

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков, В.В. Уйба

РИСК РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ^{131}I : ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЗА СЕМЬ ДЕСЯТИЛЕТИЙ. СООБЩЕНИЕ 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ДЛЯ ЦИКЛА ИССЛЕДОВАНИЙ

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, V.V. Uyba

Risk of Thyroid Cancer After Exposure to ^{131}I : Combined Analysis of Experimental and Epidemiological Data Over Seven Decades. Part 1. Actual Problems and Statement of Tasks for Series of Researches

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Представлена первая, целеполагающая статья запланированного цикла аналитических исследований, посвященных вопросу о возможных практических порогах канцерогенного эффекта ^{131}I для щитовидной железы (ЩЖ).

Рассмотрена проблема рака ЩЖ в радиационной эпидемиологии, радиационной медицине и при оценках риска АЭС населением и СМИ. Подчеркивается важность этого новообразования в чисто научном аспекте, поскольку ЩЖ по ряду показателей является одним из наиболее радиочувствительных органов в плане опухолеобразования (включая относительный риск индукции рака). В то же время, в практическом аспекте рак ЩЖ не выглядит актуальным в связи с малым фоновым уровнем в популяциях и невысоким абсолютным риском учащения данной опухоли после радиационного воздействия. Библиографическое и библиометрическое исследование числа источников в PubMed за период 1960–2015 гг. не выявило особой значимости работ по лучевому раку ЩЖ сравнительно с радиогенными лейкозами и двумя другими важными в радиационном аспекте солидными опухолями – легкого и молочной железы.

Однако подобное исследование документов НКДАР (начиная с основания комитета), BEIR (BEIR-VII) и МКРЗ (публикации 99 и 103) продемонстрировало резкое, статистически значимое, перманентное увеличение актуальности рака ЩЖ (по повышению числа упоминаний с 1964 по 2015 гг.) в отличие от других названных выше новообразований. Аналогичная картина была выявлена и для цитирования в четырех изданиях пособия «Радиобиология человека и животных» (1977–2004). Это доказывает рост актуальности рака ЩЖ для мировой радиационной эпидемиологии и радиобиологии как предмета обсуждения и оценок риска.

Высказано мнение, что, исходя из общего взгляда на обзорные источники по радиобиологии и радиационной эпидемиологии рака ЩЖ после экспозиций ^{131}I за весь период исследований (с 1940-х гг.), к настоящему моменту отсутствует полнота и законченность в плане окончательных оценок риска для всех диапазонов доз; не ясен также практический порог эффекта ни в эксперименте, ни для контингентов людей (и есть ли он вообще). В связи с этим сделан вывод о значимости проведения указанного цикла работ, который предусматривает обзорные исследования и, возможно, объединенные анализы данных (мета- и/или pooled-анализы) для максимально полного числа источников как в области эпидемиологии, так и в области радиобиологии канцерогенных эффектов ^{131}I на ЩЖ. В последнем случае – для определения степени биологического правдоподобия согласно критериям причинности Хилла.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ^{131}I , объединенный анализ данных, радиобиология, радиационная эпидемиология

The first, goal-setting paper on analytical studies scheduled cycle on the question of the possible realistic thresholds for ^{131}I carcinogenic effect to the thyroid gland was presented.

The problem of thyroid cancer in radiation epidemiology, radiation medicine and radiation risk of nuclear power plants assessments by people and the media was considered. The importance of this neoplasm in a purely scientific aspect was accented because the thyroid for some indicators is one of the most radiosensitive organs in terms of tumor formation (including the relative risk of cancer induction after irradiation). At the same time, the practical aspect of thyroid cancer does not seem to be relevant in connection with its low background level in the population and the low absolute risk of increased frequency of this tumor after radiation exposure. The bibliographic and bibliometric study of sources in PubMed for the period 1960–2015 revealed no special significance for the work on radiogenic thyroid cancer compared with radiogenic leukemia and two other important in radiation aspect solid tumors (breast and lung).

However, a similar study of documents of UNSCEAR (since the founding of the Committee), BEIR (BEIR-VII) and ICRP (Publication 99 and 103) showed a dramatic, statistically significant, permanent increase in the relevance of thyroid cancer (according to increase the number of references from 1964 to 2015) in contrast to the other neoplasm mentioned above. A similar pattern was found for the citation in 4 editions of the textbook «Radiation Biology of Human and Animals» (1977–2004). This proves the growth of relevance and popularity of thyroid cancer for the worldwide radiation epidemiology and radiobiology as the theme of discussion and risk assessment.

The view was expressed that on the basis of a common view on the reviews on radiobiology and radiation epidemiology of thyroid cancer after exposure to ^{131}I for the entire study period (from the 1940s) to date there is no fullness and completeness in terms of the final risk assessments for all dose ranges; it is not clear the realistic schedule impact on any experiment or on the contingent of people (and whether it is in principle). Therefore concluded on the significance of the appropriate work cycle which provides observational studies and possibly combined analysis data (meta and/or pooled analysis) for the maximum total number of sources both in epidemiology and in radiation biology of ^{131}I carcinogenic effects on the thyroid. Radiation biology studies are considered for determination of biological plausibility extent according to Hill causality criteria.

Key words: thyroid cancer, ^{131}I , combined analysis of data, radiation biology, radiation epidemiology

1. Проблема рака щитовидной железы в радиационной эпидемиологии, радиационной медицине и при оценках населением риска проживания вблизи АЭС

Рак щитовидной железы (ЩЖ), вероятно, — один из самых известных и «популярных» типов радиогенных злокачественных новообразований. Это отчасти объясняется комплексом факторов, подробно рассмотренных нами ранее [1]. Вкратце их можно свести к следующим позициям.

а) Для ЩЖ характерен высокий потенциал к образованию опухолей после радиационного воздействия, в особенности в детском возрасте. Впервые увеличение частоты рака ЩЖ у детей после облучения было показано еще в 1950 г. в США (последствия рентгенотерапии по поводу увеличенного тимуса) [2]. Рак ЩЖ (карцинома) оказался самым ранним типом солидных опухолей, повышенная частота которых была зафиксирована для пострадавших от атомных взрывов в Японии [3–6]. Равным образом, рак ЩЖ у детей — первый и долгое время единственный тип злокачественных новообразований, официально (НКДАР, МКРЗ, ВЕИР и др.) признанный в качестве канцерогенного последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [7–12]. Позднее на уровне НКДАР [11] и РНКРЗ России [13] к этим последствиям стали добавляться злокачественные опухоли ЩЖ и у ликвидаторов [1, 14–19].

б) До недавних лет с раком ЩЖ связывались наименьшие дозы радиации с низкой ЛПЭ в плане индукции злокачественных новообразований для вышедшего из утробы организма. Так, еще до появления сведений о повышении частоты рака ЩЖ у детей после аварии на ЧАЭС за счет внутреннего (^{131}I и т.п.) и/или внешнего (^{137}Cs и др.) воздействий имелись сообщения, что эти опухоли при облучении в детском возрасте могут, возможно, индуцироваться даже малыми дозами редкоизионизирующей радиации (т.е. до 100 мГр [20]) [21, 22] (см. также в обзоре [1]).

в) Величина избыточного относительного риска (ERR) на 1 Гр для индукции рака ЩЖ — самая высокая или одна из самых высоких среди радиогенных солидных опухолей, причем не только для детского возраста [1, 12]¹, но и для взрослых, как это было показано для японской когорты LSS с внешним облучением [1, 23, 24].

г) В последние десятилетия во многих странах мира регистрируется рост фоновой частоты рака ЩЖ [1, 11, 13, 15–18, 25–30], причем порой более выраженный, чем для других типов злокачественных опу-

¹ См. также наш объединенный анализ данных по величине ERR на 1 Гр для злокачественных новообразований у детей [1].

холей [26]. Вклад эффекта скрининга и улучшения инструментальной диагностики для регистрации новообразований ЩЖ, конечно, очевидны [11, 31–34]. Тем не менее, учитывая столь же перманентный рост уровня медицинского облучения практически во всех странах мира [35], вопрос о возможной радиационной обусловленности фоновых новообразований ЩЖ не остается без внимания (см. к примеру, [30]).

д) Рак ЩЖ рассматривается населением и даже некоторыми специалистами как наибольшая канцерогенная угроза при радиационных инцидентах на АЭС (вследствие выброса радиоiodа [36, 37]). Так, в России имеется 10 АЭС, и по крайней мере для пяти из них нам известны публикации в СМИ, освещающие случаи отравления населения аптечными препаратами стабильного йода при возникновении слухов о выбросах со станции (АЭС в Ростове-на-Дону [38], Волгодонская [39], Балаковская (Саратов) [40], Белоярская (Свердловская область) [41, 42]², и Сосновоборская (Санкт-Петербург) [43] станции³; есть и еще примеры [44]). И это — не считая ситуации на российском Дальнем Востоке после инцидента на АЭС «Фукусима-1», когда имелся не один смертельный случай отравления стабильным йодом [45–47].

Попытки найти аналогичные факты в англоязычном Интернете для ситуаций возле зарубежных АЭС успехом не увенчались. Но это вряд ли значит, что население в других странах грамотнее в подобном плане. К примеру, в период после аварии на АЭС «Фукусима-1» ВОЗ обращалась с советом не принимать самостоятельно препараты йода, поскольку имелись факты, что, в частности, в азиатских странах прошла широкая компания с призывами использовать для профилактики любые формы стабильного йода, включая его спиртовые растворы [48].

Конкретный материал. Представляется полезным в виде иллюстрации масштаба заблуждений привести соответствующую информацию, хотя, конечно, следует иметь в виду, что за исключением единственной статьи в научном журнале («Бюллетень по атомной энергии» [39]), все остальные процитированные ниже источники представляют собой электронные СМИ. Поскольку электронные статьи, все же, являются не совсем стабильными источниками (могут исчезать из Интернета), кажется целесообразным задокументировать нижеприведенные факты и в настоящей журнальной публикации⁴.

² Оригинальная ссылка в Интернете на данный факт (представленная в [42]) в настоящее время недоступна.

³ В электронных СМИ можно найти и другие соответствующие источники по названным станциям.

⁴ Стиль представленных ниже цитат соответствует оригиналам.

Источник № 1 (2001). «Ростов-на-Дону. Зафиксированы случаи отравления йодом в результате паники, вызванной недобросовестными СМИ. Как сообщает «Городок», некоторых «заботливые» родители в Волгодонске по-прежнему по утрам дают детям «5 капель йода с молоком». Медики заявляют: осложнения заболеваний ЩЖ, аллергические реакции в этом случае гарантированы. Любое химическое вещество может быть усвоено организмом только в биологически доступной форме, а настойка йода и раствор Люголя такими качествами не обладают. Применение этих препаратов «внутри» приводит к развитию различных осложнений — от аллергических реакций до йодиндуцированного тиреотоксикоза...» [38].

Источник № 2 (2004). «Не сумев помешать завершению строительства и вводу в эксплуатацию Волгодонской АЭС, они ухитрились без всяких на то оснований, путем распространения лживых слухов посеять панику в Ростове и Волгограде. Так, по улицам Ростова ездили автомобили, из которых по громкоговорителям населению предлагалось принимать йодные препараты, ходить с противогАЗами, записаться дозиметрами и не выпускать детей на улицу. В результате все йодные химикаты, имевшиеся на местном рынке, были раскуплены, а в медицинские учреждения поступили больные с ожогами и отравлениями йодом» [39].

Источник № 3 (2004). «Несколько человек приняли слишком большое количество йодосодержащих препаратов в Балакове. Накануне там был отключен из-за технических проблем один из энергоблоков АЭС, но выброса опасных веществ не произошло, так как вовремя сработала аварийная защитная система. Однако в близлежащем городе Балакове появились слухи о том, что вскоре его границ достигнет радиоактивное облако. Жители стали массово скупать раствор йода, мазаться им, даже пить. Судя по всему, далеко не все горожане знали, что пить раствор йода, который продается в аптеке, нельзя» [40].

Источник № 4 (2006). «25.08.2006 на Белоярской АЭС была неисправность в трубопроводе парогенератора. Автоматика системы защиты приняла решение остановить реактор. В прессе появились сообщения об аварии, которые быстро переросли в слухи об утечке радиации... Мало того, «зеленые» еще и подогрели публику, заявив, что это страшная авария, нужно быстро принимать внутрь йод. В результате население бросилось скупать и потреблять в огромных количествах все виды йода. Были зафиксированы случаи отравления йодом» [42].

Источник № 5 (2008). «Санкт-Петербург, 22 мая. Никаких подтверждений, что на [Сосновоборской] ЛАЭС произошла авария, нет. Об этом корреспон-

денту «Росбалта» сообщил руководитель петербургского отделения «Гринпис-Россия» Дмитрий Артамонов... С другой стороны Артамонов отметил реальную опасность отравлений йодом населения в силу их медицинской неграмотности. «К сожалению, из-за недостаточной информированности людей, проживающих вблизи атомных объектов, о порядке действий в случае аварии, нередки случаи отравления при проведении йодистой профилактики» [43].

Источник № 6 (2011). «Жители Приморья, опасаясь вероятности радиационного поражения [от АЭС «Фукусима-1»], скупили почти все запасы препаратов йода. Несмотря на отсутствие угрозы, люди употребляют даже растворы йода для наружного применения, в результате чего во Владивостоке уже появились первые отравившиеся» [44].

Источник № 7 (2011). «Жителей Дальнего Востока в связи с катастрофой на японской АЭС «Фукусима»... По словам директора сахалинского центра медицины катастроф Натальи Беркутовой, уже отмечены случаи отравления йодом. ... В свою очередь на сайте Sakhalin.info жительница Сахалинской области рассказала о том, что некоторые матери дают детям йод с сахаром. «Сотруднице позвонила знакомая из аптеки и говорит, что народ совсем сдурил — некоторые «сильно заботливые» мамы детям капают йод на сахар и дают по чайной ложке в день!» [45].

Источник № 8 (2011). «Уровень радиационного фона на Дальнем Востоке в пятницу остается в норме [от АЭС «Фукусима-1»]. Однако не все верят официальным данным. Двое жителей, например, спасаясь от мнимой радиации, употребили йод и скончались. «Два человека умерли из-за того, что пили спиртовой раствор йода», — сообщил глава Федерального медико-биологического агентства РФ Владимир Уйба» [46].

Источник № 9 (2011). «Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем твиттере призвала не принимать самостоятельно препараты йода в связи с авариями на японской атомной электростанции «Фукусима-1». ...Во многих странах на препараты йода возник ажиотажный спрос. Как сообщили крупнейшие американские поставщики этих лекарств NukePills.com и Anbex, их склады уже опустошены, при этом заказы продолжают поступать постоянно. На тихоокеанском побережье США йодные таблетки раскуплены во всех магазинах. На онлайн-аукционе eBay цена упаковки с 14 таблетками йодида калия доходит до 540 долларов... В азиатских странах начался массовый обмен смс-сообщениями и электронными письмами с советом принимать любые препараты йода, в том числе спиртовой раствор для наружного применения (его предлагают как наносить на кожу,

так и употреблять внутрь)... Из-за этого все запасы антисептического раствора были раскуплены» [48].

Источник № 10 (2015). «Мне рассказывал врач скорой помощи из Гомеля удивительный случай. В 2005 году кто-то пустил слух, что на ЧАЭС произошел очередной выброс радиации... На следующий день, после появления слухов об очередной аварии, гомельская скорая помощь приняла вызовы от около двух сотен граждан с отравлением йодом. Причем 80 % людей, совершивших, в панике, акт отравления йодом, были люди с высшим образованием. Горе от ума? — может спросить читатель, — или это следствие усвоения отрывочных знаний о предмете?» [44].

Очевидно, что перечень соответствующих публикаций в СМИ можно продолжить. Судя по всему, данная ситуация в умах населения и ряда специалистов не претерпевает видимых изменений со временем⁵, хотя известно, что купирование эффектов радиойода *солями* стабильного изотопа этого элемента (KI) осуществляется иным способом [49, 50], о чем специалисты под руководством Л.А. Ильина составляли рекомендацию еще в 1967 г. [49]⁶. Известно также, что избыточный *абсолютный* риск (EAR) рака ЩЖ при лучевом воздействии во взрослом возрасте, согласно данным для японской когорты [12, 24] и для пациентов, подвергавшихся медицинскому облучению (см., к примеру, [51, 52]), весьма невелик. Несмотря на упомянутый достаточно высокий *относительный* избыточный риск (ERR) на 1 Гр [1, 12, 23, 24], обусловленный, в принципе, низким базальным уровнем в популяциях данного новообразования [9, 11, 25–29].

