


На правах рукописи



Онищенко Александра Дмитриевна

**Учет неопределенностей исходных данных
при оценке зависимости доза-эффект
на примере воздействия радона**

Специальность 03.01.01 — Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Екатеринбург–2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель Жуковский Михаил Владимирович доктор технических наук, профессор, директор ИПЭ УрО РАН, г. Екатеринбург

Официальные оппоненты:

1. Сокольников Михаил Эдуардович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, начальник лаборатории радиационной эпидемиологии.

2. Шуктомова Ида Ивановна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, заведующая лабораторией.

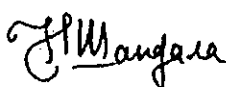
Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П. В. Рамзаева», г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «25» января 2018 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 462.001.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», по адресу: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Шандала Наталия Константиновна

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель Жуковский Михаил Владимирович доктор технических наук, профессор, директор ИПЭ УрО РАН, г. Екатеринбург

Официальные оппоненты:

1. Сокольников Михаил Эдуардович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, начальник лаборатории радиационной эпидемиологии.

2. Шуктомова Ида Ивановна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, заведующая лабораторией.

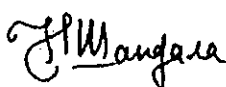
Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П. В. Рамзаева», г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «25» января 2018 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 462.001.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», по адресу: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Шандала Наталия Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Фундаментальная задача радиобиологии – определение общих закономерностей биологического ответа на воздействие ионизирующего излучения, которые составляют научную основу гигиенической регламентации радиационного фактора (Ярмоненко, 2004; Гребенюк, 2012). Самым сложным и актуальным вопросом на сегодняшний день остается влияние радиации в малых дозах. Несмотря на то, что уже накоплен значительный объем экспериментальных и эпидемиологических данных, интерпретация эффектов малых доз не всегда ясна (Котеров, 2010). Особую проблему представляет оценка доз облучения и радиационно-индуцированных биологических последствий при внутреннем облучении организма (Калистратова, 2016).

Облучение от природных источников излучения является хроническим воздействием ионизирующего излучения и лежит в области малых доз. Согласно данным Научного комитета по действию атомной радиации при Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН) (UNSCEAR, 2009) облучение от природных источников излучения является одним из основных факторов радиационного воздействия на человека. При этом за счет ингаляционного поступления радона и продуктов его распада создается около половины общей дозы облучения населения. В ряде случаев облучение радоном в жилищах приводит к годовым значениям эффективной дозы, превышающим предел дозы для лиц, профессионально работающих с ионизирующим излучением. В России радоновой проблемой занимаются давно (Крисюк, 1989), были разработаны как средства измерения, так и методология проведения радоновых обследований территорий и защиты от радона (Крисюк, 1996/97; Павлов, 2003). В рамках ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности» радону уделяется отдельное внимание: проведены мероприятия по обследованию уровней природного облучения населения регионов и отдельных территорий РФ, разработан ряд гигиенических нормативов и документов (МР 35-14 от 20.03.2014).

Оценки риска при облучении радоном, проведенные авторитетными международными группами экспертов, показали, что от 10 до 14% случаев рака легкого обусловлено облучением населения дочерними продуктами

распада радона в жилищах. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала, что радон является второй после курения причиной возникновения рака легкого (WHO, 2009). Важно, что сделанные оценки риска базируются на данных, полученных при выполнении эпидемиологических исследований. На начальных этапах эпидемиологических исследований по связи рака легкого и облучения радоном это были данные по заболеваемости шахтеров, работавших преимущественно на урановых шахтах (Lubin, 1994; Grosche, 2006; Tomasek, 2008). Позднее были проведены многочисленные эпидемиологические исследования облучения радоном в жилищах по типу случай-контроль, результаты которых были проанализированы в трех объединенных исследованиях по Европе (Darby, 2005), США и Канаде (Krewski, 2005) и Китаю (Lubin, 2004). Информация, полученная в объединенных исследованиях, свидетельствует об отсутствии порога по объемной активности (ОА), ниже которого облучение радоном и его дочерними продуктами распада (ДПР) не представляет никакой опасности.

Тем не менее, результаты объединенных исследований нельзя считать окончательными. При проведении таких исследований возникают неопределенности, обусловленные рядом причин: качеством стандартизации контрольной группы, отсутствием научно-обоснованных подходов к выбору подгруппы сравнения с минимальным уровнем воздействия, погрешностью методов измерения ОА радона, вариабельностью ОА радона во времени, неопределенностью длительности пребывания индивида в жилище, где проводятся измерения, облучением индивида в других местах и др. Все это оказывает значительное влияние на точность определения зависимости доза-эффект в эпидемиологических исследованиях по связи рака легкого и облучения радоном.

Необходимо отметить, что учет влияния неопределенностей на зависимость доза-эффект является важной задачей и для других радиобиологических исследований медицинского и профессионального облучения, а также исследований японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок (Gilbert, 2009; Little, 2008).

На данный момент полный анализ источников и величин неопределенностей эпидемиологических исследований облучения радоном в жилищах и их влияния на интерпретацию результатов отсутствует. В связи с

этим детальная оценка неопределенностей, возникающих при этих исследованиях, и их влияния на результат является актуальной задачей.

Цель исследования

Определить источники и величины неопределенностей, которые влияют на результаты эпидемиологических исследований случай-контроль по оценке зависимости доза-эффект между облучением радоном и раком легкого.

Задачи исследования

1. Обосновать критерии представительности подгруппы сравнения (группы с минимальным уровнем по ОА радона) для снижения неопределенности при оценке зависимости доза-эффект в исследованиях случай-контроль.
2. Изучить влияние метода подбора контрольной группы в исследовании случай-контроль, а также влияние дополнительных факторов, действующих по мультипликативной или аддитивной модели, на результаты исследования.
3. Рассчитать неопределенности, возникающие при оценке экспозиции по ОА радона.
4. Проанализировать влияние неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона на определение зависимости доза-эффект и применимость методов коррекции данного влияния.

