

**В.Ф. Демин<sup>1</sup>, А.П. Бирюков<sup>2</sup>, М.В. Забелин<sup>3</sup>, В.Ю. Соловьев<sup>2</sup>****ПРОБЛЕМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА – ЭФФЕКТ ДЛЯ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

1. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: vfdemin\_kiae@mail.ru;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
3. ФМБА России, Москва

В.Ф. Демин – в.н.с., д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; А.П. Бирюков – зав. отделом, д.м.н., проф.; М.В. Забелин – д.м.н., проф.; В.Ю. Соловьев – зав. лаб., д.б.н., к.т.н., с.н.с.

**Реферат**

**Цель:** Анализ актуальных нерешенных проблем в области радиационной эпидемиологии, связанных с установлением зависимости доза–эффект (ЗДЭ).

**Материал и методы:** Рассмотрена проблема установления ЗДЭ для ионизирующего излучения (ИИ) при прогнозе оценки риска на базе результатов выполненных биологических и эпидемиологических исследований. Проанализированы основные характеристики когорты, на которых производилось радиационно-эпидемиологическое исследование (РЭИ). Предложен алгоритм анализа статистической мощности реальной когорты в шкале с параметрами накопленная доза – численность когорты с поправкой на среднюю продолжительность наблюдения за когортой.

**Результаты:** Показано, что из всех анализируемых когорты только когорты жертв атомной бомбардировки японских городов (LSS), субкогорты персонала ПО «Маяк» и когорты Отраслевого медико-дозиметрического регистра (ОМДР) удовлетворяют критерию пожизненной детектируемости радиогенных солидных раков с достоверностью 95 %. При РЭИ за ограниченный 30-летний период наблюдения резко уменьшается статистическая мощность наблюдаемых эффектов. Преодоление существующих проблем и улучшение количественных представлений о ЗДЭ для ИИ может быть осуществлено путем совместного анализа результатов уже выполненных РЭИ и (или) возможных будущих РЭИ. В этом плане очень перспективными является проведение РЭИ на субкогорте персонала ПО «Маяк» или когорте ОМДР в целом.

**Выводы:** При планировании новых РЭИ и совместных анализов, целью которых является уточнение наших знаний о ЗДЭ в требуемых форме и качестве, следует исходить из следующих положений: необходимо ставить задачу на РЭИ и, соответственно, на построение модели ЗДЭ от возраста облучения и возраста онкологического заболевания для разового воздействия, учитывая строгую математическую связь между такими зависимостями для разового и протяженного воздействий; на начальном этапе РЭИ необходимо с учетом предложенного алгоритма проверить возможность статистического обоснования ожидаемых результатов РЭИ. Усредненная по возрасту облучения ЗДЭ мало пригодна для прогнозной и сравнительной оценки риска на других популяциях.

**Ключевые слова:** радиационная эпидемиология, доза, радиационный риск, когорта, заболеваемость, смертность, солидный рак, лейкоз, статистическая мощность

Поступила: 23.01.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

**Введение**

Методика прогнозной оценки радиационного риска на современном уровне развития методических основ оценки риска состоит из следующих двух частей [1, 2]:

- 1) общая методика оценки риска, применимая к любым изучаемым источникам вредного воздействия;
- 2) зависимость доза – эффект (ЗДЭ) для воздействия ионизирующего излучения (ИИ), полученная в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости.

Входной информацией для расчета риска по частной методике являются дозы воздействия и медико-демографические данные.

Общая методика развита в достаточно полном объеме [1, 2]. Проблемы оценки риска воздействия ИИ, как и ряда других источников риска (вредные химические вещества и др.) связаны с п. 2, т.е. с установлением ЗДЭ.

Эффекты воздействия на здоровье человека ИИ и других вредных факторов (вредные химические вещества, наноматериалы и др.) можно разделить на две группы: детерминированные и стохастические (вероятностные) эффекты. К стохастическим эффектам воздействия относятся злокачественные новообразования, заболевания, возникающие у потомков вследствие генетических изменений в половых клетках родителей, а также ряд соматических заболеваний

(болезни органов дыхания, системы кровообращения и др.). Величина дозы (экспозиции) определяет только вероятность проявления эффекта, но не его тяжесть.

Объектом оценки риска воздействия ИИ на здоровье человека являются стохастические эффекты.

Ниже рассматриваются проблемы получения и использования в оценке риска ЗДЭ, устанавливающей функциональную связь между дозой (уровнем) воздействия на здоровье человека и эффектом, обусловленным воздействием этой дозы (злокачественное новообразование или смерть от него) для рассматриваемого источника опасности, т.е. ИИ.

Нормальная ситуация для прогнозной оценки и анализа риска возникает тогда, когда ЗДЭ известна в форме повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости. В этом случае можно рассчитать любой специфический или интегрированный показатель риска на когортном (индивидуальном) или популяционном уровне.

Некоторые особенности стохастических эффектов воздействия ИИ существенным образом влияют на возможность их надежной оценки и принятия решений по обеспечению безопасности, а именно:

- радиационно-обусловленные злокачественные новообразования (ЗНО), наследственные заболевания, как и большинство других стохастических заболеваний, не отличаются специфичностью клинического проявления и морфологической картины

- от аналогичных спонтанных проявлений, обусловленных воздействием совокупности факторов иной природы;
- возможная взаимозависимость эффектов риска от различных факторов (реальная, медико-биологическая) или расчетная (конкуренция рисков);
  - наличие большого латентного периода, например, латентный период для солидных радиогенных ЗНО лежит в диапазоне от 5–10 лет до 25–55 лет в зависимости от локализации опухоли и возраста получения дозы;
  - проявления этих эффектов могут оказаться статистически малыми по сравнению с их спонтанными аналогами практически для всех природных и техногенных источников воздействия, исключая возможную высокую экспозицию в аварийных условиях.

Эти особенности стохастических эффектов делают исключительно затруднительными биологические, эпидемиологические и другие исследования, ставящие своей целью получение ЗДЭ в нужной форме.

