

Проблемные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Коренков И.П.¹, Дёмин В.Ф.², Соловьёв В.Ю.¹

ПРОБЛЕМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА – ЭФФЕКТ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123182, Москва;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва

Введение. Анализ проблем разработки зависимостей доза – эффект (ЗДЭ) в оценке риска воздействия ионизирующего излучения (ИИ) и вредных химических веществ (ВХВ) на здоровье человека и предложения по совершенствованию этих зависимостей.

Материал и методы. Проблемы развития и применения методологии оценки риска воздействия ИИ и ВХВ лежат в области разработки ЗДЭ по результатам биологических экспериментов и эпидемиологических исследований (ЭИ). Эти проблемы связаны с такими свойствами эффектов воздействия ИИ и ВХВ, как неспецифичность и латентность, малая статистическая мощность, фрагментарность имеющейся фактической информации по изучаемым эффектам, возможная зависимость от уровня соответствующих спонтанных заболеваний или смертности. Национальными и международными организациями разработан ряд моделей ЗДЭ. Однако между этими моделями имеются существенные различия как в выборе параметров моделей, так и в выборе соотношения между мультипликативными и аддитивными зависимостями от спонтанных эффектов. Сохраняется актуальность совершенствования моделей ЗДЭ, пригодных для надёжных прогнозных оценок риска воздействия ИИ и ВХВ.

Результаты. В современных моделях ЗДЭ соотношение между мультипликативной и аддитивной зависимостями от спонтанных эффектов выбрано экспертным путём на основе имеющихся результатов биологических экспериментов и ЭИ без достаточно строгого обоснования. Это отразилось в различающемся выборе этого соотношения разными разработчиками. Для более обоснованного выбора соотношения предлагается рассмотреть две возможности: 1) проведение дополнительных целенаправленных биологических исследований на молекулярно-клеточном и организменном уровнях; 2) совместный анализ результатов двух независимых ЭИ на разных когортах, пострадавших от воздействия ИИ или ВХВ. Для ИИ имеется реальная возможность решения задачи по второму варианту. Описан конкретный возможный способ действия по второму направлению.

Заключение. Современные модели ЗДЭ для ИИ и ВХВ нуждаются в дальнейшем развитии, в особенности в части соотношения между мультипликативной и аддитивной зависимостями в ЗДЭ. Предлагается способ обоснования выбора этого соотношения и описан алгоритм его реализации для ИИ.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование; ионизирующее излучение; вредное химическое вещество; риск; зависимость доза – эффект; мультипликативная зависимость; аддитивная зависимость; доза; протяжённое воздействие.

Для цитирования: Коренков И.П., Дёмин В.Ф., Соловьёв В.Ю. Проблемы установления зависимости доза – эффект для оценки риска от воздействия ионизирующего излучения и вредных химических веществ. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 697-700. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-697-700>

Для корреспонденции: Коренков Игорь Петрович, доктор биол. наук, канд. тех. наук, профессор, гл. науч. сотр. ФГБУ «ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123182, Москва. E-mail: korenkovip@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Участие авторов: статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила 25.02.2019
Принята к печати 27.05.19
Опубликована 08.2019

Korenkov I.P.¹, Demin V.F.², Soloviev V.Yu.¹

PROBLEMS OF THE ESTABLISHMENT OF DOSE – EFFECT RELATIONSHIP FOR RISK ASSESSMENT UNDER EXPOSURE TO IONIZING RADIATION AND HARMFUL CHEMICAL SUBSTANCES

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, 123182, Russian Federation;

²National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182, Russian Federation

The aim of the study. An analysis of the problems of the development of the dose-effect relationship (DER) in the assessment of the risk under exposure to ionizing radiation (IR) and harmful chemicals (HC) on human health and proposals for improving them.

Material and methods. Problems of the development and application of the methodology for assessing the risk of exposure to IR and HC are in the area of delivering DER based on the results of biological experiments and epidemiological studies (ES). These problems are associated with such properties of the effects of exposure to IR and HC

as nonspecificity and latency, low statistical power, fragmentation of the actual information available on the studied effects, possible dependence on the level of the associated spontaneous morbidity or mortality rate. A number of DER models have been developed by national and international organizations. However, between these models, there are significant differences in the choice both of model parameters and the ratio between the multiplicative and additive dependencies on spontaneous effects. The relevance of improving DER models suitable for reliable predictive risk assessments of exposure to IR and HC remains.