Научная новизна

1. Предложен подход к определению оптимальной величины подгруппы сравнения при эпидемиологических исследованиях случай-контроль.
2. Показано, что факторы риска, влияющие на заболеваемость раком легкого по мультипликативным и аддитивным моделям, должны по-разному учитываться при оценке зависимости доза-эффект.
3. Сделан комплексный анализ неопределенностей, возникающих при оценке экспозиции по ОА радона в эпидемиологических исследованиях случай-контроль.
4. Показано влияние смещенной оценки погрешности определения экспозиции по ОА радона («ошибки погрешности») на оценку зависимости доза-эффект при коррекции воздействия данной погрешности.

Практическая значимость

1. Обоснование критериев представительности подгруппы сравнения и стандартизации контрольной группы позволяет повысить точность оценки

зависимости доза-эффект в исследовании случай-контроль в области воздействия как радиационных, так и химических или экологических факторов.

2. Разработанная методика моделирования эпидемиологических исследований может быть использована на этапе планирования и анализа результатов исследований по изучению зависимости доза-эффект.
3. Зарегистрирована программа для ЭВМ по расчету отношения шансов для анализа результатов исследований случай-контроль.

Положения, выносимые на защиту

1. Критерием представительности подгруппы сравнения в исследовании случай-контроль является отсутствие значимого изменения наклона зависимости доза-эффект при малых вариациях ее границ.
2. Факторы риска, не коррелирующие с ОА радона, действующие по мультипликативной модели, не требуют дополнительной стандартизации, в то время как влияние факторов риска, действующих по аддитивной модели, не устраняется путем подбора контрольной группы.
3. Мультипликативная погрешность оценки индивидуальной экспозиции обусловлена совокупным влиянием долговременных вариаций ОА радона и различиями в уровнях радона в жилищах и остальных местах пребывания человека и в исследовании случай-контроль составляет значение 2,5 (одно стандартное отклонение).
4. Смещенная оценка погрешности («ошибка погрешности») определения экспозиции по ОА радона приводит к искажению оценки дополнительного относительного риска рака легкого до двух раз при коррекции влияния данной погрешности.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается корректностью поставленных задач, использованием современных средств измерений высокой точности, большим массивом сгенерированных данных при моделировании и использованием современных методов математической статистики.

Апробация работы

Апробация проводилась на расширенном семинаре радиационной лаборатории ИПЭ УрО РАН 04 апреля 2017 г., заключение по диссертационной работе было утверждено Ученым советом ИПЭ УрО РАН (протокол № 3 от 11.04.2017 г.). Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях: 7th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Application (Prague, Czech Republic, 2008), 6th Conference on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2010), XIII Международный экологический симпозиум «Урал атомный, Урал промышленный» (Екатеринбург, 2012), 7th Conference on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2013), Third International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research «RAD 2015» (Budva, Montenegro, 2015), 8th Conference on protection against radon at home and at work (Prague, Czech Republic, 2016), Third East-European Radon Symposium «TEERAS 2017» (Sofia, Bulgaria, 2017).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, включая 8 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка сокращений, списка литературы из 125 наименований. Работа изложена на 132 страницах, содержит 16 таблиц и 33 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, представлены основные защищаемые положения, научная новизна и практическая значимость.

В **первой главе** проведен обзор литературных данных по завершенным на сегодняшний день эпидемиологическим исследованиям по выявлению связи между заболеваемостью раком легкого и облучением радоном в жилищах, а так же по методам оценки и учета неопределенностей в данных исследованиях. Приведена подробная классификация погрешностей определения экспозиции по ОА радона (Heid, 2002).

Наиболее авторитетное эпидемиологическое исследование облучения радоном в жилищах по типу случай-контроль – комбинированное из тринадцати европейских исследований, в котором общее число случаев рака легкого составило 7 148, контролей – 14 208 человек (Darby, 2006). Оценка риска возникновения рака легкого по измеренным значениям ОА радона составила 0,084 на 100 Бк/м³ (доверительный интервал (ДИ) 95%: 0,003–0,158). В исследовании было отмечено, что влияние неопределенностей, возникающих при оценке экспозиции по радону, приводит к занижению коэффициента наклона зависимости доза-эффект. Для учета влияния неопределенностей были рассмотрены два метода – метод интегрального условного правдоподобия и регрессионной калибровки. Оба метода оказали одинаковое влияние на результат, и после коррекции измеренных значений ОА радона коэффициент наклона β составил 0,16 (ДИ 95%: 0,05–0,31) на 100 Бк/м³. Рассмотрен метод SIMEX, в котором влияние неопределенностей на искомую величину определяется методом графической экстраполяции при искусственном введении дополнительных погрешностей в наблюдаемые данные.

Анализ литературных данных показывает, что проведенные на настоящее время объединенные эпидемиологические исследования случай-контроль позволяют получить предварительную оценку зависимости связи облучения радоном в жилищах с радиационно-индуцированным раком легкого. Остается нераскрытым ряд вопросов, которые могут потребовать пересмотр результатов объединенных исследований, и оказаться полезными при планировании новых широкомасштабных исследований случай-контроль.

Во **второй главе** изложены методологические аспекты работы. Для оценки факторов, влияющих на корректность анализа эпидемиологических данных, было проведено моделирование облучения населения радоном и заболеваемости раком легкого. На первом этапе формировалась выборка значений ОА радона в заданной популяции: задавались значения среднего геометрического (СГ) в интервале от 25 до 100 Бк/м³ и стандартного отклонения σ_{LN} логарифмов ОА радона в интервале от 0,8 до 1,2. При помощи генератора случайных чисел в программе Excel были получены значения логарифмов ОА радона, распределенные по нормальному закону, а затем значения ОА радона, подчиняющиеся логнормальному распределению.

