

Радон, курение и вирус папилломы человека как факторы риска рака легкого в эпидемиологическом исследовании экологического типа

Г.П. Малиновский, И.В. Ярмошенко, М.В. Жуковский

Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Цель исследования: проанализировать риск развития рака легких, вызванный воздействием радона в помещениях, с использованием экологического исследования, с учетом недавних данных о возможном влиянии вируса папилломы человека, на основе данных о смертности от рака легкого и облучении радоном в регионах России. Материалы и методы: при анализе использовались линейные зависимости рака легкого от влияющих факторов. Средние объемные активности радона для областей России ранее были восстановлены на основе ежегодных отчетов формы № 4-ДОЗ. Информация о заболеваемости и смертности от злокачественных образований в России получена из ежегодных отчетов, выпускаемых Московским научно-исследовательским институтом им. П.А. Герцена. В качестве суррогата уровня инфицирования вирусом папилломы человека использовалась заболеваемость раком шейки матки. Распространенность курения была оценена по данным о заболеваемости раком языка. Результаты: учет курения и инфицирования вирусом папилломы человека позволяет получить оценки дополнительного относительного риска рака легкого при облучении радоном в жилищах, согласующиеся с результатами исследований по типу случай – контроль. Заключение: анализ агрегированных по территориальному признаку данных о смертности от рака легкого в России, среднего уровня объемной активности радона в жилищах и значимых факторов риска рака легкого подтверждает линейную беспороговую концепцию радиационно-индуцированно-канцерогенеза.

Ключевые слова: радон, курение, вирус папилломы человека, рак легкого, относительный риск, доза – эффект.

Введение

Эпидемиологические исследования связи между облучением радоном и раком легкого, проведенные в последние 20–30 лет, позволили получить убедительные доказательства того, что ингаляция радона и его продуктов распада является причиной рака легкого [1]. Наблюдения когорт шахтеров урановых рудников, проведенные в 1980–1990-х гг., показали, что рак легкого является основным эффектом для здоровья при облучении радоном и его продуктами распада. В объединенном анализе 11 когорт шахтеров, проведенном Д. Любиным и соавт. [2], было показано, что риск рака легкого зависит от экспозиции по радону и может быть функционально связан как с продолжительностью облучения, так и с мощностью экспозиции. Кроме того, факторами, модифицирующими зависимость доза – эффект, являются: пол, время после облучения, возраст на момент начала облучения и достигнутый возраст [2].

Выводы, сделанные по результатам эпидемиологических исследований когорт шахтеров, были получены

для условий облучения высокими дозами и мощностями доз. Поэтому для оценки риска рака легкого при облучении радоном в жилищах использовалась экстраполяция в область малых доз и мощностей доз облучения. Однако, как отмечается в предисловии к Публикации 115 МКРЗ, эпидемиологические данные, полученные для шахтеров, имели некоторые ограничения, и долгое время не было твердой уверенности в их применимости для оценки риска рака легкого при объемной активности (ОА) радона, характерной для жилищ [1].

Для оценки связи между облучением радоном в жилищах и раком легкого в последующие годы в различных странах были проведены эпидемиологические исследования по принципу случай – контроль. Однако каждое отдельное исследование случай – контроль не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы получить надежные оценки радиационно-индуцированного риска. В различных исследованиях были получены как положительные, так и отрицательные оценки относительно

Малиновский Георгий Петрович

Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.

Адрес для переписки: 620219, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

го риска, при этом эти значения не были статистически значимыми. Проведенный позже метаанализ опубликованных данных позволил получить значимые значения дополнительного относительного риска ДОР >0 в диапазоне относительно невысоких ОА радона [3–5]. Согласно данным объединенного европейского исследования, ДОР=0,08 (95% доверительный интервал 0,03–0,16) при ОА радона 100 Бк/м³, при учете неопределенностей измерения ОА радона – 0,16 (0,05–0,31) [6].

Основываясь на результатах объединенных европейского [6] и североамериканского [7] исследований, специалисты Всемирной организации здравоохранения пришли к заключению, что радон является второй после курения причиной рака легкого [8]. В недавних публикациях МКРЗ результаты объединенных исследований приводятся в качестве доводов для обоснования стратегии защиты от радона и в качестве базиса для определения референтного уровня ОА радона [1, 9]. Всесторонний анализ эпидемиологических данных позволил таким авторитетным организациям, как НКДАР ООН и МКРЗ, сделать вывод о наличии необходимых научных доказательств применимости линейной беспороговой модели для описания зависимости между облучением радоном и раком легкого [1, 5].

Другой тип исследования зависимости доза – эффект – географически коррелированные, или экологические исследования, в ходе которых сопоставляют средний уровень воздействия и заболеваемости или смертности от рассматриваемой причины на некоторой территории. При наличии необходимых исходных данных такие исследования достаточно недорогие и быстро реализуемые. Статистическая обработка данных экологических исследований проводится с использованием корреляционного анализа [10]. Экологические исследования позволяют получать обобщенные результаты, отслеживать временные тренды, часто по их результатам предлагают новые гипотезы о зависимости доза – эффект. Однако использование агрегированных данных связано с существенными ограничениями и возможностью построения ошибочных зависимостей. Наиболее известное экологическое исследование по радону было проведено Б. Коэном в США [11]. В этом исследовании анализировалась зависимость между средней ОА радона и смертностью от рака легкого в 1601 округе США. Была получена статистически значимая обратная зависимость между радоном и смертностью. Такой результат противоречил линейной беспороговой концепции доза – эффект. В дискуссии, развернувшейся в научной литературе, в первую очередь критиковались методические аспекты, связанные с учетом курения и других факторов, в таком типе исследований [5, 12]. Это привело к тому, что такие экспертные международные организации, как НКДАР ООН и МКРЗ, не рассматривают результаты экологических исследований при анализе научных доказательств влияния облучения радоном на здоровье человека. В то же время некоторые авторы не считают аргументы о влиянии курения достаточно убедительными для того, чтобы исключать результаты Б. Коэна из рассмотрения, и обращают внимание на высокую статистическую мощность его исследования. Результаты Б. Коэна всегда упоминаются среди научных данных, противоречащих линейной

беспороговой концепции радиационно-индуцированного канцерогенеза [13–15].

