

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе, заведующего отделом эпидемиологии федерального государственного унитарного предприятия «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального Медико-Биологического Агентства, Сокольникова Михаила Эдуардовича на диссертационную работу Онищенко Александры Дмитриевны «Учет неопределенностей исходных данных при оценке зависимости доза-эффект на примере воздействия радона», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – радиобиология.

Актуальность избранной темы диссертации

В настоящее время одним из основных вопросов радиационной биологии остается вопрос о биологических эффектах малых (менее 100 мЗв) доз ионизирующих излучений у человека. В то время как в экспериментальных радиобиологических исследованиях, условия которых (такие как уровни радиационного воздействия, характеристики объекта и продолжительность исследования, нерадиационные факторы) находятся под контролем исследователя, при проведении эпидемиологических оценок эффектов, связанных с действием фактора риска в группах лиц, подвергшихся его действию, исследователь может оперировать лишь данными наблюдения как за уровнями фактора, так и за его эффектами. Это особенно важно в отношении канцерогенного риска, так как онкологические заболевания являются полииатиологичными, т.е. причиной их могут быть как радиационное воздействие, так и широкий спектр нерадиационных канцерогенов.

В отличие от заболеваний, обусловленных клеточной гибелью (примерами которых, применимо к радиационному воздействию являются тканевые реакции – острая лучевая болезнь, радиационно-индуцированный пневмосклероз и др), канцерогенные эффекты имеют стохастическую природу т.е. от уровня действия канцерогена зависит не тяжесть выявляемого эффекта, а вероятность его возникновения, в связи с чем связь между воздействием и эффектом может быть установлена лишь с некоторой вероятностью. До последнего времени при оценке данной вероятности учитывалась лишь неопределенность, вносимая непосредственно эпидемиологическими данными: числом лиц, включенных в исследование, количеством исследуемых эффектов, набором радиационных и нерадиационных факторов риска исследуемого за-

болевания. Лишь в последнее время предпринимаются попытки учесть вклад неопределенности оценки доз радиационного воздействия (и уровней действия нерадиационных факторов) в неопределенность оценок риска.

В рассматриваемой работе исследованы критерии формирования групп субъектов при оценке риска методом «случай–контроль», оценены неопределенности, связанные с определением уровня действия радона у индивида при измерении объемной активности радона в воздухе, исследовано влияние неопределенности оценки дозы на наблюдаемую зависимость «доза–эффект». Работа заполняет важные пробелы в представлениях о роли неопределенности измерения уровня действующего фактора в оценке связанного с этим фактором канцерогенного риска, выполнена в соответствии с современными направлениями развития радиационной эпидемиологии, что, без сомнения, делает рассматриваемую работу **актуальной**.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты исследований, выводы и практические рекомендации, приведенные в диссертации, основаны на адекватных математических моделях, для верификации которых использованы достоверные данные измерений. Для исследования вклада неопределенностей оценки уровня действия радона в получаемые оценки радиогенного риска, учтены, в том числе, нерадиационные факторы риска (возраст, пол, курение). Благодаря использованию адекватных моделей, надежных данных об измерениях уровня действия радиационного фактора (объемной концентрации радона), учет нерадиационных факторов, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются **обоснованными**.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность проведенного исследования подтверждается корректным использованием избранных методов исследования, объемом проведенных исследований и адекватным использованием моделей для анализа неопределенностей показателей риска, получаемых в эпидемиологическом исследовании методом «случай–контроль». По материалам исследования опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК, результаты доложены научному сообществу на 7 международных конференциях и симпозиумах.

Новизна исследования обусловлена тем, что а) впервые для исследования канцерогенных эффектов радона методом случай–контроль предложен

подход к определению оптимальной величины группы сравнения, что позволяет оптимизировать не только неопределенность оценки радиогенного риска, но и стоимость проведения исследования, б) впервые обоснованы представления о том, что по-разному взаимодействующие факторы риска должны различным образом учитываться при оценке зависимости «доза-эффект», в) впервые проведен комплексный анализ неопределенностей, возникающих при оценке уровня действия радона и г) впервые оценен вклад этих неопределенностей в оценку риска, связанного с действием радона.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Одной из главных проблем при проведении эпидемиологических оценок канцерогенного риска является стоимость их проведения. Действительно, то обстоятельство, что эффекты канцерогенов проявляются, как правило, в отдаленном периоде после начала контакта с ними, требует проведения длительного наблюдения за когортами лиц, подвергшихся действию канцерогенных факторов. Ситуация еще более осложняется при оценке риска, связанного с действием малых доз канцерогенов, в том числе – ионизирующего излучения, что требует не только длительного наблюдения, но и соответствующей численности исследуемой когорты. Альтернативой когортным методам исследования служат ретроспективный метод эпидемиологического анализа «случай-контроль», позволяющий сравнительно недорого провести оценку риска. Применение данного метода, однако, требует тщательного подбора группы сравнения.

Значимость рассматриваемой работы определяется тем, что в ней предложен способ оптимального подбора численности группы сравнения в исследовании, проводимом методом «случай–контроль» и обоснованы критерии повышения точности оценки зависимости «доза–эффект». Разработанная методика моделирования эпидемиологических исследований позволяет оптимально планировать эпидемиологическое исследование, разработанная и зарегистрированная программа расчета показателей риска может быть использована не только для планирования исследования радиогенного риска, но и для планирования других исследований, использующих ретроспективный метод эпидемиологического исследования методом «случай-контроль».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа построена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, включает разделы введения, обзора литературных данных, описания методологических аспектов работы, три раздела, описывающих результаты исследований автора и делаемые на их основе рекомендации. Материал диссертации изложен на 132 страницах текста, содержит 16 таблиц и 33 рисунка, список литературы включает 125 отечественных и зарубежных источника.