Results. In modern DER models, the ratio between the multiplicative and additive dependencies on spontaneous effects was chosen by an expert way on the basis of the available results of biological experiments and ESs without sufficient rigor justification. This was reflected in the different choice of this ratio by different developers. For a more reasonable choice of the ratio, it is proposed to consider two possibilities: 1) implementing additional targeted biological research on the molecular-cellular and organismic levels; 2) a joint analysis of the results of two independent ESs on different cohorts affected by exposure to IR or HC. For IR there is a real opportunity to solve the problem according to the second option. A specific possible method of action in the second direction and an algorithm for its implementation are proposed.

Conclusion. Current models of DER for IR and HC require further development, in particular, in terms of the relationship between multiplicative and additive dependencies in DER. A method of justifying the choice of this ratio is proposed and an algorithm for its implementation for IR is described.

Key words: epidemiological study; ionizing radiation; harmful chemical substance; risk; dose-effect relationship; multiplicative dependence; additive dependence; dose; extended exposure.

For citation: Korenkov I.P., Demin V.F., Soloviev V.Yu. Problems of the establishment of the dose-effect relationship for risk assessment under exposure to ionizing radiation and harmful chemical substances. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 697-700. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-697-700>

For correspondence: Igor P. Korenkov, Ph.D., DSci., Prof., Head of the Department of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, 123182, Russian Federation. E-mail: korenkovip@yandex.ru

Information about the author: Korenkov I.P., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1245>; Demin V.F., <http://orcid.org/0000-0003-4652-1250>; Soloviev V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Contribution: article prepared with equal participation of the authors.

Received: 25 February 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: August 2019

Введение

Оценка риска воздействия ионизирующего излучения (ИИ) и вредных химических веществ (ВХВ) имеет дело с так называемыми стохастическими (вероятностными) эффектами их воздействия. Все сложные проблемы развития и применения средств оценки риска относятся к установлению зависимости доза – эффект (ЗДЭ) [1–12]. Эти проблемы связаны с особенностями изучаемых эффектов:

- неспецифичность;
- латентность;
- малая статистическая мощность;
- возможная зависимость от уровня соответствующих спонтанных заболеваний или смертности;
- фрагментарность имеющейся фактической информации по изучаемым эффектам воздействия ряда вредных факторов.

Попытки развить модели ЗДЭ для ИИ предпринимались разными национальными и международными организациями на протяжении последних десятков лет (ICRP, UNSCEAR, НКРЗ разных стран, BEIR IV–VII USA, EPA USA, NIH USA и др.). По мере появления новых данных по биологическим и эпидемиологическим исследованиям (ЭИ) и результатов их анализа эти модели изменялись в сторону более адекватного описания. Однако эти попытки не увенчались разработкой единых согласованных всеми участниками работы моделей. Между моделями разных разработчиков имеются существенные различия как в установлении зависимости от параметров моделей, так и в выборе соотношения между мультипликативными и аддитивными зависимостями от спонтанных эффектов. Всё это говорит о том, что до сих пор сохраняются проблемы в разработке совершенных моделей ЗДЭ, пригодных для надёжных прогнозных оценок радиационного риска. Ана-

логичная проблема есть и в определении ЗДЭ для ВХВ.

Ниже мы рассматриваем проблему выбора соотношения между мультипликативными и аддитивными зависимостями при разработке моделей ЗДЭ по результатам биологических и ЭИ.

Материал и методы

Результаты биологических экспериментов и ЭИ показывают, что для таких источников риска, как ИИ и ВХВ, вероятность проявления вызываемых ими эффектов может зависеть от уровня соответствующих спонтанных заболеваний или смертности. С учётом наличия или отсутствия такой связи ЗДЭ выбираются в виде одной из трёх моделей: модели мультипликативного, аддитивного или смешанного (некоторая их комбинация) рисков.

В случае модели мультипликативного риска ЗДЭ для разового воздействия описываемая функцией $\mu_{ij}(e, a, D)$ записывается следующим образом:

$$\mu_{ij}(e, a, D) = \mu_{i,0}(a) \cdot ERR_{ij}(e, a, D), \quad (1)$$

где $\mu_{ij}(e, a, D)$ – коэффициент повозрастной смертности или заболеваемости от i -го вида эффекта, который вызывается j -м источником вреда; $ERR_{ij}(e, a, D)$ – безразмерный коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста e получения дозы, возраста a проявления эффекта и величины разовой дозы D ; $\mu_{i,0}(a)$ – коэффициент фоновой повозрастной смертности (заболеваемости) от i -й причины смерти.