В последнее время появился целый ряд публикаций о возможности связи рака легкого с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ), особенно для некурящих. В работе [16] отмечается, что 25% случаев рака легкого в мире не связано с курением, а инфицирование ВПЧ рассматривается как возможный фактор риска для некурящих. В работе [17] по результатам обзора 53 публикаций о ВПЧ в новообразованиях легких заключается, что ВПЧ – вторая после курения причина рака легких. Частота выявления ВПЧ при раке легкого значительно варьирует в зависимости от географического положения: от 4,7% в Северной Америке до 21,4% в Восточной Европе [18]. Поэтому роль ВПЧ в патогенезе рака легких может быть ограничена определенными географическими регионами [16]. В частности, связь между ВПЧ и раком легких не была обнаружена в китайской когорте шахтеров [19]. Авторы работы [20] пришли к выводу, что ВПЧ редко ассоциируется с раком легких у жителей Северной Европы. В то же время авторы работы [21] обратили внимание на корреляцию между распространенностью ВПЧ и числом никогда не куривших среди пациентов с раком легкого в восточноазиатских и европейских странах. Статистически значимая связь ВПЧ с раком легкого наблюдалась также в Индии [22]. В анализе [23] была выявлена высокая частота (69%) ДНК всех типов ВПЧ в раковых клетках, из которых ~ 1/3 были подтипами ВПЧ высокого риска. Исследование [24], включающее 24 162 тайваньцев с диагностированным инфицированием ВПЧ, выявило значительное увеличение риска развития рака легких среди лиц, подвергшихся воздействию ВПЧ-инфекции. Коэффициент заболеваемости составил 1,5 ($p<0,0001$) и 1,2 ($p=0,14$) для мужчин и женщин соответственно. Возможные биологические механизмы проникновения ВПЧ в легочные клетки рассматриваются в [25].

Цель исследования – проанализировать риск развития рака легких, вызванный воздействием радона в помещениях, с использованием методов исследования экологического типа с учетом недавних данных о возможном влиянии ВПЧ.

Материалы и методы

Проведен многофакторный корреляционный анализ зависимости смертности от рака легкого в регионах России от влияющих факторов – средняя ОА радона в жилищах, распространенность курения и инфицирование ВПЧ. Расчеты произведены с использованием модуля Nonlinear Estimation в программе Statistica 10. По результатам расчета приводятся центральные оценки и стандартные ошибки. Для сравнения результатов различных исследований используется уровень значимости 0,05. В таблице 1 представлены данные, использованные в работе.

Часть российских регионов была исключена из анализа. В том числе не рассматривались регионы Крайнего Севера и республики, преимущественно расположенные в горных районах. В некоторых регионах данные по ОА радона недостаточно представительны. Для четырех регионов отсутствовали достоверные данные статистики заболеваемости раком шейки матки.

Таблица 1

Данные, использованные в анализе

[Table 1

The data used in the analysis]

Показатель [Index]	Описание использованных данных [Description of the data used in the analysis]	Источник [Source]
Смертность от рака легкого [Lung cancer mortality]	Смертность населения территорий России от злокачественных новообразований, на 100 тыс. населения, локализация: трахея, бронхи, легкое, 2008–2012, мужчины и женщины. Информация о 83 регионах, 68 включены в анализ [Mortality of the Russian population from malignant neoplasms, per 100,000 population, localization: trachea, bronchi, lung, 2008-2012, men and women. Data on 83 regions; 68 are included in the analysis]	[26–30]
Заболееваемость раком шейки матки [Cervix uteri cancer incidence]	Заболееваемость населения территорий России злокачественными новообразованиями, на 100 тыс. населения, локализация: шейка матки, 2008–2012, женщины. Информация о 83 регионах, 64 включены в анализ [Incidence of the Russian population from malignant neoplasms, per 100,000 population, localization: cervix uteri, 2008-2012, men and women. Data on 83 regions; 64 are included in the analysis]	[26–30]
Заболееваемость раком языка [Tongue cancer incidence]	Заболееваемость населения территорий России злокачественными новообразованиями, на 100 тыс. населения, локализация: язык, 2008–2012, мужчины и женщины. Информация о 83 регионах, 68 включены в анализ [Incidence of the Russian population from malignant neoplasms, per 100,000 population, localization: Tongue, 2008-2012, men and women. Data on 83 regions; 68 are included in the analysis]	[26–30]
Средняя объемная активность радона [Mean radon concentration]	Средние арифметические значения ОА радона по регионам РФ, восстановленные по данным ежегодных отчетов формы № 4-ДОЗ. Информация о 79 регионах, 68 включены в анализ [The arithmetic means of radon concentration in regions of the Russian Federation are restored according to the annual report form 4-DOZ. Data on 79 regions; 68 are included in the analysis]	[31]

При анализе использовались линейные функции с разным числом независимых переменных. На первом этапе оценивались параметры функции, в которой в качестве независимой переменной выступала ОА радона:

$$M=M_0+M_0\cdot\beta_{Rn}\cdot Rn, (1)$$

где M – смертность от рака легкого, M_0 – базовая смертность при ОА радона $Rn=0$, β_{Rn} – ДОР рака легкого, связанный с облучением радоном.