2. Применение радиойода в биологии и медицине и возможный риск внутреннего облучения ЩЖ

Даже если исходить только из последнего пункта представленного выше списка, актуальность вопроса об эффектах радиойода, в принципе, не вызывает сомнений. Действительно, радиационным инцидентам на АЭС обычно сопутствуют выбросы короткоживущих изотопов радиойода; так было десятилетия назад [9–12, 49, 51, 53], и так осталось в последние годы [54]. Именно изотопам радиойода приписывается основная роль в индукции и развитии рака ЩЖ на территориях, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС [5, 9–19, 36, 49, 51]. Кроме того, известно применение радиойода в биологических (биохимия,

иммунохимия и пр.) [55, 56] и медицинских [12, 35, 51, 52, 57–65] целях, что также делает возможным как запланированное, так и (в случае инцидентов) неконтролируемое облучение подобными изотопами.

Биологическое и медицинское применение радиойода *in vivo* может иметь следующие цели (пункты приведены в хронологическом порядке согласно первым соответствующим публикациям):

- Введение радиойода для исследования физиологии и функционирования ЩЖ у человека [12, 51, 52, 57–65] и у животных [66–69]. Диагностическое использование радиойода началось уже в 1938–1939 гг. [57, 58], т.е. вскоре после открытия соответствующих изотопов Э. Ферми (1934 г. [70]). Следует отметить, что ¹³¹I применяется для диагностики функций и патологий не только ЩЖ. К примеру, продемонстрировано использование этого изотопа при раке молочной железы [71], глиоме мозга [72], нейробластоме [73], карциноме печени [74] и других заболеваниях [75, 76]⁷.
- Терапия с помощью ¹³¹I болезни Грейвса (токсический зоб) и гипертиреоза (с начала 1940-х гг.) [78–80], узловых новообразований [81, 82] и рака ЩЖ (с 1948 г. [83]) [83–86].

Можно видеть, что уже к 1950-м гг. данные о лучевом воздействии на ЩЖ радиойода, причем нередко в значительных дозах, должны были быть накоплены для достаточно больших групп людей. Индукция радиацией как таковой (рентгенотерапия) рака ЩЖ была обнаружена, как сказано, еще в 1950 г. [2]. В 1960-х гг. стали ясны подобные же эффекты внешнего воздействия и для японской когорты [3–6].

Самое раннее предположение о потенциальной способности радиойода индуцировать злокачественные опухоли в ЩЖ встретилось нам в обзоре от 1948 г. Israel Doniach (даты жизни: 1911–2001 гг.; Великобритания) [87]⁸. Способность ¹³¹I индуцировать злокачественные опухоли ЩЖ в радиобиологических экспериментах на мелких и крупных животных была доказана также в ранний период 1950-х гг. (см., к примеру, [88–90]).

Таким образом, вопрос о канцерогенном потенциале радиойода при медицинском и аварийном воздействиях должен был возникнуть с неизбежностью,

⁷ В настоящее время диагностическое исследование ЩЖ и других органов гораздо чаще проводят с использованием ^{99m}Tc и ¹²³I [12, 35, 77].

⁸ «Все еще гипотетической является возможность, что радиоактивный йод может быть канцерогенным для аденоматозной ткани ЩЖ. Вопрос о канцерогенном потенциале радиойода все еще не разработан, и до получения экспериментальных данных проблема будет оставаться «темным пугалом»...» («But there is always the hypothetical possibility that radioactive iodine might be carcinogenic to an already adenomatous thyroid. The carcinogenic potencies of radiiodine have yet to be worked out and until more experimental data are established will stand as a dim bogey behind all this work»; здесь и далее перевод наш) [87].

⁵ Как было видно выше, хронологический разброс для случаев, приведенных в источниках [38–48], составляет 10 лет.

⁶ Инструкция по проведению йодной профилактики в случае аварии ядерного реактора. Авторы: Л.А. Ильин, Г.В. Архангельская, И.А. Лихтарев. Утверждена 27 декабря 1967 г. зам. министра Здравоохранения СССР А.И. Бурназяном (цитировано по [49]).

поскольку накопленные данные подтверждали и эпидемиологическое, и биологическое правдоподобие подобного предположения⁹. Соответствующие наблюдения начались в тех же 1950-х гг., но поначалу учащение новообразований ЩЖ не выявлялось [95]¹⁰. Впервые о случаях тиреоидных неоплазм (в том числе рака) после терапии гипертиреоза было сообщено в 1959 г. [96]. Затем появились аналогичные сообщения 1964 г. для детей [97] и, в 1967 г., для взрослых [98]. В 1970 гг. была выявлена неоплазия ЩЖ и у пострадавших от радиоактивных осадков жителей Маршалловых островов (смешанное внешнее и внутренне облучение, последнее – за счет радиойода) [99].

Поэтому масштабным эпидемиологическим исследованиям риска новообразований ЩЖ после воздействия радиойода на протяжении последних более чем 35 лет было посвящено большое число работ [10, 12, 51–53, 61–65, 77, 82, 84–86, 100–103]¹¹. Эта проблема продолжает оставаться актуальной вплоть до последнего времени, в связи, как сказано, с авариями на АЭС и даже слухами о таковых.

3. Отсутствие исчерпывающих данных о практическом пороге канцерогенного эффекта радиойода в радиобиологических экспериментах

Исходя из сказанного, возникает закономерный вопрос о том уровне доз радиойода, начиная с которых можно ожидать ощутимого риска развития злокачественных новообразований ЩЖ у млекопитающих. То, что риск действительно имеется, было доказано еще в 1950-х гг., как уже упоминалось, в экспериментах на животных [88–90], но практический порог эффекта остался не ясным. Следует отметить, что, хотя НКДАР до последнего времени уделяет значительное внимание *эпидемиологии* радиогенного рака ЩЖ у человека (как до, так и после аварии на ЧАЭС) [9, 11, 12, 92, 104–110], начиная с 1980-х гг. в соответствующих документах мы находим очень мало

⁹ В соответствии с эпидемиологическими критериями причинной обусловленности эффекта от воздействия, предложенными Хиллом (Austin Bradford Hill, 1965 [91]), должны иметься биологическое правдоподобие и закономерное воспроизведение доказываемой связи, т.е. подтверждение из экспериментальных дисциплин и из предыдущего эпидемиологического опыта [91–94].

¹⁰ В течение 12 лет не было обнаружено ни одного случая рака ЩЖ, атрибутивного радиойодной терапии, в группе из 585 пациентов с болезнью Грейвса, находившихся на лечении в Массачусетском госпитале (1955 г.) [95].

¹¹ По медицинским воздействиям ¹³¹I здесь представлены данные только для обширных когорт, насчитывающих от порядка 9000 [103] до 35000 [101] индивидуумов (более подробное изложение запланировано в последующей публикации настоящего цикла).

упоминаний о *радиобиологических* данных подобного рода. Поиск по всем сообщениям НКДАР¹² вплоть до первых, опубликованных в 1958 г., показал в этом плане следующее.

В 1972 г. в документе, посвященном экспериментальному лучевому канцерогенезу у животных [104], была процитирована одна статья от 1958 г. I. Doniach [111], т.е. автора, впервые высказавшего, как уже упоминалось, в 1948 г. мысль о канцерогенном эффекте радиойода на ЩЖ [87], а затем продемонстрировавшего в 1950 г. индукцию рака ЩЖ у крыс после воздействия ¹³¹I в эксперименте [88].

В следующем по хронологии сообщении НКДАР на ту же тему, в НКДАР-1977 [105], имеется уже максимальное число источников по радиобиологии канцерогенных эффектов радиойода на ЩЖ и, соответственно, максимально полное обсуждение (три параграфа) этой проблемы среди всех доступных документов НКДАР за все года. В НКДАР-1977 [105] было процитировано уже пять исследований I. Doniach за 1950–1970 гг. (крысы), а также рассмотрены работы по выходу опухолей ЩЖ после радиойодной экспозиции еще семи групп иностранных авторов (16 публикаций)¹³ и трех групп отечественных авторов (Л.Н. Бурыкина, Л.А. Васильева и др., 1972 г. и 1975 г. [112, 113], Л.Я. Жорно, Н.А. Запольская, 1975 [114], и Ю.И. Москалев, 1976 [115]).

В НКДАР-1986 [106] разбиралась зависимость «доза–эффект» по выходу рака ЩЖ у крыс после воздействия ¹³¹I из работы Lee W. et al., 1982 [116]; в разделе же по экспериментальной индукции подобных опухолей были процитированы еще две статьи – вновь Doniach I., 1963 (опыты на крысах) [117] и Walinder G. et al., 1972 (опыты на мышцах) [118].

Насколько можно судить, это все, что имеется в плане *радиобиологии* рака ЩЖ при воздействии радиойода в сообщениях НКДАР вплоть до 2014–2015 гг. [109, 110]. Никаких подробных (как это принято для документов НКДАР) суммирующих таблиц со сводкой соответствующей информации в сообщениях этого комитета нет. Конкретные же данные о зависимости «доза–эффект», судя по всему, сводятся к

¹² Официальный сайт <http://www.unscear.org/>. Прилагаемые там сообщения НКДАР (в PDF) для 1958–1994 гг. выполнены на основе графического формата, т.е. текстовой компьютерный поиск для них недоступен. Но есть возможность OCR-распознавания этих PDF и дальнейшей работы с ними в текстовых редакторах, что и было сделано.

¹³ Группа G. Walinder с соавторами, 1971–1973 гг. (7 публикаций), опыты на мышцах; группа I.L. Chaikoff (S. Lindsay, G.D. Potter, R. Goldberg), 1957–1964 гг. (4 публикации), опыты на крысах; группы M.R. Sikov с соавторами, 1973 г. (одна работа), и J. De Ruiter с соавторами, 1976 г. (одна работа), те же животные; группа K. Christov, R. Raichev, 1972 г. (одна работа), хомячки; группа S.M. Michaelson с соавторами, 1973 г. (одна работа), собаки и группа L.K. Bustad с сотрудниками, 1972 г. (одна работа), овцы.

единственному исследованию Lee W. et al., 1982 [116]. В этой работе первая экспериментальная точка по индукции рака ЩЖ у крыс после введения ^{131}I приходится на 0,8 или 1,3 Гр¹⁴ на ЩЖ; статистическая значимость отличий от необлученного контроля, однако, ни для каких величин не рассчитывалась (таковая в [116] имеется только для всего тренда зависимости «доза—эффект»; $p < 0,0001$). Поэтому значение практического порога для выхода опухолей при воздействии ^{131}I на животных из сообщений НКДАР получить не удастся, хотя сам факт канцерогенного эффекта этого радионуклида на ЩЖ различных видов животных не вызывает сомнений.

Сходным образом, в последнем документе комитета BEIR (BEIR-VII [10]) также нет упоминаний о радиобиологии рака ЩЖ; не увидим мы подобных данных и в сообщениях МКРЗ, посвященных стохастическим эффектам радиации, хотя риски радиогенных новообразований ЩЖ у человека в них и рассматриваются (МКРЗ-99 [119] и МКРЗ-103 [120]).

Словом, для радиобиологии рака ЩЖ после воздействия ^{131}I никаких подробных и законченных обобщающих работ в плане минимальных доз радиойода, действительно индуцирующих такие опухоли, судя по всему, нет. Основной массив подобных исследований пришелся на 1950-е – 1970-е гг. [88–90, 111–118]¹⁵, за немногими исключениями 1980 гг. и позже [116, 121–126]¹⁶. Это касается в равной степени и работ по изучению канцерогенных эффектов радиойода применительно к ЩЖ в опытах на собаках и крысах, которые проводились в СССР (Л.А. Ильин [127, 128], Ю.И. Москалев и В.Н. Стрельцова [115, 129–131], И.Я. Василенко и Ю.А. Классовский [132–136], Л.Н. Бурькина, Л.А. Васильева с соавторами [112, 113, 137–140] и другие [114]; в основном в 1960-е – 1970-е гг.).

В 1980-х гг. и позже мы уже не увидим отечественных экспериментальных исследований именно канцерогенных эффектов радиойода на ЩЖ (хотя известны отдельные работы по изучению, к примеру, частоты аденом ЩЖ у крыс в условиях экспозиции ^{125}I и ^{131}I [141]).

Напрасно также будет искать какие-то *полные обобщающие* обзоры или монографии на данную тему за последние порядка 25 лет. Отдельные подобные публикации (или соответствующие обзорные фраг-

¹⁴ Согласно двум дозиметрическим расчетам по разным моделям в [116].

¹⁵ Представлены отдельные подобные ссылки из весьма значительного массива работ (более подробное изложение запланировано в последующей публикации настоящего цикла).

¹⁶ Здесь же приведены *все* известные нам подобные работы. Следует отметить, что только одно экспериментальное исследование [126] из данного списка было опубликовано позже 1980-х гг.

менты в статьях) увидели свет, как правило, в 1950–1970-х гг. [105, 111, 115, 127–136, 142–145].

Впрочем, нам известны и некоторые более поздние исключения.

Во-первых, это публикации И.Я. Василенко, 1987; 1988 гг. [146, 147], в которых была даже сделана попытка назвать пороговые дозы индукции опухолей ЩЖ для крыс и собак (0,5–0,6 Гр).

Во-вторых, канцерогенным эффектам радиойода в эксперименте и эпидемиологии были посвящены соответствующие разделы в трудах Ю.И. Москалева, в том числе 1982–1991 гг. [148–150], хотя две монографии (1989 г. [149] и 1991 г. [150]) были изданы уже посмертно (Ю.И. Москалев умер в 1988 г.). Отметим, что приведенный там материал по радиогенным типам рака ЩЖ, понятно, никак не охватывал постчернобыльских событий и последних работ по последствиям медицинского применения ^{131}I (1989–2007 гг.) [51, 52, 61, 64, 65, 77, 84–86, 101–103]. В свою очередь, в плане обзора экспериментальных исследований эффектов радиойода в обобщающих трудах Ю.И. Москалева и В.Н. Стрельцовой 1964–1991 гг. [115, 129–131, 148–150] были проанализированы, все же, не все работы из известных к тому времени¹⁷. Приведенные же этим автором значения доз ^{131}I для практических порогов канцерогенного эффекта на ЩЖ в эксперименте [148] повторяли почти нацело прежние построения И.Я. Василенко и Ю.А. Классовского [136, 146, 147].

(Следует отметить, что в весьма старом обзоре Л.А. Ильина и Г.В. Архангельской от 1973 г. [128] цитируется не меньше иностранных источников по радиобиологии эффектов ^{131}I (включая опухолевые последствия), чем во всех монографиях и обзорах Ю.И. Москалева и В.Н. Стрельцовой за весь период 1964–1991 гг. [115, 129–131, 148–150]¹⁸.)

В-третьих, в 2000-х гг. в своих статьях и монографиях В.С. Калистратова, Л.А. Булдаков и П.Г. Нисимов провели в том числе аналитические исследования по выходу опухолей ЩЖ у экспериментальных животных после воздействия ^{131}I с указанием пороговых уровней доз [151–153]. Но – исходя из работ только названных выше отечественных авторов, со значительным упором на труды Ю.И. Москалева и И.Я. Василенко с Ю.А. Классовским. На фоне всей накопленной за 1950-е – 1990-е гг. соответствующей информации по радиобиологии канцерогенных эффектов ^{131}I этого все же недостаточно для полных выводов.

¹⁷ Это, конечно, объясняется меньшей доступностью научных источников в 1970–1980-х гг. по сравнению с настоящим временем Интернета и PubMed.

¹⁸ Мы располагаем оригиналами практически всех названных здесь публикаций.

Таким образом, несмотря на весь массив исследований за порядка семи десятилетий, отсутствуют не только попытки объединяющего мета- или pooled-анализа полученных первичных и/или конечных данных отдельных работ¹⁹, но даже достаточно полные применительно к дозовым зависимостям обзоры по канцерогенным эффектам радиойода в радиобиологических экспериментах за весь период соответствующих исследований. Не говоря уже о выведении неких интегральных для того или иного вида животных практических порогов дозы, при которых эффекты все же были зарегистрированы. Это значительный пробел в плане «достижения биологического правдоподобия», «согласованности с биологическими закономерностями» и получения «экспериментальных доказательств, демонстрирующих, могут ли сходные эффекты наблюдаться в контролируемых экспериментах в модельных системах» (6-й, 7-й и 9-й критерии Хилла, т.е. — критериев эпидемиологической причинной обусловленности эффекта от воздействия [91–94]²⁰).

Биологическому правдоподобию эпидемиологических данных всегда уделялось значительное внимание [91–94, 158, 159]. К примеру, в работе 2016 г. авторов из Великобритании, посвященной методическим подходам при исследовании причинности последствий в плане здоровья или патологий [160], приводится метод поиска вмешивающегося ('confound') фактора, который заключается в «анализе на негативный контроль». Последний представляет собой параллельный поиск ассоциации с эффектом, аналогичным интересующему, но для фактора, который априори не может иметь с этим эффектом никакой биологически правдоподобной связи («отсутствие биологического механизма причинности» [161, 162]).

