

В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, М.А. Максюттов, А.И. Горский, С.В. Карпенко,  
К.А. Туманов, В.В. Кашеев, А.М. Корело, Е.В. Кочергина

## ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЁННОСТИ ДОЗ НА ОЦЕНКУ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В КОГОРТЕ РОССИЙСКИХ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Сергей Юрьевич Чекин: nrer@obninsk.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Исследование влияния возможной неопределённости доз облучения в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС на оценку радиационных рисков заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО), выявленных у членов этой когорты.

**Материал и методы:** В качестве исходных данных для оценки радиационных рисков используются эпидемиологические и дозиметрические сведения о когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, находящейся под наблюдением в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР). Оценка радиационных рисков проводится статистическим методом максимального правдоподобия в рамках линейной беспороговой модели избыточного относительного риска. Неопределённости дозы облучения ликвидатора в принятом методе оценки риска учитываются в виде двух моделей ошибок. Оценки доз по данным индивидуальных дозиметров характеризуются классической моделью погрешности измерения. В случае оценок неизвестных индивидуальных доз по данным групповой дозиметрии или по маршрутным дозам группы используется модель погрешности присвоения Berkson.

**Результаты:** Разработан метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия. При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Гр) для заболеваемости солидными ЗНО уменьшается на 7%, по сравнению с оценкой, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в Единой федеральной базе данных (ЕФБД) НРЭР. Оценка ERR/Гр, полученная по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам, составила 0,69 при 95% доверительном интервале (ДИ) (0,37 – 1,04). Оценка ERR/Гр, полученная с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов, составила 0,64 при 95% ДИ (0,33 – 0,98). Данное смещение оценки является не существенным, так как находится в пределах 95% ДИ для обеих оценок ERR/Гр, статистический размах которых имеет порядок величины самих оценок.

**Выводы:** При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Гр) для заболеваемости солидными ЗНО статистически значимо не отличается от оценки, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР. Наблюдавшееся, за счёт введённой в расчёт неопределённости доз, смещение оценки коэффициента радиационного риска обусловлено статистическими свойствами использованных традиционных для радиационной эпидемиологии моделей радиационного риска. Полученные результаты подтверждают высокую устойчивость и обоснованность оценок радиационных рисков, полученных ранее по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Дальнейшие исследования позволят обобщить разработанный метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия, на другие типы радиационно-эпидемиологических исследований риска, включая исследования случай–контроль и случай–когорта.

**Ключевые слова:** радиационный риск, заболеваемость, солидные злокачественные новообразования, линейная беспороговая модель риска, ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, доза внешнего облучения, неопределённость дозы, смещение оценки радиационного риска

**Для цитирования:** Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Горский А.И., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кашеев В.В., Корело А.М., Кочергина Е.В. Влияние неопределённости доз на оценку радиационных рисков заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 36–41. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-36-41

## Effect of Dose Uncertainty on the Assessment of Radiation Risks of Solid Cancer Incidence in a Cohort of Russian Participants in the Elimination of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP

V.K. Ivanov, S.Yu. Chekin, M.A. Maksoutov, A.I. Gorski, S.V. Karpenko, K.A. Tumanov,  
V.V. Kashcheev, A.M. Korelo, E.V. Kochergina

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia  
Contact person: Sergei Yurievich Chekin, e-mail: nrer@obninsk.com

### ABSTRACT

**Purpose:** Investigation of the influence of the possible uncertainty of exposure doses of Russian participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident on the assessment of radiation risks of the incidence of solid cancer in this cohort.

**Material and methods:** Epidemiological and dosimetric data on a cohort of Russian participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP, registered in the National Radiation and Epidemiological Register (NRER), are used as initial data for assessing radiation risks. The assessment of radiation risks is carried out by the statistical method of maximum likelihood in the framework of a linear non-threshold model of excess relative risk. Uncertainties in the liquidator's exposure dose in the adopted risk assessment method are considered in the form of two error models. Dose estimates based on data from individual dosimeters are characterized by a classical model of measurement errors. In the case of estimates of unknown individual doses from group dosimetry data or group route doses, the Berkson assignment error model is used.

**Results:** A method for assessing radiation risks has been developed, accounting for the uncertainty in dose estimates, based on the observed likelihood function. When taking into account the uncertainty of estimates of individual doses in the cohort of Russian liquidators, the estimate of the coefficient of the excess relative rate per dose unit (ERR/Gy) for the incidence of solid malignancies decreases by 7%, compared with the estimate obtained directly from the doses registered in the NRER database. The ERR/Gy estimate derived from the doses recorded in the NRER database was 0.69 with a 95% confidence interval (CI) of 0.37–1.04. The estimate of ERR/Gy, obtained accounting

for the uncertainty in estimates of individual doses of liquidators, was 0.64 at 95% CI (0.33–0.98). This estimate bias is not significant, since it is within 95% CI for both ERR/Gy estimates, the statistical range of which is of the order of magnitude of the estimates themselves.