Ниже рассматриваются следующие проблемы установления ЗДЭ для ИИ:

- 1) разработка по результатам РЭИ и радиобиологических исследований моделей ЗДЭ, пригодных для прогнозных оценок радиационного риска в разных популяциях и на территориях;
- 2) границы статистической значимости результатов РЭИ.

Отметим, что помимо качества статистического анализа как минимум несколько факторов могут непосредственно сказаться на значимости и надежности получаемых в РЭИ результатов, в частности, точность измерения индивидуальной или индивидуализированной дозы, качество и полнота медицинских данных по изучаемым и контрольным когортам. Эти факторы в настоящей работе не рассматриваются.

## Материал и методы

### Способы получения зависимости доза – эффект для ионизирующего излучения

Получение ЗДЭ для ИИ осуществляется путем проведения экспериментальных исследований и математического моделирования в радиобиологических и РЭИ.

Несмотря на многочисленные усилия по проведению биологических исследований, на их основе не удается получить удовлетворительные ЗДЭ. Как отмечено, например, в докладе BEIR VII [3], механизмы радиационного канцерогенеза не до конца поняты, что затрудняет разработку полностью биологически обоснованной модели. Данные, необходимые для биологической модели, такие как скорости пролиферации клеток, как правило, также недоступны. В результате, в докладе BEIR VII биологические модели не использовались в качестве основного метода разработки ЗДЭ для ИИ. Для этого были взяты результаты РЭИ и, частично, результаты биологических исследований на молекулярно-клеточном уровне.

Следующие группы (когорты) людей стали объектом РЭИ в разных исследовательских проектах:

- пережившие атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки;
- получившие дозы ИИ в медицинских целях;
- получившие дозы ИИ вследствие профессиональной деятельности.

Результаты исследования когорты людей, пережившие атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки (получившее сокращенное обозначение LSS: Life Span Study) [4], являются главным источником для разработки ЗДЭ для ИИ. Особенности и преимущества исследований LSS: большой объем данных, участие обоих полов и всех возрастов, широкий набор доз, высокое качество данных по заболеваемости и смертности. Кроме того, в когорте LSS имеет место облучение всего тела человека, что дает возможность оценить канцерогенный риск для большого числа конкретных локализаций.

### Варианты математических моделей зависимости доза – эффект

Результаты радиобиологических и радиационно-эпидемиологических исследований показывают, что для ряда источников риска вероятность проявления вызываемых ими эффектов может зависеть от уровня спонтанных заболеваний или смертности. С учетом наличия или отсутствия такой связи ЗДЭ выбираются в виде одной из трех моделей: модели мультипликативного, аддитивного или смешанного (некоторая комбинация первых двух) рисков.

В случае модели мультипликативного риска ЗДЭ записывается следующим образом:

$$\mu_i(e, a, D) = \mu_{i,0}(a) \times ERR_i(e, a, D), \quad (1)$$

где индексом  $i$  обозначен орган тела человека и соответствующий ему вид рака;  $\mu_{i,0}(a)$  ( $\mu_i(e, a, D)$ ) – по возрастной коэффициент спонтанной (радиогенной) смертности или заболеваемости  $i$ -го вида, его размерность: год<sup>-1</sup>;  $ERR_i(e, a, D)$  – безразмерный коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста получения дозы  $e$ , возраста проявления эффекта  $a$  и величины разовой дозы  $D$  на орган  $i$ .

Если используется модель аддитивного риска, то

$$\mu_i(e, a, D) = EAR_i(e, a, D), \quad (2)$$

$EAR_i(e, a, D)$  – коэффициент дополнительного абсолютного риска; его размерность: год<sup>-1</sup>.

Возможен и смешанный вариант ЗДЭ, т.е. комбинация этих двух описанных выше моделей со своими относительными взвешивающими коэффициентами. Последние выбираются по имеющимся данным медико-биологических и радиационно-эпидемиологических исследований. Таковы, например, модели радиационного риска BEIR VII [3] и модели радиационного риска EPA [5].

Результаты эпидемиологических исследований, например, для когорты LSS, могут быть математически смоделированы в виде ЗДЭ одним из трех вариантов,

описанных выше. Проблема состоит в том, какова обоснованность применения выбранного варианта ЗДЭ для прогнозных оценок на других территориях и для других популяций.

Пусть выбран первый вариант. Но если мультипликативная зависимость не работает или работает не в полном объеме, тогда полученную ЗДЭ нельзя применять для прогнозных оценок на других популяциях. Данную проблему в литературе чаще называют проблемой переноса модели оценки риска между разными популяциями.

В частности, при разработке моделей BEIR VII [3] стояла проблема переноса модели, разработанной по результатам LSS (японское население), к расчетам радиационного риска для населения США.

В моделях BEIR VII для солидных раков предпочтение отдано мультипликативным зависимостям. Однако это предпочтение не абсолютное. Предлагается смешанный вариант: мультипликативная зависимость с весом 0,7 плюс аддитивная зависимость с весом 0,3 (для всего тела и отдельных органов). При этом смешение моделей с этими взвешивающими коэффициентами осуществлено как взвешенное геометрическое среднее.

Согласно BEIR VII, современные знания о клеточных / молекулярных механизмах радиационного канцерогенеза, как правило, поддерживают применение моделей, которые включают в себя мультипликативную зависимость.

Для радиогенного риска рака легких сделано исключение – коэффициенты взвешивания 0,3 для мультипликативной и 0,7 для аддитивной зависимости. По утверждению авторов BEIR VII, это соотношение выбрано с учетом влияния курения на вероятность рака легкого.

Для радиогенных лейкозов предлагается аддитивная модель. Это объясняется очень низким уровнем спонтанных лейкозов.

Выбор взвешивающих коэффициентов в моделях BEIR VII не имеет строго научного количественного обоснования: это больше похоже на экспертную оценку. Более того, спустя несколько лет после опубликования доклада BEIR VII (2005 г.) Агентство США по защите окружающей среды (EPA) разработало свой вариант моделей ЗДЭ для ИИ [5]. В их основу были положены модели BEIR VII, но смешение мультипликативной и аддитивной зависимостей для солидных раков предлагается осуществлять путем получения арифметически средневзвешенных величин.