В обзоре литературы проведен анализ публикаций о проведенных к настоящему времени эпидемиологических исследованиях, связанных с канцерогенными эффектами радона (в первую очередь – заболеваемости и смертности от рака легкого), а также по методам оценки и учета неопределеностей в данных исследованиях. Достоинством данного раздела является то, что в нем дано адекватное обоснование цели и задач исследования.

Глава 2 обосновывает выбор методов исследования и дает подробное их описание. Приведены модели облучения населения радоном с различными условиями радиационного воздействия от вдыхаемого радона и сформированы выборки с соответствующими группами сравнения. Недостатком данного раздела является неполное описание уравнения 2.3, в частности не указано, что используется в качестве функции $\lambda_0(t)$.

Глава 3 содержит описание исследования факторов, влияющих на корректность анализа эпидемиологических данных в исследовании «случай-контроль», в том числе выбор критериев разбиения группы на дозовые интервалы, влияние численности группы сравнения на коэффициент наклона кривой «доза–эффект». Комплекс проведенных исследований позволил авторам заключить, что основная неопределенность эпидемиологических данных обусловлена подбором группы сравнения неоптимальной численности, что может привести к неверной интерпретации получаемых коэффициентов радиогенного риска. Сделан вывод о том, что оптимальная численность группы сравнения соответствует 40% выборки, включенной в исследование. Важным достоинством рассматриваемой работы является исследование роли нерадиационных факторов в неопределенностях эпидемиологической оценки радиогенного риска в зависимости от типа их взаимодействия (мультиплективное или аддитивное). При этом показано, что учет этих факторов в эпидемиологическом исследовании должен осуществляться по-разному, что является несомненным достоинством работы.

Глава 4 описывает вклад неопределенности измерений уровня действия радиационного фактора (объемной концентрации радона) в неопределенность оценки канцерогенного риска. Важным аспектом исследования является изучение долговременных вариаций объемных концентраций радона в воздухе, а также заключение о роли воздействия радона у индивида в местах, отличных от места его проживания, что может вносить существенный вклад в общий уровень радиационного воздействия. Достоинством данного раздела является и то, что при оценке возможного уровня действия радона учтен, в том числе и образ жизни, и показано, что у лиц, ведущих активный образ жизни и проводящих вследствие этого меньше времени в жилище, уровень действия радона может быть существенно снижен.

Глава 5 содержит результаты изучения вклада неопределенности оценки уровня действия радона в оценку радиогенного риска и способов коррекции вносимой неопределенности. Достоинством данного раздела является использование двух различных методов для повышения надежности результатов и полученных заключений. Описанные в данной главе результаты имеют существенное значение для интерпретации коэффициентов риска, получаемых в ретроспективном исследовании, проводимом методом «случай-контроль». Показано, что использование неверных оценок неопределенности приводит к недооценке радиогенного риска и, следовательно, неверным выводам о радиационной опасности альфа-излучения радона.

Положения, выносимые на защиту, доказаны полученными результатами. Выводы диссертационной работы вытекают из содержания работы, сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам, обоснованы полученными результатами исследования и отражают основные положения, выносимые на защиту.

Практические рекомендации, разработанные автором, сформулированы на основании полученных результатов, логичны и последовательны.

Оценка личного вклада автора свидетельствует о непосредственном участии автора во всех этапах исследования: постановке цели, определении задач исследования, построении дизайна исследования, сборе материала, выборе методов и интерпретации результатов исследования. Личный вклад автора в проведенное исследование составляет 90%.

Материалы исследования представлены в 14 опубликованных работах, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования

и науки Российской Федерации. Результаты работы докладывались и обсуждены на международных и Российских конференциях.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и отражает содержание диссертационной работы в полном объеме. Содержание автореферата и научных публикаций соответствует основным положениям диссертационной работы. Диссертация написана хорошим литературным языком и читается с интересом.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Онищенко А.Д. нет. В порядке обсуждения полученных результатов и даваемых автором рекомендаций хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В какой мере результаты исследования могут быть применены к исследованию радиационного воздействия от источников, отличных от радона?
2. Какова оптимальная численность основной группы исследования при проведении анализа методом «случай–контроль»? Иными словами, какое количество «случаев» анализируемого заболевания необходимо найти, чтобы получить адекватные оценки радиогенного риска? Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, но далеко не единственной, другие злокачественные опухоли могут быть событием весьма редким.

Заключение

Диссертационная работа Онищенко Александры Дмитриевны «Учет неопределенностей исходных данных при оценке зависимостей доза–эффект на примере воздействия радона», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – радиобиология, выполненная под руководством доктора технических наук, профессора Жуковского Михаила Владимировича, является самостоятельной, законченной научно–квалификационной работой, содержащей решение важной радиобиологической задачи оценки вклада различных неопределенностей в оценку канцерогенного риска при действии радиационного фактора – вдыхаемого радона. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Онищенко Александры Дмитриевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – радиобиология

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(14.02.01 – гигиена),
Заместитель директора по научной работе,
заведующий отделом эпидемиологии
ФГУП ЮУРИБФ ФМБА России

«21» декабря 2017 г.

Сокольников Михаил Эдуардович

Подпись доктора медицинских наук Сокольникова М.Э. заверяю

Ученый секретарь
ФГУП ЮУРИБФ ФМБА России



Кочева Алевтина Борисовна

456789, город Озерск, Озерское шоссе, д 19
subi@subi.su

ВХОД №	1140
ДАТА	22.12.2017
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	7
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	