¹⁹ Мета-анализ представляет собой суммирование (с учетом особых подходов включения и взвешивания источников), а затем статистическую обработку конечных результатов отдельных исследований, в то время как pooled-анализ при подобной обработке оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы [154–157] (подробнее о методах объединяющего анализа данных на русском языке см. в нашей работе [157]). Смешанная лингвистически конструкция «pooled-анализ» введена нами ранее [157] в связи с отсутствием необходимого русскоязычного понятия, поскольку переводить англоязычный термин «pooled-analysis» [154–157] как просто «объединенный анализ» не представлялось корректным в силу неспецифичности.

²⁰ Добавим, что критерии причинности Хилла, предложенные в 1965 г. [91], до настоящего времени рассматриваются в качестве основополагающих принципов каузальности для философии исследований в биологии и медицине. Так, соответствующий раздел можно найти в зарубежном издании от 2007 г. «Research Methodology in the Medical and Biological Sciences» [158]; возвратиться к «истокам» в радиобиологии (в том числе к учету именно критериев Хилла) призывал в 2012 г. и американский автор [159]. Порядок в списке критериев может несколько различаться для разных источников; мы в [93, 94] и здесь придерживаемся порядка, изложенного в НКДАР-2006 [92], который несколько отличен от оригинального [91].

4. Отсутствие однозначно трактуемых выводов о дозовой зависимости для индукции радиойодом рака ЩЖ у человека

Анализ множества эпидемиологических источников показывает, что, несмотря на десятки лет исследований, к настоящему времени нет исчерпывающего вывода о том, с каких же доз облучения ЩЖ риск индукции рака ЩЖ после воздействия радиойода становится практически значимым. Преимущественно — после воздействия наиболее распространенного ¹³¹I (основной радиоизотоп йода в выбросах при радиационных авариях и испытаниях ядерного оружия [9, 11, 36, 53, 108, 163]).

Эпидемиология рака ЩЖ после экспозиции ¹³¹I была исследована для следующих сценариев лучевого воздействия²¹:

а) Медицинское облучение — радиойодная диагностика и радиойодная терапия [5, 10, 12, 19, 51, 61, 82, 92, 102, 105–108, 147, 149–151, 163–168]).

б) Последствия испытаний ядерного оружия (Маршалловы острова, полигоны в штатах Юта, Невада и некоторых других, территории близ Семипалатинского полигона [9–12, 51, 92, 105, 107, 108, 128, 146, 147, 149–151, 163, 168]).

в) Воздействия после радиационных инцидентов на ядерных предприятиях (аварии на ЧАЭС (1986), выбросы с заводов в Селлафилде (Sellafield; ранние 1960-е), Хэнфорде (Hanford; 1955–1957), Уиндскейле (Windscale; 1957), Три-Майл-Айленде (Three Mile Island; 1979) и пр.) [9–12, 18, 19, 51, 61, 92, 108, 110, 151, 153, 163, 168]²².

Очевидно, что для второго и третьего пунктов эффект радиойода не может быть назван настолько же «чистым», как для медицинских воздействий этого радионуклида. И при испытаниях ядерного оружия, и при авариях на предприятиях атомной индустрии в состав загрязняющих выбросов входит значительное число и других радиоизотопов. К примеру, после аварии на ЧАЭС одним из основных загрязняющих долгоживущих радионуклидов являлся ¹³⁷Cs [9–12, 36, 37, 53, 108, 110]; внешнее же облучение ЩЖ отличается в 3–10 раз большим канцерогенным эффек-

²¹ Подробнее эпидемиология рака ЩЖ по названным пунктам будет представлена в следующей нашей работе. Приведенные ниже иллюстративные ссылки на обзоры и документы НКДАР, при всем их обилии, разумеется, не охватывают всего массива соответствующих исследований.

²² В перечне отсутствует исследование аварии на АЭС «Фукусима-1» в 2011 г. [54], поскольку учащение рака ЩЖ для пострадавшего населения и ликвидаторов к настоящему времени не продемонстрировано, да и вряд ли будет продемонстрировано, исходя из малого уровня доз на ЩЖ у населения и очень малого числа ликвидаторов с большими дозами на ЩЖ (только 0,7 % работников получили дозы на ЩЖ свыше 0,1 Гр, а экспозиции в 2–12 Гр были зарегистрированы всего у 12 человек) [169].

том, чем воздействие радиойода [21, 106, 107, 116²³, 117, 135, 170–174]²⁴.

Кроме того, после радиационных инцидентов, когда внепланово обследуются большие массы людей, ошутимое значение для выявления новообразований ЩЖ могут иметь эффекты скрининга [8, 9, 31, 34, 175, 176], неопределенности в дозиметрии [9, 11, 177–179] и целый ряд субъективных уклонов («уклон запоминания» – «recall bias» [11]²⁵, «систематическая ошибка обращаемости» (или установления) – «ascertainment bias» [92]²⁶, «систематическая ошибка исследования» («investigation bias») [92]²⁷ и пр.). Все это затрудняет точные оценки риска сравнительно с относительно задокументированными медицинскими воздействиями ¹³¹I.

Имеется ряд обзорных исследований и монографий по туморогенным эффектам ¹³¹I на ЩЖ у человека после указанных воздействий, которые увидели свет с 1950-х до 2000-х гг. (не считая документов НКДАР, BEIR и МКРЗ), причем как зарубежных [5, 18, 19, 51, 61, 82, 101, 164–168], так и отечественных авторов [127–130, 146–153]. Встретилась и единственная попытка мета-анализа исследований по канцерогенному риску медицинских воздействий ¹³¹I [77] с ее последующей критикой [181].

Знакомство со всем этим очень обширным материалом не оставляет впечатления ни полноты, ни законченности. Это касается и всего массива сведений по раку ЩЖ после воздействия радиойода, опубликованных в документах НКДАР за 1977–2015 гг. [9, 11, 12, 54, 92, 105, 106, 107, 108, 110, 163, 169], а также в BEIR-VII [10].

Описательная эпидемиология, порой с достаточным подробным разбором конкретных исследований²⁸

²³ Опыты на крысах линии Long-Evans из работы [116] представляют собой некоторое исключение, когда была показана равноэффективность опухолеобразования после воздействия рентгеновского излучения и ¹³¹I. Но эффективность радиойода на единицу дозы была все же меньше [106, 116].

²⁴ Есть иные мнения прежних авторов, к примеру, Ю.И. Москалева и В.Н. Стрельцовой (1982–1991): «Нет оснований считать, что риск рака щитовидной железы от ¹³¹I меньше, чем от внешнего рентгеновского облучения» [148–150] (точная цитата из [148]).

²⁵ Например, при опросах о местонахождении во время инцидента и в первые недели выбросов, о частоте употребления молока и других местных продуктов и т.д.

²⁶ К примеру, в постчернобыльское время на загрязненных территориях трех стран СНГ практически все узловые новообразования ЩЖ у детей независимо от их размеров рассматривались как потенциально злокачественные новообразования и удалялись [180].

²⁷ Более частое и углубленное обследование индивидуумов из загрязненных регионов и/или с подозрениями на радиационное воздействие [92].

²⁸ Нередко описание как бы «скопом» охватывает сразу все перечисленные в пунктах выше типы экспозиции ¹³¹I, от «чистого» медицинского облучения именно этим изотопом до

(наиболее полные, вероятно, по теме документы НКДАР-1994 [163], НКДАР-2006 (издан в 2008 г.) [92] и НКДАР-2013 [12]; можно упомянуть такой же в этом плане BEIR-VII [10]) и, в лучшем случае, представление расчетных рисков рака ЩЖ на единицу дозы на этот орган [10, 12, 92, 108], не дают возможности оценить опасность воздействия ¹³¹I в плане реального, практического порога. С одной стороны, риски рассчитываются и публикуются как бы для всего диапазона доз при экспозициях ¹³¹I на ЩЖ, даже, по умолчанию, для самых малых доз. С другой стороны, для обоих типов медицинского воздействия декларируется почти полное отсутствие канцерогенного риска, причем не только для диагностического облучения в относительно небольших, точнее средних [20, 182] дозах (0,5–1 Гр [64, 65, 101]), но и для терапевтического облучения ЩЖ в больших [20, 182] (1–10 Гр) и очень больших [20] (свыше 10 Гр) дозах.

Анализ конкретных исследований подобного рода, а также соответствующих обзорных статей, создает, порой, впечатление противоречивой ситуации. Подробно она, вероятно, будет разобрана в следующей нашей запланированной публикации. Здесь же мы на немногих примерах отметим только суть, состоящую в том, что в ряде работ по изучению канцерогенных эффектов медицинских воздействий ¹³¹I на ЩЖ имеется некий «когнитивный диссонанс» между опубликованными авторами данными и сделанными ими же выводами (табл. 1).

Можно видеть, что процитированные в табл. 1 авторы нередко пытаются объяснить ошутимые величины полученных ими рисков рака ЩЖ какими-либо нерадиационными факторами, причем в большинстве случаев – разными. Имеются также попытки как бы «оправдания» канцерогенных эффектов, когда акценты смещаются на факт малых абсолютных рисков новообразований. Есть и еще подобные примеры. Все это несколько запутывает эпидемиологическую реальность рака ЩЖ после воздействия ¹³¹I.

Представляют интерес также некоторые выводы сходного рода из обзоров и документов НКДАР разных лет по теме (ниже вновь представлены только выборочные источники из имеющихся; выделения текста наши).

Spencer R.P. et al., 1983 [187]:

«Отсутствуют исчерпывающие доказательства, что обработка радиойодом при гипертиреозидизме индуцирует карциномы ЩЖ». («There was no substan-

мультифакториальных в плане лучевых и нелучевых факторов воздействий от радиоактивных выбросов при испытаниях ядерного оружия, авариях на АЭС и т.п. Создалось впечатление (конечно, не бесспорное) отсутствия в таких описаниях соответствующей дифференциации в плане действующего фактора и отсутствия весомого сравнения эффектов для разных типов указанных воздействий.

Таблица 1

Некоторые примеры «когнитивного диссонанса» в опубликованных исследованиях канцерогенного эффекта терапевтических воздействий ¹³¹I при патологиях ЩЖ

Источник и ссылка	Опубликованная оценка риска рака ЩЖ	Выводы авторов об эффекте
Holm L. et al., 1980; Швеция [183]	SIR* = 1,25 (рассчитано нами: 4 случая против 3,2 ожидаемых)	«В настоящее время нет увеличения случаев злокачественных опухолей щитовидной железы после терапии ¹³¹ I». («At present there is no increased incidence of malignant thyroid tumors after ¹³¹ I therapy» [183].)
Hoffman D.A. et al., 1982; Англия [174, 184]	SIR = 3,8 RR** = 9,1	«Результаты в некоторой степени могут находиться под влиянием смещения отбора, относительно малого времени прослеживания, малого числа пациентов и, вероятно, выбора для группы сравнения пациентов, подвергавшихся хирургии [по поводу гипертиреоза]». («...the findings may have been influenced to some extent by patient selection biases, a relatively short observation time, small numbers of patients, and possibly, the choice of surgically treated patients as the comparison group» [184].)
Holm L. et al., 1991; Швеция [82, 174, 185.]	SIR = 1,49 (через 10–14 лет после воздействия; пик)	«Полученные результаты не должны вызывать каких-либо ограничений в отношении применения терапии ¹³¹ I у больных гипертиреозом» («The present results should not cause any restrictions as regards the principles for ¹³¹ I therapy in patients with hyperthyroidism» [185].)
Hall P., Holm L.-E., 1997; Швеция [102]	SIR = 1,32–1,69 (в зависимости от возраста при воздействии)	«На риск могло повлиять смещение отбора». («...this selection bias might influence the risk» [102].)
Ron E. et al., 1998; США [82, 103]	SMR*** = 4,91	«Хотя был повышен риск смертности от рака ЩЖ после терапии ¹³¹ I, его абсолютная величина мала, и лежащее в основе заболевание ЩЖ, по-видимому, играет свою роль». («While there was an elevated risk of thyroid cancer mortality following ¹³¹ I treatment, in absolute terms the excess number of deaths was small, and the underlying thyroid disease appeared to play a role» [103].)
Metso S. et al., 2007; Финляндия [82, 186]	RR = 1,78 (рассчитано нами исходя из данных для контрольной и исследуемой групп); в оригинале работы [186] представлена такая же величина риска для рака молочной железы	«Воздействие ¹³¹ I... может объяснить избыточный риск рака. Тем не менее, абсолютный риск рака мал». («The increasing cancer risk with the cumulative dose of RAI, ... suggest that radiation might explain the excess cancer risk. However, the absolute risk of cancer was rather low...» [186].)

* SIR – стандартизованное отношение заболеваемости (по отношению к генеральной популяции).

** RR – относительный риск.

*** SMR – стандартизованное отношение смертности (по отношению к генеральной популяции).

tiating evidence that radioiodide treatment for hyperthyroidism was the cause of these thyroid carcinomas’.)

Wood A.J.J., Franklyn J.A., 1994 [188]:

«Хотя раки ЩЖ и были описаны для отдельных пациентов после радиойодной терапии [69], в ряде масштабных исследованиях не было выявлено связи между радиойодной экспозицией и риском рака ЩЖ». («Although thyroid cancer has been described in occasional patient treated with radioiodine [...], no relation was found between radioiodine and thyroid cancer in several large studies’.)

НКДАР-1994 (документ по эпидемиологии радиационного канцерогенеза) [163]:

«...об эффектах радиойода на риск рака ЩЖ в очень широком диапазоне доз, от очень высоких доз при терапии гипертиреозидизма до малых доз, полученных при диагностических процедурах или от радиоактивных осадков. Данная информация относится в основном к облучению во взрослом возрасте, и имеется мало доказательств, что воздействие ¹³¹I связано с повышенным риском развития рака ЩЖ, хотя в некоторых случаях период прослеживания относительно короток. Значимые избытки... были зарегистри-

рованы в четырех исследованиях, одно из которых касалось детей». («...about the effects of I on the risk of thyroid cancer for a very wide range of doses, from the very high doses delivered in the treatment of hyperthyroidism to the low doses received by persons exposed to diagnostic procedures or to radiation from fallout. The information relates mainly to individuals exposed in adult life, and it provides little evidence that exposure to ¹³¹I is associated with an increased risk of thyroid cancer, although in some cases the follow-up periods have been comparatively short. Significant excesses... were reported in four studies, one of them in children’.)

НКДАР-2000 и 2006 (документы по эпидемиологии радиационно-индуцированного рака) [92, 108]:

«Канцерогенный эффект ¹³¹I все еще не выяснен. Большинство эпидемиологических исследований продемонстрировали малый риск после воздействий в широком диапазоне [доз], но почти все из них касались облучения во взрослом возрасте. Недавние исследования эффектов аварии на ЧАЭС показали, что экспозиция радиойодом в детском возрасте связана с развитием рака ЩЖ, но уровень риска все еще не очень хорошо понят в количественном плане». («The

carcinogenic effects of ^{131}I are less well understood. Most epidemiological studies have shown little risk following a wide range of exposure levels, but almost all of them looked at adult exposures. Recent results from Chernobyl indicate that radioactive iodine exposure during childhood is linked to thyroid cancer development, but the level of risk is not yet well quantified'. [108])

Voice J.D. et al., 2006 [51]:

«Результаты исследований пациентов с терапевтическим воздействием ^{131}I противоречивы, и малое число обнаруженных избыточных случаев рака ЩЖ, вероятно, обусловлено имеющимися исходно заболеваниями ЩЖ, либо эти раки уже были перед радиотерапией». ('Studies of patients administered ^{131}I for therapeutic purposes are inconsistent, and the small number of reported excess thyroid cancers appear related to an association with the underlying thyroid disease being treated or appear to have been already present'.)

Verburg F.A. et al., 2011 [82]:

«Поскольку в течение 60-ти лет исследований не имели успеха исчерпывающие доказательства обратного, то можно заключить, что нет увеличения рисков злокачественных новообразований после терапии ^{131}I доброкачественных патологий ЩЖ». ('As over 60 years of experience has thus far failed to produce conclusive evidence to the contrary, it can be concluded that there is no increased risk of malignancies after ^{131}I therapy for benign thyroid disease'.)

НКДАР-2012 (документ по неопределенности оценок риска радиационно-индуцированного рака; издан в 2014 г.) [110]:

«Доказательства наличия канцерогенных эффектов от воздействия ^{131}I [в эпидемиологии] следуют из исследований индивидуумов, подвергавшихся облучению после аварии на ЧАЭС в детском или подростковом возрасте». ('Evidence of the carcinogenic effects of exposure to ^{131}I came from studies of individuals exposed to radiation from the Chernobyl accident during childhood or adolescence'.)

НКДАР-2013 (основной документ по аварии на АЭС «Фукусима-1») [54]:

Параграф 173. «В первый год [после аварии] поглощенная доза на ЩЖ у взрослых находилась в пределах нескольких десятков миллигрей... для таких доз риск рака ЩЖ считается низким. НКДАР не пытался дать количественные оценки риска рака ЩЖ после таких воздействий во взрослом возрасте». ('The first-year average absorbed doses to the thyroid of adults were within a few tens of milligrays, for which the risk of thyroid cancer was considered low. The Committee did not attempt to quantify the risk of thyroid cancer after such exposures during adulthood'.)

