DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-4-16-30

УДК 616-006.6-02: 614.876(470)

Радиационные риски российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1992-2017 гг. Часть I: заболеваемость солидными раками

Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Максютлов М.А.,
Туманов К.А., Щукина Н.В., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е.

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

В данной работе представлены результаты исследований Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) по оценке радиационных рисков заболеваемости солидными раками в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов) за период наблюдения 1992-2017 гг. Численность когорты – 69440 человек, суммарное число человеко-лет под наблюдением – 1266272, средний возраст на момент въезда в чернобыльскую зону аварии – 33,9 года, и средняя накопленная за период работы ликвидатора доза внешнего гамма-облучения всего тела – 132,9 мГр. За данный период наблюдения было диагностировано 6981 новых случаев заболеваний солидными раками, определяемых интервалом кодов диагнозов Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) с C00 по C80. Проанализированы 1908 случаев рака трахеи, бронхов и лёгкого (интервал кодов МКБ-10: C33-C34) и 1574 случаев рака пищевода, желудка и толстой кишки (интервалы кодов МКБ-10: C15-C16 и C18-C21). В когорте ликвидаторов по-возрастные показатели заболеваемости солидными раками в среднем на 11% превышали соответствующие показатели мужского населения России. Стандартизованное отношение этих заболеваемости (SIR) наблюдалось на уровне $SIR=1,11$, при 95% доверительном интервале (ДИ) (1,09; 1,14). В рамках линейной беспороговой (ЛБП) модели зависимости заболеваемости от дозы облучения получены статистически значимые оценки коэффициента избыточного относительного риска на единицу дозы (ERR/Гр) для всех солидных раков в совокупности ($ERR/Гр=0,48$; 95% ДИ (0,15; 0,84); $p=0,005$), и, в частности, для рака пищевода, желудка и толстой кишки ($ERR/Гр=0,76$; 95% ДИ (0,06; 1,61); $p=0,033$). Непараметрические оценки относительного радиационного риска (RR) для всех солидных раков в совокупности, полученные в дозовых интервалах, согласованы с оценками RR в рамках ЛБП модели, с учётом ДИ этих оценок. Дальнейшее наблюдение исследованной когорты ликвидаторов позволит оценить радиационные риски заболеваемости раком по различным локализациям и определить статистическую приемлемость ЛБП модели риска в диапазоне малых доз (до 100 мГр).

Ключевые слова: когортные исследования, заболеваемость, солидные раки, когорта ликвидаторов-мужчин, период наблюдения, избыточный относительный риск, непараметрические оценки радиационного риска, радиационный риск, доза облучения.

Введение

Оценки радиационного риска рака в области малых доз облучения (менее 0,2 Зв), используемые Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) для обоснования дозовых пределов и ограничений, получены, в основном, в рамках единой линейной беспороговой (ЛБП) модели риска в широком диапазоне доз – от нуля до нескольких Зв, т.е. с применением экстраполяции из области высоких доз. При этом МКРЗ считает, что ЛБП модель радиационного риска предоставляет консервативную (завышенную) оценку риска при малых дозах [1]. В настоящее время даже при планируемом повышенном облучении дозы персонала атомных предприятий не могут превышать 0,02 Зв в год [2]. Поэтому идентификация моделей радиационных

Иванов В.К. – зам. директора по научн. работе, Председатель РНКРЗ, чл.-корр. РАН; Карпенко С.В.* – инженер; Кашеев В.В. – зав. лаб., к.б.н.; Чекин С.Ю. – зав. лаб.; Максютлов М.А. – зав. отд., к.т.н.; Туманов К.А. – зав. лаб., к.б.н.; Щукина Н.В. – ст. научн. сотр.; Кочергина Е.В. – зав. лаб., к.м.н.; Зеленская Н.С. – научн. сотр.; Лашкова О.Е. – научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

рисков в области малых доз является актуальной проблемой не только в радиационной эпидемиологии, но и в радиологической защите [3-5].

За последние 30 лет опубликовано большое число работ по анализу радиационных рисков в области малых и средних доз, связанных с аварией 1986 г. на Чернобыльской АЭС [6-20]. Продолжаются исследования радиационных рисков в когорте лиц, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки и получивших дозу (когорты LSS) [21-23]. Радиационные риски в области малых доз исследуются также в когортах работников атомной промышленности [24]. В данном исследовании представлен анализ заболеваемости солидными раками за период наблюдений 1992-2017 гг.

Материалы и методы

Описание когорты

В базе данных НРЭР зарегистрировано более 195 тыс. ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В анализе использованы индивидуальные медико-дозиметрические данные о ликвидаторах, накопленные к 2017 г. Процедуры сбора данных и верификации диагнозов в НРЭР описаны ранее [17].