**Conclusions:** Considering the uncertainty of individual dose estimates in the cohort of Russian liquidators, the estimate of the excess relative rate per dose unit (ERR/Gy) for the incidence of solid cancer does not statistically significantly differ from the estimate obtained directly from the doses registered in the NRRER database. The bias in the estimate of the radiation risk coefficient observed, due to the dose uncertainty introduced into the calculation, is due to the statistical properties of the traditional radiation risk models used for radiation epidemiology. The results obtained confirm the high stability and validity of the radiation risk assessments obtained earlier from the doses registered in the NRRER for the Russian cohort of Chernobyl liquidators. Further research will allow generalization of the developed method for assessing radiation risks, accounting for the uncertainty of dose estimates, based on the observed likelihood function, to other types of radiation epidemiological risk studies, including case-control and case-cohort studies.

**Keywords:** radiation risk, incidence, solid cancer, linear non-threshold risk model, liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant, external dose, dose uncertainty, bias in the estimate of radiation risk

**For citation:** Ivanov VK, Chekin SYu, Maksoutov MA, Gorski AI, Karpenko SV, Tumanov KA, Kashcheev VV, Korelo AM, Kochergina EV. Effect of Dose Uncertainty on the Assessment of Radiation Risks of Solid Cancer Incidence in a Cohort of Russian Participants in the Elimination of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):36-41. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-36-41

## Введение

Современная система норм и правил радиационной защиты, разрабатываемая Международной комиссией по радиационной защите (МКРЗ) [1], в основном базируется на статистических оценках радиационных рисков в эпидемиологических исследованиях. Основной облучённой когортой, используемой для идентификации моделей радиационного риска, на международном уровне до сих пор является японская когорта лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г. [2–4]. Эта когорта характеризуется широким диапазоном доз облучения – от нуля до нескольких Гр. При достигнутом в настоящее время уровне радиационной безопасности на предприятиях и в учреждениях дозы персонала, как правило, не превышают 0,05 Зв в год, а для населения – 0,005 Зв в год [5]. Основным отдалённым эффектом действия ионизирующей радиации в малых дозах на здоровье человека считается увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО) среди облучённых лиц [1]. За последние 25 лет опубликовано большое число работ по оценке радиационных рисков, связанных с аварией на Чернобыльской АЭС в 1986 г. [6–10]. Высокую мощность статистических исследований в области малых доз облучения (менее 1 Гр) обеспечивает когорта российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), зарегистрированных и наблюдающихся с 1986 г. в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [11]. Дозы облучения ликвидаторов, как правило, не превышали 1 Гр, а средняя доза в когорте составила около 0,1 Гр [12]. Радиационные риски в области малых доз исследуются также в когортах работников атомной промышленности [13].

Модели радиационных рисков ЗНО, идентифицируемые и оцениваемые по эпидемиологическим данным, являются, в большинстве случаев, регрессионными моделями, в которых одной из независимых переменных является доза облучения. Даже если доза облучения в этих моделях считается детерминированной величиной, коэффициенты моделей радиационных рисков оцениваются с естественными статистическими ошибками, которые обусловлены случайностью процесса заболевания [14]. Соответственно, и оценки пожизненных радиационных рисков, лежащие в основе норм радиационной безопасности, имеют естественную неопределённость. Кроме того, на оценки радиационных рисков влияет неопределённость регистрируемых в радиационно-эпидемиологических исследованиях доз облучения [15].

Целью данной работы является исследование устойчивости оценок радиационного риска заболеваемости солидными ЗНО в российской когорте ликвидаторов по-

следствий Чернобыльской аварии по отношению к неопределённости оценки индивидуальных доз внешнего облучения ликвидаторов.

## Материал и методы

Дозиметрические данные российской когорты ликвидаторов были ранее подробно рассмотрены в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]. Неопределённость дозиметрических данных для ликвидаторов (особенно в 1986–1987 гг.) была оценена в трёх основных группах, в зависимости от использованного метода оценки дозы. Поглощённая доза, полученная с использованием индивидуального дозиметра, характеризовалась максимальной погрешностью около 50%; численность этой группы составила 11% от всей когорты ликвидаторов. Групповая доза, приписанная лицам, входившим в группу по выполнению определённых работ, по показаниям индивидуального дозиметра, находившегося у одного из членов группы, характеризовалась максимальной неопределённостью порядка 300% (24% ликвидаторов). Маршрутная доза, которая оценивалась по средней мощности экспозиционной дозы в зоне проведения работ и времени пребывания в ней группы лиц, характеризовалась максимальной неопределённостью до 500% (65% ликвидаторов).