Параграф 174. «НКДАР ранее оценил, что после гипотетической поглощенной дозы на ЩЖ в 200 мГр в возрасте 10 лет, риск [рака ЩЖ] почти удваивается... Однако увеличенный риск, в основном, ассоциирован с длительным периодом после воздействия;

только около 10 % риска в течение жизни реализуется в течение первых двадцати лет». (The Committee previously estimated that, following a hypothetical absorbed dose to the thyroid of 200 mGy at 10 years of age, the risk was nearly doubled... However, most of the increased risk is associated with long times after exposure; only about 10 % of the lifetime risk is expressed during the first twenty years'.) (Конец цитирования)

Исходя из приведенных в табл. 1 цитат, а также процитированного затем материала из обзоров и из документов НКДАР, остается так и не ясным, имеется ли какой-либо риск рака ЩЖ, во-первых, при воздействии ^{131}I во взрослом возрасте, и, во-вторых, каков на деле риск экспозиции радиойода в детском возрасте, но — помимо чернобыльских событий. Между тем, как было видно выше из раздела 1, уверенность, что рак ЩЖ при выбросах с АЭС может быть главным медицинским последствием, как была, так и остается в умах населения и даже некоторых специалистов. Независимо от возраста опасующихся этого рака и принимающих без меры спиртовые препараты йода вплоть до летальных исходов.

Абсолютный же *расчетный* (исходя, повторим, только из данных для чернобыльских когорт) риск рака ЩЖ при воздействии ^{131}I даже в детском возрасте оказывается мал²⁹ (об этом, в частности, свидетельствуют и некоторые цитаты из табл. 1 выше [103, 186]).

Но оказывается, что обнаруженная нами «популярность» рака ЩЖ после облучения в современном мире остается высокой и даже растет не только среди населения и специалистов нерадиационного и околорадиационного профиля. По формальным признакам, актуальность проблемы именно данного новообразования после радиационных экспозиций неуклонно возрастает как для международных организаций, так и, вероятно, для официальной радиационной эпидемиологии.

5. Перманентный рост актуальности лучевого рака ЩЖ для международных

²⁹ В НКДАР-2012 [109] и НКДАР-2013 [54] приведена оценка пожизненного дополнительного абсолютного риска рака ЩЖ после облучения гипотетической группы украинцев, получивших в возрасте 10 лет поглощенную дозу на ЩЖ в 0,2 Гр от радиации с низкой ЛПЭ после аварии на ЧАЭС. Для мужчин добавочное значение оценивается как 0,07 % (95 %-е доверительные интервалы: 0,01 % и 0,21 %), в то время как фоновый риск равен 0,14 %. Соответствующие величины для женщин составляют 0,59 % (95 %-е доверительные интервалы: 0,11 % и 2,1 %) и 0,62 %. Видно, что относительные риски весьма существенны (порядка 1,5–2), но абсолютная прибавка риска заболеть раком ЩЖ в течение жизни весьма невелика (0,21–1,21 %).

организаций и мировой радиационной эпидемиологии

Было проведено соответствующее библиографическое и библиометрическое исследование.

5.1. Сравнительное исследование хронологической динамики числа работ по лучевым типам рака ЩЖ, в том числе при радиоодных экспозициях

На первом этапе представлялось целесообразным оценить динамику хронологических изменений числа мировых публикаций, посвященным лучевому раку ЩЖ, сравнительно с показателями для других наиболее актуальных радиогенных злокачественных новообразований. В качестве таковых были выбраны лейкозы, рак легкого и рак молочной железы [10, 12, 36, 92, 105–108, 148–153, 163]. Методика исследования включала поиск и извлечение рефератов и/или названий соответствующих работ из системы PubMed по следующей конструкции из ключевых слов:

«Radiation induced [тип рака³⁰] cancer&[год]».

Нераздельное сочетание «radiation induced» (и далее, до знака «&») было выбрано для попытки отсепарировать исследования конкретно лучевых видов рака от радиотерапии названного новообразования иной этиологии, хотя поверхностный визуальный просмотр множества извлеченных источников показал, что полностью отделить подобные публикации этим способом не удастся. Поэтому данный этап библиометрического исследования может считаться только самым общим.

Глубина поиска источников составила период с 2015 г. по 1960 г. Для числа работ, относимых PubMed к тому или иному году³¹, была выявлена очень высокая, статистически значимая положительная линейная корреляция Пирсона в зависимости от календарного года. Тренд был зарегистрирован для всех типов злокачественных новообразований (во всех случаях – $p < 10^{-6}$)³²:

Рак легкого: $r = 0,906$;

Рак молочной железы: $r = 0,877$;

Рак ЩЖ: $r = 0,862$;

Лейкозы: $r = 0,771$.

³⁰ Leukemia и leukaemia, lung, breast или thyroid.

³¹ Методика подсчета числа источников по годам включала конвертацию извлеченной из PubMed информации о выходных данных публикаций (в формате DOC) в формат файла PDF, для которого в редакторе «Acrobat» (в отличие от Word для DOC) имеется сразу суммирующий поиск встречаемости того или иного текстового фрагмента.

³² Здесь и далее: статистическая обработка и графики – программа Statistica, version 10. Предварительная «подгонка кривых», позволяющая определить наиболее статистически значимую регрессионную кривую для полученных данных (среди линейной, квадратичной, логарифмической и экспоненциальной зависимостей) – программа IBM SPSS (version 20).

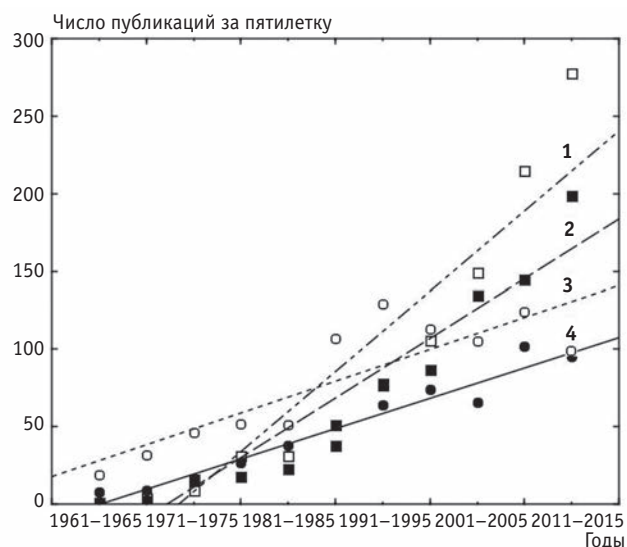


Рис. 1. Число публикаций, посвященных радиационно-индуцированным злокачественным новообразованиям, в зависимости от календарной пятилетки. По оси абсцисс – пятилетки (указаны календарные года); по оси ординат – число работ, относимых PubMed к той или иной пятилетке. 1 – рак молочной железы, 2 – рак легкого, 3 – лейкозы, 4 – рак ЩЖ

При изучении аналогичного тренда не в непрерывной, а в ординальной временной шкале, отражающей пятилетки, была получена аналогичная зависимость (рис. 1).

Оценка ранговой корреляции Спирмена между числом работ за пятилетку от условного номера пятилетки (1–11) дала аналогичную картину:

Рак легкого: $r = 1,0$;

Рак молочной железы: $r = 0,998$; $p < 10^{-6}$;

Рак ЩЖ: $r = 0,980$; $p < 10^{-6}$;

Лейкозы: $r = 0,764$; $p = 0,006$.

Видно, что сила положительной хронологической зависимости (т.е. рост числа публикаций от года к году и от пятилетки к пятилетке) для рака ЩЖ хоть и очень высока, но находится только на третьем месте среди выбранных типов солидного рака. Таким образом, исходя из общего числа преимущественно конкретных исследований³³, мы не видим исключительного роста актуальности и «популярности» радиогенного рака ЩЖ. Заметим, что на первом этапе в ключевые слова не был введен ни «radioiodine», ни «¹³¹I», поскольку в подобном случае было бы затруднительно сравнивать показатели для рака ЩЖ (который может индуцироваться как внешним, так и внутренним облучением) с показателями для других типов радиогенных новообразований (с индукцией преимущественно внешним облучением).

³³ В суммарном пуле вариант могли, конечно, присутствовать и обзоры, но, ясно, в значительно меньшем количестве.

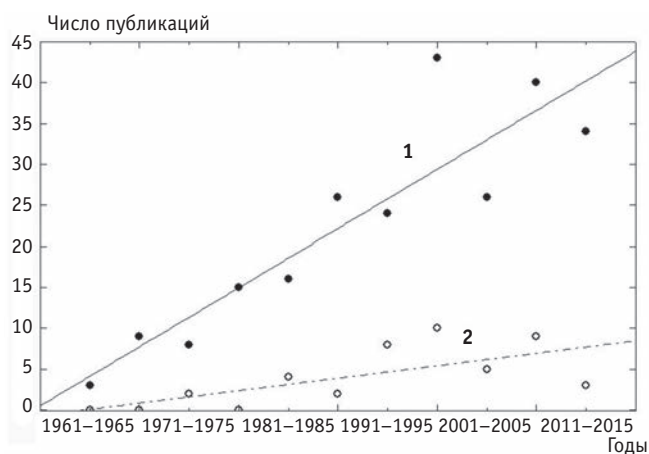


Рис. 2. Число публикаций, посвященных индуцированному радиоiodом и конкретно ^{131}I раку ЩЖ в зависимости от календарной пятилетки. По оси абсцисс — пятилетки (указаны календарные годы); по оси ординат — число работ, относимых PubMed к той или иной пятилетке. 1 — все публикации, 2 — обзоры

На втором этапе было проведено изучение уже работ конкретно по раку ЩЖ, индуцированному радиоiodом. Поиск и извлечение рефератов из PubMed проводили на следующие конструкции из ключевых слов:

- «radiation induced thyroid cancer&radioiodine»;
- «radiation induced thyroid cancer& ^{131}I »;
- «radiation induced thyroid cancer&radioiodine&review»;
- «radiation induced thyroid cancer& ^{131}I &review».

То есть была сделана попытка извлечь как все исследования, посвященные индуцированному радиоiodом и, конкретно, ^{131}I , раку ЩЖ (данные объединяли), так и только обзоры на подобную тему. В этом случае число публикаций было значительно, на порядок, меньше, чем на первом этапе, и это позволило визуально отсепарировать все работы, связанные не с лучевым раком ЩЖ, а с лучевой терапией подобного типа новообразований (а также некоторые другие статьи не по теме).

Рост числа указанных работ в зависимости от года в непрерывной хронологической шкале также имел статистически значимую линейную корреляцию Пирсона:

- Для общего числа публикаций: $r = 0,608$; $p < 0,001$;
- Для обзоров: $r = 0,332$; $p < 0,012$.

То же отмечалось и для поиска ранговой корреляции Спирмена в ординальной временной шкале по пятилеткам (рис. 2):

- Для общего числа публикаций: $r = 0,907$; $p = 0,0001$;
- Для обзоров: $r = 0,759$; $p = 0,0068$.

Вновь виден отчетливый рост общего числа работ, связанных с индуцированным радиоiodом ра-

ком ЩЖ, хотя увеличение числа обзоров на эту тему не выражено столь же ярко. Тем не менее, тренд роста числа обзоров также статистически доказан (см. выше), а если брать зависимость от времени в ординальной шкале, то, согласно корреляции Спирмена, ее сила весьма значительна. Следует отметить, что оценки для ординальной шкалы в пятилетках являются, судя по всему, более показательными, поскольку в этом случае нивелируются многие случайные флуктуации вариант год от года [189].

Подводя итог исследованиям первых двух этапов, можно сделать выводы, что число работ по раку ЩЖ при радиойодных экспозициях неуклонно растет. Но, в то же время, если брать радиогенные злокачественные новообразования в целом, тренд для рака ЩЖ, вероятно, не находится в этом смысле на первых местах ни в количественном, ни в качественном смысле.

Однако для актуальности и популярности данного новообразования как предмета обсуждения и оценок риска, картина иная.

5.2. Сравнительное исследование хронологической динамики цитирований работ по раку ЩЖ в документах международных организаций и в учебных пособиях соответствующего профиля

На третьем этапе были получены данные по числу упоминаний (цитирований) терминов «leukemia» + «leukaemia» (лейкозы), «lung cancer» (рак легкого), «breast cancer» (рак молочной железы) и «thyroid cancer» (рак ЩЖ) в имеющих отношение к рассматриваемой теме документах НКДАР, ВЕИР и МКРЗ, изданных в разные годы. Подробно результаты представлены в табл. 2.

Из анализа данных, сведенных в табл. 2, следует, что никакого тренда относительного увеличения цитирования ни «lung cancer», ни «breast cancer» на протяжении 1964–2015 гг. в документах международных организаций (преимущественно НКДАР) обнаружено не было (рис. 3). Так, «подгонка кривых» регрессии, для выбора наиболее значимой зависимости числа цитат в документе от года его издания, не выявила ощутимого хронологического тренда применительно к удельному упоминанию «lung cancer» (для всех типов регрессий (см. выше прим. 30) $r = 0,155$; $p = 0,506$). Для цитирования «breast cancer» отсутствие тренда было выражено еще сильнее (для разных регрессий $r = 0,078–0,084$; $p = 0,727–0,729$).

Из рис. 3 видно, что удельный (относительный) вклад данных в документах международных организаций о таких злокачественных новообразованиях, как рак легкого и рак молочной железы, мало изменился с 1964 г. до настоящего времени. Что же касается вклада цитирований лейкозов, то интерес в этом смысле только уменьшается (рис. 4, а): хронологи-

Таблица 2

**Число цитирований названий наиболее актуальных радиогенных злокачественных новообразований
в документах международных организаций разных лет**

Документ, его объем в страницах и ссылка	Тема документа	Число упоминаний «leukemia» + «leukemia», %	Число упоминаний «lung cancer», %	Число упоминаний «breast cancer», %	Число упоминаний «thyroid cancer», %	Всего упоминаний четырех основных злокачественных новообразований, %
НКДАР-1964, 30 с. [190]*	Радиационный канцерогенез у человека	227 (82,9)	19 (6,9)	0 (0)	28 (10,2)	274 (100)
НКДАР-1972, 23 с. [104]*	Радиационный канцерогенез в эксперименте	42 (61,7)	16 (23,5); упоминания слова «lung» преимущественно в контексте опухолеобразования и канцерогенеза	5 (7,4); упоминания слова «breast» в контексте опухолеобразования и канцерогенеза	5 (7,4)	68 (100)
НКДАР-1972, 47 с. [191]*	Радиационный канцерогенез у человека	207 (56,1)	66 (17,9)	66 (17,9)	30 (8,1); упоминания слова «thyroid» в том числе в контексте канцерогенеза	369 (100)
НКДАР-1977, 90 с. [192]*	Радиационный канцерогенез в эксперименте	188 (55,1)	86 (25,2); упоминания слова «lung» преимущественно в контексте опухолеобразования и канцерогенеза	17 (5,0); упоминания слова «breast» в контексте опухолеобразования и канцерогенеза	50 (14,7); упоминания слова «thyroid» в том числе в контексте канцерогенеза	341 (100)
НКДАР-1977, 63 с. [105]*	Радиационный канцерогенез у человека	193 (54,4)	48 (13,5)	64 (18,0)	50 (14,1)	355 (100)
НКДАР-1986, 98 с. [106]*	Дозовый ответ для радиационно-индуцированного канцерогенеза	82 (43,8)	57 (30,5)	37 (19,8)	11 (5,9)	187 (100)
НКДАР-1988, 138 с. [107]*	Радиационный канцерогенез у человека	359 (62,7)	68 (11,9)	89 (15,6)	56 (9,8)	572 (100)
НКДАР-1988, 66 с. [193]	Воздействия после инцидента на ЧАЭС	0 (0)	0 (0); нет упоминания слова «lung»	0 (0); нет упоминания слова «breast»	0 (0); 48 упоминания слова «thyroid», но – вне контекста опухолей	0
НКДАР-1994, 173 с. [163]*	Эпидемиология радиационного канцерогенеза	532 (55,5)	236 (24,7)	108 (11,3)	81 (8,5)	957 (100)
НКДАР-2000, 119 с. [194]	Комбинированный эффект радиации и других агентов	53 (20,4)	149 (57,3)	44 (16,9)	14 (5,4)	260 (100)
НКДАР-2000, 103 с. [195]	Биологические эффекты облучения в малых дозах	216 (76,4)	26 (9,2)	14 (4,9)	27 (9,5)	283 (100)
НКДАР-2000, 116 с. [9]	Воздействие и эффекты инцидента на ЧАЭС	100 (40,3)	2 (0,8)	2 (0,8)	144 (58,1)	248 (100)
НКДАР-2000, 154 с. [108]	Эпидемиологическая оценка радиационно-индуцированного рака	358 (53,7)	172 (22,3)	115 (14,9)	127 (16,5)	772 (100)
МКРЗ-99, 2006, 147 с. [119]	Экстраполяция в область малых доз риска радиационно-индуцированного рака	57 (67,1)	16 (18,8)	0 (0)	12 (14,1)	85 (100)
МКРЗ-103, 2007, 329 с. [120]	Рекомендации МКРЗ 2007 года	45 (43,7)	28 (27,2)	21 (20,4)	9 (8,7)	103 (100)
НКДАР-2008, 173 с. [11]	Медико-биологические эффекты после инцидента на ЧАЭС	105 (30,1)	0 (0)	21 (6,0)	223 (63,9)	349 (100)
НКДАР-2006, 306 с. [92], издан в 2008 г.	Эпидемиологические исследования облучения и рака	566 (61,8)	271 (22,2)	207 (17,0)	176 (14,4)	1220 (100)
BEIR-VII, 2006, 733 с.** [10] и дополнение к нему от 2010 г. [196]	Медико-биологические риски низкоуровневого ионизирующего излучения	667 (47,7)	142 (10,2)	273 (19,5)	316 (22,6)	1398 (100)
НКДАР-2012, 219 с. [110], издан в 2014 г.	Неопределенности при оценках риска радиационно-индуцированного рака	49 (14,3)	140 (40,8)	46 (13,4)	108 (31,5)	343 (100)
НКДАР-2012, 86 с. [109], издан в 2015 г.	Атрибутирование медико-биологических эффектов радиационному воздействию и оценка рисков	21 (20,4)	46 (44,7)	3 (2,9)	33 (32,0)	103 (100)
НКДАР-2013, 311 с. [54] и дополнение к нему НКДАР-2015, 41 с. [169]	Уровни и эффекты радиационного воздействия вследствие ядерного инцидента в Восточной Японии (авария на АЭС «Фукусима-1»)	55 (30,1)	1 (0,5)	19 (10,4)	108 (59,0)	183 (100)

* PDF графического формата после OCR (без корректуры текста).