Если используется модель аддитивного риска, то:

$$\mu_{ij}(e, a, D) = EAR_{ij}(e, a, D), \quad (2)$$

где $EAR_{ij}(e, a, D)$ – коэффициент дополнительного абсолютного риска, его размерность: год⁻¹.

Возможен и смешанный вариант ЗДЭ: комбинация этих двух описанных выше моделей со своими относительными взвешивающими коэффициентами. Последние выбираются по имеющимся данным медико-биологических экспериментов и ЭИ. Таковы, например, модели радиационного риска BEIR VII [7], EPA [8] для редко ионизирующего излучения.

Результаты ЭИ могут быть математически смоделированы в ЗДЭ (как правило, при наличии двух-трёх свободных параметров) по одному из трёх вариантов, описанных выше. Проблема состоит в том, какова обоснованность применения выбранного варианта ЗДЭ для прогнозных оценок на других территориях и для других популяций. Данную проблему в литературе чаще называют проблемой переноса модели оценки риска между разными популяциями.

Согласно докладам BEIR VII [7], EPA [9] и другим публикациям, современные знания о клеточных/молекулярных механизмах радиационного канцерогенеза, как правило, поддерживают применение моделей, которые включают в себя мультипликативную и аддитивную зависимости.

В моделях BEIR VII и EPA комбинация мультипликативной и аддитивной моделей в ЗДЭ для ИИ выбрана поразному:

«M&A» =

BEIR VII: $M \cdot A^{(1-\gamma)}$	Геометрически средневзвешенное
EPA: $M \cdot \gamma + A \cdot (1-\gamma)$	Арифметически средневзвешенное

где γ – параметр смешивания.

Для большинства солидных раков $\gamma = 0,7$.

Отметим, что в моделях оценки радиационного риска от воздействия радона выбрана мультипликативная зависимость [13–18].

Выбор взвешивающих коэффициентов в смешанных моделях BEIR VII, EPA, как и в других моделях, не имеет количественно строгого научного обоснования: это экспертная оценка.

Как это следует из методики оценки риска, ЗДЭ для протяжённого (хронического) воздействия математически строго определяется через ЗДЭ для разового воздействия. Для моделей мультипликативного и аддитивного риска эти интегральные ЗДЭ соответственно равны [1, 3]:

$$\mu_{i,j}(e, e'', a, \{p\}) = \lambda_i(a) \left[\exp \left(\int_e^{e''} de' a_{i,j}(e', a) \cdot p(e') \right) - 1 \right], \quad (3)$$

$$\mu_{i,j}(e, e'', a, \{p\}) = \int_e^{e''} de' \beta_{i,j}(e', a) \cdot p(e'), \quad (4)$$

где $a_{i,j}(e', a) = \partial/\partial D(\text{ERR}_{i,j}(e', a, D))/D=0$; $\beta_{i,j}(e', a) = \partial/\partial D(\text{EAR}_{i,j}(e', a, D))/D=0$; $p(e')$ – мощность дозы для текущего возраста (для текущего момента времени $t = e' - e$); $e(e')$ – начальный (текущий) возраст, a – возраст проявления эффекта, $\{p\}$ означает протяжённое воздействие ИИ или ВХВ с мощностью дозы $p(e)$; e'' – возраст окончания облучения (экспозиции).

Из формулы (3) видно, что при протяжённом воздействии и мультипликативной зависимости в ЗДЭ зависимость от полученной дозы принципиально нелинейна (накопленная доза стоит в экспоненте). Она линеаризуется только при малых накопленных дозах. При умеренных дозах присутствует как линейный, так и квадратичный член по дозе.

Результаты

Отсутствие строго обоснованных ЗДЭ для прогнозных оценок риска означает, что сохраняется актуальность уточнения моделей ЗДЭ для ИИ путём критического анализа уже имеющихся данных, дополнительных целена-

правленных биологических исследований и по возможности новых ЭИ [19]. Аналогичная проблема стоит и при разработке модельных ЗДЭ для ВХВ.