Отсутствие строго обоснованных ЗДЭ для прогнозных оценок риска означает, что сохраняется актуальность уточнения моделей ЗДЭ для ИИ путем критического анализа уже имеющихся данных исследований (биологических и РЭИ) и дополнительных целенаправленных биологических исследований и по возможности новых РЭИ.

Как это следует из методики оценки риска ЗДЭ, для протяженного (хронического) воздействия математически строго определяется через ЗДЭ для разового

воздействия. Для моделей мультипликативного и аддитивного риска эти интегральные ЗДЭ соответственно равны [1, 2]:

$$\mu_i(e, a, \{d\}) = \mu_{i,0}(a) [\exp(\int_e^a \alpha_i(e', a) d(e') de') - 1], \quad (3)$$

$$\mu_i(e, a, \{d\}) = \int_e^a \beta_i(e', a) d(e') de', \quad (4)$$

где

$$\alpha_i(e', a) = \partial/\partial D (ERR_i(e', a, D)) /_{D=0}$$

$$\beta_i(e', a) = \partial/\partial D (EAR_i(e', a, D)) /_{D=0}$$

$d(e')$  – мощность «дозы» для текущего возраста (для текущего момента времени  $t = e' - e$ ),

$e(e')$  – начальный (текущий) возраст,

$a$  – возраст проявления эффекта.

Как и для разового воздействия, ЗДЭ для протяженного воздействия может представлять собой комбинацию зависимостей (3) и (4).

Если проводится РЭИ с когортой, подвергавшейся протяженному воздействию (продолжительность воздействия – годы), то математически нужно моделировать не функцию  $\mu_i(e, a, \{d\})$ , которая бесполезна для прогнозных оценок риска, а функции  $\alpha_i(e', a)$  и  $\beta_i(e', a)$ , которые и представляют собой ЗДЭ для разового воздействия.

Иногда результаты РЭИ представляются в интегрированном по возрасту виде типа значения  $ERR$  или  $EAR$  в единицах  $Gr^{-1}$  или  $Zv^{-1}$ . Такие величины как-то характеризуют изучаемую ситуацию с воздействием ИИ, но они малоприспособны для прогнозной оценки и сравнения риска на других популяциях.

### **Границы статистической значимости результатов эпидемиологических исследований**

Учитывая актуальность и сложность получения надежных результатов и возможную дороговизну новых РЭИ, перед принятием решения об их проведении необходимо проводить обоснование планируемого РЭИ путем предварительной оценки статистической значимости ожидаемых результатов в их зависимости от реальных исходных данных.

Проведем оценку статистической значимости (или, несколько иными словами, статистической мощности) результатов РЭИ на примере гипотетических однородных экспериментальной и контрольной когорты одинакового пола и возраста. Пусть в экспериментальной когорте численностью  $N_e$  человек все индивидуумы (для конкретности, мужчины) были облучены в дозе  $D$  в возрасте  $t_0$  лет и за ними велось наблюдение в течение  $T$  лет.

Оценим минимальную численность когорты для достоверной регистрации случаев заболевания (или смерти в результате заболевания) солидными раками в зависимости от дозы и других параметров.

Для простоты, события, связанные с подобными заболеваниями (или смерти от подобных заболеваний), будем для краткости называть «случаями».

Общее число фоновых случаев  $j$ -го онкологического заболевания  $K_{fj}$  в контрольной когорте из  $N_k$  человек соответственно составляет

$$K_{\phi j} = N_{\kappa} \times R_{\phi j} \quad R_{\phi j} = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_{\phi j}(t) dt,$$

$$r_{\phi j}(t) = S(t_n, t) \times \mu_{\phi j}^{\text{ин}}(t), \quad (5)$$

где  $\mu_{\phi j}^{\text{ин}}(t)$  – повозрастной коэффициент фоновой смертности (заболеваемости) от  $j$ -го онкологического заболевания в возрасте  $t$ ;  $S(t_n, t)$  – функция дожития от возраста  $t_n$  до возраста  $t$ , интегрирование по времени (возрасту) ведется от  $t_n = t_0 + \tau_j$  до  $t_{\kappa} = t_0 + T$ ;  $t_0$  – возраст на момент облучения;  $\tau_j$  – минимальный латентный период выхода  $j$ -го онкологического заболевания после облучения;  $T$  – период наблюдения за когортой.

При дальнейших выкладках рассматривается только заболевание солидными раками и индекс  $j$  опускаем.

Число случаев проявления радиологических канцерогенных эффектов  $K_{\phi}$  в указанный интервал времени (возраста) от дозы  $D$  оценивается через величину радиационного риска  $R_r$ , формируемого за этот интервал времени:

$$K_{\phi} = N_{\phi} \times R_r, \quad (6)$$

$$R_r = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_r(t_0, t, d) dt \times D, \quad r_r(t_0, t, d) = S(t_n, t) \times \mu_r(t_0, t, d). \quad (7)$$

Здесь принята во внимание линейная зависимость риска возникновения случаев радиогенных солидных раков от дозы,  $\mu_r(t_0, t, d)$  и  $r_r(t_0, t, d)$  – соответственно повозрастной коэффициент и интенсивность риска проявления радиогенных канцерогенных эффектов на тех же временных интервалах, что и фоновые значения; они зависят от возрастов  $t_0, t$  и единичной дозы  $d$ .

В реальном РЭИ «измеряемыми» величинами являются число фоновых случаев (число случаев в контрольной группе)  $K_{\kappa}$  и полное число канцерогенных случаев в исследуемой когорте людей  $K_n$ . Выпишем их значения совместно со среднеквадратичными отклонениями  $s$  от средних значений:

$$K_{\kappa} = N_{\kappa} \times R_{\phi}, \quad \sigma_{\phi}^2 = N_{\kappa} \times R_{\phi}; \quad (8)$$

$$K_n = N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{1,r} \times D, \quad \sigma_n^2 = N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{1,r} \times D. \quad (9)$$

Здесь введены обозначения:

$N_{\kappa} (N_{\phi})$  – число людей в контрольной (исследуемой экспериментальной) когорте соответственно;

$$R_{1,r} = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_r(t_0, t, d) dt. \quad (10)$$

Оценка среднеквадратичных отклонений основана на использовании пуассоновского распределения значений числа случаев в когорте людей. Это распределение для достаточно больших значений  $K$  близко к гауссовому виду.