Таким образом, примерно для 89% ликвидаторов погрешности в зарегистрированных дозах являются так называемыми погрешностями присвоения (погрешности Berkson), которые описывают межиндивидуальную изменчивость истинных значений дозы относительно одного значения, приписываемого каждому индивидууму, принадлежащему к отдельной группе [15]. Следует отметить, что Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) рекомендует, чтобы неопределённости в моделях, используемых для оценки радиационных рисков, определялась как функции плотности вероятности, отражающие текущий уровень знаний, с учетом зависимостей или корреляций между распределениями [15]. Поэтому в данной работе оценки коэффициента избыточного относительного риска проводятся методом максимального правдоподобия [16] с явным включением в функцию правдоподобия плотности распределения для истинных индивидуальных доз облучения.

В данной работе исследовались радиационные риски солидных ЗНО с кодами диагнозов С00.0–С80.9 в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [17]. Принимая во внимание, что минимальный латентный период развития радиационно-индуцированных солидных ЗНО составляет около 5 лет [18], для исследования солидных ЗНО начало наблюдения в когорте ликвидаторов было установлено с 1.01.1992 г. Окончание периода наблюдения – 31.12.2020 г.

Для исследования радиационных рисков солидных ЗНО на основе Единой федеральной базы данных (ЕФБД) НРЭР сформирована ретроспективная когорта ликвидаторов с использованием следующих условий выбора:

- ликвидаторы мужского пола с зарегистрированными индивидуальными дозами облучения, въехавшие в зону чернобыльских работ в период с 26.04.1986 г. по 31.12.1987 г. в возрасте от 18 до 70 лет;
- зарегистрированные в НРЭР до 1992 г.;
- не имевшие диагнозов ЗНО до 1992 г.;
- имеющие информацию о состоянии здоровья в течение периода наблюдения с 1992 г. по 2020 г. включительно.

Общая численность когорты ликвидаторов, сформированной для анализа заболеваемости всеми солидными ЗНО, составила 67412 человек, средний возраст на начало работ в чернобыльской зоне – 34 года, средняя доза облучения, накопленная за период работ, – 0,133 Гр. За период наблюдения с 1992 по 2020 гг. включительно было зарегистрировано 8168 новых случаев заболеваний солидными ЗНО при общем числе человеко-лет под наблюдением, равном 1 346 926,5 и при среднем достигнутом возрасте 49 лет.

Для исследования радиационных рисков был использован когортный метод анализа [16]. Для учёта зависимости фоновых (в отсутствие облучения) показателей заболеваемости от возраста и календарного времени данные о ликвидаторах, вошедших в когорту, были стратифицированы следующим образом: 10 страт по возрасту ликвидаторов на момент въезда в чернобыльскую зону, который считался возрастом на начало облучения (18–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–70), а также страты по календарному году наблюдения с шагом в 1 год, с 1992 по 2020 гг. включительно, всего 290 страт.

Дата окончания наблюдения для каждого ликвидатора определялась как наименьшая из следующих трёх дат: первой даты регистрации диагноза заболевания, дата выбытия из-под наблюдения по иным причинам (включая смерть по иной причине) и даты окончания наблюдения за когортой (31.12.2020 г.).

В когортном методе исследования наблюдаются индивидуальные времена  $t_i$  от начала наблюдения за членом когорты до наступления изучаемого случая заболевания, до выхода из-под наблюдения по другим причинам или до окончания срока наблюдения. При постоянном показателе заболеваемости  $\lambda$  вероятность того, что  $i$ -ый член когорты останется здоровым за промежуток времени наблюдения  $(0 - t_i)$ , принимается равной:

$$S = e^{-\lambda \cdot t_i}, \quad (1)$$

а плотность вероятности выявления случая заболевания в момент времени  $t_j$ :

$$\varphi = \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t_j}. \quad (2)$$

Соответственно, функция правдоподобия  $L(\lambda)$  для простейшей модели когортных наблюдений записывается в следующем виде [16]:

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^{N-m} S_i \cdot \prod_{j=1}^m \varphi_j = \prod_{i=1}^{N-m} e^{-\lambda \cdot t_i} \cdot \prod_{j=1}^m \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t_j}, \quad (3)$$

где  $\lambda$  – показатель заболеваемости;  $N$  – численность когорты;  $m$  – наблюдаемое число случаев заболеваний;  $t_i$  – длительность наблюдения, в годах, для здорового  $i$ -го члена когорты;  $t_j$  – длительность интервала выявления заболевания (в годах) для  $j$ -го члена когорты.

В данной работе при оценке зависимости показателя заболеваемости ( $\lambda$ ) солидными ЗНО от дозы внешнего облучения ликвидаторов использовалась линейная беспороговая (ЛБП) модель зависимости  $\lambda$  от дозы облучения в форме избыточного относительного показателя заболеваемости (избыточного относительного показателя риска) [16]:

$$\lambda(e, c, d) = \lambda_0(e, c) \cdot (1 + ERR(d)) = \lambda_0(e, c) \cdot (1 + b \cdot d), \quad (4)$$

где  $ERR$  (от англ. Excess Relative Rate) – избыточный относительный показатель риска;  $e$  – категориальная переменная, обозначающая возраст на начало облучения, в годах;  $c$  – категориальная переменная, обозначающая календарный год наблюдения;  $d$  – поглощённая доза внешнего облучения, в Гр;  $b$  – неизвестный оцениваемый параметр: избыточный относительный показатель риска на единицу дозы,  $ERR/Гр$ ;  $\lambda_0(e, c)$  – фоновый (в отсутствие облучения) показатель заболеваемости солидными ЗНО в когорте, который считается постоянным для фиксированной комбинации категориальных переменных  $e$  и  $c$ ;  $\lambda(e, c, d)$  – наблюдаемый показатель заболеваемости солидными ЗНО в когорте, при облучении в дозе  $d$ .