** Указано число страниц в PDF версии BEIR-VII, которой мы располагали [10]. Для BEIR-VII [10] год издания условно принят за 2010 г., т.е. год выхода дополнения [196].

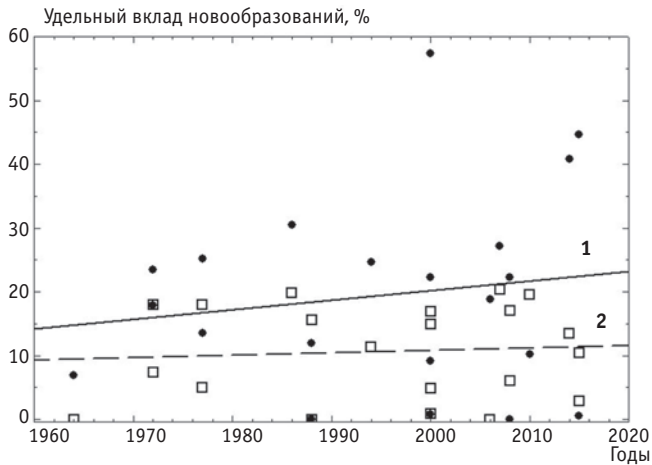


Рис. 3. Удельное число упоминаний «lung cancer» (1) и «breast cancer» (2) в документах международных организаций в зависимости от года публикации. По оси абсцисс – год издания; по оси ординат – удельный вклад упоминания соответствующего типа рака в суммарном цитировании всех четырех типов рассматриваемых злокачественных новообразований; на документ, %.

ческий тренд имеет статистически значимую обратную зависимость: $r = -0,455$; $p = 0,038$. И только для рака ЩЖ удельный вклад цитирования неуклонно и доказательно растет год от года (рис. 4, б; $r = 0,518$; $p = 0,016$)³⁴.

Таким образом, относительная актуальность рака ЩЖ для международных организаций, имеющих дело с лучевым фактором, возрастает год от года, в

³⁴ В прим. к табл. 2 выше указано, что время издания BEIR-VII (основное сообщение от 2006 г.) [10] принято за 2010 г., поскольку в этом году вышло дополнение к документу, опубликованное его авторами [196]. Перестановка этого значения в вариационном ряду с 2010 на 2006 никак не изменила, впрочем, приведенные показатели линейной корреляции Пирсона для всего массива данных.

полном диссонансе с ситуацией для других рассматриваемых типов злокачественных новообразований. Причем интерес к лейкозам, которые были особенно на слуху несколько десятилетий после атомных бомбардировок, хотя и остается значительным³⁵, но – неуклонно снижается (см. рис. 2).

Еще более рельефные результаты можно получить, если сравнивать тренды не для удельного вклада цитирования тех или иных наименований в суммарном пуле цитат, а для абсолютного количества цитат в каждом документе (эти данные также были приведены в табл. 2 выше). При подобном подходе не обнаруживается ни малейшей линейной корреляции Пирсона в зависимости от года издания документа ни для каких новообразований, кроме – рака ЩЖ³⁶:

Лейкозы: $r = 0,023$; $p = 0,921$;

Рак легкого: $r = 0,198$; $p = 0,391$;

Рак молочной железы: $r = 0,223$; $p = 0,332$;

Рак ЩЖ: $r = 0,462$; $p = 0,035$.

Хотя, конечно, число упоминаний термина «лейкоз» (англ.) на протяжении почти всего периода, охваченного нашим исследованием, превышает соответствующие показатели для любого из трех рассмотренных здесь типов солидного рака (см. табл. 2; ср. рис. 4 а с рис. 4 б, а также с рис. 3), тем не менее, именно для рака ЩЖ повышающийся тренд наиболее выражен по сравнению с зависимостями для новообразований легких и молочной железы (рис. 5) и,

³⁵ Вклад лейкозов в цитирование четырех типов злокачественных новообразований составляет от порядка 70 % в 1964 г. до более чем 30 % в 2015 г.; см. рис. 4 и табл. 2.

³⁶ При «подгонке кривых» регрессионного анализа во всех случаях статистическая значимость для всех проанализированных на этот предмет функций (см. выше прим. 30) была практически одинаковой; т.е. использование линейной регрессии заведомо не приводило к потере потенциальной значимости.

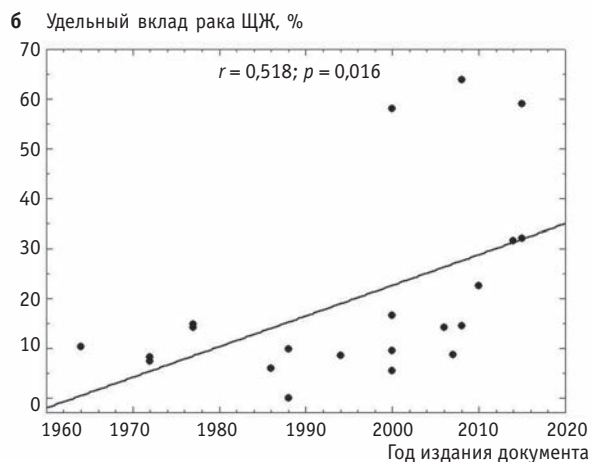
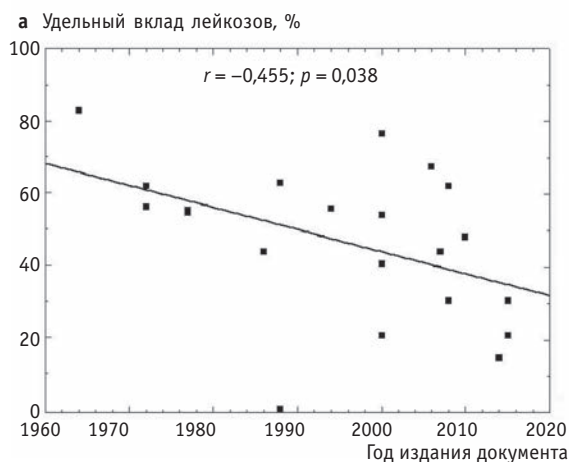


Рис. 4. Удельное число упоминаний «leukemia + leukaemia» (а) и «thyroid cancer» (б) в документах международных организаций в зависимости от года публикации. По оси абсцисс – год издания; по оси ординат – удельный вклад упоминания соответствующего типа рака в суммарном цитировании всех четырех типов рассматриваемых злокачественных новообразований; на документ, %

Таблица 3

Число упоминаний (цитирований) четырех наиболее актуальных для радиационной эпидемиологии злокачественных новообразований в различных по хронологии изданиях пособия «Радиобиология человека и животных»¹

Номер издания пособия «Радиобиология человека и животных» и год	Число упоминаний лейкозов + лейкемии (кратность увеличения)	Число упоминаний легких + легкого (кратность увеличения)	Число упоминаний молочной железы + груди (кратность увеличения)	Число упоминаний щитовидной железы (кратность увеличения)
1 (1977)	37 («1»)	7 («1»)	10 («1»)	7 («1»)
2 (1984)	43 (1,16)	14 (2,0)	13 (1,3)	11 (1,57)
3 (1988)	45 (1,22)	21 (3,0)	16 (1,6)	21 (3,0)
4 (2004)	53 (1,43)	24 (3,43)	19 (1,9)	29 (4,14)

¹ Поиск по тексту был осуществлен для всех падежей перечисленных названий; не имеющие отношения к легким и молочной железе как к тканям слова типа «легко» и «молочная» [кислота] были отсепарированы.

как сказано, является единственным статистически значимым трендом из всех зарегистрированных.

Из рис. 5 следует, что рак ЩЖ начинает «вырываться на первое место» по цитированию международными организациями после 1994 г., т.е. в период основной регистрации учащения этого новообразования для детских чернобыльских когорт [9–12, 36, 49, 53, 92, 108, 163, 180].

Если же сравнить экстраполяцию к 2020 г. регрессионных прямых на рис. 4, а, и на рис. 4, б, то можно видеть, что удельный вклад интереса к радиогенному раку ЩЖ в 2020 г. должен сравняться с интересом к радиогенным лейкозам³⁷. И рак ЩЖ, таким образом, помаленьку выходит в плане озабоченности им международными организациями на первые места.

На четвертом этапе был проведен сходный анализ цитирования применительно к 4-м рассматриваемым типам новообразований в известных учебных пособиях. Не кажется удивительным, что в 4-х изданиях учебника С.П. Ярмоненко «Радиобиология человека и животных» за 1977–2004 гг. (последнее написано в соавторстве с А.А. Вайнсоном) [36, 197–199] выявляется картина, почти полностью такая же, как и для документов международных организаций³⁸ (табл. 3).

Оценка показателей ранговой корреляции Спирмена (от номера издания учебника) продемонстрировала абсолютное статистически значимое увеличение для всех рассмотренных новообразований (во всех случаях $r = 1,0$). Из табл. 3 можно видеть, что и для наиболее популярного пособия по радиобиологии, радиационной медицине и, отчасти, по радиационной эпидемиологии³⁹, лейкозы также, хотя и имеют основной вклад в цитирование, но, вновь,

³⁷ Разумеется, не хотелось бы думать о том, что к 2020 г. произойдут события, аналогичные чернобыльским, которые и послужили в свое время неким началом «новой эры» в регистрации рака ЩЖ радиогенной этиологии.

³⁸ Профессор С.П. Ярмоненко всегда подчеркивал значимость информации, приводимой в документах НКДАР [200].

³⁹ Впрочем, русскоязычного пособия по собственно радиационной эпидемиологии пока не существует.

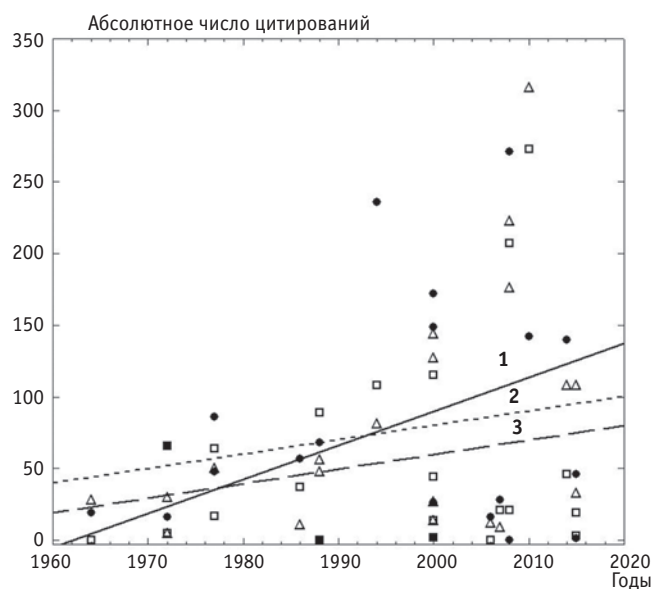


Рис. 5. Динамика абсолютного числа упоминаний трех типов солидного рака в документах международных организаций в зависимости от года издания. По оси абсцисс — год издания; по оси ординат — абсолютное число цитат на документ. 1 — «thyroid cancer», 2 — «lung cancer», 3 — «breast cancer»

относительно слабо растут в плане актуальности от издания к изданию. Что же касается тренда для рака ЩЖ, то он является наиболее выраженным как в количественном (суммарно — наибольшее число упоминаний во всех изданиях), так и в качественном (степень подъема тренда) выражении среди всех рассмотренных типов солидного рака (см. табл. 3).

Изучение количества соответствующих упоминаний в другом отечественном учебном пособии по радиобиологии и радиационной патологии (А.Ф. Цыб и др., 2005 [201]) выявило столь же отчетливую картину. Число цитирований для «лейкоз + лейкемия» — 9, для «легких и легкого» — 15, «молочной железы» + «грудь» — 4, а для «щитовидной железы» — 18. Таким образом, и в пособии 2005 г. ЩЖ по актуальности вышла на первое место.

6. Перспективы дальнейших обзорных и мета-аналитических исследований. Цели и задачи планируемого цикла работ⁴⁰

Изложенный выше материал по состоянию дел в радиобиологии и радиационной эпидемиологии канцерогенных эффектов ¹³¹I на ЩЖ, вкупе с изысканиями в области научной идеологии таких эффектов, позволяет сделать следующие выводы. Безусловно, в чисто научном плане рак ЩЖ – один из самых актуальных видов радиогенного рака вследствие того, что для ЩЖ характерен, по-видимому, один из наиболее высоких потенциалов к образованию опухолей после облучения, в особенности в детском возрасте. Избыточный относительный риск рака ЩЖ на единицу дозы весьма значителен, хотя это и объясняется во многом низкой фоновой частотой данного новообразования в большинстве популяций. Для рака ЩЖ характерны, вероятно, самые низкие дозы его индукции при внешнем воздействии редкоизирующего излучения среди прочих видов солидного рака. Считается, что при облучении в детском возрасте рак ЩЖ могут индуцировать даже малые дозы радиации (до 100 мГр [20]). Рак ЩЖ был первым солидным новообразованием, учашение которого оказалось зарегистрированным и после атомных бомбардировок, и после аварии на ЧАЭС (в последнем случае – и единственным).

В то же время, как и упомянутая фоновая частота, так и пожизненный избыточный *абсолютный* риск этих опухолей на единицу дозы, поглощенной ЩЖ, имеют сравнительно низкие величины. Рак ЩЖ – явно не самое страшное, чего следует опасаться в медицинском и эпидемиологическом плане даже после аварий на АЭС с выбросами радиойода. Если бы в постчернобыльский период для больших масс детского контингента в затронутых регионах Белоруссии, Украины и России в первые послеаварийные месяцы 1986 г. был бы решен вопрос с элиминацией из потребления местных продуктов и, особенно, молока (основной в тот период путь поступления радиойода в организм) [9–12, 36, 49, 108, 163], то, скорее всего, не было бы большинства из зарегистрированных доныне порядка 7 тыс. [11] случаев рака ЩЖ⁴¹.

⁴⁰ В данном разделе использованные ранее ссылки не приводятся, поскольку все их можно найти выше. Представлены только новые источники.

⁴¹ Точную суммарную цифру для числа случаев рака ЩЖ после аварии на ЧАЭС весьма трудно найти; она отсутствует в большинстве источников, в которых разбираются последствия этого инцидента (обычно представляется только увеличение частоты новообразований). Приведенная здесь величина, взятая из последнего посвященного аварии на ЧАЭС сообщения НКДАР (НКДАР-2008 [11]), в точном выражении составляет 6848 случаев (суммарно для Белоруссии, Украины и России) среди лиц, которым в 1986 г. было менее 18 лет. При этом в НКДАР-2008 [11] дана ссылка на персональное сообщение в

Тем не менее, вплоть до настоящего момента имеется определенный перекокс в «популярности» рака ЩЖ после воздействия радиойода не только у населения и нерадиационных специалистов, но и для международных организаций. Обнаруженное нами перманентное, год от года, статистически значимое увеличение актуальности рака ЩЖ в документах НКДАР и других организаций радиационного профиля, а также постоянно высокий уровень соответствующих опасений населения, проживающего вблизи АЭС, вряд ли могут считаться научно обоснованными. Говоря же бытовым языком, то этот интерес, если учитывать имеющиеся реалии, носит некий нездоровый характер.