Условие статистической значимости результата РЭИ с 95 %-ым доверительным интервалом формулируется следующим образом: пуассоновские распределения числа случаев рака  $K_n$  для экспериментальной группы фоновых и полных значений должно быть не ближе, чем на расстояние  $2\sigma$  от среднего фонового значения [6, 7]:

$$K_n \geq K_{\kappa} + 2\sigma_{\kappa}. \quad (11)$$

Используем полученные выше выражения для этих величин:

$$N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{1,r} \times D \geq N_{\kappa} \times R_{\phi} + 2 \times (N_{\kappa} \times R_{\phi})^{1/2}, \quad (12)$$

$$N_{\phi} \times R_{1,r} \times D \geq (N_{\kappa} - N_{\phi}) \times R_{\phi} + 2 \times (N_{\kappa} \times R_{\phi})^{1/2} \approx$$

$$\approx (N_{\kappa} - N_{\phi}) \times R_{\phi} + 2 \times N_{\phi}^{1/2} \times \{ [(N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi}]^{1/2} \}. \quad (13)$$

Далее

$$N_{\phi}^{1/2} \times \{ (1 - N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi} + R_{1,r} \times D \} \geq 2 \times$$

$$\times \{ [(N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi}]^{1/2} \}. \quad (14)$$

Окончательно условие на статистическую достаточность РЭИ записывается как

$$N_{\phi} \geq 4 \times R_{\phi} \times b / [(1 - b) \times R_{\phi} + R_{1,r} \times D]^2, \quad (15)$$

где введено обозначение  $b = N_{\kappa} / N_{\phi}$ .

При перекрытии на уровне не ближе величины  $\sigma$  получаем оценку

$$N_{\phi} \geq R_{\phi} \times b / [(1 - b) \times R_{\phi} + R_{1,r} \times D]^2. \quad (16)$$

Далее для простоты рассматривается случай одинакового количества людей в исследуемой и контрольной группах ( $b = 1$ ). Нетрудно проверить, что при уменьшении численности контрольной группы, что изменяет величину  $b$  в меньшую сторону, граница (16) смещается в сторону больших значений  $N_{\phi}$ .

В приводимых ниже оценках используются статистические данные по спонтанной заболеваемости раком и расчетные данные по радиогенному канцерогенезу, получаемые по современной методике оценки, см., например, [2, 8].

*Вариант анализа статистической значимости РЭИ: период наблюдения T = 65 лет*

По статистическим данным  $R_{\phi} \approx 0,24$  (мужское население РФ 2013 г.). Из расчета риска радиогенного рака получаем  $R_{1,r} \approx 0,08$  (пожизненный риск заболевания солидным раком от дозы облучения всего тела 1 Гр в возрасте 20–25 лет).

Для рассмотренного варианта получаем по формуле (16) следующую оценку снизу:

$$N_{95\%} \geq 150/D^2, \quad (17)$$

$$N_{68\%} \geq 40/D^2, \quad (18)$$

где доза  $D$  оценится в единицах Гр.

*Вариант анализа статистической значимости РЭИ: период наблюдения T = 30 лет*

Из тех же источников [2, 8] получаем  $R_{\phi} \approx 0,004$  (мужское население РФ 2013 г.), а расчет радиационного риска дает величину  $R_{1,r} \approx 0,003$ . В результате для этого варианта получаем оценку (по формуле (16))

$$N_{95\%} \geq 1,8 \times 10^3 / D^2, \quad (19)$$

$$N_{68\%} \geq 450 / D^2. \quad (20)$$

Ограничения (17) и (19) на величину  $N_{\phi}$  уместно назвать строгими требованиями на статистическую обоснованность РЭИ, а условия (18) и (20) – умеренными требованиями. Отметим, что в некото-

Таблица

**Основные характеристики когорт для радиационно-эпидемиологических исследований [9, 16]**

Когорта	Численность когорты, N, чел.	Объем наблюдений, Y, чел-лет	Средняя накопленная доза, D, мГр
LSS [4]	86 542	2 812 863	250
Работники атомной промышленности Великобритании [11]	124 743	1 370 101	20,7
Работники атомной промышленности США [12]	109 593	1 897 424	30,7
Объединенный регистр работников атомной промышленности Великобритании, США и Канады (1995) [13]	95 673	~2 000 000	40
Международное кооперативное исследование работников атомной промышленности 15 стран (2005) [10]	407 391	5 192 710	19,4
Когорта ликвидаторов аварии на ЧАЭС [14]	74 814	906 165	109,1
То же, подгруппа «облученные», граница раздела по дозе – 94 мЗв [14]	37 325	455 287	171
ОМДР (ПО «Маяк», СХК, ГХК) [15, 16]	59 260	1 469 700	285
в т.ч. ПО «Маяк» [18, 19]	26 661	805 656	471
Объединенная когорта работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США (2015) [17]	257 166*	8 200 000	20,9

**Примечание:** \* численность персонала с дозой больше нуля (за вычетом фона)

рых работах при оценке статистической мощности используется граница доверительного интервала в 80 или 90 %, см., например, [7]. Эти границы лежат между рассчитанными крайними границами (для 68 и 95 %).

В ограниченный период наблюдения (30 лет) реализуется только часть (много меньше половины) радиогенных солидных раков. Это и объясняет более высокую нижнюю границу для числа людей  $N_z$  в исследуемой когорте.