На втором этапе задавалась заболеваемость раком легкого в модельной популяции:

1. Выбиралось базовое значение возраст-специфической вероятности спонтанного возникновения рака легкого $\lambda_0(t)$.
2. Возрастное распределение численности населения для $t \geq 40$ лет моделировалось спадающей функцией, соответствующей изменению вероятности дожития до определенного возраста. Для каждого члена популяции случайным образом разыгрывалось его отношение к курению. Было принято, что для мужчин доля курящих либо когда-либо куривших составляет 60 %, для женщин – 30 %. Затем $\lambda_0(t)$ умножалась на коэффициент относительного риска для соответствующей группы курящих. Типы групп по отношению к курению и значения относительного риска были выбраны в соответствии с группами, используемыми в европейском объединенном исследовании (Darby, 2006).
3. Для учета дополнительных факторов риска, влияющих на заболеваемость раком легкого, вводились мультипликативные коэффициенты и аддитивные слагаемые, приводящие к увеличению риска заболевания, но не зависящие от частоты спонтанного возникновения рака легкого. Введение действия факторов риска проводилось случайным образом.
4. Вероятность заболевания раком легкого в результате совместного действия радона и курения рассчитывалась как:

$$P(t, \text{smoking}, Rn, F_i) = \lambda_0(t) \cdot RR_{sm} (1 + OA_{Rn} \cdot ERR_{Rn}) \cdot F_m \cdot + F_a, \quad (1)$$

где RR_{sm} – относительный риск возникновения рака легкого за счет курения; ERR_{Rn} – дополнительный относительный риск возникновения рака легкого при воздействии радона ($0,16$ на 100 Бк/ m^3); OA_{Rn} – объемная активность радона, воздействующая на заданного индивидуума; F_m , – фактор риска, действующий по мультипликативной модели; F_a – фактор риска, действующий по аддитивной модели.

5. При помощи генератора случайных чисел разыгрывалось число, равномерно распределенное на интервале от 0 до 1. Если выполнялось условие $RANDOM \leq P(t, \text{smoking}, Rn, F_i)$, то считалось, что заболевание раком легкого реализовано, и рассматриваемый объект относится к группе случай (основная группа). Для заданных значений СГ ОА радона и стандартного отклонения σ_{LN}

логарифмов ОА радона разыгрывалось 10^6 историй. Принималось одинаковое количество мужчин и женщин в популяции.

6. При формировании групп в методе случай – контроль задавалось постоянное соотношение 1:2 между количеством членов основной и контрольной групп.

Таким образом, было выполнено моделирование исследований, проведенных на различных территориях с отличающимися условиями воздействия радона на население. Для каждой из восьми выборок по различным критериям подбирались контрольные группы, и формировалась объединенная выборка. С учетом применения различных условий (наличие или отсутствие корреляции ОА радона и курения) и дополнительных факторов риска было получено шесть объединенных выборок. Объем каждой из объединенных выборок составил около 7 900 случаев и 15 800 контролей, что соответствует объединенному европейскому исследованию.

Доминирующим типом неопределенностей в эпидемиологических исследованиях облучения радоном в жилищах по типу случай-контроль являются мультипликативные погрешности, подчиняющиеся логнормальному закону распределения. Было принято, что мультипликативные погрешности калибровки детекторов, неопределенность, связанная с сезонными вариациями ОА радона, а также неопределенность, связанная с переходом от текущих значений ОА к средневзвешенным значениям за длительный период, являются постоянными во всем диапазоне изменения ОА радона. Величина «измеренного» значения ОА радона, искаженная неопределенностью, была смоделирована следующим образом:

$$OA_{Rn}^{meas} = \exp[\ln(OA_{Rn}^{real}) + \text{НОРМ. ОБР}(RANDOM; 0; \sigma_{err})], \quad (2)$$

где σ_{err} – стандартное отклонение логарифма мультипликативной погрешности. Значение σ_{err} задавалось в диапазоне от 0,2 до 1,5.

Корректное определение экспозиции по ОА радона представляет определенные сложности как технического, так и методического плана. Объемная активность радона в помещении подвергается значительным суточным, краткосрочным (3–7 суток), сезонным (~6 месяцев) и долговременным (от 2–3 до 20–30 лет) вариациям. Были разработаны подходы к оценке точности определения сезонного значения ОА радона при

проведении измерений различными методами (инспекционные замеры, угольные адсорберы, трековые детекторы). Была выполнена серия длительных измерений ОА радона (~6 месяцев) в 12 различных жилых и офисных помещениях при помощи радон-монитора, который регистрирует ОА радона каждый час. Далее проводился компьютерный эксперимент на основе реально измеренных значений ОА радона: при помощи специально разработанной программы для ЭВМ моделировалось проведение измерений ОА радона (инспекционных, кратко- и долгосрочных интегрирующих) по различным протоколам. Были сделаны следующие эксперименты:

1. Моделирование проведения инспекционных замеров путем случайной выборки единичных значений ОА радона из всего временного ряда. Количество замеров в пределах выбранного интервала составляло 1–5. Интервал между замерами был выбран 21 ± 7 суток.
2. Моделирование проведения замеров при помощи угольных адсорберов. Количество замеров в пределах выбранного интервала составляло 1–5. Длительность экспонирования была равна 5 ± 1 сут.
3. Моделирование проведения интегральных замеров при помощи трековых детекторов – один замер. Время экспонирования варьировалось в пределах 60 ± 14 суток.

Для каждого моделируемого протокола измерений случайным образом 1000 раз разыгрывались дата и время установки детектора, интервал между повторными замерами и длительность интегрирующего измерения. После проведения моделирования выборочные средние значения ОА радона, полученные по единичному измерению или серии повторных измерений, сопоставлялись со средним значением ОА радона по всей сезонной серии измерений (генеральным средним).

Для оценки неопределенности, возникающей из-за облучения радоном в других местах пребывания индивида, был разработан и проведен специальный эксперимент по определению индивидуальной экспозиции по ОА радона. Группе добровольцев из 35 человек (активная работающая часть населения, преимущественно с одним постоянным местом работы офисного типа) было выдано по пять радиометров радона на основе трековых детекторов CR-39. Каждый участник установил два радиометра на рабочем месте, два радиометра в жилище и один радиометр радона постоянно носил при себе, а

так же ежедневно отмечал в анкете количество часов, проведенных в жилище и на рабочем месте.

В **третьей главе** рассмотрены факторы, влияющие на корректность анализа эпидемиологических данных: выбор критериев разбиения выборки при расчете отношения шансов и влияние подбора контрольной группы на наклон зависимости доза-эффект.