Когорта ликвидаторов для исследования заболеваемости солидными раками была сформирована по медицинским и дозиметрическим данным НРЭР с использованием следующих условий выбора:

- 1) мужчины-ликвидаторы, имевшие возраст на момент въезда в зону работ 18-70 лет, – 184506 чел.;
- 2) ликвидаторы, имеющие официальные данные об индивидуальной дозе внешнего гамма-облучения всего тела, – 132523 чел.;
- 3) ликвидаторы, зарегистрированные в 78 субъектах РФ, – 114828 чел.;
- 4) ликвидаторы, въехавшие в зону работ в период 1986-1987 гг., – 90979 чел.;
- 5) ликвидаторы, зарегистрированные в НРЭР до начала периода наблюдения (1992 г.), – 71127 чел.;
- 6) ликвидаторы, имеющие доступную информацию о статусе здоровья в течение периода наблюдения, – 69440 чел.

Таким образом, общая численность исследуемой когорты ликвидаторов составила 69440 человек со средним возрастом при облучении 33,9 года и средней дозой облучения 132,9 мГр.

На рис. 1 представлены распределения численности ликвидаторов, вошедших в когорту, по достигнутому возрасту к 1992, 2000, 2009 и 2017 годам наблюдения. Данный рисунок наглядно показывает постепенное увеличение достигнутого возраста и уменьшение численности членов когорты со временем. Последнее связано с выбытием ликвидаторов из-под наблюдения в связи со смертью или по другим причинам.

На рис. 2 представлена функция распределения дозы внешнего облучения ликвидаторов. Рисунок показывает, что в исследованной когорте почти все ликвидаторы (более 95%) получили дозу облучения менее 250 мГр, причём около 50% ликвидаторов – менее 100 мГр. Это позволяет считать, что данная когорта обеспечивает оценку радиационных рисков непосредственно в области малых доз.

Рис. 1. Распределения численности ликвидаторов по достигнутому возрасту для 1992, 2000, 2009 и 2017 календарных годов наблюдения.

Рис. 2. Функция распределения дозы облучения ликвидаторов.

В указанной выше когорте ликвидаторов исследованы радиационные риски заболеваемости солидными раками для следующих диапазонов кодов диагнозов по классификации Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [25]: для всех солидных раков в совокупности (МКБ-10: C00-C80), для раков трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34), а также для раков пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21).

Статистические методы исследования зависимости заболеваемости солидными раками от дозы радиационного облучения

Для исследования зависимости заболеваемости солидными раками от дозы внешнего гамма-облучения был использован когортный метод анализа.

Данные о ликвидаторах, вошедших в когорту, были стратифицированы следующим образом: 14 страт по возрасту ликвидаторов на момент приезда в чернобыльскую зону (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет); 14 страт по достигнутому возрасту (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет); 26 страт по календарному году наблюдения, с 1992 по 2017 гг.; 2 страты по месту регистрации ликвидаторов (78 субъектов РФ разделены на 2 страты); а также 16 страт по дозе (0, 5, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225,

250 и более мГр). Данные стратификации по возрасту, календарному периоду наблюдения и месту регистрации ликвидаторов проводились для учёта зависимости фоновых (в отсутствие облучения) показателей заболеваемости от этих переменных модели риска.

Время нахождения каждого ликвидатора под риском заболеть любой из болезней исследуемой группы (или конкретной исследуемой болезнью) вычислялось как разница дат **T1** и **T0**, где **T0** – дата прибытия его в чернобыльскую зону, а **T1** – наименьшая из следующих дат: дата регистрации диагноза из исследуемой группы болезней (или конкретной исследуемой болезни), дата смерти или выбытия из-под наблюдения по иным причинам.

Страты по месту регистрации ликвидаторов, первоначально определённые по 78 субъектам РФ, были объединены в две итоговые страты, между которыми наблюдаемый показатель заболеваемости всеми солидными раками различался статистически значимо. В первой страте этот показатель превышал показатель во второй страте, несмотря на то, что средний возраст начала облучения и средняя доза были немного меньше, чем во второй страте. Характеристики страт по месту регистрации ликвидаторов приведены в табл. 1. Такая стратификация данных не приводит в дальнейшем к занижению оценок радиационного риска.