Если проводится ЭИ с когортой, подвергавшейся протяжённому воздействию (время воздействия – годы), то математически нужно моделировать не функции $\mu_{i,j}(e, e'', a, \{p\})$ или $\mu_{i,j}(e, e'', a, \{p\})$. Они бесполезны для прогнозных оценок риска на других популяциях. Моделировать нужно функции $\alpha_{i,j}(e', a)$ и $\beta_{i,j}(e', a)$, которые и определяют ЗДЭ для разового воздействия. Математически это сложная задача, включающая решение интегрального уравнения.

Каким образом можно более надёжно установить соотношение между мультипликативной и аддитивной зависимостями в ЗДЭ? В принципе, можно использовать следующие две возможности:

1) проведение дополнительных целенаправленных биологических исследований на молекулярно-клеточном и организменном уровнях;

2) совместный анализ результатов двух независимых ЭИ на разных когортах, пострадавших от воздействия ИИ или ВХВ.

В первом варианте это может быть, например, экспериментальное исследование канцерогенных эффектов от воздействия ИИ или нерадиационного канцерогена для двух групп экспериментальных мышей с разным спонтанным канцерогенным уровнем.

Нетрудно видеть, что это исключительно сложное, длительное и дорогое исследование.

Более реалистичным нам представляется второй вариант.

Обсуждение

Для уточнения соотношения между мультипликативной и аддитивной зависимостями в ЗДЭ в отношении ИИ в настоящее время возможен совместный анализ результатов ЭИ следующих двух парных когорт:

- 1) для редко ионизирующего излучения –
 - жители Японии, пострадавшие от атомной бомбардировки (86 500 человек) [20];
 - когорта персонала ПО «Маяк» (25 757 человек) [21];
- 2) для воздействия плотно ионизирующего излучения (радон и его дочерние продукты) –
 - горнорабочие фирмы Висмут (ГДР, добыча урановых руд) [16];
 - горнорабочие урановых рудников Чехословакии [17].

Данные по этим ЭИ содержатся в исследовательских организациях разных стран. Работа по варианту 2 может быть выполнена при обмене данными ЭИ и (или) в рамках международного сотрудничества.

Алгоритм действия в вариантах 1 и 2 состоит в следующих действиях:

1. По результатам ЭИ устанавливаются повозрастные коэффициенты $\mu_i(\dots)$ избыточного риска смерти от рака вида i из-за воздействия ИИ.

2. По значениям $\mu_i(\dots)$ и данным о повозрастных коэффициентах риска смерти от спонтанного рака по данным одной из когорт формируются мультипликативная и аддитивная модельные зависимости $\mu_{i,j}(\dots)$ и $\mu_{i,j}(\dots)$. Это осуществляется путём выбора аналитических зависимостей типа тех, что присутствуют в современных моделях ЗДЭ, с 2-мя или 3-мя свободными параметрами. Подбор этих параметров осуществляется приравниванием (подгонкой) значений функций $\mu_{i,j}(\dots)$ и $\mu_{i,j}(\dots)$ к значениям $\mu_i(\dots)$.

3. Формируем комбинацию:
 $\mu_{i,j}(\dots) = \gamma \times \mu_{i,j}(\dots) + (1 - \gamma) \times \mu_{i,j}(\dots)$ со свободным параметром γ .

4. Осуществляем приравнивание (подгонку) комбинации $\mu_i(\dots)$ к значениям $\mu_i(\dots)$ по результатам ЭИ другой когорты.

Точной подгонки по п.п. 2 и 3 быть не может. Её можно будет осуществить методом χ^2 .

Реальное осуществление процедуры по п.п. 1–4 не будет простым. Возможно, придется в какой-то степени варьировать и выбор аналитических зависимостей в функциях $\mu_i(\dots)$ и $\mu_i(\dots)$.

Дополнительные сложности возникают, если одно или оба ЭИ проведены для длительного (хронического) воздействия. Это обстоятельство было отмечено выше.

Заключение

Современные модели ЗДЭ для ИИ и ВХВ нуждаются в дальнейшем развитии, в особенности в части соотношения между мультипликативной и аддитивной зависимостями в ЗДЭ. Предлагается способ обоснования выбора этого соотношения и описан алгоритм его реализации путём совместного анализа результатов двух разных ЭИ.