Для получения представляющей интерес оценки  $\hat{b}$  параметра  $b$  (избыточного относительного показателя риска на единицу дозы  $ERR/Гр$ ) обычно используется метод максимального правдоподобия по профилю функции правдоподобия [16]:

$$L(b) = \max_{\lambda_0} \{L(\lambda_0, b)\}. \quad (5)$$

Для исследования устойчивости оценок радиационного риска заболеваемости солидными ЗНО в российской когорте ликвидаторов по отношению к неопределённости индивидуальных доз облучения использовался метод наблюдаемой функции правдоподобия и наблюдаемого профиля правдоподобия [19, 20].

Оценки доз по данным индивидуальных дозиметров характеризуются классической моделью погрешностей, в которой истинные значения индивидуальных доз  $d$  и вклады в оценки доз  $D$  (в зарегистрированные дозы) от погрешностей измерений являются независимыми случайными величинами [15]. В случае оценок неизвестных индивидуальных доз  $d$  по данным групповой дозиметрии или по маршрутным дозам группы, значение зарегистрированной дозы  $D$ , приписанной каждому члену конкретной группы, равно средне-групповому значению, что соответствует модели погрешностей присвоения Berkson [15].

При учёте неопределённости в случае оценок доз по данным индивидуальных дозиметров использовался метод максимального правдоподобия Монте-Карло [20, 21] с независимыми ошибками («unshared errors»). Истинные значения индивидуальных доз  $d$  многократно генерировались как независимые случайные величины, распределённые по логнормальному закону со средним, равным зарегистрированной дозе  $D$  и с  $GSD=1,6$ , а функция правдоподобия  $L(b)$  (3, 4) усреднялась по реализациям 100 сгенерированных наборов индивидуальных доз  $\{d\}$  для набора заранее выбранных значений параметра  $b$ .

При учёте неопределённости доз по типу погрешностей присвоения Berkson, вклады  $S$  (1) и  $\varphi$  (2) в функцию правдоподобия  $L$  (3) являются усреднёнными по условным распределениям неизвестных истинных доз  $d$ , при известных наблюдаемых (зарегистрированных) дозах  $D$ . В данной работе для данных групповой дозиметрии и для маршрутных доз неизвестное истинное значение индивидуальной дозы  $d$  считалось распределённым по логнормальному закону с геометрической стандартной ошибкой  $GSD=6$  вокруг группового среднего  $D$ , равного зарегистрированной дозе.

Использованные для учёта неопределённости доз параметры  $GSD=1,6$  (для оценок по данным индивидуальных дозиметров) и  $GSD=6$  (для оценок по данным групповой дозиметрии и для маршрутных доз) получены, исходя из того, что в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]



приведены коэффициенты вариации доз CV (отношение стандартного отклонения дозы к её среднему значению), выраженные в %.

Вид функции правдоподобия при учёте неопределённости доз по типу погрешностей присвоения Berkson требует более детального представления. Если  $f(x, \mu, \sigma)$  – логнормальная плотность распределения случайной дозы  $X$  со средним значением  $D = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}$

и заданным геометрическим стандартным отклонением  $GSD = e^\sigma$ , то вклад в  $i$ -го члена когорты с зарегистрированной дозой  $D^i$  в наблюдаемую функцию правдоподобия равен:

$$P_{s=0}^i = \int_0^\infty e^{-\lambda_0^i(e,c)(1+b \cdot x^i)^{t_s^i}} \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i, \quad (6)$$

для здоровых лиц (это состояние обозначено нижним индексом  $s=0$ ), или

$$P_{s=1}^i = \int_0^\infty \lambda_0^i(e,c) \cdot (1+b \cdot x^i) \cdot e^{-\lambda_0^i(e,c)(1+b \cdot x^i)^{t_s^i}} \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i \quad (7)$$

– для случаев обнаруженных заболеваний (это состояние обозначено нижним индексом  $s=1$ ), где  $f(x^i, \mu^i, \sigma)$  – плотность логнормального распределения неизвестной индивидуальной дозы  $X^i$ , такая, что зарегистрированная для  $i$ -го члена когорты доза

$$D^i = \int_0^\infty x^i \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i = e^{\mu^i + \frac{1}{2}\sigma^2}$$

при конкретном выбранном значении  $GSD = e^\sigma$ .