Таблица 1

**Характеристики страт по месту регистрации ликвидаторов
(78 субъектов РФ разделены на 2 страты)**

Страты по месту регистрации ликвидаторов	Страта 1	Страта 2
Средний наблюдаемый показатель заболеваемости солидными раками за период 1992-2017 гг. (95% ДИ), на 10 ³ чел.-лет	5,72 (5,51 – 5,94)	5,38 (5,22 – 5,55)
Средний возраст начала облучения, лет	33,6	34,2
Средняя доза облучения, мГр	132,6	133,1

Для сравнения заболеваемости солидными раками в когорте ликвидаторов и мужского населения РФ было проанализировано стандартизированное отношение заболеваемости (SIR). Для каждого календарного года наблюдения в качестве контрольных показателей были использованы соответствующие по возрасту показатели заболеваемости мужского населения РФ [26, 27].

Для оценки величины **SIR** для каждого календарного года наблюдения была использована Пуассоновская регрессия [28] со следующей моделью наблюдаемого показателя заболеваемости солидными раками в когорте ликвидаторов:

$$\lambda(a, c) = \text{SIR}(c) \cdot \lambda_{RF}(a, c), \quad (1)$$

где **a** – достигнутый возраст в годах; **c** – календарный год наблюдения; $\lambda(a, c)$ – наблюдаемый показатель заболеваемости солидными раками в исследуемой когорте ликвидаторов для возраста **a** в календарном году **c**; $\lambda_{RF}(a, c)$ – контрольный показатель заболеваемости солидными раками мужского населения РФ для возраста **a** в календарном году **c**, по данным [26, 27]; **SIR(c)** – стандартизованное отношение заболеваемости в календарном году **c**.

Оценка средней величины **SIR** за весь период наблюдения с 1992 по 2017 гг. проводилась в рамках аналогичной модели:

$$\lambda(a, c) = \text{SIR}_{1992-2017} \cdot \lambda_{RF}(a, c), \quad (2)$$

где **SIR**₁₉₉₂₋₂₀₁₇ – средняя величина стандартизованного отношения заболеваемости за период 1992-2017 гг.

При оценке зависимости заболеваемости солидными раками от дозы внешнего облучения ликвидаторов использовалась Пуассоновская регрессия [28] с моделью избыточного относительного риска (ERR, от англ. Excess Relative Risk) заболеваемости:

$$\lambda(e, r, c, d) = \lambda_0(e, r, c) \cdot RR(d) = \lambda_0(e, r, c) \cdot [1 + ERR(d)], \quad (3)$$

где e – категориальная переменная, обозначающая возраст при облучении в годах; r – категориальная переменная, обозначающая место регистрации ликвидатора; c – категориальная переменная, обозначающая календарный год наблюдения; d – доза внешнего облучения в Гр; $RR(d)=1+ERR(d)$ – относительный риск, зависящий от дозы облучения d ; $ERR(d)$ – избыточный относительный риск, зависящий от дозы облучения d ; $\lambda_0(e, r, c)$ – фоновая (в отсутствие облучения) заболеваемость в когорте; $\lambda(e, r, c, d)$ – наблюдаемая заболеваемость в когорте.

В работе получены оценки параметров линейной и квадратичной зависимостей ERR от дозы облучения d :

$$ERR_1(d) = \beta_1 \cdot d, \quad (4)$$

$$ERR_2(d) = \beta_2 \cdot d^2, \quad (5)$$

где β_1 и β_2 – неизвестные параметры.

Кроме того, непараметрические оценки относительного риска (RR) заболеваемости солидными раками получены для трёх групп ликвидаторов, различающихся дозами облучения: для ликвидаторов с дозами 50-100 мГр, 100-150 мГр и более 150 мГр. В качестве контрольной группы (для которой $RR=1$ по определению) была принята группа ликвидаторов с дозами 0-50 мГр.

Модель относительного риска имела следующий вид:

$$\lambda(a, r, c, d) = \lambda_0(a, r, c) \cdot RR_n, \quad (6)$$

где RR_n – относительный риск n -ой дозовой группы ликвидаторов по отношению к контрольной группе ($n=0$ – для контрольной группы ликвидаторов с дозами 0-50 мГр, $n=1$ – для дозовой группы 50-100 мГр, $n=2$ – для дозовой группы 100-150 мГр, $n=3$ – для группы ликвидаторов с дозами более 150 мГр); $RR_0=1$.

При оценке радиационных рисков учитывался 10-летний латентный период индукции радиогенных заболеваний данной патологии.

Для оценки моделей (1-6) и их статистической значимости использовался метод максимального правдоподобия и реализующий его программный пакет EpiSure [29, 30].

Ранее такие же методики оценки радиационного риска использовались при анализе радиационного риска других локализаций рака среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и населения, проживающего на территориях, загрязнённых радионуклидами в результате этой аварии [17-19].