Более 60 лет исследований рака ЩЖ после радиойодных экспозиций, при всех накопленных данных, так и не смогли до конца прояснить вопрос с риска-

секретариат Комитета от В.К. Иванова, Я.Э. Кенигсберга и Н.Д. Тронько с соавторами от 2006 г. Названное значение в разы больше, чем опубликованное в предыдущем сообщении НКДАР на ту же тему от 2000 г. (1791 случай) [9]. С другой стороны, в главе из монографии 2014 г. [18], со ссылкой на Клинико-морфологический регистр Украины приведено значение в 8440 случаев рака ЩЖ, зарегистрированных в 1986–2010 гг. для лиц, пребывавших в возрасте 0–18 лет на момент аварии в этой стране. Для Белоруссии в том же источнике [18] за период декабрь 1985 г. – 2006 г. называется цифра в 14147 пациентов с указанным новообразованием, диагностированных и прооперированных в минском Центре рака щитовидной железы (Thyroid Cancer Center in Minsk [18]), со ссылкой только на тезисы 2009 г. В свою очередь, для России в [18] приводится величина в 9120 случаев рака ЩЖ на загрязненных территориях (зарегистрированных, согласно [18], в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре России), но – за весьма неоднозначный период, с 1981 г. по 2008 г. Если условно считать инцидент названного рака в России равным для всех годов, включая даже дочернобыльские 1981–1985 гг., то для 1986–2008 гг. расчетная величина все равно высока – 7491 случай. (При этом в источнике [18] от 2014 г. никак не обсуждается чрезвычайное разночтение с сообщением НКДАР-2008 [11].) Во всех других известных нам публикациях начала – середины 2000-х гг. фигурирует величина порядка 2–4 тыс. детских раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС, (см., к примеру, в [10, 36]), в том числе в публикации ВОЗ от 2005 г. [202]. Таким образом, выяснение более или менее точной цифры чернобыльских злокачественных новообразований ЩЖ потребует у интересующегося целого исследования. Хотя эта величина представляется весьма важной не только в научном, но и в общественно-политическом плане. Некая подборка сведений есть в монографии А.В. Яблокова с соавторами (2007), посвященной аварии на ЧАЭС [203]. В табл. 7.5–7.7 там представлена выборка с различающимися порой на порядок данными из, главным образом, тезисов разных сборников (нередко только «местнотимых»), отчетов о клинических испытаниях препаратов, статей в газете «Труд» и просто источников типа «Аноним, 2005» (хотя в этой массе есть и отдельные ссылки на документы НКДАР). Впрочем, все «научные труды» на тему радиации А.В. Яблокова составлены подобным же образом. Но нам приходится (впервые в нашей практике) отдать должное этому автору, который (с его соответствующими коллегами, конечно [203]) попытался сделать, пусть и пародийный, но все же обзор на столь важную тему. Нам не встречались другие попытки подобного рода.

ми этого новообразования в практическом плане. Насколько рак ЩЖ ожидаем при воздействиях ^{131}I ? Для кого он действительно ожидаем, а для кого риска почти нет? Когда ожидаем? При каких дозах на ЩЖ рисками можно пренебречь сравнительно с иными рисками обыденной жизни и работы? Пока что исчерпывающих опубликованных ответов на эти вопросы, с учетом всей известной к настоящему времени разрозненной информации, судя по всему, так и не имеется⁴².

Располагая ныне подавляющим большинством необходимых источников, в последующих статьях мы надеемся восполнить указанный пробел.

Основная цель намеченного цикла работ (для которого настоящая публикация служит целеобъясняющей и целеполагающей преамбулой) — попытка на максимально полной совокупности данных из опубликованных источников прояснить вопрос о возможных практических порогах эффекта ^{131}I применительно к индукции рака ЩЖ в детском и взрослом возрасте. Достижение этой цели предусматривает решение двух основных задач:

1) Для выяснения биологического правдоподобия в плане зависимости «доза—эффект» необходимо провести полное аналитическое исследование соответствующих данных из экспериментальных работ, в которых изучалась частота рака ЩЖ после воздействия ^{131}I в различных дозах на разные виды млекопитающих (в основном на крыс).

2) Провести объединяющее исследование данных всех опубликованных работ по собственно эпидемиологии рака ЩЖ в условиях экспозиций ^{131}I .

И в первом, и во втором случае, вполне возможно, окажется необходимым выполнение не только обзорного, но и мета- и/или pooled-анализа для определения предполагаемого практического порога эффекта.

Намеченные объединяющие исследования, к сожалению, требуют предварительной «технической» подготовки. Дело в том, что хронологический охват запланированного цикла является 100 %-м. Иными словами, будут изучены все работы, начиная с самых первых, увидевших свет в 1940—1950-х гг. В то время не было современного понятия о поглощенных дозах в греях, и уровни экспозиции выражались либо в активности введенного в организм радиойода (в мкКи или мКи), либо, в лучшем случае, после пересчета, в рентгенах, рэфах (фэрах)⁴³ и, наконец, в радах на ЩЖ. Названный «лучший случай», конечно, позво-

⁴² Об этом свидетельствуют, в частности, цитаты из последних документов НКДАР, приведенные выше в разделе 4.

⁴³ Рэф (фэр, англ.: гер) — рентген-эквивалент физической радиации, соответствующая освобождению энергии в 93 эрг на 1 г среды [204] (0,0093 Гр). Другое определение: доза любого ионизирующего излучения, при котором энергия, поглощенная

ляет без особых затруднений перевести дозу на ЩЖ в современный вид — в греи. Но в весьма многих исследованиях первых десятилетий и даже позже (как экспериментальных, так и эпидемиологических), авторы, при изучении индукции злокачественных опухолей в ЩЖ, ограничивались представлением уровня экспозиции только в мКи или в мкКи активности вводимого радиойода.

Чтобы, для получения некоей интегрированной дозовой зависимости, сравнивать (и объединять) данные подобных старых исследований с данными более современных работ, необходим некий универсальный коэффициент пересчета с числа мкКи (мКи) инокулированного в организм радиойода на поглощенную дозу в греях, накопленную в конце концов в ЩЖ. Причем не только для человека, но и для экспериментальных животных. Эта проблема всегда была важна для области радиойодной терапии патологий ЩЖ (см., к примеру, монографию 1959 г. [203] и более поздние документы МКРЗ-53 (1988) [206], МКРЗ-56 (1990) [207], МКРЗ-67 (1993) [208], МКРЗ-71 (1995) [209] и NCRP-164 (2010) [210]). Однако получение необходимых универсальных (или усредненных) рабочих коэффициентов представляет собой не такую простую задачу [203, 206–210]. Тем более, как сказано, для животных. Вопросом о сложности последней проблемы задавались еще авторы старого обзора — Ильин Л.А., Архангельская Г.В., 1973 [128], в котором имелись следующие рассуждения:

«Сравнение дозовых характеристик, приведенных в работах разных авторов, затруднено, а зачастую вообще невозможно. Например, величина поглощенной дозы в щитовидной железе крыс колеблется, по данным разных авторов, в пределах более чем одного порядка — от 0,1 до 2,0 крад на 1 мкКи введенного в организм ^{131}I ».

В связи с этим перед решением двух поставленных главных задач было необходимо разрешить указанную техническую проблему из дозиметрии, также проведя обзорно-аналитические исследования. Полученные результаты не выглядят столь же занимательными, как при анализе экспериментальных и эпидемиологических данных. Но они также являются важными. И, потому, их намечено опубликовать в статьях запланированного цикла перед основными последующими работами.

7. Заключение⁴⁴

В настоящее время радиогенный рак ЩЖ приобрел особую актуальность, причем не только в научном

в 1 г вещества, равна потере энергии на ионизацию, создаваемую в 1 г воздуха дозой в 1 Р рентгеновских или γ -лучей [205].

⁴⁴ Как и для предыдущего раздела, уже использованные ранее ссылки, за некоторыми исключениями, здесь не приводятся.

плане, но и как предмет особого опасения населения, проживающего вблизи АЭС. В сравнительном эпидемиологическом аспекте, если брать «чистую науку», это представляется оправданным. Действительно, ЩЖ является, судя по всему, наиболее радиочувствительным по отношению к опухолеобразованию органом. С индукцией рака ЩЖ связывают наименьшие дозы внешнего облучения радиацией с низкой ЛПЭ (попадающие, как полагают, даже в диапазон малых — до 100 мГр). Это новообразование оказалось самым ранним типом солидного рака, учащение которого было зафиксировано как после атомных бомбардировок, так и после аварии на ЧАЭС (в последнем случае, как уже подчеркивалось, — и единственным). Величина ERR на 1 Гр для индукции рака ЩЖ — самая высокая или одна из самых высоких среди всех радиогенных солидных опухолей, причем не только для детского возраста, но и для взрослых. Хотя данный феномен объясняется, в основном, относительно низкой фоновой частотой рака ЩЖ для большинства популяций, факт остается фактом.

Проблему рака ЩЖ связывают еще и с перманентным ростом его регистрируемой фоновой частоты во многих развитых странах, причины чего явно неоднозначны (улучшение инструментальной диагностики, эффекты скрининга после аварии на ЧАЭС и пр.).

В результате, как показало наше исследование, в умах и населения, и специалистов нерадиационного профиля, сформировались некие штампы, согласно которым выбросы с АЭС должны неизбежно приводить чуть ли не к «пандемии» рака ЩЖ, и что от них надо «защищаться» любыми способами, в том числе применением во всех видах препаратов стабильного йода. Что приводит, согласно опубликованным в СМИ и научной литературе источникам, к тяжелым последствиям — отравлениям вплоть до летальных исходов. В России имеется 10 АЭС, и по крайней мере для пяти из них нам известна информация подобного рода. И это — не считая аварии на АЭС «Фукусима-1» с последующей ситуацией на Дальнем Востоке, а также все еще не сбрасываемых со счетов у населения страхов от выбросов с ЧАЭС.

Не хотелось бы об этом думать, но что может произойти при подобном направлении умов после действительного массового выброса радиойода (аналогичного черновильскому) в результате, к примеру, вполне вероятных в настоящее время террористических актов?

В связи со сказанным возникает закономерный вопрос о той степени риска в плане индукции рака ЩЖ, которая возникает после радиойодных экспозиций. Причем экспозиций преимущественно ^{131}I , преобладающего и в выбросах с АЭС и, в свое время,

при наземных испытаниях ядерного оружия. Помимо указанных внеплановых, экстремальных воздействий ^{131}I , возможно и плановое облучение, обусловленное широким использованием этого радиоизотопа в биологии и медицине.

При анализе огромного массива опубликованных за последние более чем 60 лет радиобиологических и радиоэпидемиологических работ по индукции рака ЩЖ после воздействия ^{131}I не возникает⁴⁵, однако, впечатления ни полноты, ни какой-то законченности в плане окончательных оценок риска. Несмотря на подробное изложение проблемы во многих обзорах (и обзорных фрагментах статей) как зарубежными, так и отечественными авторами, не ясен практический порог эффекта ни в эксперименте, ни в наблюдениях за контингентами людей. Это касается и проанализированных нами документов международных организаций (НКДАР (за весь период с основания этого комитета), BEIR (BEIR-VII), МКРЗ (МКРЗ-99 и МКРЗ-103) и др.⁴⁶), где результатом анализа являются, в лучшем случае, сводные таблицы по избыточным относительным и абсолютным рискам в расчете на единицу дозы (в том числе ^{131}I)⁴⁷. Эти данные (особенно для абсолютных рисков) весьма ценны для радиационной безопасности и практического представления о рисках в *количественном* плане. Но, поскольку такие расчеты приводятся как бы для всего диапазона доз, формально начиная (исходя из Линейной беспороговой концепции [10, 11, 36, 54, 105–110, 119, 120, 169, 190, 192, 197–199]) от очень малых (до 10 мГр) [20] и малых (до 100 мГр [20]), то они не всегда отвечают на вопрос о том, каков же риск в *качественном* плане. То есть, для какого уровня доз им вообще можно пренебречь. И есть ли такие дозы. Отсутствие подобной высказанной и сформулированной практической градации у многих специалистов и приводит к тому, что население даже при слухах о выбросах с АЭС массово скупает препараты йода, чтобы «защищаться».

Согласно официальным данным международных организаций, систематически воспроизводящееся доказательство индукции радиойодом рака ЩЖ для всех изученных когорт к настоящему времени

⁴⁵ Исходя из данных, полученных в 2016 г., точнее будет сказать, как это звучит в названии настоящей работы, «порядка 70-ти лет». Самое раннее предположение о способности радиойода индуцировать рак ЩЖ встретилось нам, как уже упоминалось выше, в обзоре Israel Doniach от 1948 г. [87]. Этот же автор в 1950 г. впервые доказал подобную возможность в опыте на крысах [88]. Эпидемиологические же свидетельства такого рода относятся только к концу 1950-х гг. (1959 г. [96]), хотя сами исследования проводились уже с середины 1950-х гг. [95].

⁴⁶ К примеру, ВОЗ.

⁴⁷ Вкупе с нелогичным в этом случае повторением тезиса, что никакие медицинские экспозиции ^{131}I (даже в значительных дозах на ЩЖ) не приводили к учащению рака ЩЖ.

получено только для детей — резидентов аварии на ЧАЭС. Для последних, однако, имеются эпидемиологические неопределенности как в дозиметрии (вплоть до самого факта облучения; см. в [1]), так и в действующем начале (внешнее или внутреннее воздействие, влияние эффекта скрининга, различных субъективных уклонов и нерадиационных факторов). Для контингентов же во многие десятки тысяч детей и взрослых, облученных ^{131}I с диагностическими целями (при дозах порядка 0,5–1 Гр на ЩЖ) и в плане терапии (единицы — десятки грей на ЩЖ), согласно почти всем источникам, отсутствует учащение рака ЩЖ, которое авторы атрибутировали бы именно радиойдной экспозиции. В ряде работ присутствует некое противоречие, когда авторы на самом деле регистрируют и публикуют избыточные риски (порой значительные), но объясняют их не воздействием ^{131}I при терапии, а иными факторами. Из обзора в обзор повторяется вывод об отсутствии канцерогенного риска на ЩЖ даже терапевтических воздействий ^{131}I в весьма больших дозах (в среднем намного превышающих возможные чернобыльские). Все это запутывает картину о реалиях канцерогенного эффекта ^{131}I .

Наше библиографическое и библиометрическое исследование показало, что актуальность проблемы рака ЩЖ для международных организаций статистически значимо нарастает начиная с 1960-х гг. Число упоминаний рака ЩЖ в их документах характеризуется выраженным положительным трендом, в то время как при параллельном исследовании упоминаний лейкозов и двух других известных радиогенных солидных новообразований (рака легкого и рака молочной железы) картина совершенно иная. Для этих типов солидного рака практически отсутствует увеличение цитирования в документах НКДАР за период 1960–2015 гг., а для лейкозов наблюдается статически значимый обратный тренд.

Равным образом, библиометрическая оценка в четырех изданиях отечественного учебника «Радиобиология человека и животных» (1977–2004 гг.; автор С.А. Ярмоненко; последнее издание — в соавторстве с А.А. Вайнсоном) продемонстрировала, что рост тренда для упоминаний ЩЖ — наибольший в качественном плане (прирост от издания к изданию выше, чем для лейкозов и для остальных двух тканей, важных в плане радиогенных новообразований — легких и молочной железы). А если брать только конкретно ткани — то наибольший и в количественном плане. Значительное преобладание упоминаний ЩЖ выявлено и в другом учебном пособии (Цыб А.Ф. и др., 2005).

Таким образом, рост актуальности и популярности рака ЩЖ, как предмета обсуждения и оценок риска, для мировой радиационной эпидемиологии и радиобиологии является доказанным. Притом, что,

как показало наше исследование по PubMed опубликованных с 1960 гг. *конкретных работ* по названным выше четырем радиационно-обусловленным новообразованиям, никакого преимущества рак ЩЖ не имеет. Более того, он находится в плане *реальных исследований* на последнем месте как в количественном, так и в качественном смысле (с 1980-х гг.: рак молочной железы > рак легкого > лейкозы > рак ЩЖ). Хотя количество работ по всем указанным типам новообразований, включая рак ЩЖ, и растет со статистически значимыми положительными хронологическими трендами от пятилетки к пятилетке.

