textbook. Ed. by VI. Pokrovsky, NI. Brico. 2nd Edition. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 496 p. (In Russian)].
68. Gordis L. Epidemiology. 5th Edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
69. Chen WL, Luan YC, Shieh MC, et al. Is Chronic Radiation an Effective Prophylaxis Against Cancer? *Am Phys Surg*. 2004;9(1):6-10.
70. Luan YC, Shieh MC, Chen ST, et al. Re-Examining the Health Effects of Radiation and its Protection. *Int J Low Radiation*. 2006;3(1):27-44.
71. Wakeford R. Radiation Exposure in Taiwan. *Am Phys Surg*. 2004;9(2):33-4.
72. Hwang SL, Guo HR, Hsieh WA, Hwang JS, Lee SD, Tang JL, et al. Cancer Risks in a Population with Prolonged Low Dose-Rate Gamma-Radiation Exposure in Radiocontaminated Buildings, 1983–2002. *Int J Radiat Biol*. 2006;82(12):849-58. DOI: 10.1080/09553000601085980.
73. Hwang S, Guo HR, Hsieh W, Hwang J-S, Lee S-D, Tang J-L, et al. Cancer risk analysis of low-dose radiation exposure. *International Congress Series*. 2007;1299:87-97. DOI: 10.1080/09553000601085980.
74. Hwang SL, Hwang JS, Yang YT, Hsieh WA, Chang T-C, Guo H-R, et al. Estimates of Relative Risks for Cancers in a Population after Prolonged Low-Dose-Rate Radiation Exposure: A Follow-Up Assessment from 1983 to 2005. *Radiat Res*. 2008;170(2):143-148. DOI: 10.1667/RR0732.1
75. Choi BC. Definition, Sources, Magnitude, Effect Modifiers, and Strategies of Reduction of the Healthy Worker Effect. *J Occup Med*. 1992;34(10):979-988.
76. Delzell E, Monson RR. Mortality Among Rubber Workers. III. Cause-Specific Mortality, 1940-1978. *J Occup Med*. 1981;23(10):677-84. DOI: 10.1097/00043764-198110000-00010.
77. Blair A, Stewart P, O'Berg M, Gaffey W, Walrath J, Wardet J, al. Mortality among Industrial Workers Exposed to Formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76(6):1071-1084. DOI: 10.1093/jnci/76.6.1071.
78. Muckerheide J. The Health Effects of Low-Level Radiation: Science, Data, and Corrective Action. *Nuclear News*. 1995;38 26-34.
79. Sponsler R, Cameron JR. Nuclear Shipyard Worker Study (1980–1988): a Large Cohort Exposed to Low-Dose-Rate Gamma Radiation. *Int J Low Radiation*. 2005;1(4):463-78.
80. Канцерогенез / Под ред. Д.Г.Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с. [Carcinogenesis. Ed. by DG Zaridze. Moscow, Meditsina Publ., 2004. 576 p. (In Russian)].
81. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' Disease, Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol*. 2001;55(6):711-718. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x.
82. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2012;44(4):255-262. DOI: 10.1055/s-0031-1299741.
83. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the Mortality of A-Bomb Survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 2. Cancer Mortality Based on the Recently Revised Doses (DS86). *Radiat Res*. 1990;121(2):120-141.
84. Richardson DB, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, et al. Ionizing Radiation and Leukemia Mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000. *Radiat Res*. 2009;172(3):368-382. DOI: 10.1667/RR1801.1.
85. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiat Res*. 2003;160(4):381-407. DOI: 10.1667/rr3049.
86. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Sodaet M al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res*. 2007;168(1):1-64. DOI: 10.1667/RR0763.1.
87. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological Evaluation of Radiation-Induced Cancer. United Nations. New York, 2000: 297-450.
88. Boice JD, Jr. Ionizing Radiation. Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 3th Edition. Ed. by D Schottenfeld and JF Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259-293.
89. Cohen BL. Test of the Linear No-Threshold Theory of Radiation Carcinogenesis for Inhaled Radon Decay Products. *Health Phys*. 1995;68(2):157-74. DOI: 10.1097/00004032-199502000-00002.