Для того чтобы учесть влияние курения, применялась следующая модель:

$$M=(1-Sm)\cdot(M_0+M_0\cdot\beta_{Rn}\cdot Rn)+Sm\cdot(\beta_{Sm}\cdot M_0+\beta_{Sm}\cdot M_0\cdot\beta_{Rn}\cdot Rn), (2)$$

где Sm – распространенность курения, β_{Sm} – ДОР рака легкого для курящих в сравнении с некурящими. Для целей настоящего анализа на основании данных работы [32] было принято, что ДОР рака легкого для курящих составляет 7 и 3 для мужчин и женщин соответственно.

При учете влияния ВПЧ на зависимость смертности от рака легкого при облучении радоном было принято, что инфицирование ВПЧ увеличивает базовую смертность. Вклад метастазирования рака шейки матки в рак легкого не выделялся. В качестве суррогата уровня инфицирования ВПЧ использовалась заболеваемость раком шейки матки. Рак шейки матки у женщин полностью ассоциируется с ВПЧ. Так, по данным [33], относительный риск заболевания при инфицировании превышает 100. Так как инфицирование ВПЧ может происходить половым и бытовым путем, то можно предполагать, что уровень

инфицирования среди мужчин и женщин примерно одинаков и заболеваемость раком этой локализации в равной степени характеризует инфицирование обоих полов [34]. Таким образом, модель, учитывающая влияние курения и ВПЧ на смертность от рака легкого, имела вид:

$$M=(1-Sm)\cdot((M_0+\beta_{Cx}\cdot Cx)+(M_0+\beta_{Cx}\cdot Cx)\cdot\beta_{Rn}\cdot Rn)+Sm\cdot(\beta_{Sm}\cdot(M_0+\beta_{Cx}\cdot Cx)+\beta_{Sm}\cdot(M_0+\beta_{Cx}\cdot Cx)\cdot\beta_{Rn}\cdot Rn), (3)$$

где Cx – заболеваемость раком шейки матки, β_{Cx} – коэффициент, с учетом которого $\beta_{Cx}\cdot Cx$ – дополнительная смертность от рака легкого, связанная с инфицированием ВПЧ.

Для поиска параметров зависимостей использовался метод наименьших квадратов. Распределение смертности от рака легкого в регионах имеет логнормальный вид, поэтому применялось логарифмическое преобразование:

$$\log(M)=\log(M(Sm,Rn,Cx)), (4)$$

Средние ОА радона для областей России были восстановлены на основе ежегодных отчетов формы № 4-ДОЗ, включающих результаты более 400 000 радиационных измерений в 83 регионах Российской Федерации в 2008–2012 гг. Всероссийская модельная выборка была сгенерирована путем объединения подвыборок, созданных на основе доступных данных об эквивалентной равновесной объемной активности радона и числа измерений в регионах в трех основных типах зданий [31].

В настоящее время фактически отсутствуют данные о курении по регионам России. В качестве суррогата рас-

пространности курения в регионе можно использовать показатели медицинской статистики по заболеваниям, для которых доказана связь с курением. Помимо рака легкого, существенная связь с курением установлена для злокачественных новообразований отделов ротовой полости (без учета метастаз) [35]. На основании этого подхода распространенность курения была оценена по данным о заболеваемости раком языка с использованием следующего выражения:

$$Sm = Sm_{av} + k \cdot (Tng - Tng_{av}) / Tng_{av} \quad (5)$$

где Tng – заболеваемость раком языка в определенном регионе, Tng_{av} – средняя заболеваемость раком языка в России, Sm_{av} – средняя распространенность курения, k – коэффициент, определяющий вариабельность распространенности курения по регионам. Информация о средней распространенности курения в России опубликована в материалах Опроса взрослого населения о потреблении табака [36], проведенного в России в 2009 г. Согласно этим данным, средняя распространенность курения в 1990-е гг. составляла 55% и 12% для мужчин и женщин соответственно (возраст 15 лет и старше). Коэффициент k был выбран равным 0,15, чтобы обеспечить варьирование распространенности курения по областям на уровне $\pm 10\%$, такая вариабельность распространенности курения наблюдалась в регионах США по данным опроса 4,7 млн человек [37].

Информация о заболеваемости и смертности от злокачественных образований в России получена из ежегодных отчетов, выпускаемых Московским научно-исследовательским институтом им. П.А. Герцена [26–30]. В анализе использовались усредненные за период 2008–2012 гг. значения смертности от рака легкого и заболеваемости раком шейки матки и языка по регионам России.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики облучения радоном, а также уровни заболеваемости и смертности от раковых заболеваний населения России приведены в таблицах 2–4. Стандартное отклонение логарифма ОА радона среди региональных средних величин, равное 0,47, ожидаемо

ниже значения, обычно получаемого в выборке жилищ (примерно 1,0 для больших территорий [38]).

Таблица 2

Основные характеристики выборки средних по регионам ОА радона [31, 39]

[Table 2]

The main sample description of the means by region radon concentration [31, 39]

Параметр [Parameter]	Значение [Value]
Среднее арифметическое, Бк/м ³ [Arithmetic mean, Bq/m ³]	55
Среднее геометрическое, Бк/м ³ [Geometric mean, Bq/m ³]	49
σ_{LN}	0,47
Диапазон 5–95%, Бк/м ³ [Range 5–95%, Bq/m ³]	24–100

Таблица 3

Распространенность курения (оценка), % [36]

[Table 3]

Smoking prevalence (evaluation), % [36]

Пол [Sex]	Среднее, % [Mean, %]	5–95%*
Мужчины [Men]	55,5	48,2–65,1
Женщины [Women]	11,7	6,5–17,7

* Оценка интервала дана с учетом результатов работы [37].