Авторами настоящей публикации накоплен значительный массив источников по радиобиологии и радиационной эпидемиологии рака ЩЖ после воздействий радиойода (преимущественно ^{131}I) за весь период изучения проблемы начиная с 1940-х гг. Имеется также определенный опыт выполнения исследований по объединяющему анализу данных из совокупностей работ (в основном — pooled-анализ) [157, 211–213]. В связи с этим, в дальнейшем намечено выполнить цикл работ с целью попытки на полной совокупности данных прояснить вопрос о возможных практических порогах эффекта ^{131}I применительно к индукции рака ЩЖ в детском и взрослом возрасте. Данная цель предусматривает обзорные и, возможно, объединяющие исследования (мета- и/или pooled-анализ) как в области собственно эпидемиологии, так и в области радиобиологии названных эффектов (в последнем случае — для определения степени биологического правдоподобия согласно критериям причинности эффекта от воздействия Хилла).

Настоящий обзор имел, конечно, собственную ценность в плане выяснения объективной и субъективной актуальности вопроса о канцерогенных эффектах радиойода на ЩЖ. Но он, также, служит некой целеобъясняющей и целеполагающей публикацией для всего последующего запланированного цикла аналитических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и современное состояние проблемы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 2. С. 117–135.
2. Duffy Jr. B.J., Fitzgerald P.J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1950. Vol. 31. P. 1296–1308.
3. Hollingsworth D.R., Hamilton H.B., Tamagaki H., Beebe G.W. Thyroid disease: a study in Hiroshima, Japan // Medicine. 1963. Vol. 42. P. 47–71.
4. Takeichi N., Ezaki H., Dohi K. Thyroid cancer: reports up to date and a review // J. Radiat. Res. 1991. Suppl. P. 180–188.
5. Boice J.D., Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl // JAMA. 2006. Vol. 295. № 9. P. 1060–1062.

6. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? // *Hormones*. 2010. Vol. 9. № 2. P. 103–108.
7. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl // *Nature*. 1992. Vol. 359. № 6390. P. 21.
8. Ron E., Lubin J., Schneider A.B. Thyroid cancer incidence // *Nature*. 1992. Vol. 360. № 6400. P. 113.
9. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl Accident, New York, 2000. P. 451–566.
10. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>; дата обращения 29.03.2016.)
11. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. New York, 2011. P. 47–219.
12. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children, New York, 2013. P. 1–268.
13. Заключение Российской научной комиссии по радиационной защите по докладу «Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра» // *Радиация и риск*. 2010. Т. 19. № 4. С. 7.
14. Okeanov A.E., Sosnovskaya E.Y., Priatkina O.P. National cancer registry to assess trends after the Chernobyl accident // *Swiss Med. Wkly*. 2004. Vol. 134. № 43–44. P. 645–649.
15. Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // *J. Natl. Cancer Inst*. 2006. Vol. 98. № 13. P. 897–903.
16. Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V. et al. Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia // *Radiat. Environ. Biophys*. 2008. Vol. 47. № 4. P. 463–467.
17. Kesminiene A., Evrard A.S., Ivanov V.K. et al. Risk of thyroid cancer among Chernobyl liquidators // *Radiat. Res*. 2012. Vol. 178. № 5. P. 425–436.
18. Saenko V., Bogdanova T., Tronko M., Yamashita S. Overview of the Chernobyl accident and its consequences // In: *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Ed. by T. Bogdanova, V. Saenko, G.A. Thomas, I. Likhtarov, S. Yamashita. 2014 Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM). – Nagasaki: IN-TEX, 2014. P. 1–18.
19. Mabuchi K., Hatch M., Little M.P. et al. Risk of thyroid cancer after adult radiation exposure: time to re-assess? // *Radiat. Res*. 2013. Vol. 179. № 2. P. 254–256.
20. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21.
21. NCRP-80. National Council on Radiation Protection and Measurements [USA]. Publication 80. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation. – Bethesda (MD), 1985.
22. Ron E., Modan B., Preston D. et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood // *Radiat. Res*. 1989. Vol. 120. № 3. P. 516–531.
23. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987 // *Radiat. Res*. 1994. Vol. 137. № 2. Suppl. P. S17–S67.
24. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 // *Radiat Res*. 2007. Vol. 168. № 1. P. 1–64.
25. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents. Volume VIII // *Ann. Oncology*. 1999. Vol. 10. №3. P. 254–254.
26. Liu S., Semenciw R., Ugnat A.-M., Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects // *Brit. J. Cancer*. 2001. Vol. 85. № 9. P. 1335–1339.
27. Steliarova-Foucher E., Stiller C.A., Pukkala E. et al. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 13. P. 2150–2169.
28. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // *J. Cancer Epidemiol*. 2013. Vol. 2013. Article ID 965212. 10 pp. (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>; дата обращения 07.06.2016.)
29. Aschebrook-Kilfoy B., Kaplan E.L., Chiu B.C. et al. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States // *Ann. Surg. Oncol*. 2013. Vol. 20. № 8. P. 2746–2753.
30. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS Mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014. Vol. 99. № 2. P. E276–E285.
31. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res*. 1995. Vol. 141. № 3. P. 259–277.
32. Verkooijen H.M., Fioretta G., Pache J.-C. et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland // *Cancer Causes and Control*. 2003. Vol. 14. № 1. P. 13–17.
33. Chen A.Y., Jemal A., Ward E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005 // *Cancer*. 2009. Vol. 115. № 16. P. 3801–3807.
34. Рожко А.В., Мясякин В.Б., Надыров Э.А., Океанов А.Е. Роль эффекта скрининга при оценке результатов когортного исследования тиреоидной патологии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 1. С. 19–23.
35. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York, 2010. P. 23–220.
36. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа 2004. 549 с.
37. Крючков В.П., Кочетков О.А., Цовьянов А.Г. и др. Авария на ЧАЭС: дозы облучения участников ЛПА, аварийный контроль, ретроспективная оценка – М.: Типография «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2011. – 280 с.
38. Ростов-на-Дону. Зафиксированы случаи отравления йодом в результате паники, вызванной недобросовестными СМИ // *REGIONS.RU*. Перепечатка: TenderSostav.ru. *Новости медицины*. 20.03.2001. (<http://www.sostav.ru/news/2001/03/20/med3/>; дата обращения 29.03.16.)
39. Кауров Г., Кацай А., Стебельков В. Слухи как современное средство борьбы против использования ядерной энергии-

- ки и технологий // Бюлл. по атомной энергии. 2004. № 3. С. 51–53.
40. Случаи отравления йодом зафиксированы в Саратовской области. Массовую панику вызвали сообщения об аварии на местной атомной электростанции // Эхо Москвы. Новости. 05 ноября 2004. (<http://echo.msk.ru/news/227364.html>; дата обращения 29.03.16.)
 41. На Белоярской атомной электростанции произошла нештатная ситуация // «Политсовет» (информационное агентство). Новости. 25.08.2006. (<http://politsoviet.ru/14421-.html>; дата обращения 29.03.16.)
 42. Форум. Фотоальбом «Чернобыль» // Сообщение от 02.05.2007. (http://club.foto.ru/forum/view_topic.php?topic_id=267687&mode=e&page=3; дата обращения 29.03.16.)
 43. «Гринпис»: Петербуржцам грозит не радиация, а отравление йодом // 14:24, 2 // Росбалт. Главные новости. 2.05.2008. (<http://www.rosbalt.ru/main/2008/05/22/486473.html>; дата обращения 29.03.16.)
 44. Горе от ума или последствия дефицита йода // Сайт «Гармония здоровья». 2 ноября 2015 г. (<http://biocorektor.ru/2015/11/02/gore-ot-uma-ili-posledstviya-defitsita-joda/>; дата обращения 29.03.2016.)
 45. Белан К. От препаратов йода пострадало больше россиян, чем от радиации // Великая Эпоха (The Epoch Times). 19 марта 2011. (<http://www.epochtimes.ru/content/view/45702/7/>; дата обращения 29.03.16.)
 46. На Сахалине матери для профилактики дают детям йод с сахаром // «Свободная пресса». Новости 19 марта 2011. (<http://svpressa.ru/all/news/19-3-2011/?nabt=1>; дата обращения 29.03.16.)
 47. Спасаясь от радиации, приморцы отравились йодом // Правда.Ру. 20.05.2011. (<http://www.pravda.ru/news/society/20-05-2011/1077547-radiacia-0/>; дата обращения 29.03.16.)
 48. ВОЗ призвала прекратить скупать йод // Сайт «Мои новости. Политика, общество, экономика, финансы, новости». 16.03.2011. (http://konan-vesti.blogspot.ru/2011/03/blog-post_8598.html; дата обращения 29.03.16.)
 49. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. — М.: ALARA Limited, 1996. — 474 с.
 50. European Commission Radiation Protection. ECRP-165. Medical effectiveness of iodine prophylaxis in a nuclear reactor emergency situation and overview of European practices. Final Report of Contract TREN/08/NUCL/SI2.52. Directorate-General for Energy. Directorate D – Nuclear Energy. Unit D4 – Radiation Protection. 2010. — 77 p. (<https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/165.pdf>; дата обращения 29.03.16.)
 51. Boice J.D. Jr., Mumma M.T., Blot W.J. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950–2000 // Health Phys. 2006. Vol. 90. № 5. P. 431–445.
 52. Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 106. № 4. P. 580–587.
 53. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Радиационные аварии. Под общ. ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. — М.: ИздАТ, 2001. 752 с.
 54. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami. United Nations. New York, 2013. 311 pp.
 55. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика: пер. с англ. — М.: Мир, 1991. 544 с.
 56. Качева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунохимические методы исследования. Справочник. — М.: Медицина, 1983. 192 с.
 57. Hertz S., Roberts A., Evans R.D., Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology // Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 1938. Vol. 38. P. 510–513.
 58. Hamilton J.G., Soley M.H., Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine // J. Physiol. 1939. Vol. 127. P. 557–572.
 59. Hamilton J.G. The use of radioactive tracers in biology and medicine // Radiology. 1942. Vol. 39. № 5. P. 541–572.
 60. Mattsson S., Johansson L., Jonsson H., Nosslin B. Radioactive iodine in thyroid medicine—how it started in Sweden and some of today's challenges // Acta Oncol. 2006. Vol. 45. № 8. P. 1031–1036.
 61. Holm L.E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ¹³¹I // Acta Oncol. 2006. Vol. 45. № 8. P. 1037–1040.
 62. Holm L.E., Lundell G., Walinder G. Incidence of malignant thyroid tumors in humans after exposure to diagnostic doses of iodine-131. I. Retrospective cohort study // J. Natl. Cancer Inst. 1980. Vol. 64. № 5. P. 1055–1059.
 63. Globel B., Globel H., Oberhausen E. Epidemiologic studies on patients with iodine-131 diagnostic and therapy // In: 'Radiation-Risk Protection', V. II. Ed. by A. Kaul, R. Neider, and J. Pensko. International Radiation Protection Association. — Koln: Fachverband fur Strahlenschutz e. v. 1984. P. 565–568.
 64. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // Radiat. Res. 2001. Vol. 156. № 1. P. 61–70.
 65. Hamilton P.M., Chiacchierini R.P., Kaczmarek R.G. A follow up study of persons who had iodine-131 and other diagnostic procedures during childhood. // US Department of Health and Human Services, Public Health, Food and Drug Administration, Publication FDA, 1989. HHS publication no. (FDA) 89-8276.
 66. Greer M.A., Panton P., Greer S.E. The effect of iodine deficiency on thyroid function in the infant rat // Metabolism. 1975. Vol. 24. № 12. P. 1391–1402.
 67. Frolkis V.V., Valueva G.V. Metabolism of thyroid hormones during aging // Gerontology. 1978. Vol. 24. № 2. P. 81–94.
 68. Miroiu P., Stefanescu L., Tasca C. ¹³¹I thyroid uptake diminution in chronic alcoholism induced in rats (an autohistoradiographic investigation // Endocrinologie. 1980. Vol. 18. № 2. P. 85–89.
 69. Fetoui H., Bouaziz H., Mahjoubi-Samet A. et al. Food restriction induced thyroid changes and their reversal after refeeding in female rats and their pups // Acta Biol. Hung. 2006. Vol. 57. № 4. P. 391–402.
 70. Fermi E. Radioactivity Induced by Neutron Bombardment // Nature. 1934. Vol. 133. № 3368. P. 757.
 71. Golkowski F., Sokołowski G., Gil J. et al. Assessment of the usefulness of whole body scintigraphy after administration of 6 MBq of ¹³¹I in the diagnostic of breast cancer // Przegl. Lek. 2011. V. 68. № 2. P. 92–95.
 72. Gorska-Chrzastek M., Grzelak P., Bienkiewicz M. et al. Assessment of clinical usefulness of ¹³¹I alpha-methyl-tyrosine and fused SPECT/MRI imaging for diagnostics of recurrent cerebral gliomas // Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 2004. Vol. 7. № 2. P. 135–141.

73. Stankova J., Kavan P., Krizova H. et al. ^{131}I metaiodobenzylguanidine in combination with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of prognostically high-risk forms of neuroblastoma // *Cas. Lek. Cesk.* 2001. Vol. 140. № 1. P. 13–17.
74. Lintia-Gaultier A., Perret C., Ansquer C. et al. Intra-arterial injection of ^{131}I -labeled Lipiodol for advanced hepatocellular carcinoma: a 7 years' experience // *Nucl. Med. Commun.* 2013. Vol. 34. № 7. P. 674–681.
75. Glorius J.H., Hupp T., Zuna I. et al. The exercise renogram and its interpretation // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38. № 7. P. 1146–1151.
76. Alberti C., Sacchini P., Cortellini P., Rossi A. Retroperitoneal fibrosis: some new acquisitions about pathogenesis and diagnostics // *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.* 1991. Vol. 63. № 1. P. 23–35.
77. Hieu T.T., Russell A.W., Cuneo R. et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis // *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19. № 5. P. 645–655.
78. Hertz S., Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease // *J. Clin. Invest.* 1942. Vol. 21. P. 624.
79. Hamilton J.G., Lawrence J. H. Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radioiodine // *J. Clin. Invest.* 1942. Vol. 21. P. 624.
80. Chapman E.M., Evans R.D. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // *JAMA.* 1946. Vol. 131. P. 86.
81. Meier D.A., Brill D.R., Becker D.V. et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. № 6. P. 856–861.
82. Verburg F.A., Luster M., Lassmann M., Reiners C. (131) I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies // *Nuklearmedizin.* 2011. Vol. 50. № 3. P. 93–99.
83. Seidlin S.M., Oshry E., Yalow A.A. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma; a preliminary report // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1948. Vol. 8. № 6. P. 423–432.
84. Hall P., Holm L.E., Lundell G. et al. Cancer risks in thyroid cancer patients // *Brit. J. Cancer.* 1991. Vol. 64. № 1. P. 159–163.
85. Maxon H.R. 3rd, Englaro E.E., Thomas S.R. et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients // *J. Nucl. Med.* 1992. Vol. 33. № 6. P. 1132–1136.
86. Sawka A.M., Thabane L., Parlea L. et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. № 5. P. 451–457.
87. Doniach I. Medical applications of radio-active iodine // *Postgrad. Med J.* 1948. Vol. 24. № 272. P. 325–329.
88. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil and acetylaminofluorene upon tumour production in the rat's thyroid gland // *Brit. J. Cancer.* 1950. Vol. 4. № 2. P. 223–234.
89. Goldberg R.C., Chaikoff I.L. Development of thyroid neoplasms in the rat following a single injection of radioactive iodine // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1951. Vol. 76. № 3. P. 563–566.
90. Marks S., George L.A. Jr., Bustad L.K. Fibrosarcoma involving the thyroid gland of a sheep given ^{131}I daily // *Cancer.* 1957. Vol. 10. № 3. P. 587–591.
91. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. Vol. 58. P. 295–300.
92. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York, 2008. P. 17–322.
93. Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бирюков А.П. Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84.
94. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection // *Int. J. Low Radiation.* 2010. Vol. 7. № 6. P. 473–499.
95. Chapman E.M., Maloof F. The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ten years' experience // *Medicine (Baltimore).* 1955. Vol. 34. № 3. P. 261–322.
96. Sheline G.E., Lindsay S., Bell H.G. Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism // *J. Clin. Endocr.* 1959. Vol. 19. № 1. P. 127–137.
97. Karlan M.S., Pollock W.F., Snyder W.H., Jr. Carcinoma of the thyroid following treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // *Calif. Med.* 1964. Vol. 101. P. 196–199.
98. Burke G., Levinson M.J., Zitman I.H. Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide ^{131}I treatment // *JAMA.* 1967. Vol. 199. № 4. P. 247–251.
99. Conard R.A., Dobyns B.M., Sutow W.W. Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout // *JAMA.* 1970. Vol. 214. № 2. P. 316–324.
100. Dobyns B.M., Sheline G.E., Workman J.B. et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. Vol. 38. № 6. P. 976–998.
101. Holm L.E. Cancer risks after diagnostic doses of ^{131}I with special reference to thyroid cancer // *Cancer Detect Prev.* 1991. Vol. 15. № 1. P. 27–30.
102. Hall P., Holm L-E. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden // *Thyroid.* 1997. Vol. 7. № 2. P. 205–208.
103. Ron E., Doody M.M., Becker D.V. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group // *JAMA.* 1998. Vol. 280. № 4. P. 347–355.
104. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Experimental induction of neoplasms by radiation. — New York, 1972. P. 379–401.
105. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Radiation carcinogenesis in man. — New York, 1977. P. 361–423.
106. UNSCEAR 1986. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Dose-response relationships for radiation-induced cancer. — New York, 1988. P. 165–262.
107. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Radiation carcinogenesis in man. United Nations. — New York, 1988. P. 405–542.
108. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. — New York, 2000. P. 297–450.
109. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to