Результаты

На рис. 3 приведены возрастные зависимости (по 5-летним возрастным интервалам) показателей заболеваемости всеми солидными раками (МКБ-10: C00-C80) в исследованной когорте ликвидаторов и для мужского населения РФ [26, 27] за период наблюдения 1992-2017 гг. Наблюдаемый в когорте ликвидаторов показатель заболеваемости превышает соответствующий показатель для мужского населения России вплоть до достигнутого возраста 70 лет, старше которого число чел.-лет наблюдения в данной когорте ликвидаторов относительно мало

(0,01% от их общего числа). Это обстоятельство позволило использовать модели пропорционального риска в виде **SIR** (1) и (2) для сравнения заболеваемости солидными раками в когорте ликвидаторов с заболеваемостью солидными раками мужского населения РФ.

Рис. 3. Возрастные зависимости (по 5-летним возрастным интервалам) показателей заболеваемости всеми солидными раками в совокупности (МКБ-10: C00-C80) в когорте ликвидаторов и для мужского населения РФ за период наблюдения 1992-2017 гг.

На рис. 4 представлены оценки **SIR** с 95% ДИ в исследованной когорте ликвидаторов по 5-летним интервалам наблюдения и в среднем за весь период наблюдения 1992-2017 гг. В среднем заболеваемость солидными раками в когорте ликвидаторов на 11% превышала заболеваемость мужской популяции РФ: стандартизованное отношение заболеваемости $SIR_{1992-2017}=1,11$, при 95% ДИ (1,09; 1,14). Рис. 4 также показывает, что с 1992 по 2007 гг. стандартизованный показатель заболеваемости солидными раками в когорте ликвидаторов постепенно снижался, а после 2007 г. оставался на уровне 1,05-1,06 относительно соответствующего российского показателя, статистически значимо превышая последний.

Рис. 4. Стандартизованное отношение заболеваемости (**SIR**) солидными раками в когорте ликвидаторов по отношению к мужскому населению РФ, по календарным периодам наблюдения и в среднем за весь период наблюдения 1992-2017 гг.

Всего в исследованной когорте ликвидаторов численностью 69440 человек было выявлено 6981 случаев заболеваний солидными раками (МКБ-10: C00-C80), среди которых 1574 случаев – заболевания раками пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21) и 1908 случаев – заболевания раками трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34). При этом

статистически значимые оценки ERR/Гр были получены для заболеваемости всеми солидными раками в совокупности, а также для заболеваемости раками пищевода, желудка и толстой кишки. Статистически значимых оценок ERR/Гр для заболеваемости раками трахеи, бронхов и лёгкого не получено. В табл. 2 приведены соответствующие оценки ERR/Гр, их 95% ДИ и 90% ДИ, а также величины p для статистики отношения правдоподобий [29, 30].

Таблица 2

Коэффициенты избыточного относительного риска (ERR/Гр) заболеваемости солидными раками в когорте российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период наблюдения 1992-2017 гг.

Заболевание	Число чел.-лет под наблюдением	Наблюдаемые случаи заболеваний	ERR/Гр, 95% ДИ, p-value	ERR/Гр, 90% ДИ, p-value	p
Все солидные раки (МКБ-10: C00-C80)	1266272	6981	0,48 (0,15; 0,84)	0,48 (0,20; 0,78)	0,003
Раки пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21)	1289100	1574	0,76 (0,06; 1,61)	0,7615 (0,16; 1,47)	0,033
Раки трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34)	1291200	1908	0,60 (-0,003; 1,35)	0,60 (0,06; 1,22)	0,064

Непараметрические оценки относительного риска RR для заболеваемости ликвидаторов солидными раками были проведены по модели (6) в трёх дозовых интервалах: 50-100 мГр, 100-150 мГр и более 150 мГр, относительно контрольной группы ликвидаторов с дозами облучения 0-50 мГр. Статистически значимая оценка RR получена только для заболеваемости всеми солидными раками в совокупности (МКБ-10: C00-C80), для ликвидаторов с дозами 150 мГр и более: $RR_{150+}=1,10$, при 95% ДИ (1,03; 1,18).

Рис. 5. Относительный радиационный риск (RR) заболеваемости ликвидаторов всеми солидными раками (МКБ-10: C00-C80) в рамках ЛБП модели (3, 4) и непараметрические оценки по дозовым интервалам в рамках модели (6).