[* The estimate of the interval is given taking into account the results of work [37].]

Полученные параметры зависимостей смертности от рака легкого в регионах России от влияющих факторов представлены в таблице 5. Таблица содержит значения M_0 , β_{Rn} и β_{Cx} со стандартными ошибками для различных наборов независимых переменных. Полученные значения базовой смертности снижаются с увеличением числа переменных. Наименьшие значения M_0 получены при включении в анализ трех факторов: радона, курения и ВПЧ.

Таблица 4

Основные характеристики заболеваемости и смертности от рака трех локализаций

[Table 4]

The main characteristics of incidence and mortality from cancer of three localizations

Локализация [Localization]	Пол [Sex]	Число областей [Number of regions]	Среднее, 10 ⁻⁵ в год [Mean, n×10 ⁻⁵ in year]	5–95%, 10 ⁻⁵ в год [5–95%, n×10 ⁻⁵ in year]
Легкие [Lung]	Муж. [Men]	68	52,0	41,8–63,4
Легкие [Lung]	Жен. [Women]	68	5,8	3,9–9,0
Шейка матки (забол.) [Cervix uteri (inc.)]	Жен. [Women]	64	14,1	10,4–18,8
Язык (забол.) [Tongue (inc.)]	Муж. [Men]	68	2,3	1,2–3,6
Язык (забол.) [Tongue (inc.)]	Жен. [Women]	68	0,49	0,23–0,80

Таблица 5
Параметры зависимости смертности от рака легкого от влияющих факторов (со стандартной ошибкой, SE)
 [Table 5
The parameters of dependence of lung cancer mortality from the influencing factors (with a standard error, SE)]

Пол [Sex]	Независимые переменные [Independent variables]	$M_0 \pm SE,$ $n \times 10^{-5}$	$\beta_{Rn} \pm SE$ на 100 Бк/м ³ [$\beta_{Rn} \pm SE$ per 100 Bq/m ³]	$\beta_{Cx} \pm SE$
Мужчины [Men]	ОА радона [Radon concentration]	50±1,7	0,03±0,05	–
Мужчины [Men]	ОА радона, распространенность курения [Radon concentration, prevalence of smoking]	11±0,5	0,15±0,07	–
Мужчины [Men]	ОА радона, распространенность курения, уровень инфицирования ВПЧ (суррогат) [Radon concentration, prevalence of smoking, HPV infection rate (surrogate)]	8,7±0,8	0,11±0,07	0,17±0,06
Женщины [Women]	ОА радона [Radon concentration]	4,3±0,36	0,46±0,16	–
Женщины [Women]	ОА радона, распространенность курения [Radon concentration, prevalence of smoking]	3,5±0,3	0,42±0,14	–
Женщины [Women]	ОА радона, распространенность курения, уровень инфицирования ВПЧ (суррогат) [Radon concentration, prevalence of smoking, HPV infection rate (surrogate)]	2,7±0,4	0,36±0,15	0,06±0,03

В международной литературе критика эпидемиологических исследований экологического типа базируется на невозможности учесть одновременное влияние нескольких факторов на исследуемый эффект [40, 41]. Распределение числа случаев исследуемого заболевания по территориальным единицам не определяется влиянием только одного фактора. В случае радона и рака легкого основным мешающим фактором будет курение, причем курение – ведущий фактор риска для рака легкого. В экологических исследованиях необходимо учитывать распределение распространенности курения среди мужчин и женщин по территориальным единицам. Однако на практике данная информация не всегда имеется.

В качестве заменителя информации о распространенности курения использовались данные по заболеваемости раком языка. Такой подход позволил снизить расхождения между оценками ДОР рака легкого при облучении радоном, полученными в экологическом исследовании и исследовании по типу случай – контроль. Максимальные оценки относительного риска рака легкого при облучении радоном в жилищах получены для российской женской популяции. Данная популяция характеризуется достаточно низкой распространенностью курения. По-видимому, в этой популяции наблюдается наименьшее искажение зависимости доза – эффект, в то время как у мужчин связь рака легкого с радоном в большей степени маскируется курением. Вывод об учете курения в эпидемиологических исследованиях ранее выдвигался рядом исследователей в рамках дискуссии по работам Б. Коэна [12, 39, 42, 43].

Основным отличием данного исследования является включение в число рассматриваемых факторов инфицирования ВПЧ. Оказалось, что совместное рассмотрение курения и ВПЧ заметно снижает расхождение между

оценками ДОР рака легкого при облучении радоном, полученными в экологических исследованиях и исследованиях по типу случай – контроль. В большинстве случаев для популяций обоих полов наблюдалось последовательное приближение оценки ДОР к ожидаемому по исследованиям случай – контроль при включении в рассмотрение курения и ВПЧ.

На рисунке представлены оценки ДОР, полученные с использованием наиболее надежных и соответствующих друг другу по времени данных о радоне, раке легкого, курении и ВПЧ. Для сравнения в средней части рисунка приведены результаты объединенных эпидемиологических исследований случай – контроль в Европе [6], а также метаанализа большого числа исследований в разных странах [4]. На рисунке видно, что различия результатов двух типов исследований гораздо менее значимы при учете данных по курению и инфицированию ВПЧ. Несмотря на то, что некоторые различия остаются и оценки в экологических исследованиях разнятся между собой, результаты по двум типам исследований в целом согласуются.