Литература

(пп. 2, 5–11, 15–18, 20, 21 см. References)

1. Рахманин Ю.А., Демин В.Ф., Иванов С.И. Общий подход к оценке, сравнению и нормированию риска здоровью человека от разных источников вреда. *Вестник РАМН*. 2006; 4: 5–8.
3. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2012; 52(1): 77–89.
4. Анциферова А.А., Демин В.А., Демин В.Ф., Соловьев В.Ю. Концепция управления техногенным риском. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(8): 780–5.
12. Авалиани С.Л., Безпалько Л.Е., Бобкова Т.Е., Мишина А.Л. Перспективные направления развития методологии анализа риска в России. *Гигиена и санитария*. 2013; 1: 33–5.
13. Демин В.Ф., Жуковский М.В., Киселев С.М. Методика оценки риска от воздействия радона на здоровье человека. *Гигиена и санитария*. 2014; 5: 64–9.
14. Демин В.Ф., Жуковский М.В., Киселев С.М. Риск от воздействия радона на здоровье человека: методы оценки и практическое применение. *Атомная энергия*. 2015; 118(1): 42–6.
19. Демин В.Ф., Бирюков А.П., Забелин М.В., Соловьев В.Ю. Проблемы установления зависимости доза – эффект для ионизирующего излучения. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2018; 63(3): 19–27.

References

1. Rakhmanin Yu.A., Demin V.F., Ivanov S.I. General approach to the assessment, comparison and normalization of the risk to human health from various sources of harm. *Vestnik RAMN*. 2006; 4: 5–8. (in Russian).

2. Demin V.F. Common approach to comparison and standardisation of health risk from different sources of harm. *Int. J. Low Radiation*. 2006; 2(3/4): 172–8.
3. Demin V.F., Zakharchenko I.E. The risk of exposure to ionizing radiation and other harmful factors on human health: assessment methods and practical application. *Radiacionnaya biologiya. Radioehkologiya*. 2012; 52(1): 77–89. (in Russian).
4. Antsiferova A.A., Demin V.A., Demin V.F., Soloviev V.Yu. Concept of technogenic risk' management. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2017; 96(8): 780–5 (in Russian).
5. Demin V.F. Complex health risk assessment and analysis from exposure to ionizing radiation, chemical contaminants and other sources of harm. In "Environmental Security in Harbors and Coastal Areas". Ed. Linkov, I., Springer, 2007; 317–327.
6. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*. UNSCEAR 2006 Report. NY: United Nations, 2008; I(A): 322 p.
7. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR VII)*. National Academy Press; Washington DC. 2005.
8. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*. 2007; 37(2–4).
9. *EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population*. April 2011, U.S. EPA, Washington DC. 2011.
10. *Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making*. U.S. Environmental Protection Agency, April 5, 2014; 63 p.
11. *Health effects of Exposure to Radon, BEIR VI*. National Academy Press, Washington DC; 1999.
12. Aвалиани С.Л., Безпалько Л.Е., Бобкова Т.Е., Мишина А.Л. Перспективные направления развития методологии анализа риска в России. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 1: 33–5. (in Russian).
13. Demin V.F., Zhukovsky M.V., Kiselev S.M. Method of health risk assessment from radon' impact. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2014; (5):64–9 (in Russian).
14. Demin V.F., Zhukovsky M.V., Kiselev S.M. The risk of the impact of radon on human health: assessment methods and practical application. *Atomic Energy*. 2015; 118(1): 42–6 (in Russian).
15. Zhukovsky M., Demin V. and Yarmoshenko I. The modified model of radiation risk at radon exposure. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014; April 9: 1–4.
16. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *British Journal of Cancer*. 2006; 95: 1280 – 7.
17. Tomasek, L. Lung cancer mortality among Czech uranium miners-60 years since exposure. *J Radiol Prot*. 2012; 32(3): 301–14.
18. EPA Assessment of Risks from Radon in Homes. US EPA, EPA 402-R-03-003; June 2003: 88.
19. Demin V.F., Biryukov A.P., Zabelin M.V., Soloviev V.Yu. Problems of identifying dose - effect dependence for ionizing radiation. *Med. radiol. i radiac. bezopasnost'*. 2018; 63(3): 25–33 (in Russian).
20. Kotaro Ozasa, Yukiko Shimizu, Akihiko Suyama, Fumiyoshi Kasagi, Midori Soda, Eric J. Grant, Ritsu Sakata, Hiroshi Sugiyama and Kazunori Kodama. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiation research*. 2012; 177: 229–43.
21. Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, Schonfeld S, Koshurnikova N (2015) Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008. *PLoS ONE*. 10(2): e0117784. doi:10.1371/journal.pone.0117784.