90. Mossman KL. Is Indoor Radon a Public Health Hazard? The BEIR VI Report. *Radiat. Prot. Dos*. 1998;80(4):357-60.
91. Becker K. Health Effects of High Radon Environments in Central Europe: Another Test for the LNT hypothesis? *Nonlinearity Biol Toxicol Med*. 2003;1(1):3-35. DOI: 10.1080/15401420390844447.

92. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Sources-to-Effects Assessment for Radon in Homes and Workplaces. United Nations. New York, 2009: 197-334.
93. Puskin JS. Smoking as a Confounder in Ecologic Correlations of Cancer Mortality Rates with Average County Radon Levels. *Health Phys.* 2003;84(4):526-32. DOI: 10.1097/00004032-200304000-00012.
94. Lubin JH, Boice JD Jr. Lung Cancer Risk from Residential Radon: Meta-Analysis of Eight Epidemiologic Studies. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(1):49-57. DOI: 10.1093/jnci/89.1.49.
95. Ibn Sina (c. 1012 CE; c. 402 AH). *Kitab al-Qanun fi al-tibb* [Avicenna's The Canon of Medicine. Translation by A. Tibi, E. Savage-Smith]. <https://www.jameslindlibrary.org/ibn-sina-c-1012-ce-c-402-ah/> (address data 06.04.2021).
96. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд. М.: Атмосфера, 2013. 200 с. [Melikhov OG. Clinical Researches. 3rd Edition. Moscow, Atmosphere Publ., 2013. 200 p. (In Russian)].
97. Diggle GE. Thalidomide: 40 Years On. *Int J Clin Pract.* 2001;55(9):627-31.
98. Jacobson RM, Feinstein AR. Oxygen as a Cause of Blindness in Premature Infants: 'Autopsy' of a Decade of Errors in Clinical Epidemiologic Research. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(11):1265-87.
99. Hollingsworth JG, Lasker EG. The Case Against Differential Diagnosis: Daubert, Medical Causation, Testimony, and the Scientific Method. *J of Health Law.* 2004;37(1):85-111.
100. Suter GW II, Norton S, Cormier S. The Science and Philosophy of a Method for Assessing Environmental Causes. *Hum Ecol Risk Assess.* 2010;16(1):19-34. DOI: 10.1080/10807030903459254.
101. Lilienfeld AM. Epidemiological Methods and Inferences in Studies of Non-Infectious Diseases. *Pub Health Rep.* 1957;72(1):51-60. DOI: 10.2307/4589685.
102. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различными факторами / Пер. с англ. // *Вопр. онкологии.* 2007. Т.53, №6. С. 621-641. IARC 2006. Internal Report No. 07/001. International Agency for Research on Cancer. Report of the Advisory Group to Plan Volume 100: a Review of Human Carcinogenesis. Lyon, 6-8 September 2006. IARC, Lyon, 2007. 17 p. (In Russian)
103. Egilman D, Kim J, Biklen M. Proving Causation: the Use and Abuse of Medical and Scientific Evidence Inside the Courtroom – an Epidemiologist's Critique of the Judicial Interpretation of the Daubert Ruling. *Food Drug Law J.* 2003;58(2):223-250.
104. Becker RA, Dellarco V, Seed J, Kronenberg JM, Meek B, Foreman J, et al. Quantitative Weight of Evidence to Assess Confidence in Potential Modes of Action. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;86:205-220. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.02.017.
105. Bevan R, Young C, Holmes P, Fortunato L, Slack R, Rushton L, et al. British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational Cancer in Britain. *Gastrointestinal Cancers: Liver, Oesophagus, Pancreas and Stomach.* *Br J Cancer.* 2012;107 (Suppl 1):S33-S40. DOI:10.1038/bjc.2012.116.
106. IARC 2010. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, V. 93. Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc. Lyon, France, 2010. 466 p.
107. Mayer D. Essential Evidence-Based Medicine. 2nd Edition. Cambridge University Press. 2010. 442 p. <https://www.yumpu.com/en/document/read/56834431/dan-mayer-essential-evidence-based-medicine> (address data 17.09.2020).
108. Howick J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011. 248 p.
109. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению in vivo // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1999. Т.39, №6. С. 648-662. [Kotegov AN, Nikol'skii AV. Adaptation to Irradiation in Vivo. *Radiation biology. Radioecology.* 1999; 39(6):648-662 (In Russian)].