Методологические недостатки, присущие экологическим исследованиям в эпидемиологии, не позволяют использовать их для количественной оценки риска и построения моделей риска. В то же время в рамках таких исследований можно верифицировать существующие модели, а также строить гипотезы о влиянии факторов риска. Одной из гипотез, построенных по результатам экологического исследования, было предположение Б. Коэна о неприменимости линейной беспороговой модели для оценки риска рака легкого от радона. В настоящем исследовании, при учете курения и ВПЧ, удалось получить ДОР, достаточно согласующийся с полученным в объединенном анализе. Для мужской популяции значение ДОР (β_{Rn}) изменилось от 0,03 до 0,11 на 100 Бк/м³.

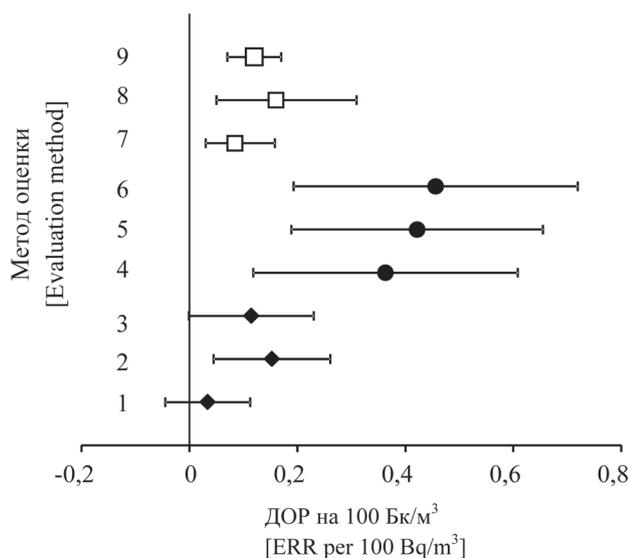


Рис. Дополнительный относительный риск рака легкого на 100 Бк/м³. Обозначения: ● – женщины, ◆ – мужчины, □ – исследования случай – контроль (оба пола). Метод оценки: 1, 6 – модель без учета курения и ВПЧ; 2, 5 – модель, учитывающая курение; 3, 4 – модель, учитывающая курение и ВПЧ; 7, 8 – результат Объединенного европейского исследования без учета и с учетом неопределенностей измерения ОА радона [6]; 9 – результат метаанализа [4]

[Fig. The excess relative risk of lung cancer per 100 Bq/m³. Notation: ● – women, ◆ – men, □ – case-control studies (both sexes). 1, 6 – a model without taking into account smoking and HPV; 2, 5 – the model that takes into account smoking; 3, 4 – the model that takes into account smoking and HPV, 7, 8 – the result of the Joint European Study without taking into account and taking into account the uncertainties in the measurement of radon concentration [6], 9 – result of meta-analysis [4]

Заклучение

Результаты анализа агрегированных по территориальному признаку данных о смертности от рака легкого в России, среднего уровня ОА радона в жилищах и потенциально значимых факторов риска рака легкого количественно согласуются с оценками ДОР, сделанными в исследованиях случай – контроль.

В полученных зависимостях смертность от рака легкого статистически достоверно пропорциональна заболеваемости раком шейки матки, которая использована как суррогат инфицирования ВПЧ. Подробный анализ связи между раком легкого и ВПЧ в настоящем исследовании не проводился. В то же время результаты настоящего экологического исследования дают дополнительные основания для дальнейшей разработки гипотезы о существовании такой связи.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых, № МК-3437.2017.4

Литература

1. Публикация 115 МКРЗ. Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада. Заявление по радону / под ред. М.В. Жуковского, С.М. Киселева, А.Т. Губина. – М.: Изд-во «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2013. – 92 с.

2. Lubin J.H., Boice J.D., Edling C., Hornung R.W., Howe G., Kunz E., Kusiak R.A., Morrison H.I., Radford E.P., Samet J.M., Tirmarche M., Woodward A., Xiang Y.S., Pierce D.A. Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miner studies. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1994. (NIH Publication no. 94-3644).

3. Lubin J.H., Boice J.D. Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. J. Natl. Cancer Inst. 1997, 89: 49–57.

4. Yarmoshenko I.V., Kirdin I.A., Zhukovsky M.V., Astrakhantseva S.Yu. Meta-analysis of twenty radon and lung cancer case control studies. Radioact. Environ. 2005, 7: 762–771.

5. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects Atomic Radiations), 2009. Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, vol. II. Annex E: Source-to-effects assessment for radon in homes and workplaces, United Nations (NY).

6. Darby S., Hill D., Auvinen A., Barros-Dios J.M., Baysson H., Bochicchio F., Deo H., Falk R., Forastiere F., Hakama M., Heid I., Kreienbrock L., Kreuzer M., Lagarde F., Mäkeläinen I., Muirhead C., Oberaigner W., Pershagen G., Ruano-Ravina A., Ruosteenoja E., Schaffrath Rosario A., Tirmarche M., Tomásek L., Whitley E., Wichmann H.E., Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. Br. Med. J. 2005, 330(7485): 223–227.

7. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M., Alavanja M., Catalan V.S., Field R.W., Klotz J.B., Létourneau E.G., Lynch C.F., Lyon J.I., Sandler D.P., Schoenberg J.B., Steck D.J., Stolwijk J.A., Weinberg C., Wilcox H.B. Residential radon and risk of lung cancer. A combined analysis of 7 North American case-control studies. Epidemiology. 2005, 16(2): 137–145.