Количественная оценка связи между воздействием фактора риска и развитием болезни в исследовании типа случай-контроль производится путем определения отношения шансов (или OR – odds ratio), которое по величине очень близко к относительному риску. Весь диапазон ОА радона разбивается на интервалы, и для каждого из них рассчитывается отношение шансов (относительно начального интервала). Расчет отношения шансов проводится по формуле (Флетчер, 1998):

$$OR = \frac{A/C}{B/D}, \quad (3)$$

где A – число членов основной группы, подвергшихся воздействию, B – число членов основной группы, не подвергшихся воздействию, C – число членов контрольной группы, подвергшихся воздействию, D – число членов контрольной группы, не подвергшихся воздействию.

Зависимость доза-эффект (зависимость отношения шансов от ОА радона) представляется в виде

$$OR(C_{Rn}) = 1 + \beta_{OR} \cdot (C_{Rn} - C_{Rn1}), \quad (4)$$

где C_{Rn} – среднее значение ОА радона в анализируемой группе; C_{Rn1} – средняя ОА радона в первой группе (группе сравнения) с минимальными значениями ОА радона (группы B и D), β_{OR} – коэффициент наклона зависимости доза-эффект.

Расчет отношения шансов для различных вариантов разбиений производился при помощи программы для ЭВМ, созданной в ИПЭ УрО РАН. Для проверки влияния диапазонов разбиения на коэффициент наклона зависимости доза-эффект были попарно проанализированы выборки, сгенерированные по одним и тем же критериям, при отсутствии корреляции между курением и ОА радона и с отрицательной корреляцией между курением и ОА радона. Контрольная группа для каждой выборки была стандартизована по полу, возрасту и статусу курения с основной группой (подбор копия-пара).

Для данных выборок были рассчитаны коэффициенты наклона зависимости доза-эффект для различных вариантов разбиения диапазонов ОА радона: одинаковое количество членов основной группы в каждом из интервалов; одинаковое количество членов основной и контрольной групп в каждом из интервалов. Количество интервалов автоматического разбиения выбиралось от 3 до 8. Получено, что средние значения β_{OR} в половине случаев не соответствуют начально заданному значению 0,16 на 100 Бк/м³ даже с учетом доверительных интервалов.

При расчете зависимости отношения шансов от воздействующего фактора существенную роль играет представительность группы сравнения (группы с минимальным значением воздействующего фактора, группы *B* и *D*). При автоматическом разбиении общей выборки в первой подгруппе (подгруппа сравнения) верхнее значение ОА радона лежит в интервале от 35 Бк/м³ для разбиения на 3 группы и до 15 Бк/м³ для разбиения на 8 групп. Несмотря на то, что в каждой из подгрупп находится значительное количество членов как основной, так и контрольной группы, возникла необходимость проверки представительности подгруппы сравнения. Для этого была построена зависимость отношения количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения («шанса» или отношения *B/D*) от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы (рис. 1). Как видно из рисунка, отношение $N_{случай}/N_{контроль}$ при относительно небольших изменениях в значении верхней границы по ОА радона в подгруппе сравнения может значительно изменяться. Относительно плавное изменение начинает проявляться при значениях ОА радона, превышающих 40–50 Бк/м³, наглядно это проявляется при анализе производной от «шанса» по ОА радона (рис. 2).

Был сделан вывод, что при недостаточной величине подгруппы сравнения расчет зависимости доза-эффект может быть отягощен неопределенностью, обусловленной неверной оценкой значения «шанса» для подгруппы сравнения. В дальнейшем все расчеты были проведены с проверкой влияния выбора диапазона ОА радона для подгруппы сравнения. Оптимальные границы подгруппы сравнения соответствуют ~40 % объема общей выборки.

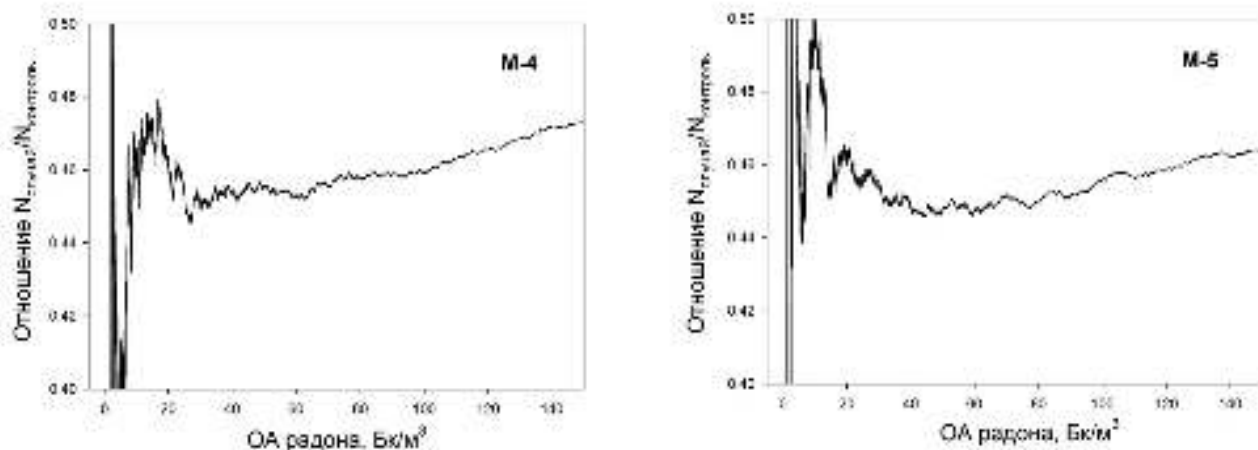


Рисунок 1 – Отношение количества случаев к количеству контролей в подгруппе сравнения в зависимости от верхней границы по ОА радона для данной подгруппы (данные приведены для выборок М-4 и М-5, сгенерированных с одинаковыми наборами параметров)

В эпидемиологических исследованиях ошибку в интерпретацию результатов может внести недостаточно корректно подобранная контрольная группа. Для оценки влияния данного фактора при моделировании были рассмотрены четыре различных варианта подбора контрольных групп: популяционный контроль, стандартизация по полу, стандартизация по полу и возрасту, стандартизация типа копия-пара. Для изучения влияния размеров выборки, способа подбора контрольной группы и средних уровней ОА радона в выборке на результаты эпидемиологического исследования анализ наклона зависимости доза-эффект проводился для исходно сгенерированных значений ОА радона, не искаженных неопределенностями.