110. Kotegov A.N. Genomic Instability at Exposure of Low Dose Radiation with Low LET. Mythical Mechanism of Unproved Carcinogenic Effects. *Int J Low Radiation.* 2005;1(4):376-451. DOI: 10.1504/IJLR.2005.007913.
111. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Основные понятия и нестабильность генома. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010. 283 с. [Kotegov AN. Low Dose of Radiation: the Facts and Myths. First Book. The basic concepts and genomic instability. Moscow, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Publ., 2010. 283 p. (In Russian)].
112. Вайнсон А.А., Меркулов А.С., Кузин А.М. Действие радиотоксинов на развитие эмбрионов морского ежа // *Радиационная биология.* 1968. Т.8, №3. С. 457-459. [Wainson AA, Merkulov AS, Kuzin AM. Effect of Radio Toxins on the Sea Urchin Embryos Development. *Radiation Biology.* 1968;8(3): 457-9 (In Russian)].
113. Вайнсон А.А., Жаков И.Г., Книжников В.А., Коноплянников А.Г. Проблемы медицинской радиобиологии // *Медицинская радиология.* 1990. Т.35, №10. С. 21-29. Wainson AA, Zhakov IG, Knizhnikov VA, Konoplyannikov AG. Problems of Medical Radiobiology. *Medical Radiology.* 1990;35(10):21-9 (In Russian. English abstract.)
114. Мещерикова В.В., Кухина Н., Вайнсон А.А., Ярмоненко С.П. Селективное действие гомогената галобактерий Мертвого моря на пролиферативную активность и радиочувствительность опухолевых клеток // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2005. Т.50, №1. С. 22-26. [Mescherikova VV, Koukhina N, Wainson AA, Yarmonenko SP. Selective Effects of Dead Sea Halophilic Archaea Homogenate on Proliferative Activity and Radiosensitivity of Tumor Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2005;50(1):22-26. (In Russian)].
115. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с. [Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials.* 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. 276 p. (In Russian)].
116. Власов В.В. Эпидемиология: Уч. пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 462 с. [Vlasov VV. *Epidemiology.* 2nd Edition, revised. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2006. 464 p. (In Russian)].
117. MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic Methods.* Boston: Little, Brown. 1960. 302 p.
118. Ярмоненко С.П. Кризис радиобиологии и ее перспективы, связанные с изучением гормезиса // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 1997. Т.42, №2. С. 5-10. [Yarmonenko SP. Crisis of Radiobiology and its Prospects Associated with Hormesis Studies. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 1997;42(2):5-10 (In Russian)].
119. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии в конце XX столетия // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1997. Т.37, №4. С. 488-493. [Yarmonenko SP. The Problems of Radiobiology at the End of the 20th Century. *Radiation biology. Radioecology.* 1997;37(4):488-493 (In Russian)].
120. Ильин Л.А. Актуальные проблемы регламентации ионизирующих излучений. Здоровье здорового человека. Научные основы восстановительной медицины / Под ред. А.Н. Разумова и В.И. Покровского. М.: ПАМН, 2007. С. 266-270. [Il'in LA. Actual Problems of the Regulation of Ionizing Radiation. Health of a Healthy Person. Scientific Foundations of Restorative Medicine. Ed. by A.N. Razumov and V.I. Pokrovsky. Russian. Moscow, 2007. P. 266-270. (In Russian.)]
121. Бурлакова Е.Б., Голошапов А.Н., Горбунова Н.В., Гуревич С.М., Жижицина Г.П., Козаченко А.И. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения // *Последствия чернобыльской катастрофы: здоровье человека. Центр экологической политики России.* М., 1996. С. 149-182. [Burlakova EB, Goloshchapov AN, Gorbunova NV, Gurevitch SM, Zhizhina GP, Kozatchenko AI, et al. Features of the Biological Action of Low Doses Radiation. Consequences of the Chernobyl Disaster: Human Health. Center for Environmental Policy of Russia. Moscow Publ., 1996. P. 149-82. (In Russian.)]
122. Бурлакова Е.Б., Голошапов А.Н., Горбунова Н.В., Гуревич С.М., Жижицина Г.П., Козаченко А.И. и др. Особенности биологического действия «малых» доз облучения. *Радиационная био-*

- логия. Радиоэкология. 1996;36(4):610-631. [Burlakova EB, Goloshchapov AN, Gorbunova NV, Gurevitch SM, Jijina GP, Kozatchenko AI, et al. Features of the Biological Action of Low Doses Irradiation. Radiats Biol Radioecol = Radiation biology. Radioecology. 1996;36(4):610-631 (In Russian)].