Линейная зависимость RR от дозы облучения в рамках ЛБП модели, выражающейся формулами (3) и (4), и непараметрические оценки RR , рассчитанные по модели (6), представлены на рис. 5. Линия, состоящая из длинных штрихов, соответствует среднему значению $RR(d)=1+ERR(d)$; линии, состоящие из коротких штрихов, соответствуют нижней и верхней границе 95% ДИ для оценки RR , определяемой по оценке $ERR/Гр=0,48$ с 95% ДИ (0,15; 0,84) из табл. 2. Точки и вертикальные отрезки соответствуют оценкам RR и их 95% ДИ, рассчитанным по модели (6). Кроме того, вариабельность точечных непараметрических оценок RR в более уз-

ких дозовых интервалах представлена на рис. 5 небольшими окружностями: оценки **RR** относительно контрольной группы ликвидаторов с дозами 0-5 мГр получены для 15 дозовых интервалов с нижними границами 5, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225 и 250 мГр.

Рис. 5 показывает хорошее согласие оценок **RR**, полученных в рамках ЛБП модели (3, 4), с непараметрическими оценками **RR** (6) в рамках 95% ДИ этих оценок, только для доз облучения ликвидаторов свыше 150 мГр. Поэтому была проведена оценка квадратичной зависимости радиационного риска от дозы облучения по модели, определяемой формулами (3) и (5).

Для квадратичной модели (5) тест отношения правдоподобий [29, 30] показал статистическую значимость модели, при оценке параметра $\beta_2=1,16$ и 95% ДИ (0,16; 2,25). Однако, величина $p=0,022$ для статистики отношения правдоподобий модели **ERR** (5) всё же была в 7 раз больше, чем для ЛБП модели **ERR** (4) ($p=0,003$), что указывает на предпочтительность ЛБП модели в целом во всём диапазоне доз облучения исследованной когорты.

Зависимости **ERR** от дозы облучения, полученные в рамках ЛБП модели (4), квадратичной по дозе модели (5), а также непараметрические оценки **ERR**, полученные из модели (6) преобразованием **ERR=RR – 1**, приведены на рис. 6.

Рис. 6. Избыточный относительный риск (**ERR**) заболеваемости ликвидаторов всеми солидными раками (МКБ-10: C00-C80) в рамках ЛБП модели (3, 4), квадратичной модели (3, 5) и непараметрические оценки по дозовым интервалам в рамках модели (6).

Обсуждение результатов

Анализ стандартизованного отношения заболеваемости показал, что за весь период наблюдения (1992-2017 гг.) среднее значение показателя заболеваемости солидными раками в исследованной когорте ликвидаторов на 11% превышало среднее значение аналогичного показателя для мужской популяции РФ ($SIR=1,11$, рис. 4). По-видимому, около 4,6% из этого превышения можно отнести к лучшей выявляемости случаев рака в когорте ликвидаторов по сравнению с мужской популяцией РФ, тогда как превышение на 6,4% может быть обусловлено облучением ликвидаторов. Из ЛБП модели (3, 4) следует, что для средней дозы облучения ликвидаторов, равной 132,9 мГр, и при коэффициенте $ERR/Гр=0,48$ (из первой строки табл. 2), среднее значение $ERR=(0,48/Гр) \times (0,1329 Гр)=0,064$, т.е. наблюдаемая заболеваемость солидными раками в когорте ликвидаторов в среднем на 6,4% превышает их заболеваемость, которая могла бы наблюдаться в этой когорте в отсутствие облучения. Принимая во внимание, что величины SIR для ликвидаторов относительно населения РФ менялись по календарным периодам на-

блюдения когорты (рис. 4), поправки к оценкам радиационных рисков в когорте ликвидаторов с учётом данных внешнего контроля требуют дальнейшего исследования.

Полученная в данном исследовании оценка коэффициента избыточного относительного риска заболеваемости солидными раками, $ERR/Gr=0,48$ и 95% ДИ (0,15; 0,84), практически не отличается от аналогичной оценки для этой когорты ликвидаторов за предыдущий период наблюдения (1992-2009 гг.), для которого $ERR/Gr=0,47$ и 95% ДИ (0,03; 0,96) [18]. Это означает, что избыточный относительный риск заболеваемости солидными раками среди ликвидаторов, наблюдаемых в НРЭР, не имеет пока заметной зависимости от времени, прошедшего после облучения ликвидаторов, или от их достигнутого возраста.

Считается, что для японской когорты LSS (когорта лиц, облучённых в результате атомных бомбардировок городов Хиросима и Нагасаки в 1945 г.) коэффициент ERR/Gr зависит как от возраста при облучении, так и от достигнутого возраста [21-23]. Возрастные зависимости подтверждаются стабильностью оценок ERR/Gr , полученных за разные периоды наблюдения и приведённых к достигнутому возрасту 70 лет (после облучения в 30 лет). Для заболеваемости всеми солидными раками мужчин эти оценки были равны: за период 1958-1998 гг. – $ERR/Gr=0,35$ при 95% ДИ (0,28; 0,43) [21], и за период 1958-2009 гг. – $ERR/Gr=0,36$ при 95% ДИ (0,28; 0,45), без учёта фактора курения. Поэтому для сопоставления результатов исследования радиационных рисков в когорте ликвидаторов и в когорте LSS следует учитывать возраст ликвидаторов. Используя модель и коэффициенты, опубликованные в работе [21], для исследованной когорты ликвидаторов со средним возрастом при облучении 33,9 года и средним достигнутым возрастом 63,2 года можно получить значение $ERR/Gr=0,39$, что несколько меньше нашей непосредственной оценки $ERR/Gr=0,48$, но согласуется с ней в пределах ДИ.