Из формул (17) и (18) легко видеть, что с уменьшением величины дозы  $D$  нижняя граница для величины  $N_z$  резко увеличивается: при уменьшении дозы в 10 раз (от 1 Гр до 0,1 Гр) для достижения статистически значимого результата потребуется в 100 раз большая численность когорты. Для 30-летнего периода наблюдения за когортой, облученной в дозе 1 Гр, ее минимальная численность должна быть более 1800 человек для получения достоверного результата с 95 %-ым доверительным интервалом, и, соответственно, не менее 450 человек (в 4 раза меньше) для получения оценки риска с 68 %-ым доверительным интервалом.

Отметим, что в вариантах оценки коэффициента риска на малых возрастных интервалах (5–10 лет) граница статистической значимости результата РЭИ

будет значительно сдвигаться в сторону больших значений  $N_z$ .

Приведенные выше оценки риска сделаны для варианта равномерного воздействия ионизирующего облучения на все тело. Аналогичные оценки можно сделать для отдельных органов (видов рака), для других временных интервалов и получить формулы, аналогичные приведенным выше (17)–(20).

**Результаты и обсуждение**

Рассмотрим теперь, как можно оценить статистическую значимость РЭИ на примере основных исследовательских когорт, на материале которых производились радиационно-эпидемиологические исследования, см. таблицу.

На рисунке в координатах доза – количество человек в когорте в виде отдельных маркеров представлены данные о статистической мощности основных исследовательских когорт по критерию статистической достоверности оценки радиационного риска для солидных раков. В качестве параметра дозы из таблицы взято значение средней накопленной дозы, а в качестве параметра численности когорты использовано значение приведенной численности когорты  $N^*$  с поправкой на

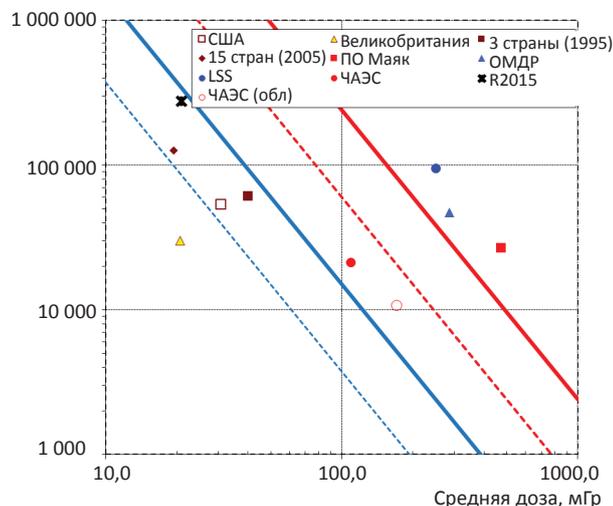


Рис. 1. Оценка статистической значимости когорт для детектирования солидных раков в РЭИ. Сплошные линии – граница детектируемости для 95 %-го доверительного интервала; пунктирные линии – то же для 68 %-го доверительного интервала; синие линии – оценка для пожизненного риска, красные линии – для оценки риска на ограниченном интервале времени (30 лет). Маркерами обозначены результаты анализа для ряда когорт в выполненных или возможных наметаемых РЭИ: США – работники атомной промышленности США [12], Великобритания – работники атомной промышленности Великобритании [11], 3 страны (1995) – объединенный регистр работников атомной промышленности Великобритании, США и Канады [13], 15 стран (2005) – международное кооперативное исследование работников атомной промышленности 15 стран [10], ПО Маяк – персонала ПО «Маяк» [2, 3], ОМДР – Отраслевой медико-дозиметрический регистр (ПО «Маяк», СХК, ГХК) [15, 16], LSS – когорты LSS [1], ЧАЭС – когорты ликвидаторов аварии на ЧАЭС [14], ЧАЭС (обл) – то же, подгруппа «облученные», граница раздела по дозе – 94 мЗв [14], R2015 – объединенная когорта работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США (2015) [17]

среднее время нахождения под риском через среднюю продолжительность наблюдения за когортой по соотношению из [9]:

$$N^* = N \times (Y/N - \tau) / (T - \tau), \quad (21)$$

где  $N$  – численность когорты,  $Y$  – число человеко-лет наблюдения,  $T$  – длительность наблюдения за гипотетической когортой (принято 30 лет),  $\tau$  – длительность минимального латентного периода, годы, для солидных раков  $\tau = 5$  лет.

Линиями красного цвета отмечена граница разделения детектируемости солидных раков после 30-летнего наблюдения за когортой (сплошная линия – с 95 %-ой статистической значимостью, пунктирная – с 68 %-ой значимостью). Соответствующие сплошная и пунктирные линии синего цвета соответствуют условиям пожизненного (65 лет) наблюдения за когортой. Точки (обозначенные маркерами), которые находятся по правую границу от разделяющей линии, удовлетворяют условиям детектируемости с данным уровнем значимости, по левую – нет).

Из приведенного рисунка видно, что максимальную статистическую мощность для оценки радиационного риска возникновения солидных раков имеют когорты LSS и персонала ПО Маяк, нанятого на производство в первые годы становления отечественной атомной промышленности. Из представленной схемы видно, что добавление к когорте ПО «Маяк» других когорт с гораздо меньшими средними дозами не улучшают статистическую достоверность РЭИ на увеличенной когорте. Так, создание объединенной когорты трех предприятий атомной отрасли в рамках Отраслевого медико-дозиметрического регистра (ОМДР) путем добавления к основной когорте персонала ПО «Маяк» работников, нанятых на производство в последующие годы и когорты ОМДР вместе с персоналом СХК и ГХК [15, 16] увеличивают численность объединенной когорты, но в то же время при этом уменьшается средняя доза и в результате статистическая мощность объединенной когорты ОМДР для оценки риска, наоборот, уменьшается по отношению к таковой для когорты только персонала ПО «Маяк».

Когорта ликвидаторов радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. [14] не обладает достаточной статистической мощностью для радиационно-эпидемиологических оценок риска заболевания солидными раками по прошествии 30 лет вследствие недостаточного времени наблюдения за когортой, см. рисунок. В таблице и на рисунке данные для этой когорты приведены как для всей когорты в целом, так и для «облученной» группы, выделенной по дозовой границе 94 мЗв [14]. И только при пожизненном наблюдении за этой когортой могут быть получены достоверные результаты. К этому следует добавить, что к публикациям результатов исследований прежних лет по оценкам риска для этой когорты следует относиться весьма критически, т.к. специалисты, работавшие в атомной промышленности и командированные для ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, имели свою дозовую историю в период работы на основных производствах.