8. WHO Handbook on indoor radon: A public health perspective. – Geneva: WHO Press, 2009.

9. ICRP, 2014. Radiological protection against radon exposure. (ICRP Publication 126). Ann. ICRP, 43(3).

10. Гржибовский, А.М. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2015. – Вып. 5. – С. 5-18.

11. Cohen B.L. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. HealthPhys. 1995, 68(2): 157–174.

12. Puskin J.S. Smoking as a confounder in ecologic correlations of cancer mortality rates with average county radon levels. Health Phys. 2003, 84(4): 526–532.

13. Fornalski K.W., Dobrzyński L. Pooled Bayesian analysis of twenty-eight studies on radon induced lung cancers. Health Phys. 2011, 101(3): 265–73.

14. Sanders C.L., Scott B.R. Smoking and hormesis as confounding factors in radiation pulmonary carcinogenesis. Dose Response. 2006, 6(1): 53–79.

15. Кеирим-Маркус, И.Б. Новые сведения о действии на людей малых доз ионизирующего излучения – кризис господствующей концепции регламентации облучения / И.Б. Кеирим-Маркус // Атомная энергия. – 1995. – Т. 79, Вып. 4. – С. 279-285.

16. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat. Rev. Cancer. 2007, 7(10): 778–90.

17. Klein F., Amin Kotb W.F., Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. Lung Cancer. 2009, 65(1): 13–8.

18. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Brunid L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M., Franceschi S. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine 2012, 30S: F12–F23.

19. Colombara D.V., Manhart L.E., Carter J.J., Hawes S.E., Weiss N.S., Hughes J.P., Qiao Y.L., Taylor P.R., Smith J.S., Galloway

- D.A. Absence of an association of human polyomavirus and papillomavirus infection with lung cancer in China: a nested case-control study. *BMC Cancer*. 2016, 1(16): 342.
20. Sagerup C.M.T., Nymoer D.A., Halvorsen A.R., Iversen M.L., Helland A., Brustugun O.T. Human papillomavirus detection and typing in 334 lung cancer patients. *ActaOncol*. 2014, 53(7): 952-7.
 21. Hasegawa Y., Ando M., Kubo A., Isa S.-i., Yamamoto S., Tsujino K., Kurata T., Ou S.-H. I., Takada M., Kawaguchi T. Human papilloma virus in non-small cell lung cancer in never-smokers: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2014, 83: 8–13.
 22. Gupta P., Haldar D., Naru J., Dey P., Aggarwal A.N., Minz R.W., Aggarwal R. Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in fine needle aspirates from lung carcinoma: A case-control study with review of literature. *Diagn. Cytopathol*. 2016, 44(12): 987-993.
 23. Robinson L.A., Jaing C.J., Pierce Campbell C., Magliocco A., Xiong Y., Magliocco G., Thissen J.B., Antonia S. Molecular evidence of viral DNA in non-small cell lung cancer and non-neoplastic lung. *Br J Cancer*. 2016, 115(4): 497-504.
 24. Lin F.C., Huang J.Y., Tsai S.C., Nfor O.N., Chou M.C., Wu M.F., Lee C.T., Jan C.F., Liaw Y.P. The association between human papillomavirus infection and female lung cancer: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(23): e3856.
 25. de Freitas A.C., Gurgel A.P., de Lima E.G., de França São Marcos B., do Amaral C.M. Human papillomavirus and lung cancer: an overview. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2016, 142: 2415–2427.
 26. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
 27. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. – 260 с.
 28. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.
 29. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
 30. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
 31. Ярмошенко, И.В. Восстановление формы и параметров распределения объемной активности радона в жилищах России на основе данных 4-ДОЗ / И.В. Ярмошенко, Г.П. Малиновский, А.В. Васильев, М.В. Жуковский // АНРИ. – 2015. -№ 3(82). – С. 41-46.
 32. Заридзе, Д. Курение – основная причина высокой смертности россиян / Д. Заридзе, Р. Карпов, С. Киселева [и др.] // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2002. – № 9. – С. 40-45.
 33. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012, 13(6):607-15.
 34. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs, Volume 90, 689 p.
 35. Stewart B.W. and Kleihues P. (Eds): *World Cancer Report*. – Lyon: IARCPress, 2003.
 36. GATS Russian Federation. (2009). *Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation Country Report*, Russian Federation. http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf (дата обращения 17.03.2017)
 37. Dwyer-Lindgren L, Mokdad A.H., Srebotnjak T., Flaxman A.D., Hansen G.M., Murray C.J. Cigarette smoking prevalence in US counties: 1996-2012. *Popul Health Metr*. 2014, 12(1):5.
 38. Yarmoshenko I., Vasilyev A., Malinovsky G., Bossew P., Žunić Z.S., Onischenko A., Zhukovsky M. Variance of indoor radon concentration: Major influencing factors. *Science of the Total Environment*. 2016, 15(541): 155-60.
 39. Yarmoshenko I.V., Malinovsky G.P. Lung cancer mortality and radon exposure in Russia. *Nukleonika*. 2016, 61(3): 263-268.
 40. Lagarde F., Pershagen G. Parallel analyses of individual and ecologic data on residential radon, cofactors, and lung cancer in Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999, 149(3): 268-74.
 41. Greenland S., Robins J. Invited commentary: ecologic studies--biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol*. 1994, 139(8): 747-60.
 42. Darby S., Doll R. Reply to «Explaining the lung cancer versus radon exposure data for USA counties». *J. Radiol. Prot*. 2000, 20: 221–2.
 43. Lubin J.H. The potential for bias in Cohen's ecological analysis of lung cancer and residential radon. *J. Radiol. Prot*. 2002, 22: 141–148.