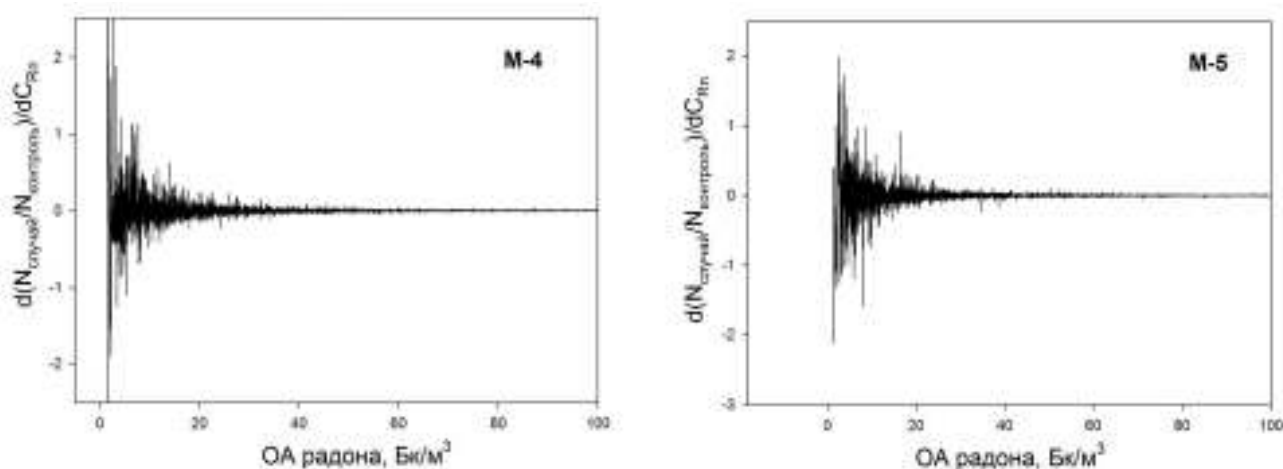


Рисунок 2 – Производная от «шанса» по ОА радона в зависимости от верхней границы по ОА радона для подгруппы сравнения.

При отсутствии корреляции между статусом курильщика и ОА радона для различных вариантов подбора контрольной группы различия в значениях β_{OR} практически всегда были статистически незначимыми. Иная ситуация наблюдалась в случае, когда было принято, что в жилищах у курящих ОА радона в среднем на 10 % ниже, чем в аналогичных жилищах у некурящих (Cohen, 1991). В данном случае курение из фактора риска превращается в мешающий фактор. Было обнаружено, что величина β_{OR} зависит от выбора контрольной группы: чем полнее сделана стандартизация контрольной группы, тем полученный в результате коэффициент наклона зависимости доза-эффект ближе к изначально заданному при моделировании значению.

Рассмотрено влияние дополнительно введенного фактора риска, не коррелирующего с ОА радона, на результат моделирования зависимости доза-эффект при наличии корреляции ОА радона с другими факторами риска (таблица 1). При наличии мешающих факторов (пол, курение и т. д.), одновременно воздействующих как на заболеваемость раком легкого, так и на уровни ОА радона, необходима полная стандартизация по данным факторам. Популяционный контроль и контроль, стандартизованный только по полу и возрасту, приводит к недооценке коэффициента наклона зависимости доза-эффект на ~ 35 %. При наличии фактора риска, действующего по аддитивной модели, даже полная стандартизация по всем факторам не приводит к получению исходно заданного коэффициента наклона зависимости доза-эффект. Для фактора риска, действующего по мультипликативной модели, стандартизация не требуется.

Таблица 1 – Коэффициент наклона зависимости доза-эффект на 100 Бк/м³ (90 % ДИ) при наличии дополнительного фактора риска

Способ выбора контрольной группы	Фактор, действующий по мультипликативной модели, $F_m=8$	Фактор, действующий по аддитивной модели, $F_a=0,005$
Популяционный контроль	0,11 (0,10–0,13)	0,07 (0,05–0,08)
Стандартизация по полу, возрасту и курению	0,16 (0,15–0,17)	0,11 (0,10–0,13)
Стандартизация копия-пара с учетом факторов F	0,16 (0,15–0,17)	0,11 (0,10–0,12)

В четвертой главе сделана оценка неопределенностей, влияющих на точность определения экспозиции по ОА радона.

В объединенном европейском исследовании в качестве причины возникновения радиационно-индуцированного рака легкого рассматривалась ОА радона в жилищах, усредненная за длительный период экспозиции (~25 лет). Реальным фактором, влияющим на возникновение рака легкого, является экспозиция по эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона. Поэтому среднее значение ОА радона в жилищах – это некий суррогат для оценки истинного уровня радиационного воздействия. На точность оценки экспозиции по ЭРОА радона, помимо точности определения ОА радона в жилищах, будут влиять такие факторы, как неопределенность среднего времени пребывания в жилищах, точность оценки коэффициента равновесия между ОА и ЭРОА радона, облучение радоном на рабочих местах и иных местах пребывания человека и др.

Вначале была проведена оценка погрешности измерения ОА радона в жилищах. Она состоит из пуассоновской погрешности, обусловленной радиоактивным распадом, случайной (непуассоновской) и систематической погрешности, которые связаны со спецификой использования тех или иных средств измерения.

Измерения ОА радона подразделяются на инспекционные, краткосрочные интегральные, долгосрочные интегральные и ретроспективные. Для долгосрочных (1–6 месяцев) измерений ОА радона используются трековые детекторы, они получили широкое распространение в практике эпидемиологических исследований. В России распространены трековые радиометры на основе нитроцеллюлозной пленки LR-115, в практике исследований в Европе и США чаще всего используются детекторы из пластика CR-39. Для обоих типов детекторов были определены погрешности, возникающие как в процессе калибровки, так и в процессе измерений. В результате был сделан вывод о том, что использование детекторов на основе материала CR-39 с оптическим методом считывания обеспечивает лучшую точность измерений ОА радона, чем при использовании детекторов на основе LR-115 с электроискровым методом считывания.