Как нетрудно видеть, в наблюдаемой функции правдоподобия множители для индивидуальных членов когорты, входящие в функцию правдоподобия (3), заменяются на их математические ожидания по случайной переменной индивидуальной дозы при условии, что зарегистрированная доза является оценкой математического ожидания индивидуальной дозы.

Во введённых выше обозначениях наблюдаемая функция правдоподобия задаётся выражением:

$$L(\{\lambda_0^q, b\}) = \prod_{q=1}^Q \left( \prod_{(i_s^q)_{s=0}^1}^{m^q} P_{s=0}^{(i_s^q)} \cdot \prod_{(i_s^q)_{s=1}^1}^{(N^q - m^q)} P_{s=1}^{(i_s^q)} \right), \quad (8)$$

а наблюдаемая логарифмическая функция правдоподобия – выражаемая:

$$l(\{\lambda_0^q, b\}) = \sum_{q=1}^Q \left( \sum_{(i_s^q)_{s=0}^1}^{m^q} \ln(P_{s=0}^{(i_s^q)}) + \sum_{(i_s^q)_{s=1}^1}^{(N^q - m^q)} \ln(P_{s=1}^{(i_s^q)}) \right), \quad (9)$$

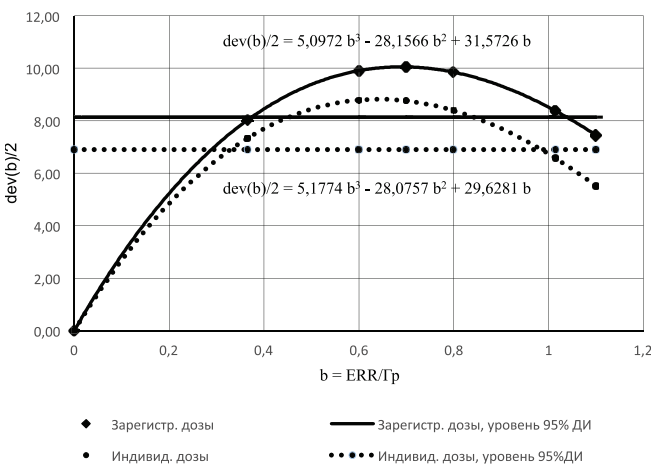


Рис. 1. Функции девиации  $dev(b)/2$ , построенные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам (сплошная кривая) и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз (пунктирная кривая), для заболеваемости ликвидаторов солидными ЗНО в рамках ЛБП модели избыточного относительного риска (4)

Fig. 1. Deviation functions  $dev(b)/2$ , constructed from the doses registered in the EFBD NRER (solid curve) and taking into account the uncertainty of estimates of individual doses (dashed curve), for the incidence of liquidators with solid malignant neoplasms in the framework of the LRR model of excess relative risk (4)

где показатель  $\lambda_0^q$ ,  $q=1, \dots, Q$  кусочно-постоянен в  $Q$  группах по фоновой заболеваемости, и величины  $P_{s=0}^{(i_s^q)}$  при каждом  $q$  задаются выражениями (6) и (7), для  $s=0$  и  $s=1$  соответственно.

Оценка  $\hat{b}$  параметра избыточного относительного показателя риска (ERR/Gr) далее получается максимизацией профиля логарифмической функции правдоподобия (9) по параметру  $\hat{b}$  ( $\hat{b} = \text{max}_b \{l(\{\lambda_0^q, b\}), b\}$ ) с использованием следующей оценки фоновой заболеваемости, общий вид которой первоначально был предложен Breslow [22, 23].

$$\lambda_0^q = \frac{m^q}{\sum_{s=0,1} \sum_{i=1}^{N^q} (1+b \cdot D^i \cdot (\varphi^i)^s) \cdot t_s^i}, \quad (10)$$

где  $m^q$  – число случаев в группе с фоновым показателем заболеваемости  $\lambda_0^q$ ;  $N^q$  – число лиц в группе с фоновым показателем заболеваемости  $\lambda_0^q$ ;  $D^i$  – зарегистрированная доза  $i$ -го члена когорты;  $t_s^i$  – время под наблюдением  $i$ -го члена когорты в состоянии  $s$  ( $s=0$  для отсутствия заболевания,  $s=1$  для случая первого обнаружения заболевания);  $(\varphi^i)^s$  – поправка на неопределённость индивидуальной дозы  $i$ -го члена когорты в состоянии  $s$  (здесь используется возведение в степень  $s$ ), вид поправки приведён ниже.

$$\varphi^i(b, D^i, GSD) = \frac{1+b \cdot D^i \cdot GSD^{\ln(GSD)}}{1+b \cdot D^i}. \quad (11)$$

Доверительные интервалы (ДИ) оценки  $\hat{b}$  можно приближённо определить из условия, что величина девиации

$$dev(b) = 2 \cdot [l(\{\lambda_0^q, \hat{b}\}) - l(\{\lambda_0^q, 0\})] \quad (12)$$

асимптотически распределена по закону хи-квадрат с одной степенью свободы [24].