Долгое время она индивидуально не учитывалась и только в последние годы сотрудникам ФМБЦ им. А.И. Бурназяна удалось выстроить полную картину накопления дозы за время работы на базовых предприятиях большой группы профессиональных работников, одновременно соединив эти данные с дозой, полученной ими при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 г. [20].

Вследствие этого отдельные результаты оценок радиационного риска в ряде прежних публикаций, основанных только на дозе, полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, являются некорректными. Особенно это относится к алгоритму выделения контрольной группы по дозовому принципу. Отсутствие у определенной части людей из этой когорты данных о предшествующей дозовой истории влекло некорректное отнесение отдельных людей из этой когорты в «необлученную» группу [14], в то время как суммарная накопленная доза оказывалась высокой и не удовлетворяла условиям отнесения этих людей к данной группе по дозовому критерию. И можно было говорить не об оценке радиационного риска, а только «о некоторой корреляции» наблюдаемых эффектов с чернойбыльской дозой.

Когорты, сведения о которых приведены в публикациях до 2005 г., не обладают достаточной статистической мощностью для получения достоверной оценки риска заболевания солидными раками. В то же время, при пожизненном наблюдении за этими когортами (см. работу [17], с параметрами близкими к данному условию), как следует из рисунка, может быть получена оценка радиационного риска с уровнем значимости, близким к 90 %.

Для лейкозов радиационно-зависимых нозологий (без хронического лимфолейкоза – ХЛЛ) могут также быть проведены оценки, подобные тому, как это сделано для солидных раков. Оценка показывает, что граница детектируемости лейкозов проходит, в первом приближении, примерно на два порядка ниже соответствующей границы для солидных раков. Она лишь немного отклоняется от зависимости, обратной квадрату дозы, в области доз, близких к 1000 мГр, и почти все рассмотренные когорты являются статистически обусловленными для оценки радиационного риска заболевания лейкозами [9]. Единственное, о чем необходимо упомянуть, оценки приведенной численности когорт для этого случая также подвергнутся некоторой деформации в соответствии с поправкой (21) из-за иного значения латентного периода для лейкозов.

Как уже упоминалось, основной задачей РЭИ является установление ЗДЭ для рассматриваемых источников риска в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости по результатам РЭИ и имеющимся результатам медико-биологических исследований.

Коэффициенты риска, полученные по результатам РЭИ на большом возрастном интервале, в частности, на всей ожидаемой продолжительности жизни, имеют весьма ограниченное применение. Они характеризуют проявление радиологических эффектов в данной кон-

кретной ситуации, для данной конкретной когорты, но не могут быть напрямую перенесены на другие когорты с возможным другим возрастным составом и (или) другими ограниченными интервалами возрастов.

В любом случае принципиально важным является вопрос о степени зависимости коэффициентов радиационного риска от спонтанных канцерогенных эффектов. Для конкретного вида радиогенного рака эта зависимость может быть мультипликативной, аддитивной или смешанной. От ответа на этот вопрос зависит установление обоснованных ЗДЭ.

### **Перспектива получения новых результатов на когорте Отраслевого медико-дозиметрического регистра**

Одним из наиболее значимых научных результатов в области радиационной эпидемиологии, на наш взгляд, может быть получен в плане разработки модели радиационного риска на базе когорты ОМДР (или субкогорты работников ПО «Маяк») при углубленном исследовании индивидуализированных данных регистра с введением в рассмотрение параметра времени (подразумевается и учет погодной динамики накопления дозы и индивидуального времени регистрации онкологического заболевания). Алгоритм подобного исследования ранее был опубликован в работе [21], что позволило оценить динамические характеристики повышенного уровня радиационно-обусловленных случаев заболевания лейкозами и выявить феномен так называемых «ранних лейкозов», которые при высоких дозах наступают в первые 5 лет после начала облучения [22, 23].

В прогнозных оценках радиогенного риска для персонала опасных производств и населения России в отсутствие отечественных разработок используются модели ЗДЭ, предложенные международными (МКРЗ, НКДАР ООН) и некоторыми зарубежными национальными организациями (как правило, США: BEIR VI, VII; EPA). По разным причинам применение этих моделей ЗДЭ на территории России нельзя признать достаточно обоснованным. Например, модели EPA и BEIR VII разработаны для применения на территории США. В других моделях некоторые коэффициенты получены усреднением по когортам разных стран, и может быть подвергнута критике сама процедура формирования вида ЗДЭ. Именно по этим причинам, в частности, была предпринята попытка разработать отечественную модель ЗДЭ для оценки риска от воздействия радона [24], а в 2015 г. был разработан еще один вариант модели ЗДЭ для ИИ.

### **Заключение**

Преодоление существующих проблем и улучшение наших количественных представлений о ЗДЭ для ИИ может быть осуществлено путем совместного анализа результатов уже выполненных РЭИ и (или) возможных будущих РЭИ и радиобиологических исследований.

В этом плане очень перспективными является проведение РЭИ на когортах персонала ПО «Маяк» или

ОМДР в целом и включение в совместный анализ их результатов.