В 2014 г. в когорте работников атомной промышленности Великобритании (когорта BNFL) [24] для заболеваемости всеми солидными раками была получена оценка $ERR/Gr=0,29$, широкий доверительный интервал которой, 95% ДИ (0,02; 0,59), пока не позволяет говорить об отличии радиационных рисков при пролонгированном (для работников атомной промышленности) и кратковременном (для когорты LSS и чернобыльских ликвидаторов) режимах облучения.

При исследовании линейной (4) и квадратичной (5) моделей дозовой зависимости ERR статистически значимых различий между моделями обнаружено не было. Обе модели, как видно из рис. 6, лежат в пределах доверительных границ непараметрических оценок ERR . Обе модели имеют статистически значимые оценки параметров, поэтому для прогноза пожизненных радиационных рисков рака в исследуемой когорте ликвидаторов можно использовать как линейную, так и квадратичную модели дозовой зависимости. Однако, исходя из полученных значений величины p для статистики отношения правдоподобий, стоит отметить, что линейная модель имеет более высокий уровень значимости $p=0,003$ для ЛБП модели (4) против $p=0,022$ для квадратичной модели. Поэтому для прогноза пожизненных радиационных рисков в когорте ликвидаторов следует использовать ЛБП модель дозовой зависимости (4).

В настоящее время в НКДАР ООН активно обсуждается вопрос о наличии эпидемиологических данных, устанавливающих значимый радиационный риск в дозовом диапазоне от 0 до 100 мЗв [31]. В исследованной нами когорте 32708 ликвидаторов относятся к этому дозовому диапазону (средняя доза внешнего облучения – 66 мГр). Оценка радиационных рисков для этой группы ликвидаторов по моделям (3-6) пока не показала статистически значимых результатов.

Следует отметить, что в данном когортном исследовании не было возможности проанализировать влияние на радиационный риск заболевания раком генетической предрасположен-

ности или нерадиационных канцерогенных факторов (курение, алкоголь, взаимодействие с токсичными химическими веществами и т.п.). Для такого анализа требуется сбор дополнительной информации и организация исследований методом «случай – контроль».

Выводы

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие основные выводы.

1. В исследованной когорте ликвидаторов за период 1992-2017 гг. наблюдался статистически значимый радиационный риск заболеваемости всеми солидными раками в совокупности (МКБ-10: C00-C80). В рамках ЛБП модели (4) коэффициент избыточного относительного риска $ERR/Gr=0,48$ при 95% ДИ (0,15; 0,84), что хорошо согласуется с аналогичной оценкой для японской когорты лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г. [21].

2. Во всём диапазоне доз облучения ликвидаторов ЛБП модель дозовой зависимости заболеваемости солидными раками (4) показала лучшее статистическое согласие с данными, чем модель (5), квадратичная по дозе облучения.

3. Большой вклад в радиационный риск заболеваемости солидными раками вносили раки пищевода, желудка и толстой кишки (МКБ-10: C15-C16, C18-C21), для которых $ERR/Gr=0,76$ при 95% ДИ (0,06; 1,61).

4. Полученные положительные оценки ERR/Gr для заболеваемости раками трахеи, бронхов и лёгкого (МКБ-10: C33-C34), $ERR/Gr=0,60$ при 90% ДИ (0,06; 1,22) и $p=0,064$, позволяют предположить, что при дальнейшем увеличении периода наблюдения за когортой эти локализации рака обнаружат статистически значимый радиационный риск уже на уровне значимости $p<0,05$.

5. Непосредственно в диапазоне малых доз облучения (до 100 мГр) оценки радиационных рисков в рамках ЛБП модели пока не показали статистически значимых результатов. Непараметрические оценки относительного радиационного риска (RR) по интервалам доз облучения ликвидаторов статистически значимы также только для доз 150 мГр и более: $RR_{150+}=1,10$; 95% ДИ (1,03; 1,18), $p<0,001$.