Поступила: 04.04.2017 г.

Малиновский Георгий Петрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук. **Адрес для переписки:** 620219, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20; E-mail: georgy@esko.uran.ru

Ярмошенко Илья Владимирович – кандидат физико-математических наук, заместитель директора, старший научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Жуковский Михаил Владимирович – доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник, директор Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Для цитирования: Малиновский Г.П., Ярмошенко И.В., Жуковский М.В. Радон, курение и вирус папилломы человека как факторы риска рака легкого в эпидемиологическом исследовании экологического типа // *Радиационная гигиена*. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 106–114. DOI: 10.21514/1998-426x-2017-10-2-106-114

Radon, smoking and human papilloma virus as risk factors for lung cancer in an environmental epidemiological study

Georgy P. Malinovsky, Ilya V. Yarmoshenko, Mikhail V. Zhukovsky

Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

The aim of the study: to analyze the risk of lung cancer caused by exposure to indoor radon using an environmental study, taking into account recent data on the possible effect of Human Papillomavirus, based on lung cancer mortality and radon exposure in the Russian regions. Materials and methods: in the analysis, linear dependencies of lung cancer against influencing factors were used. The average radon concentration for the regions of Russia was earlier reconstructed on the basis of the annual reports of the form 4-DOZ. Information on morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia was obtained from annual reports issued by the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. As a surrogate of the level of infection with Human Papillomavirus, the incidence of cervix cancer was used. The smoking prevalence was estimated applying data on the incidence of tongue cancer. Results: taking into account smoking and infection with Human Papillomavirus, it is possible to obtain estimates of lung cancer excess relative risk when induced by radon in dwellings consistent with the results of case-control studies. Conclusion: the analysis of regionally aggregated data on deaths from lung cancer in Russia, the average level of indoor radon concentrations and significant risk factors for lung cancer confirms the linear threshold-free concept of radiation-induced carcinogenesis.

Key words: Radon, smoking, Human Papillomavirus, lung cancer, relative risk, dose-effect.

References

1. ICRP, 2010. Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. (ICRP Publication 115). Ann. ICRP, 40(1) (In Russian).
2. Lubin J.H., Boice J.D., Edling C., Hornung R.W., Howe G., Kunz E., Kusiak R. A., Morrison H.I., Radford E.P., Samet J.M., Tirmarache M., Woodward A., Xiang Y.S., Pierce D.A. Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miner studies. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1994. (NIH Publication no. 94-3644).
3. Lubin J.H., Boice Jr. J.D. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. J. Natl. Cancer Inst. 1997, 89: 49–57.
4. Yarmoshenko I.V., Kirdin I.A., Zhukovsky M.V., Astrakhantseva S.Yu. Meta-analysis of twenty radon and lung cancer case control studies. Radioact. Environ. 2005, 7: 762–771.
5. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects Atomic Radiations), 2009. Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, vol. II. Annex E: Source-to-effects assessment for radon in homes and workplaces, United Nations (NY).
6. Darby S., Hill D., Auvinen A., Barros-Dios J.M., Baysson H., Bochicchio F., Deo H., Falk R., Forastiere F., Hakama M., Heid I., Kreienbrock L., Kreuzer M., Lagarde F., Mäkeläinen I., Muirhead C., Oberaigner W., Pershagen G., Ruano-Ravina A., Ruosteenoja E., Schaffrath Rosario A., Tirmarache M., Tomásek L., Whitley E., Wichmann H.E., Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. Br. Med. J. 2005, 330(7485): 223–227.
7. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M., Alavanja M., Catalan V.S., Field R.W., Klotz J.B., L. tourneau E.G., Lynch C.F., Lyon J.I., Sandler D.P., Schoenberg J.B., Steck D.J., Stolwijk J.A., Weinberg C., Wilcox H.B. Residential radon and risk of lung cancer. A combined analysis of 7 North American case-control studies. Epidemiology. 2005, 16(2): 137–145.
8. WHO Handbook on indoor radon: A public health perspective. – Geneva: WHO Press, 2009.
9. ICRP, 2014. Radiological protection against radon exposure. (ICRP Publication 126). Ann. ICRP, 43(3).
10. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Ecological (correlational) studies in public health. Nauka i Zdravookhranenie = Science and Health. 2015, 5:5-18(In Russian).
11. Cohen B.L. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. Health Phys. 1995, 68(2): 157–174.
12. Puskin J.S. Smoking as a confounder in ecologic correlations of cancer mortality rates with average county radon levels. Health Phys. 2003, 84(4): 526–532.
13. Fornalski K.W., Dobrzyński L. Pooled Bayesian analysis of twenty-eight studies on radon induced lung cancers. Health Phys. 2011, 101(3): 265-73.
14. Sanders C.L., Scott B.R. Smoking and hormesis as confounding factors in radiation pulmonary carcinogenesis. Dose Response. 2006, 6(1): 53-79.
15. Keirim-Markus I.B. New information about the effect of low doses of ionizing radiation on humans – crisis of the prevailing concept of regulation of irradiation. Atomnaya energiya = Atomic Energy. 1995, 79(4): 686-692 (In Russian).
16. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat. Rev. Cancer. 2007, 7(10): 778-90.
17. Klein F., Amin Kotb W.F., Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. Lung Cancer. 2009, 65(1): 13-8.
18. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I.,