При планировании новых РЭИ и совместных анализов, целью которых является уточнение наших знаний о ЗДЭ в нужных форме и качестве, требуется исходить из следующих положений:

1. Необходимо ставить задачу определения ЗДЭ от возраста облучения и возраста пациента типа по-возрастных коэффициентов заболеваемости (смертности); если по разным причинам (недостаток данных, малая статистика и т.п.) возможно получить только интегральные по возрасту зависимости типа значения  $ERR$  или  $EAR$  в единицах  $Gr^{-1}$  или  $Zv^{-1}$ , то результаты таких РЭИ мало пригодны для прогнозных оценок риска на других популяциях и их сравнения.
2. При планировании новых РЭИ необходимо с использованием приведенного алгоритма проверить возможность статистического обоснования ожидаемых результатов.
3. При проведении РЭИ на когорте с вариантом длительного (хронического) облучения исследуемой когорты людей (например, когорта персонала ПО «Маяк» или ОМДР) следует ставить задачу моделирования ЗДЭ для разового воздействия, учитывая строгую математическую связь между ЗДЭ для разового и хронического воздействий. Интегральная по возрасту облучения ЗДЭ менее полезна для получения прогнозной и сравнительной оценки риска.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Рахманин Ю.А., Демин В.Ф., Иванов С.И. Общий подход к оценке, сравнению и нормированию риска здоровью человека от разных источников вреда // Вестник РАМН. 2006. № 4. С. 5–8.
2. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 1. С. 77–89.
3. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRVII). – Washington DC: National Academy Press. 2005. 710 p.
4. Shigematsu I. The 2000 Sievert Lecture – Lessons from Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki // Health Phys. 2000. Vol. 79. № 3. P. 234–241.
5. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. – April 2011, Washington DC: U.S. EPA. 2011. 164 p.
6. Gonzales A.G. The Sievert Lecture. Int. Radiat. Prot. Assiat. 11<sup>th</sup> Int. Congress. Madrid, Spain, 23–28 May. 2004. URL: <http://irpa11.irpa.net/pdfs/pp0-2.pdf>.
7. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. – UN, New York. 2008. 310 p.
8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. Москва. 2015. URL: [www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf).
9. Соловьев В.Ю. Математические методы и модели в аварийной дозиметрии, радиационной медицине и радиационной эпидемиологии. – М.: Изд-во ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. 120 с.

10. Cardis E., Wjheid M., Blettner M., et al. Cancer risk following low doses of ionizing radiation – a retrospective cohort study in 15 countries // *Brit. Med. J.* 2005. Vol. 331. P. 77–80.
11. Freser P., Carpenter L., Maconochie K. et al. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1986 // *Brit. J. Cancer.* 1993. P. 615–624.
12. Howe G., Zablotska L.B., Fix J.J. Analysis of the mortality experience among U.S. nuclear power workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. P. 517–526.
13. Cardis E., Gilbert E., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // *Radiat. Res.* 1995. Vol. 142. P. 724–732.
14. Горский А.И., Максютков М.А., Туманов К.А. и соавт. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) за период наблюдения 1992–2010 годы // *Радиация и риск.* 2013. Т. 22. № 2. С. 35–51.
15. Pyin L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P. et al. Medical Dosimetric Registry of Russian atomic industry employees: current status and perspectives // *Int. J. Low Radiation.* 2006. Vol. 2. № 3/4. P. 207–217.
16. Ильин Л.А., Иванов А.А., Кочетков О.А. и соавт. Техногенное облучение и безопасность человека. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2006. 303 с.
17. Richardson D.B., Cardis E., Daniel R.D. et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ.* 2015. P. 351. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359> (Published 20 October 2015).
18. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт. Характеристика когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1998. Т. 43. № 6. С. 43–57.
19. Шильникова Н.С., Престон Д.Л., Кошурникова Н.А., Окатенко П.В. Сравнительный анализ лейкемии в когортах рабочих ПО «Маяк» и среди лиц, подвергшихся воздействию излучения при атомном взрыве в Хиросиме и Нагасаки // В сб. «Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов». – М.: ИздАТ. 1996. Т. 2. С. 115–120.
20. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Бирюков А.П., Прохорова О.Н. Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 3. С. 62–67.
21. Соловьев В.Ю., Семенов В.Г., Кравченко М.В., Кошурникова Н.А. Метод анализа информации медико-дозиметрических регистров для оценки выхода онкологической смертности, потенциально индуцированной облучением // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2004. Т. 49. № 1. С. 45–52.
22. Soloviev V.Yu., Semenov V.G., Koshurnikova N.A. et al. “Early” leukemia effect in prolonged exposure with high doses // *Int. J. Low Radiation.* 2006. Vol. 2. № 3/4. P. 275–284.
23. Соловьев В.Ю., Семенов В.Г., Кошурникова Н.А. Эффект «ранних» лейкозов при хроническом облучении в высоких дозах // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2007. Т. 47. № 6. С. 701–706.
24. Демин В.Ф., Жуковский М.В., Киселев С.М. Методика оценки риска от воздействия радона на здоровье человека // *Гигиена и санитария.* 2014. № 5. С. 64–69.

**Для цитирования:** Демин В.Ф., Бирюков А.П., Забелин М.В., Соловьев В.Ю. Проблемы установления зависимости доза – эффект для радиационного канцерогенеза // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 19–27.  
DOI: 10.12737/article\_5b168903913783.42898182

DOI: 10.12737/article\_5b168903913783.42898182

## Problems of Identifying Dose – Effect Dependence for Radiation Carcinogenesis

V.F. Demin<sup>1</sup>, A.P. Biryukov<sup>2</sup>, M.V. Zabelin<sup>3</sup>, V.Yu. Soloviev<sup>2</sup>

1. National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. E-mail: [vfdemin\\_kiae@mail.ru](mailto:vfdemin_kiae@mail.ru)

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

3. Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

V.F. Demin – Leading Researcher, Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Assoc. Prof.; A.P. Biryukov – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Prof.; M.V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof.; V.Yu. Soloviev – Senior Researcher, Head of Lab., Dr. Sc. Biol., PhD Tech.

### Abstract

**Purpose:** Analysis of actual unresolved problems in the field of radiation epidemiology associated with establishing the dose-effect relationship (DER).

**Material and methods:** The problem of establishing DER for ionizing radiation (IR) for the prognostic risk assessment based on the results of the performed biological and epidemiological studies is considered. The main characteristics of the cohorts, on which the epidemiological study (ES) was conducted, were analyzed. An algorithm is proposed for analyzing the statistical power of a real cohort in the plane with parameters accumulated dose – cohort strength, adjusted for the average duration of the cohort monitoring.