- ionizing radiation exposure and inferring risks. United Nations. —New York. 2015. 86 p.
110. 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.
111. Doniach I. Experimental induction of tumours of the thyroid by radiation. *Brit. Med. Bull.*, 1958. Vol. 14. № 2. P. 181–183.
112. Бурыкина Л.Н., Васильева Л.А., Пономарева В.П., Веселовская К.А. Материалы к экспериментальному обоснованию гигиенических нормативов йода-131 // В кн.: «Радиационная гигиена». Под ред. П. В. Рамзаева. — Л. 1975. С. 189–192.
113. Васильева Л.А. Морфологическое исследование воздействия ^{131}I и внешнего гамма-излучения. В кн.: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ. Под ред. А.А. Летавета, Л.Н. Бурыкиной. Вып. 8: Йод-131. — М: Медицина, 1972. С. 165–174.
114. Жорно Л.Я., Запольская Н.А. Возникновение опухолей щитовидной железы у крыс при длительном введении ^{131}I // *Вопр. онкологии*. 1975. Т. 21. № 5. С. 114–116.
115. Москалев Ю.И. Актуальные проблемы экспериментального лучевого канцерогенеза // В кн.: «От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат. 1976. С. 158–225.
116. Lee W., Chiacchierini R.P., Shleien B., Telles N.C. Thyroid tumors following ^{131}I or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats // *Rad. Research*. 1982. Vol. 92. № 2. P. 307–319.
117. Doniach I. Effects including carcinogenesis of ^{131}I and X-rays on the thyroid of experimental animals. A review // *Health Phys.* 1963. Vol. 9. № 12. P. 1357–1362.
118. Walinder G., Jonsson C.J., Sjoden AM. Dose rate dependence in the goitrogen stimulated mouse thyroid. A comparative investigation of the effects of roentgen, ^{131}I and ^{132}I irradiation // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1972. Vol. 11. № 1. P. 24–36.
119. 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 pp.
120. 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 pp.
121. Prinz R.A., Oslapas R., Hofmann C. et al. Long-term effect of radiation on thyroid function and tumor formation // *J. Surg. Res.* 1982. Vol. 32. № 4. P. 329–337.
122. Liu Z.H., Fu C.S., Li C.M. et al. ^{131}I and ^{132}I carcinogenic effects in rat thyroid glands // *Chinese Med. J.* 1982. Vol. 95. № 9. P. 641–648.
123. Liu Z.H., Fu C.S., Li Z.K. et al. Study on late effects of radioiodine on rats // *Sci. Sin. B.* 1986. Vol. 29. № 10. P. 1039–1053.
124. Liu Z.H., Fu C.S., Ma S.S. et al. Carcinogenic effects of ^{131}I , ^{132}I and ^{125}I on rat thyroids. A comparative pathological study // *Chinese Med. J.* 1987. Vol. 100. № 2. P. 92–96.
125. Hofmann C., Oslapas R., Nayyar R., Paloyan E. Androgen-mediated development of irradiation-induced thyroid tumors in rats: dependence on animal age during interval of androgen replacement in castrated males // *J. Natl. Cancer Inst.* 1986. Vol. 77. № 1. P. 253–260.
126. Dalke C., Holzwimmer G., Calzada-Wack J. et al. Differences in the susceptibility to iodine-131-induced thyroid tumours amongst inbred mouse strains // *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53. № 3. P. 343–352.
127. Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О., Лихтарев И.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. — М.: Атомиздат, 1972. 272 с.
128. Ильин Л.А., Архангельская Г.В. Возможные последствия воздействия радиоактивного йода на человека // *Мед. радиология*. 1973. Т. 18. № 8. С. 66–80.
129. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. Бластомогенное действие ионизирующей радиации. — М.: Медицина, 1964. 384 с.
130. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений на животных // В кн.: «Основы радиационной биологии. Под ред. А.М. Кузина и Н.И. Шапиро. — М.: Наука, 1964. С. 249–282.
131. Стрельцова В.И. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия при поражении ^{131}I // *Мед. радиология*. 1968. Т. 13. № 6. С. 17–27.
132. Василенко И.Я., Классовский Ю. А. Отдаленные последствия облучения щитовидной железы радиоактивным изотопом йода // В кн.: «Радиационная эндокринология». — Обнинск. АМН СССР. 1967. С. 17–18.
133. Василенко И.Я., Классовский Ю.А. Опухолевое действие радиоактивных изотопов йода // *Вестник АМН СССР*. 1967. Т. 22. № 12. С. 30–33.
134. Классовский Ю.А. Вопросы этиологии и патогенеза опухолей щитовидной железы при внутреннем облучении радиоактивными изотопами йода // В кн.: «Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода». Под ред. Л.А. Ильина, Ю.И. Москалева. — М.: Медицина, 1970. С. 134–143.
135. Классовский Ю.А., Василенко И.Я., Терехов Н.Ф. Методы и результаты оценки эквивалентной дозы облучения щитовидной железы экспериментальных животных и человека различными радиоактивными изотопами йода и их смесями // В кн.: «Радиобиологический эксперимент и человек». Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: Атомиздат, 1970. С. 155–166.
136. Василенко И.Я., Классовский Ю.А. К вопросу о патогенезе и длительности скрытого периода образования опухолей эндокринных органов у животных и человека при поражении радиоизотопами йода // В кн.: «От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: Атомиздат. 1976. С. 233–236.
137. Бурыкина Л.Н., Васильева Л.А., Лихачев Ю.П. и др. Бластомогенное действие на крыс изолированного комбинированного хронического внешнего (γ) и внутреннего (^{131}I) облучения // *Гиг. труда и проф. заболеваний*. 1978. № 4. С. 35–40.
138. Васильева Л.А., Бурыкина Л.Н. Роль возраста крыс в бластомогенных эффектах йода-131 и внешнего облучения при изолированном и сочетанном воздействии // В сб.: Тез. Всес. конф. «Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации», Москва, 3–5 октября 1978 г. — М., 1978. С. 109–110.
139. Васильева Л.А., Бурыкина Л.Н., Лихачев Ю.П. Бластомогенное действие комбинированного общего внешнего и местного внутреннего (^{131}I) облучения на взрослых крыс // *Вопр. онкологии*. 1979. Т. 25. № 4. С. 35–38.
140. Васильева Л.А., Бурыкина Л.Н., Лихачев Ю.П. Бластомогенное действие комбинированного общего рентгенов-

- ского облучения и введения ^{131}I на молодых крыс // *Вопр. онкологии*. 1979. Т. 25. № 7. С. 53–55.
141. Дедов В.И., Норец Т.А., Степаненко В.Ф. Сравнительная биологическая эффективность ^{125}I и ^{131}I // *Мед. радиология*. 1987. Т. 32. № 2. С. 45–49.
 142. Bielschowsky F. Neoplasia and internal environment // *Brit. J. Cancer*. 1955. Vol. 9. № 1. P. 80–116.
 143. Doniach I. Biology of radioiodine // In: *Proceedings of the Hanford symposium on the biology of radioiodine, sponsored by the U.S. atomic energy commission and the Hanford laboratories of the General electric company, Richland, Washington, July 17–19. 1963. Ed. by L.K. Bustad. – Oxford, New York, Paris: Pergamon press, 1964. P. 277–282.*
 144. Wälinder G., Sjoden A.M. Effect of irradiation on thyroid growth in mouse foetuses and goitrogen challenged adult mice // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1971. Vol. 10. № 6. P. 579–592.
 145. Christov K., Raichev R. Thyroid carcinogenesis in hamsters after treatment with ^{131}I -Iodine and methylthiouracil // *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1972. Vol. 77. № 3. P. 171–179.
 146. Василенко И.Я. Радиационная безопасность изотопов йода // *Атомная энергия*. 1987. Т. 63. Вып. 4. С. 244–248.
 147. Василенко И.Я. Канцерогенное действие радиоактивных изотопов йода // *Вопр. онкологии*. 1988. Т. 34. № 6. С. 643–651.
 148. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. – М.: Энергоиздат, 1982. 120 с.
 149. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. – М.: Энергоатомиздат, 1989. 264 с.
 150. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. 464 с.
 151. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. – М.: Информ-Атом, 2003. 165 с.
 152. Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Уровни доз инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающие развития бластомогенных эффектов // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2009. Т. 54. № 6. С. 24–30.
 153. Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека. Под общ. ред. Калистратовой В.С. – М.: Из-во Федер. мед. биофиз. центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2010. 214 с.
 154. Friedenreich C.M. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31. № 1. P. 86–87.
 155. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
 156. Friedenreich C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies // *Epidemiology*. 1993. Vol. 4. № 4. P. 295–302.
 157. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек RET/PTC в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
 158. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // In: *Research methodology in the medical and biological sciences. Ed. by P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. – Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.*
 159. Ulsh B.A. The new radiobiology: returning to our roots // *Dose Response*. 2012. Vol. 10. № 4. P. 593–609.
 160. Gage S.H., Munafo M.R., Davey Smith G. Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research // *Annu. Rev. Psychol.* 2016. Vol. 67. P. 567–585.
 161. Lipsitch M., Tchetgen Tchetgen E., Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies // *Epidemiology*. 2010. Vol. 21. № 3. P. 383–388.
 162. Davey Smith G. Negative control exposures in epidemiologic studies // *Epidemiology*. 2012. Vol. 23. № 2. P. 350–351
 163. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. – New York, 1994. P. 11–183.
 164. Werner S.C., Coelho B., Quimby E.H. Ten year results of I-131 therapy of hyperthyroidism // *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1957. Vol. 33. № 11. P. 783–806.
 165. Lindsay S., Chaikoff I.L. The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms: a review // *Cancer Res.* 1964. Vol. 24. P. 1099–1107.
 166. Foster R.S. Jr. Thyroid irradiation and carcinogenesis. Review with assessment of clinical implications // *Amer. J. Surg.* 1975. Vol. 130. № 5. P. 608–611.
 167. Halnan K.E. Radio-iodine treatment of hyperthyroidism – a more liberal policy? // *Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 14. № 2. P. 467–489.
 168. Robbins J., Schneider A.B. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000. Vol. 1. № 3. P. 197–203.
 169. UNSCEAR 2015. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Developments since the 2013 UNSCEAR Report on the levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident following the great east-Japan earthquake and tsunami. – New York, 2015. 41 pp.
 170. Doniach I. Comparison of the carcinogenic effect of X-irradiation with radioactive iodine on the rat's thyroid // *Brit. J. Cancer*. 1957. Vol. 11. № 1. P. 67–76.
 171. Saenger E.L., Seltzer R.A., Sterling T.D., Kereiakes J.G. Carcinogenic effects of I-131 compared with x-irradiation—a review // *Health Phys.* 1963. Vol. 9. P. 1371–1384.
 172. Maxon H.R., Thomas S.R., Saenger E.L. et al. Ionizing radiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland // *Amer. J. Med.* 1977. Vol. 63. № 6. P. 967–978.
 173. Holm L.E., Wiklund K.E., Lundell G.E. et al. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study // *J. Natl. Cancer Inst.* 1988. Vol. 80. № 14. P. 1132–1138.
 174. Shore R.E. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer // *Radiat. Res.* 1992. Vol. 131. № 1. P. 98–111.
 175. Schneider A.B., Ron E., Lubin J. et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. № 2. P. 362–369.
 176. Kaiser J.C., Jacob P., Blettner M., Vavilov S. Screening effects in risk studies of thyroid cancer after the Chernobyl accident // *Radiat. Environ. Biophys.* 2009. Vol. 48. № 2. P. 169–179.
 177. Likhtarev I., Minenko V., Khrouch V., Bouville A. Uncertainties in thyroid dose reconstruction after Chernobyl // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2003. Vol. 105. № 1–4. P. 601–608.
 178. Gavrilin Y., Khrouch V., Shinkarev S. et al. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related

- thyroid cancer among children of Belarus-part I: ^{131}I , short-lived radioiodines (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), and short-lived radiotelluriums ($^{131\text{m}}\text{Te}$ and ^{132}Te) // *Health Phys.* 2004. Vol. 86. № 6. P. 565–585.
179. Drozdovitch V., Khrouch V., Maceika E. et al. Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident // *Health Phys.* 2010. Vol. 99. № 1. P. 1–16.
180. Паршков Е.М. Анализ заболеваемости населения раком щитовидной железы // В кн.: Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. – М.: ОАО «Издательство Медицина». 2006. С. 36–59.
181. Salvatori M., Treglia G., Perotti G., Giovanella L. Iodine-131 administration and risk of cancer: «Appearances can be deceptive» // *Hormones.* 2013. Vol. 12. № 2. P. 312–314.
182. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2009. Т. 54. № 3. С. 5–26.
183. Holm L., Dahlqvist I., Israelsson A., Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study // *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 303. № 4. P. 188–191.
184. Hoffman D.A., McConahey W.M., Fraumeni J.F. Jr., Kurland L.T. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism // *Int. J. Epidemiol.* 1982. Vol. 11. № 3. P. 218–224.
185. Holm L.E., Hall P., Wiklund K. et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism // *J. Natl. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83. № 15. P. 1072–1077.
186. Metso S., Auvinen A., Huhtala H. et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism // *Cancer.* 2007. Vol. 109. № 10. P. 1972–1979.
187. Spencer R.P., Chapman C.N., Rao H. Thyroid carcinoma after radioiodide therapy for hyperthyroidism. Analysis based on age, latency, and administered dose of I-131 // *Clin. Nucl. Med.* 1983. Vol. 8. № 5. P. 216–219.
188. Wood A.J.J., Franklyn J.A. The management of hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 24. P. 1731–1738.
189. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с.
190. UNSCEAR 1964. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Radiation carcinogenesis in man. New York, 1964. P. 81–110.
191. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Radiation carcinogenesis in man. – New York, 1972. P. 402–448.
192. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Experimental radiation carcinogenesis. – New York, 1977. P. 565–654.
193. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Exposures from the Chernobyl accident. – New York, 1988. P. 309–374.
194. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Combined effects of radiation and other agents. – New York, 2000. P. 177–295.
195. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Biological effects at low radiation doses. – New York, 2000. P. 73–175.
196. Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation // *Radiat. Prot. Dosim.* 2010. Vol. 140. № 2. P. 103–136.
197. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа, 1977. 368 с.
198. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1984. 375 с.
199. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных: 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1988. 424 с.
200. Котеров А.Н. Преодоление. К годовщине смерти профессора Самуила Петровича Ярмоненко // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2012. Т. 57. № 2. С. 5–7.
201. Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт. Радиация и патология: Учеб. пособие. Под общ. ред. А.Ф. Цыба – М.: Высш. шк., 2005. 341 с.
202. WHO. Chernobyl: The true scale of the accident—20 years later a UN report provides definitive answer and ways to repair lives. Geneva, September 2005. (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr38/en/>; дата обращения 30.03.16.)
203. Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В. Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. – СПб: 2007. 376 с.
204. Swallow A.J. Radiation chemistry of organic compounds: international series of monographs on radiation effects in materials. Pergamon Press. Oxford, London, New York, Paris. 1960. 380 pp.
205. Атабек А.А. Радиоактивный йод в терапии тиреотоксикозов. – М.: Медгиз, 1959. 184 с.
206. ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals // *Annals of the ICRP* 18. – Oxford: Pergamon Press, 1988.
207. ICRP Publication 56. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 1. // *Ann. ICRP* 20 (2). 1990.
208. ICRP Publication 67. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 2. Ingestion dose coefficients. // *Ann. ICRP* 23 (3–4). 1993.
209. ICRP Publication 71. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 4. Inhalation dose coefficients. // *Ann. ICRP* 25 (3–4). 1995.
210. NCRP. Uncertainties in internal radiation dose assessment. NCRP Report No. 164 National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, 2010.
211. Бирюков А.П., Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н. Генные перестройки RET/PTC в детских папиллярных карциномах щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: свидетельство неполной лучевой атрибутивности опухолей // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель).* 2015. № 2(14). С. 24–40.
212. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости «доза–эффект» для частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ радиационно-эпидемиологических данных // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 5–25.
213. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ). Возможный вклад факторов диагностики, «агрессивной хирургии», облучения и возраста // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 2. С. 5–19.

Поступила: 27.04.2016

Принята к публикации: 16.11.2016