Ретроспективные методы позволяют получить информацию об уровнях радона за интервал 15–30 лет. В работе представлены известные источники и

оценки погрешностей многослойных трековых детекторов на основе LR-115 и проведены дополнительные исследования. Оценена общая мультипликативная погрешность ретроспективного метода $\sigma_{\text{регр}} = 0,47$. В дальнейшем значение погрешности ретроспективных методов было использовано при оценке неопределенностей долговременных вариаций ОА радона.

Получена оценка представительности различных по длительности измерений ОА радона при определении сезонного значения. Неопределенность оценки сезонного значения ОА радона инспекционными и краткосрочными интегрирующими методами обусловлена, в основном, временными вариациями ОА радона. При использовании трековых детекторов неопределенность оценки сезонного значения ОА радона обусловлена преимущественно погрешностью самих детекторов, а не суточными вариациями ОА радона.

Долговременные вариации радона были изучены как на основе литературных данных, так и в ходе совместных измерений с Институтом ядерных исследований «Винча» (Сербия). Исследования включали в себя полносезонные измерения ОА радона в домах сельского типа при помощи трековых детекторов и ретроспективную оценку средних значений ОА радона, выполненную при помощи метода поверхностных ловушек.

В ходе специального исследования по измерению «индивидуальной» ОА радона получено, что измерения ОА радона, выполненные исключительно в жилищах, не позволяют получить полную оценку облучения радоном. За счет присутствия дополнительных источников облучения радоном на рабочих местах и в остальных местах пребывания индивида средневзвешенная «индивидуальная» ОА радона может значительно отличаться от ОА радона, измеренной в жилище (рис. 3). Так же было показано, что для работающей и ведущей активный образ жизни части населения средняя доля времени, проводимого в жилище, равная 0,56, меньше, чем величина, рекомендованная Публикацией 65 МКРЗ.

Неопределенности оценки значения коэффициента равновесия F и неопределенности, обусловленные систематическими погрешностями калибровки трековых детекторов, которые используют различные группы исследователей, были оценены на основании литературных данных.

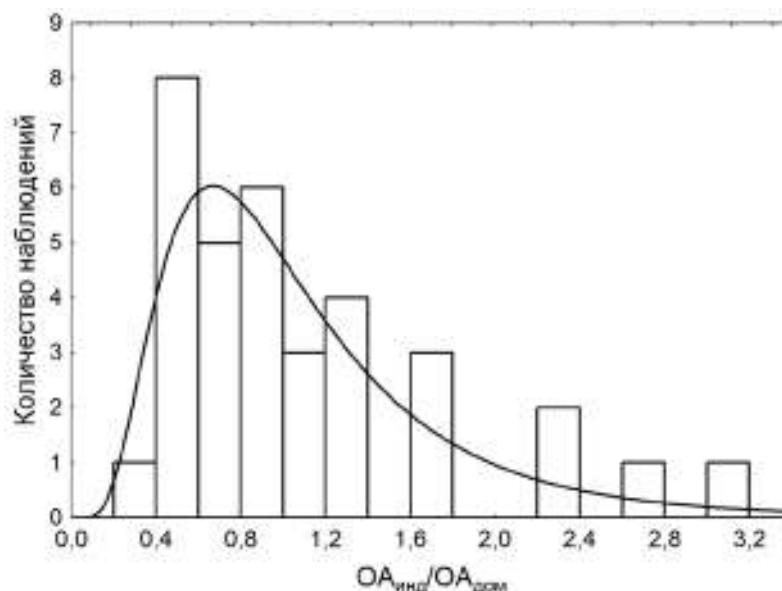


Рисунок 3 – Сопоставление ОА радона в жилищах с данными, полученными при помощи индивидуальных детекторов

Сводные данные по оценке неопределенностей, влияющих на определение средней ОА радона (экспозиции по ОА радона) в исследованиях случай-контроль, представлены в таблице 2.

Общая неопределенность, возникающая при оценке экспозиции по ОА радона в эпидемиологическом исследовании, вычисляется по формуле:

$$\sigma_{err} = \sqrt{\sigma_{\text{трек}}^2 + \sigma_{\text{дв}}^2 + \sigma_{\text{инд}}^2 + \sigma_F^2 + \sigma_K^2}, \quad (5)$$

где $\sigma_{\text{трек}}$ – погрешность измерений, выполненных трековыми детекторами, $\sigma_{\text{дв}}$ – неопределенность, обусловленная долговременными вариациями ОА радона, $\sigma_{\text{инд}}$ – неопределенность, обусловленная облучением радоном в других местах, σ_F – неопределенность значения коэффициента равновесия, σ_K – неопределенность, обусловленная разбросом калибровки трековых детекторов различными лабораториями.

В формуле (5) самые большие и варьируемые параметры – это $\sigma_{\text{дв}}$ и $\sigma_{\text{инд}}$. При изменении поочередно этих двух величин мы получили итоговую неопределенность σ_{err} от 0,7 до 0,9. Это соответствует стандартному геометрическому отклонению (СГО) 2,5, то есть варьированию измеряемого значения в линейном масштабе относительно истинного в 2,5 раза.

Таблица 2 – Оценка неопределенностей, влияющих на определение среднего значения ОА радона в исследованиях случай-контроль

Источник неопределенности	Мультипликативная погрешность, σ
Неопределенности, возникающие при измерении сезонного значения ОА радона в жилище	
Погрешности средств измерений: Измерение ОА радона единичным трековым детектором	
<ul style="list-style-type: none"> • на основе LR-115 • на основе CR-39 	0,22 0,11
Влияние суточных и сезонных вариаций ОА радона при измерении трековыми детекторами	0,053–0,058
Неопределенности, возникающие при оценке экспозиции по ОА радона за длительный период	
Влияние долговременных вариаций ОА радона	
<ul style="list-style-type: none"> • метод последовательных измерений • метод ретроспективных измерений 	от 0,15 до 0,84 от 0,25 до 0,80
Облучением радоном в других местах пребывания индивида	0,55 (ДИ 0,43–0,74)
Неопределенность значения коэффициента равновесия F	0,24
Разброс калибровки трековых детекторов	0,14

Пятая глава посвящена изучению влияния неопределенности оценки ОА радона на зависимость доза-эффект и коррекции этого влияния.