Таким образом, в точке  $\hat{b}$  максимума профиля логарифмической функции правдоподобия (9) по параметру  $b$  определяется оценка  $ERR/Gr = \hat{b}$ , а границы 95% ДИ оценки  $\hat{b}$  определяются из условия:

$$b: dev(b)/2 - 1,92 = 1(\{\lambda_0^q, b\}) - 1(\{\lambda_0^q, 0\}) - 1,92 = 0. \quad (13)$$

**Результаты и обсуждение**

Результаты оценки избыточного относительного показателя риска (ERR/Gr) для заболеваемости солидными ЗНО в исследованной когорте ликвидаторов приведены на рис. 1 и в табл. 1.

На рис. 1 разности логарифмических функций правдоподобия для оцениваемой модели ( $ERR/Gr \neq 0$ ) и «нулевой» модели ( $ERR/Gr = 0$ ), т.е. функции  $dev(b)/2$ , представлены для зарегистрированных в ЕФБД НРЭР доз (сплошная линия) и для зарегистрированных в ЕФБД НРЭР доз со случайными поправками на неопределённость оценок индивидуальных доз (пунктирная линия). Вид функций девиации  $dev(b)/2$  на рис. 1 представлен их кубическими интерполяциями: верхнее выражение –

Таблица 1

Оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Gr) для заболеваемости солидными ЗНО в когорте ликвидаторов, полученные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов  
Estimates of coefficients of the excess relative risk index per unit dose (ERR/Gy) for the incidence of solid malignancies in the cohort of liquidators, obtained from the doses registered in the EFBD NRER and taking into account the uncertainty of estimates of individual doses of liquidators

Тип доз в модели риска	ERR/Gr	95% ДИ
Дозы ЕФБД НРЭР	0,69	0,37 – 1,04
Дозы ЕФБД НРЭР с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз	0,64	0,33 – 0,98

для функции девиации, построенной непосредственно по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам (график в виде сплошной линии), нижнее выражение – для функции девиации с учётом неопределённости индивидуальных доз (график в виде пунктирной линии). В точке максимума функции  $\text{dev}(b)/2$  определяется оценка параметра модели (4)  $=\text{ERR}/\text{Гр}$ , а уровень функции  $\text{dev}(b)/2$ , находящийся на 1,92 единицы ниже её максимального значения, определяет границы 95% ДИ для оценки  $\text{ERR}/\text{Гр}$ .

В табл. 1 приведены результаты оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ( $\text{ERR}/\text{Гр}$ ) для заболеваемости солидными ЗНО в когорте ликвидаторов, полученные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов.

Как показывает табл. 1, при учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ( $\text{ERR}/\text{Гр}$ ) для заболеваемости солидными ЗНО уменьшается на 7%, по сравнению с оценкой, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР. Данное смещение оценки является не существенным, так как находится в пределах 95% ДИ для обеих оценок  $\text{ERR}/\text{Гр}$ , статистический размах которых имеет порядок величины самих оценок.

Использованные для учёта неопределённости доз параметры  $\text{GSD}=1,6$  (для оценок по данным индивидуальных дозиметров) и  $\text{GSD}=6$  (для оценок по данным групповой дозиметрии и для маршрутных доз) являются консервативными в том смысле, что переоценивают неопределённости доз по сравнению с оценками неопределённостей, представленными в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]. В упомянутой работе [12] соответствующие метода оценки доз максимальные погрешности оценены как 50% и 500%, что более корректно следовало бы трактовать как удвоенные коэффициенты вариации оценок доз ( $2 \times \text{CV}$ ), т.е. как  $\text{GSD}=1,3$  и  $\text{GSD}=4,1$ .

Основной вклад в смещение оценки  $\text{ERR}/\text{Гр}$  вносит принятый в работе метод учёта неопределённости оценок доз по данным индивидуальных дозиметров с использованием профиля логарифма правдоподобия, вычисленного методом Монте-Карло [20, 21]. В работе Stayner L. и соавт. [21] этот метод учёта неопределённости оценок доз применялся для оценки радиационных рисков в когорте персонала атомной отрасли, где было получено аналогичное смещение оценки риска: уменьшение оценки  $\text{ERR}/\text{Гр}$  на 10% по сравнению с оценкой непосредственно по зарегистрированным дозам персонала.

В данной работе не использовался статистический метод калибровки регрессии [15], который может использоваться для корректировки доз и, по крайней мере, для приблизительной корректировки неопределённости оценки риска с учетом влияния независимых (unshared)

ошибок в оценках доз. Метод калибровки регрессии сводится к тому, что каждая зарегистрированная индивидуальная доза заменяется ожидаемым значением истинной индивидуальной дозы с учетом измеренной (или приписанной) дозы и распределения истинных индивидуальных доз среди населения. Со статистической точки зрения метод калибровки регрессии менее предпочтителен, чем методы оценки риска, основанные на наблюдаемых функциях правдоподобия [15]. В исследовании Pierce и соавт. [25] в когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, поправки на погрешность измерения доз в диапазоне от 35 до 40% увеличивали  $\text{ERR}/\text{Гр}$  на 12–14%.