**Results:** It is shown that among all the analyzed cohorts the following ones respond the criterion of lifetime detection of radiation solid cancers with the 95 % confidence: the victims of the atomic bombing of Japanese cities (LSS), personnel of the Mayak Plant, members of the Branch Medical Dosimetric Register (BMDR). Limitation of the observation period to 30 year dramatically reduces the statistical power of the ES observed effects.

Overcoming of existing problems and improvement of quantitative presentation of the DER for IR can be achieved by a joint analysis of the results of already performed ES and (or) possible future ES. In this regard, it is very promising to carry out ES on the cohort of the Mayak personnel or BMDR as a whole.

**Conclusion:** When planning new ESs and joint analyzes, the purpose of which is to improve our knowledge of DER in the required form and quality, one should proceed from the following provisions:

- it is necessary to set the task for ES and, accordingly, for the construction of the DER model as a function of an age of exposure and an age of the oncological disease for a single exposure, taking into account the strict mathematical relationship between such dependencies of DER for single and extended impacts;
- at the initial stage of the ES it is necessary, with the proposed algorithm, to verify the possibility of a statistical justification of the expected ES results.

Averaged DER over the age of exposure is little suitable for predictive and comparative risk assessment.

**Key words:** radiation epidemiology, dose, radiation risk, cohort, morbidity, mortality, solid cancer, leukemia, statistical power

## REFERENCES

1. Rakhmanin YuA, Demin VF, Ivanov SI. General approach to the assessment, comparison and normalization of the risk to human health from various sources of harm. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(4):5-8. Russian.
2. Demin VF, Zakharchenko IE. The risk of exposure to ionizing radiation and other harmful factors on human health: assessment methods and practical application. *Radiat Biology. Radioecology*. 2012;52(1):77-89. Russian.
3. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRVII). – Washington DC: National Academy Press. 2005.
4. Shigematsu I. The 2000 Sievert Lecture – Lessons from Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys*. 2000;79(3):234-41.
5. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. April 2011, U.S. EPA, Washington DC. 2011.
6. Gonzales AG. The Sievert Lecture. *Int. Radiat. Prot. Assotiat*. 11th Int. Congress. Madrid, Spain, 23–28 May. 2004. Available from: <http://irpa11.irpa.net/pdfs/pp0-2.pdf>.
7. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. UN, New York. 2008.
8. Cancer in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by AD Kaprin, VV Starinskij, GV Petrova. Herzen Moscow Scientific Oncological Institute. 2015. Available from: [www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf).
9. Soloviev VYu. Mathematical methods and models in emergency dosimetry, radiation medicine and radiation epidemiology. Moscow: State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 2016. Russian.
10. Cardis E, Wijheid M, Blettner M, et al. Cancer Risk Following Low Doses of Ionizing Radiation – a Retrospective Cohort Study in 15 Countries. *Brit Med J*. 2005;331:77-80.
11. Freser P, Carpenter L, Maconochie E, et al. Cancer Mortality and Morbidity in Employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1986. *Brit J Cancer*. 1993;615-24.
12. Howe G, Zablotska L.B, Fix J.J. Analysis of the Mortality Experience among U.S. Nuclear Power Workers after Chronic Low-Dose Exposure to Ionizing Radiation. *Radiat Res*. 2004;(162):517-26.
13. Cardis E, Gilbert E, Carpenter L, et al. Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation: Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries. *Radiat Res*. 1995;142:724-32.
14. Gorskij AI, Maksyutov MA, Tumanov KA, et al. Analysis of mortality of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident according to the data of the National Radiation and Epidemiological Register for the observation period 1992–2010. *Radiation and Risk*. 2013;22(2):35-51. Russian.
15. Ilyin LA, Kiselev MF, Panfilov AP, et al. Medical Dosimetric Registry of Russian atomic industry employees: current status and perspectives. *Int J Low Radiation*. 2006;2(3/4):207-17.
16. Ilyin LA, Ivanov AA, Kochetkov OA, et al. Technogenic Exposure and Human Safety. Ed. by LA Ilyin. Moscow: Izdat. 2006. Russian.
17. Richardson DB, Cardis E, Daniel RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Brit Med J*. 2015;351. DOI: 10.1136/bmj.h5359.
18. Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, et al. Cohort characteristics of Mayak Plant personnel. *Med Radiol Radiat Safety*. 1998;43(6):43-57. Russian.
19. Shilnikova NS, Preston DA, Koshurnikova NA, Okatenko PV. Comparative analysis of leukemia in the cohorts of Mayak workers and among those exposed to radiation in the atomic explosion in Hiroshima and Nagasaki. In: Chronic radiation exposure: risk of long-term effects. – Moscow: Izdat. 1996;2:115-20. Russian.
20. Tukov AR, Shafranski IL, Biryukov AP, Prokhorova ON. The branch register of exposed persons in the Chernobyl accident. *Med Radiol Radiat Safety*. 2016;61(3):62-7. Russian.
21. Soloviev VYu, Semenov VG, Kravchenko MV, Koshurnikova NA. The method of analyzing the information of medical dosimetry registers for estimating the yield of cancer-related mortality potentially induced by radiation. *Med Radiol Radiat Safety*. 2004;49(1):45-52. Russian.
22. Soloviev VYu, Semenov VG, Koshurnikova NA, et al. “Early” Leukemia Effect in Prolonged Exposure with High Doses. *Int J Low Radiation*. 2006;2(3/4):275-84.
23. Soloviev VYu, Semenov VG, Koshurnikova NA. “Early” leukemia effect in prolonged exposure with high doses. *Radiat Biology Radioecology*. 2007;47(6):701-6. Russian.
24. Demin VF, Zhukovski MV, Kiselev SM. Method of human health risk assessment of radon exposure. *Gygiena and Sanitaria*. 2014;(5):64-69. Russian.

**For citation:** Demin VF, Biryukov AP, Zabelin MV, Soloviev VYu. Problems of Identifying Dose – Effect Dependence for Radiation Carcinogenesis. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):19-27. Russian.

DOI: 10.12737/article\_5b168903913783.42898182