123. Jenkins-Smith HC, Silva CL, Murray C. Belief about Radiation: Scientists, the Public and Public Policy. Health Physics. 2009;97(5):519-527. DOI: 10.1097/hp.0b013e3181ad7eec.
124. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes NC, James RC, Guzelian CP. Evidence-Based Toxicology: a Comprehensive Framework for Causation. Hum Exp Toxicol. 2005;24(4):161-201. DOI: 10.1191/0960327105ht517oa.
125. Crichton M. Aliens Cause Global Warming. Caltech Michelin Lecture. 2003. Different Web-sites, for example: 'Sceptical Science' (non-profit science education organization). https://www.skepticalscience.com/Crichton_Aliens_Cause_Global_Warming.html (address data 17.09.2020).
126. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New-York: Elsevier, 2006. 147 p.
127. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. 329 p.
128. Dauer LT, Brooks AL, Hoel DG, Morgan WF, Stram Daniel, Tran P. Review and Evaluation of Updated Researches on the Health Effects Associated with Low-Dose Ionizing Radiation. Radiat Prot Dosim. 2010;140(2):103-136. DOI: 10.1093/rpd/ncq141. (Appendix to BEIR-VII.)
129. Zeeb H, Merzenich H, Wicke H, Blettner M. Radiation Epidemiology. Handbook of Epidemiology. 2nd Edition. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. P. 2003-37.
130. Boice JD, Jr. Ionizing Radiation. Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 3th Edition. Ed. by D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259-293.
131. Berrington de Gonzalez A, Bouville A, Rajaraman P, Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. 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. P. 227-248.
132. Wing S. Basics of Radiation Epidemiology. Radiation Health Effects. Ed. by G.M. Burdman, L. Kaplan. Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/ir-radiated45rems/7page6.html> (address data 09.09.20).
133. Current Topics in Occupational Epidemiology. Ed. by K.M. Venables. New York: Oxford University Press, 2013. 270 p.
134. Boice JD, Jr. Lauriston S. Taylor Lecture: Radiation Epidemiology – the Golden Age and Future Challenges. Health Phys. 2011;100(1):59-76. DOI:10.1097/HP.0b013e3181f9797d.
135. Boice JD, Held KD, Shore RE. Radiation Epidemiology and Health Effects Following Low-Level Radiation Exposure. J Radiol Prot. 2019;39(4):S14-S27. DOI: 10.1088/1361-6498/ab2f3d.
136. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. New York, 2000. P. 73-175.
137. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex D. Health Effects Due to Radiation from the Chernobyl accident. New York, 2011: 47-219.
138. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in Risk Estimates for Radiation-Induced Cancer. New York, 2014. 219 p.
139. Jaworowski Z. Radiation Hormesis – a Remedy for Fear. Hum Exp Toxicol. 2010;29(4):263-70. DOI: 10.1177/0960327110363974.
140. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. New York, 2009. 79 p.
141. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, №1. С. 5-27. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Wainson A.A., Biryukov A.P. The Relationship between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):5-24 (In Russian)]. DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014.
142. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, et al. p53 Mutant Mice that Display Early Ageing-Associated Phenotypes. Nature. 2002;415(6867):45-53. DOI: 10.1038/415045a.
143. Van Heemst D, Mooijaart SP, Beekman M, Schreuder J, de Craen AJM, Brandt BW, et al. Variation in the Human TP53 Gene Affects Old Age Survival and Cancer Mortality. Exp Gerontol. 2005;40(1-2):11-5. DOI: 10.1016/j.exger.2004.10.001.
144. U.S. Department of Energy. Closing the Circle on the Splitting of the Atom. The Environmental Legacy of Nuclear Weapons Production in the United States and What the Department of Energy is Doing About It. U.S. Department of Energy, Office of Environmental Management, January 1995. DOE/EM-0266. 106 p. https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f8/Closing_the_Circle_Report.pdf (address data 09.03.2020).
145. Wing S, Richardson D, Stewart A. The Relevance of Occupational Epidemiology to Radiation Protection Standards. New Solut. 1999;9(2):133-151. DOI: 10.2190/LBN7-2UAB-NJMQ-HDHA.