В смоделированные значения ОА радона вносилась дополнительная неопределенность σ_{err} . Результаты анализа влияния неопределенностей оценки ОА радона на наклон зависимости доза-эффект в эпидемиологических исследованиях представлены на рис. 4.

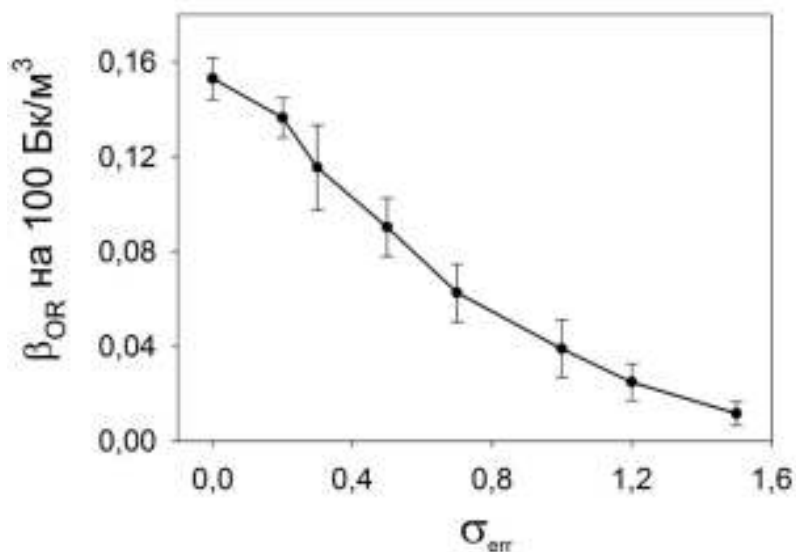


Рисунок 4 – Влияние неопределенности оценки ОА радона σ_{err} на коэффициент наклона зависимости доза-эффект β_{OR} (95% ДИ).

Коррекция влияния неопределенности оценки ОА радона на наклон зависимости доза-эффект была выполнена двумя методами: методом регрессионной калибровки (Fearn, 2008) и методом графической экстраполяции SIMEX (Cook, 1994). Было получено, что для $\sigma_{err} \leq 1,0$ метод регрессионной калибровки позволяет в достаточно полной мере провести учет влияния неопределенностей. Для $\sigma_{err} > 1,0$ полной коррекции добиться не удается. На результат применения метода SIMEX заметно влияет случайный характер действия неопределенности σ_{err} , приводящий к тому, что разовый результат коррекции значения коэффициента β_{OR} по единичному распределению ОА радона может отличаться от среднего значения в серии повторного моделирования влияния неопределенности σ_{err} . Метод SIMEX имеет тенденцию к занижению значений скорректированного результата по сравнению с исходным значением.

На величину скорректированного значения β_{OR} оказывают влияние не только недостатки, присущие методам коррекции, но и неопределенность оценки численного значения самого параметра σ_{err} («ошибка погрешности»). Для оценки влияния данной неопределенности был произведен расчет скорректированных значений β_{OR} при использовании значения $\sigma_{err}^{corr} \neq \sigma_{err}$. В качестве «правильных» значений были выбраны наиболее вероятные с нашей точки зрения величины $\sigma_{err}=0,5$, $\sigma_{err}=0,7$ и $\sigma_{err}=1,0$. Результаты, представленные

на рис. 5, показывают, что использование при корректировке методом регрессионной калибровки ошибочных значений σ_{err}^{corr} приводит к значительной неопределенности в оценке наклона зависимости доза-эффект. Так, например, использование значения $\sigma_{err}^{corr}=0,5$ при истинном значении $\sigma_{err}=0,7$ приводит к занижению величины β_{OR} в 1,5 раза. Существенные отклонения от истинного значения β_{OR} наблюдаются и в случае, когда $\sigma_{err}^{corr} > \sigma_{err}$. При этом значение β_{OR} может быть завышено в несколько раз.

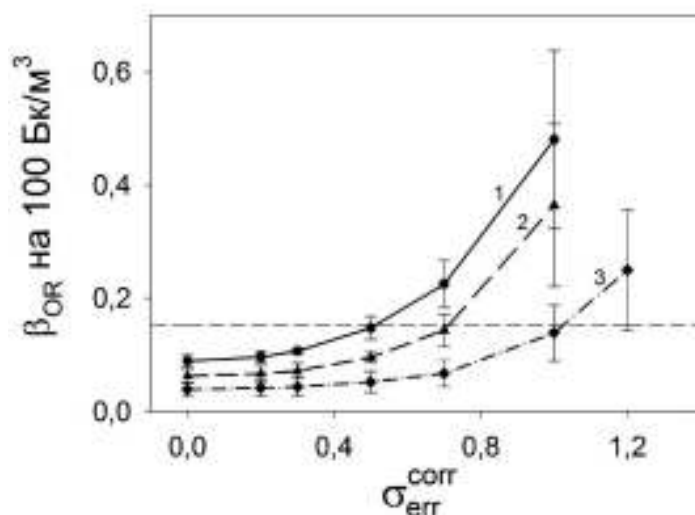


Рисунок 5 – Скорректированные значения β_{OR} в зависимости от ошибочных значений σ_{err}^{corr} , используемых в методе регрессионной калибровки, ДИ 90% (— значение β_{OR} при отсутствии погрешностей; 1 – $\sigma_{err}=0,5$; 2 – $\sigma_{err}=0,7$; 3 – $\sigma_{err}=1,0$).