Georgy P. Malinovsky

Institute of Industrial Ecology of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Address for correspondence: Sofia Kovalevskaya str., 20, Ekaterinburg, 620219, Russia; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

- Lortet-Tieulent J., Brunid L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M., Franceschi S. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012, 30S: F12 – F23.
19. Colombara D.V., Manhart L.E., Carter J.J., Hawes S.E., Weiss N.S., Hughes J.P., Qiao Y.L., Taylor P.R., Smith J.S., Galloway D.A. Absence of an association of human polyomavirus and papillomavirus infection with lung cancer in China: a nested case-control study. *BMC Cancer*. 2016, 1(16): 342.
 20. Sagerup C.M.T., Nymoer D.A., Halvorsen A.R., Iversen M.L., Helland A., Brustugun O.T. Human papillomavirus detection and typing in 334 lung cancer patients. *ActaOncol*. 2014, 53(7): 952-7.
 21. Hasegawa Y., Ando M., Kubo A., Isa S.-i., Yamamoto S., Tsujino K., Kurata T., Ou S.-H. I., Takada M., Kawaguchi T. Human papillomavirus in non-small cell lung cancer in never-smokers: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2014, 83: 8–13.
 22. Gupta P., Haldar D., Naru J., Dey P., Aggarwal A.N., Minz R.W., Aggarwal R. Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in fine needle aspirates from lung carcinoma: A case-control study with review of literature. *Diagn. Cytopathol*. 2016, 44(12): 987-993.
 23. Robinson L.A., Jaing C.J., Pierce Campbell C., Magliocco A., Xiong Y., Magliocco G., Thissen J.B., Antonia S. Molecular evidence of viral DNA in non-small cell lung cancer and non-neoplastic lung. *Br J Cancer*. 2016, 115(4): 497-504.
 24. Lin F.C., Huang J.Y., Tsai S.C., Nfor O.N., Chou M.C., Wu M.F., Lee C.T., Jan C.F., Liaw Y.P. The association between human papillomavirus infection and female lung cancer: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(23): e3856.
 25. de Freitas A.C., Gurgel A.P., de Lima E.G., de França São Marcos B., do Amaral C.M. Human papillomavirus and lung carcinogenesis: an overview. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2016, 142: 2415–2427.
 26. Malignant neoplasm in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Ed.: V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Oncology Research Institute. 2010, 256 p. (In Russian).
 27. Malignant neoplasm in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Ed.: V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Oncology Research Institute. 2011, 260 p. (In Russian).
 28. Malignant neoplasm in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed.: V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Oncology Research Institute. 2012, 260 p. (In Russian).
 29. Malignant neoplasm in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed.: V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Oncology Research Institute. 2013, 289 p. (In Russian).
 30. Malignant neoplasm in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Moscow Oncology Research Institute. 2014, 250 p. (In Russian).
 31. Yarmoshenko I.V., Malinovsky G.P., Vasilyev A.V., Zhukovsky M.V. Reconstruction of Indoor Radon Distribution Pattern and its Parameters in Russia Using Data of 4-DOZ Reports. *ANRI*. 2015, 3(82): 41-46 (In Russian).
 32. Zaridze D., Karpov R., Kiseleva S. [et al.] Smoking – the main reason for high mortality of Russians. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2002, Vol. 9, pp. 40-45 (In Russian).
 33. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012, 13(6):607-15.
 34. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs, Volume 90, 689 p.
 35. Stewart B. W. and Kleihues P. (Eds): *World Cancer Report*. – Lyon: IARC Press, 2003.
 36. GATS Russian Federation. (2009). *Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation Country Report*, Russian Federation. – Available on: http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf (Accessed: March 17, 2017).
 37. Dwyer-Lindgren L, Mokdad A.H., Srebotnjak T., Flaxman A.D., Hansen G.M., Murray C.J. Cigarette smoking prevalence in US counties: 1996-2012. *Popul Health Metr*. 2014, 12(1):5.
 38. Yarmoshenko I., Vasilyev A., Malinovsky G., Bossew P., Žunić Z.S., Onischenko A., Zhukovsky M. Variance of indoor radon concentration: Major influencing factors. *Science of the Total Environment*. 2016, 15(541): 155-60.
 39. Yarmoshenko I.V., Malinovsky G.P. Lung cancer mortality and radon exposure in Russia. *Nukleonika*. 2016, 61(3): 263-268.
 40. Lagarde F., Pershagen G. Parallel analyses of individual and ecologic data on residential radon, cofactors, and lung cancer in Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999, 149(3): 268-74.
 41. Greenland S., Robins J. Invited commentary: ecologic studies--biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol*. 1994, 139(8): 747-60.
 42. Darby S., Doll R. Reply to «Explaining the lung cancer versus radon exposure data for USA counties». *J. Radiol. Prot.* 2000, 20: 221–2.
 43. Lubin J.H. The potential for bias in Cohen's ecological analysis of lung cancer and residential radon. *J. Radiol. Prot.* 2002, 22: 141–148.

Received: April 04, 2017

For correspondence: Georgy P. Malinovsky – Candidate of biological Science, Research Scientist, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Sofia Kovalevskaya str., 20, Ekaterinburg, 620219, Russia; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

Ilya V. Yarmoshenko – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Deputy Director, Senior Researcher, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Mikhail V. Zhukovsky – Doctor of Technical Science, Professor, Director, Chief Researcher, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

For citation: Malinovsky G.P., Yarmoshenko I.V., Zhukovsky M.V. Radon, smoking and human papilloma virus as risk factors for lung cancer in an environmental epidemiological study. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2017, Vol. 10, No. 2, pp. 106–114. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-2-106-114.