Следует отметить, что в случае смещения оценки радиационного риска в японской когорте это смещение было напрямую обусловлено смещением оценок доз, входивших в регрессионную модель. В противоположность этому, в представленном исследовании когорты российских ликвидаторов средние значения оценок индивидуальных доз не менялись при учёте их неопределённости: относительное смещение средних значений индивидуальных доз при учёте их неопределённости, относительно зарегистрированных в ЕФБД НРЭР индивидуальных доз, поддерживалось контрольными процедурами на уровне менее  $10^{-6}$ . Таким образом, наблюдавшееся за счёт введённой в расчёт неопределённости доз смещение оценки коэффициента радиационного риска обусловлено исключительно статистическими свойствами использовавшихся моделей радиационного риска.

## Выводы

При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ( $\text{ERR}/\text{Гр}$ ) для заболеваемости солидными ЗНО статистически значимо не отличается от оценки, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР.

Наблюдавшееся за счёт введённой в расчёт неопределённости доз смещение оценки коэффициента радиационного риска на 7% в данном исследовании обусловлено не смещением оценок средних значений индивидуальных доз, а статистическими свойствами использовавшихся традиционных для радиационной эпидемиологии моделей радиационного риска.

Полученные результаты подтверждают высокую устойчивость и обоснованность оценок радиационных рисков, полученных ранее по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС [6–10].

Дальнейшие исследования позволяют обобщить разработанный метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия, на другие типы радиационно-эпидемиологических исследований риска, включая исследования случай–контроль и случай–когорта.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер. с англ. Киселёва М.Ф., Шандалы Н.К. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 312 с. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.icrp.org/docs/P103\\_Russian.pdf](http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf) (дата обращения 15.01.2022).
2. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2007. V.168, No. 1. P. 1–64.
3. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. V.177, No. 3. P. 229–243.
4. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009 // *Radiat. Res.* 2017. V.187, No. 5. P. 513–537.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПин 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
6. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A. Leukaemia and Thyroid Cancer in Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Estimation of Radiation Risks (1986–1995) // *Radiat. Environ. Biophys.* 1997. V.36, No. 1. P. 9–16.
7. Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B. Cancer Incidence among Liquidators of the Chernobyl Accident: Solid Tumors, 1986–1995 // *Health Phys.* 1998. V.74, No. 3. P. 309–315.
8. Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Studies of Thyroid Cancer Incidence in Russia after the Chernobyl Accident (Estimation of Radiation Risks, 1991–2008 Follow-up Period) // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012. V.151, No. 3. P. 489–499.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V. Incidence and Mortality of Solid Cancer among Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Assessment of Radiation Risks for the Follow-up of 1992–

- 2009 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2015. V.54, No. 1. P. 13–23.
10. Кашчев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск.* 2021. Т.30, № 1. С. 58–77.
  11. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / Под ред. чл.-корр. РАН Иванова В.К., чл.-корр. РАН Каприна А.Д. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
  12. Питкевич В.А., Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А., Матяш В.А., Шукина Н.В. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов // *Радиация и риск.* 1995. № 2. С. 3–44.
  13. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *J. Radiol. Prot.* 2014. V.34, № 3. P. 595–623.
  14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. V. I. New York: United Nations, 2008. 392 p. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR\\_2006\\_Report\\_Vol.I.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Report_Vol.I.pdf) (дата обращения 15.01.2022).
  15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Scientific Annexes. New York: United Nations, 2015. 232 p. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR\\_2012\\_Annex-B.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR_2012_Annex-B.pdf) (дата обращения 15.01.2022).
  16. Breslow N., Day N. Statistical Methods in Cancer Research. V. II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
  17. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1. Ч. 1. Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
  18. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksoutov M.A., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers // *Radiat. Environ. Biophys.* 2009. V.48, № 3. P. 247–252.
  19. Stram D.O., Kopecky K.J. Power and Uncertainty Analysis of Epidemiological Studies of Radiation-Related Disease Risk in Which Dose Estimates are Based on a Complex Dosimetry System: Some Observations // *Radiat. Res.* 2003. V.160, No. 4. P. 408–417.
  20. Wu Y., Hoffman F.O., Apostoaei A.I., Kwon D., Thomas B.A., Glass R., Zablotska L.B. Methods to Account for Uncertainties in Exposure Assessment in Studies of Environmental Exposures // *Environ. Health.* 2019. V.18, No. 1. P. 31. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_468.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf) (дата обращения 15.01.2022).
  21. Stayner L., Vrijheid M., Cardis E., Stram D.O., Deltour I., Gilbert S.J., Howe G. A Monte Carlo Maximum Likelihood Method for Estimating Uncertainty Arising from Shared Errors in Epidemiological Studies of Nuclear Workers // *Radiat. Res.* 2007. V.168, No. 3. P. 757–763.
  22. Breslow N.E. Discussion of the Paper by D.R. Cox // *J. R. Statist. Soc. B.* 1972. No. 34. P. 216–217.
  23. Lyn D.Y. On the Breslow Estimator // *Lifetime Data Anal.* 2007. No. 13. P. 471–480. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_468.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf) (дата обращения 15.01.2022).
  24. Breslow N., Day N. The Analysis of Case-Control Studies. V. I. // *Statistical Methods in Cancer Research. IARC Scientific Publication No. 32.* Lyon: IARC, 1980. 350 p.
  25. Pierce D.A., Vaeth M., Cologne J.B. Allowance for Random Dose Estimation Errors in Atomic Bomb Survivor Studies: a Revision // *Radiat. Res.* 2008. V.170, No. 1. P. 118–126.