Полученные результаты важны для интерпретации результатов эпидемиологических исследований случай-контроль. В самом крупном на сегодняшний день объединенном европейском исследовании облучения радоном в жилищах величина неопределенности σ_{err} , используемая при коррекции данных, оценивалась только на основании повторных измерений ОА радона в жилищах, а остальные факторы не учитывались. Ее значения принимались от 0,17 до 0,57, а для стран, где оценки вариабельности ОА радона отсутствовали, использовалось медианное значение 0,37. С учетом влияния неопределенности времени, проводимого в жилище, влияние облучения радоном и его ДПР на обычных рабочих местах и в других местах пребывания человека и при учете долговременных вариаций ОА радона оцененное минимальное значение σ_{err} должно иметь величину 0,7. При таком

значении неопределенности σ_{err} применение неправильного значения $\sigma_{err}^{corr}=0,4$ в методе регрессионной калибровки должно приводить к недооценке наклона зависимости доза-эффект $\beta_{OR}=0,16$ на 100 Бк/м^3 , полученного в объединенном европейском исследовании, примерно в 1,5 раза.

ВЫВОДЫ

1. Отсутствие значимого изменения наклона зависимости доза-эффект при малых вариациях границ подгруппы сравнения служит критерием ее представительности. Недостаточный объем подгруппы сравнения в исследованиях случай-контроль искажает наклон зависимости доза-эффект до 1,5 раз.
2. При отсутствии корреляции между факторами риска и ОА радона тип стандартизации контрольной группы (популяционный контроль, контроль по полу, контроль по полу и возрасту, контроль типа копия-пара) не влияет на оценку зависимости доза-эффект. При наличии корреляции с ОА радона факторов (пол, курение и т. д.), действующих по мультипликативной модели риска, необходима полная стандартизация по таким факторам.
3. Основными источниками неопределенностей оценки экспозиции по ОА радона являются: случайная погрешность используемых трековых детекторов ($\sigma_{\text{трек}}=0,11-0,22$); систематическая погрешность калибровки детекторов ($\sigma_{\text{к}}=0,14$); облучение радоном на рабочих местах и в других местах пребывания ($\sigma_{\text{инд}}=0,55$); долговременные вариации ОА радона ($\sigma_{\text{дв}}=0,15-0,90$); и неопределенность оценки коэффициента равновесия ($\sigma_{\text{F}}=0,24$).
4. Неопределенность оценки экспозиции по ОА радона $\sigma_{err}=0,7-0,9$ приводит к занижению наблюдаемого наклона зависимости доза-эффект в 2,5–3 раза по сравнению с истинным значением.
5. Для значений $\sigma_{err} \leq 1,0$ метод регрессионной калибровки позволяет скорректировать влияние неопределенностей. Для $\sigma_{err} > 1,0$ полной коррекции добиться не удастся. Метод SIMEX имеет тенденцию к занижению значений скорректированного результата по сравнению с истинным значением.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК

1. Zunić, Z. S. Comparison of retrospective and contemporary indoor radon measurements in a high-radon area of Serbia / Z. S. Zunić, I. V. Yarmoshenko, K. Kelleher, A. Onischenko et al. // *Science of the Total Environment*. – 2007, – Vol. 387. – P 269–275.
2. Zhukovsky, M. Radon measurements – discussion of error estimates for selected methods / M. Zhukovsky, A. Onischenko, V. Batrikov // *Applied Radiation and Isotopes*. – 2010. – Vol. 68. – P. 816–820.
3. Бастриков, В. В. Многослойные трековые детекторы в задачах радиационного мониторинга альфа-излучающих радионуклидов / В. В. Бастриков, А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // *Вопросы радиационной безопасности*. – 2010. – №2 (58). – С. 10–23.
4. Zhukovsky, M. The Influence of Radon Measurement Errors on the Uncertainties of Epidemiological Case–Control Studies / M. Zhukovsky, A. Onishchenko, A. Varaksin et al. // *Radiat. Prot. Dosimetry* – 2011. – Vol. 145 (2–3). – P.243–247.
5. Онищенко, А. Д. Влияние временных вариаций уровней радона и погрешностей измерений на оценку средних сезонных значений объемной активности радона в помещении / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский, Васильев А. В. // *АНРИ*. – 2013. – №3 (74). – С. 2–12.
6. Онищенко, А. Д. Определение индивидуальной экспозиции по объемной активности радона при смешанном производственно-бытовом облучении / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // *АНРИ*. – 2016. – № 3. – С. 2–8.
7. Онищенко, А. Д. Роль искажающих факторов в радоновом эпидемиологическом исследовании / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // *Радиационная гигиена*. – 2017. – № 10 (1). – С. 65–75.
8. Онищенко, А. Д. Анализ подходов к формированию контрольной группы в радоновых эпидемиологических исследованиях по типу случай-контроль / А. Д. Онищенко, А. Н. Вараксин, М. В. Жуковский // *Радиационная гигиена*. – 2017. – № 10 (3). – С. 76–89.

Публикации в других научных изданиях

1. Onishchenko, A. The influence of temporal variations of indoor radon and measurement errors on the estimation of the average seasonal indoor radon concentration / A. Onishchenko, M. Zhukovsky // 7th Conference on protection against radon at home and at work. – Prague, Czech Republic, 2013. – P. 52
2. Onishchenko, A. Error assessment on the planning stage of national radon case-control study / A. Onishchenko, A. Varaksin, I. Yarmoshenko et al. // Radiation and Application. – 2016. – Vol. 1. – P. 81–87.
3. Onishchenko, A. Comparison of total individual radon exposure and radon exposure at home and at work / A. Onishchenko, M. Zhukovsky // 8th Conference on protection against radon at home and at work. – Prague, Czech Republic, 2016. – P. 18.
4. Onishchenko, A. Analysis of the factors influencing the results of wide-scale radon case control studies / A. Onishchenko, M. Zhukovsky, A. Varaksin et al. // 8th Conference on protection against radon at home and at work. – Prague, Czech Republic, 2016. – P. 50.
5. Онищенко, А. Д. Оценка влияния погрешностей на результаты радонового обследования по типу случай-контроль / А. Д. Онищенко, М. В. Жуковский // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VI Международной научно-практической конференции. – Челябинск: Изд-во Юж.-Урал. гос. гуманитар.-педаг. ун-та, 2016. – С. 17–20.

Патенты

1. Васильев, А. В. Программа для эпидемиологических исследований случай-контроль с использованием метода Монте-Карло / А. В. Васильев, М. В. Жуковский, А. Д. Онищенко // Роспатент. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618525 от 31.10.2011.