6. Среднее значение показателя заболеваемости солидными раками в исследованной когорте ликвидаторов на 11% превышало среднее значение аналогичного показателя для мужской популяции РФ: $SIR=1,11$ при 95% ДИ (1,09; 1,14) и $p<0,001$. Около 4,6% из этого превышения можно отнести к лучшей выявляемости случаев рака в когорте ликвидаторов, по сравнению с мужской популяцией РФ, а превышение на 6,4% может быть обусловлено облучением ликвидаторов. Поправки к оценкам радиационных рисков в когорте ликвидаторов с учётом данных внешнего контроля требуют продолжения исследования.

7. Таким образом, дальнейшее наблюдение исследованной когорты ликвидаторов позволит оценить радиационные риски заболеваемости раком по различным локализациям, определить статистическую приемлемость ЛБП модели риска в диапазоне малых доз (до 100 мГр), а также исследовать возможные поправки к оценкам радиационных рисков в когорте ликвидаторов с учётом данных внешнего контроля (в виде данных о заболеваемости раком населения РФ).

Литература

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 //Ann. ICRP. 2007. V. 37, N 2-4. 332 p.
2. 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.
3. **Little M.P., Muirhead C.R.** Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors //Int. J. Radiat. Biol. 1996. V. 70, N 1. P. 83-94.
4. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors //Environ. Health Perspect. 1997. V. 105, suppl. 6. P. 1505-1509.
5. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 4. P. 471-480.
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, N 1. P. 9-16.
7. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident //Br. J. Radiol. 1997. V. 70, N 837. P. 937-941.
8. **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, N 3. P. 309-315.
9. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods //J. Radiol. Prot. 2002. V. 22, N 3A. P. A137-A141.
10. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksyutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose //Radiat. Environ. Biophys. 2002. V. 41, N 3. P. 195-198.
11. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksyutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident //Health Phys. 2003. V. 84, N 1. P. 46-60.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks //Radiat. Environ. Biophys. 2004. V. 43, N 1. P. 35-42.
13. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia //Health Phys. 2007. V. 93, N 5. P. 470-479.
14. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksyutov 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, N 3. P. 247-252.
15. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia //Radiat. Environ. Biophys. 2008. V. 47, N 4. P. 463-467.
16. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksyutov 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, N 3. P. 489-499.

17. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers //Radiat. Environ. Biophys. 2012. V. 51, N 2. P. 143-149.
18. **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. V. 54, N 1. P. 13-23.
19. **Иванов В.К., Кашеев В.В., Карпенко С.В., Глебова С.Е., Туманов К.А., Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Корело А.М., Ловачев С.С., Иванов С.А., Каприн А.Д.** Заболеваемость и смертность от лейкозов участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков за период наблюдения с 1986 по 2014 г. //Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 4. С. 7-17.
20. **Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Ловачёв С.С., Кашеева П.В., Щукина Н.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Максютлов М.А.** Зависимость минимально обнаружимого дозового уровня радиационных рисков рака от периода наблюдения в когорте российских ликвидаторов чернобыльской аварии //Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 3. С. 24-31.
21. **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, N 1. P. 1-64.
22. **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, N 3. P. 229-243.
23. **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, N 5. P. 513-537.
24. **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, N 3. P. 595-623.
25. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
26. Злокачественные новообразования в России в 1992-2011 гг. (заболеваемость и смертность): справочник /под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М., 1994-2013.
27. Злокачественные новообразования в России в 2012-2017 гг. (заболеваемость и смертность): справочник /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2014-2017.
28. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
29. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
30. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
31. Последствия облучения для здоровья человека в результате чернобыльской аварии. Научное приложение D к Докладу НКДАР ООН 2008 года Генеральной Ассамблее. Нью-Йорк: ООН, 2012. 182 с.

Radiation risks of Russian liquidators of the Chernobyl accident for the period 1992-2017. Part I: Solid cancer incidence

Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksoutov M.A.,
Tumanov K.A., Shchukina N.V., Kochergina E.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