## REFERENCES

1. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP.
2. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.* 2007;168;1:1–64.
3. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* 2012;177;3:229–243.
4. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *Radiat. Res.* 2017;187;5:513–537.
5. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary Rules and Regulations. SanPin 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor Publ., 2009. 100 p. (In Russian).
6. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A. Leukaemia and Thyroid Cancer in Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Estimation of Radiation Risks (1986–1995). *Radiat. Environ. Biophys.* 1997;36;1:9–16.
7. Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B. Cancer Incidence among Liquidators of the Chernobyl Accident: Solid Tumors, 1986–1995. *Health Phys.* 1998;74;3:309–315.
8. Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Studies of Thyroid Cancer Incidence in Russia after the Chernobyl Accident (Estimation of Radiation Risks, 1991–2008 Follow-up Period). *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012;151;3:489–499.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V. Incidence and Mortality of Solid Cancer among Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Assessment of Radiation Risks for the Follow-up of 1992–2009. *Radiat. Environ. Biophys.* 2015;54;1:13–23.
10. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina Ye.V., Glebova S.Ye., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 2021;30;1:58–77. (In Russian).
11. Meditsinskiye Radiologicheskiye Posledstviya Chernobylya: Prognoz i Fakticheskiye Dannyye Spustya 30 Let = Medical Radiological Consequences of Chernobyl: Forecast and Actual Data after 30 Years. Eds. Corresponding Member RAS Ivanov V.K., Corresponding Member RAS Kaprin A.D. Moscow, GEOS Publ., 2015. 450 p. (In Russian).
12. Pitkevich V.A., Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A., Matyash V.A., Shchukina N.V. Dosimetric Data of the Russian State Medical and Dosimetric Register for Liquidators. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 1995;2:3–44. (In Russian).
13. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *J. Radiol. Prot.* 2014;34;3:595–623.
14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I. New York, United Nations, 2008. 392 p. URL: [https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR\\_2006\\_Report\\_Vol.I.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Report_Vol.I.pdf) (Accessed 15.01.2022).
15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Scientific Annexes. New York, United Nations, 2015. 232 p. URL: [https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR\\_2012\\_Annex-B.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR_2012_Annex-B.pdf) (Accessed 15.01.2022).
16. Breslow N., Day N. Statistical Methods in Cancer Research. V. II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
17. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). V. 1 (part 1). Geneva, WHO, 1995. 698 p. (In Russian).
18. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksoutov M.A., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2009;48;3:247–252.
19. Stram D.O., Kopecky K.J. Power and Uncertainty Analysis of Epidemiological Studies of Radiation-Related Disease Risk in Which Dose Estimates are Based on a Complex Dosimetry System: Some Observations. *Radiat. Res.* 2003;160;4:408–417.
20. Wu Y., Hoffman F.O., Apostoaei A.I., Kwon D., Thomas B.A., Glass R., Zablotska L.B. Methods to Account for Uncertainties in Exposure Assessment in Studies of Environmental Exposures. *Environ. Health.* 2019;18;1:31. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_468.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf) (Accessed 15.01.2022).
21. Stayner L., Vrijheid M., Cardis E., Stram D.O., Deltour I., Gilbert S.J., Howe G. A Monte Carlo Maximum Likelihood Method for Estimating Uncertainty Arising from Shared Errors in Epidemiological Studies of Nuclear Workers. *Radiat. Res.* 2007;168;3:757–763.
22. Breslow N.E. Discussion of the Paper by D. R. Cox. *J. R. Statist. Soc. B.* 1972;34:216–217.
23. Lyn D.Y. On the Breslow Estimator. *Lifetime Data Anal.* 2007;13:471–480. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_468.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf) (Accessed 15.01.2022).
24. Breslow N., Day N. The Analysis of Case-Control Studies. V. I. Statistical Methods in Cancer Research. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980. 350 p.
25. Pierce D.A., Vaeth M., Cologne J.B. Allowance for Random Dose Estimation Errors in Atomic Bomb Survivor Studies: a Revision. *Radiat. Res.* 2008;170;1:118–126.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 15.03.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 15.03.2022. Accepted for publication: 11.05.2022