This paper presents the results of a study of the National Radiation and Epidemiological Registry (NRER) on the assessment of radiation risks of solid malignant neoplasms (MNs) incidence in a cohort of Russian participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident (liquidators) for the observation period 1992–2017. The cohort size – 69,440 people, the total number of person-years under observation – 1266272, the average age at the time of entry into the Chernobyl accident zone – 33.9 years, and the average dose of external gamma irradiation of the whole body accumulated over the period of the liquidator's operation – 132.9 mGy. During this observation period, 6981 new cases of solid MNs were identified, determined by the interval of diagnosis codes, in accordance with ICD-10, from C00 to C80, including 1908 cases of MNs of the respiratory system (code interval of ICD-10: C33-C34) and 1574 cases of MNs of the digestive system (code intervals of ICD-10: C15-C16 and C18-C21). A statistically significant excess of the incidence of solid MNs was revealed in the cohort of liquidators compared with the incidence of the male population of Russia by 11%: standardized incidence ratio SIR=1.11, with a 95% confidence interval (CI) (1.09; 1.14). Statistically significant estimates of excess relative risk (ERR) per unit dose for all solid MNs (ERR/Gy=0.48, 95% CI) were obtained within the linear non-threshold (LNT) model of the dependence of the incidence on the radiation dose (0.15; 0.84), $p=0.005$, and, in particular, for MNs of the digestive system (ERR/Gy=0.76, 95% CI (0.06; 1.61), $p=0.033$). Nonparametric estimates of the relative radiation risk (RR) for all solid MNs, received in the dose intervals, are consistent with the radiation risk assessments for the LNT ERR model, taking into account 95% CI of these estimates. The obtained estimates of the radiation risk of the incidence of MNs of the digestive system, as well as estimates of the radiation risk of the incidence of solid MNs, confirm the need for further radiation epidemiological studies.

Key words: cohort studies, incidence, solid cancer, cohort of male liquidators, follow-up period, excess relative risk, nonparametric estimates of radiation risk, radiation risk, radiation dose.

References

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 2007, vol. 37, no. 2-4, 332 p.
2. Norms of radiation safety (NRS-99/2009). Sanitary rules and regulations. SanPin 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 100 p. (In Russian).
3. Little M.P., Muirhead C.R. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, vol. 70, no. 1, pp. 83-94.
4. Little M.P., Muirhead C.R. Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors. *Environ. Health Perspect.*, 1997, vol. 105, suppl. 6, pp. 1505-1509.
5. Little M.P., Muirhead C.R. Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 74, no. 4, pp. 471-480.
6. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksoutov 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, vol. 36, no. 1, pp. 9-16.

Ivanov V.K. – Deputy Director, Chairman of RSCRP, Corresponding Member of RAS; Karpenko S.V.* – Engineer; Kashcheev V.V. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Chekin S.Yu. – Head of Lab.; Maksoutov M.A. – Head of Dep., C. Sc., Tech.; Tumanov K.A. – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Shchukina N.V. – Senior Researcher; Kochergina E.V. – Head of Lab., C. Sc., Med.; Zelenskaya N.S. – Researcher; Lashkova O.E. – Researcher. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str, Obninsk, Kaluga region, 249035, Russia. Tel.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

7. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br. J. Radiol.*, 1997, vol. 70, no. 837, pp. 937-941.
8. **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, vol. 74, no. 3, pp. 309-315.
9. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, 2002, vol. 22, no. 3A, pp. A137-A141.
10. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksyutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, vol. 41, no. 3, pp. 195-198.
11. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksyutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 2003, vol. 84, no. 1, pp. 46-60.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2004, vol. 43, no. 1, pp. 35-42.
13. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys.*, 2007, vol. 93, no. 5, pp. 470-479.
14. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2009, vol. 48, no. 3, pp. 247-252.
15. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 463-467.
16. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksyutov 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, vol. 151, no. 3, pp. 489-499.
17. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers // *Radiat. Environ. Biophys.* 2012. V. 51, N 2. P. 143-149.
18. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov 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, vol. 54, no. 1, pp. 13-23.
19. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Karpenko S.V., Glebova S.E., Tumanov K.A., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Korelo A.M., Lovachev S.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Leukemia incidence and mortality of recovery operation workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up period of 1986-2014. *Radiatsionnaya gygiyena – Radiation Hygiene*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 7-17. (In Russian).
20. **Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Lovachev S.S., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Maksyutov M.A.** Effect of follow-up period on minimal significant dose level and radiation risk estimate in the cohort of Chernobyl liquidators. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2018, vol. 27, no. 3, pp. 24-31. (In Russian).
21. **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, vol. 168, no. 1, pp. 1-64.

22. **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, vol. 177, no. 3, pp. 229-243.
23. **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, vol. 187, no. 5, pp. 513-537.
24. **Gillies M., Haylock R.** The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *J. Radiol. Prot.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 595-623.
25. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health*, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva, WHO, 1995. 696 p. (In Russian).
26. *Malignant neoplasms in Russia in 1992-2011* (incidence and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow, 1994-2013. (In Russian).
27. *Malignant neoplasms in Russia in 2012-2017* (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow, 2014-2017. (In Russian).
28. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
29. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
30. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
31. The effects of exposure on human health as a result of the Chernobyl accident. Scientific Annex D to the 2008 UNSCEAR Report to the General Assembly. New York: UN, 2012. 182 p. (In Russian).