

Прогностическая оценка риска рака легкого при сочетанном действии радона и курения с использованием аддитивно-мультипликативной модели риска

М.В. Жуковский, И.В. Ярмошенко, А.Д. Онищенко, Г.П. Малиновский

Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

В работе обосновано применение геометрической смешанной аддитивно-мультипликативной модели для моделирования риска возникновения рака легкого при сочетанном действии радона и курения. Использование геометрической смешанной модели позволяет: 1) снизить расхождения в оценках риска рака легкого для мужчин и женщин, 2) прогнозировать риск при изменении распространенности курения и изменении среднего уровня объемной активности радона. С применением геометрической смешанной модели проведен расчет рисков возникновения рака легкого для населения Российской Федерации при изменении процентного распределения курящих среди населения, увеличения ожидаемой средней продолжительности жизни и изменения среднего уровня объемной активности радона в жилых зданиях. В предположении, что среднее значение объемной активности радона в России в настоящее время округленно, с учетом всех типов зданий, составляет 50 Бк/м³, вклад радона в общую смертность в 2009 г. составлял 0,46% и 0,20% для мужчин и женщин соответственно. Моделирование показало, что эффект снижения заболеваемости раком легкого вследствие прогнозируемого снижения доли курящего населения отчасти будет нивелироваться ростом числа случаев реализации риска рака легкого при увеличении ожидаемой продолжительности жизни. Для гипотетической ситуации, когда все население ведет здоровый образ жизни, смертность от сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных заболеваний, заболеваний респираторного тракта и от внешних причин значительно снизилась, вклад радона в общую смертность вырастет до примерно 0,8%. В случае, если за счет широкого применения энергоэффективных технологий в строительстве средний уровень содержания радона в зданиях повысится, вклад радона в общую смертность будет еще более ощутим.

Ключевые слова: радон, курение, рак легкого, риск, модель, прогноз.

Введение

При оценке радиационно-индуцированных онкологических заболеваний, как правило, рассматриваются две основные модели радиационного риска: модель абсолютного риска (аддитивная), модель относительного риска (мультипликативная). Согласно первой модели, дополнительная частота возникновения радиационно-индуцированного рака не зависит от спонтанной частоты заболевания. В соответствии со второй моделью облучение вызывает увеличение вероятности заболевания, пропорциональное спонтанной частоте возникновения заболевания данной локализации [1–6]. При радиационном воздействии редкоизионизирующего β - или γ -излучения (линейная передача энергии, ЛПЭ ≤ 10 кэВ/мкм) для различных органов и тканей либо выделяется какой-то доминирующий механизм радиационных эффектов (мультипликативный или аддитивный) [7, 8], либо эти механизмы рассматриваются как равноправные [1]. Для облучения легочных тканей α -излучением при ингаляционном по-

ступлении ДПР радона, соответствующем плотноионизирующему излучению (ЛПЭ–75 кэВ/мкм), доминирующим механизмом радиационно-индуцированного канцерогенеза традиционно рассматривалась только мультипликативная модель радиационного риска [3–6, 9].

Данные, используемые для построения моделей радиационного риска при облучении радона, были получены исключительно по результатам эпидемиологических исследований когорт шахтеров урановых рудников. Исходные эпидемиологические данные, анализируемые в этих исследованиях, имеют ряд особенностей, принципиально ограничивающих применение предложенных моделей для популяции в целом:

— все эпидемиологические данные были получены исключительно для мужчин, поскольку женщины в урановых шахтах не работали;

— доминирующая часть членов наблюдаемых групп шахтеров были курильщиками, и доля курящих в этих группах превышала долю курящих для населения в целом.

Малиновский Георгий Петрович

Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук

Адрес для переписки: 620990, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

Было показано, что прямое применение мультипликативных моделей радиационного риска, полученных на основе анализа популяций шахтеров (когорты мужчин), к населению в целом, т.е. как к мужчинам, так и к женщинам, приводит к результатам, которые сложно интерпретировать с точки зрения радиобиологии [10, 11]. Так, например, значения относительной биологической эффективности (ОБЭ), рассчитанные путем сопоставления показателей радиационного риска при воздействии редкоионизирующего излучения и ингаляционного облучения ДПР радона, различались для мужчин и женщин в 5 раз [10]. Аналогичные результаты были получены при расчете коэффициентов перехода от экспозиции по ДПР радона к эффективной дозе методом условного дозового перехода (*dose conversion convention*) [12], заключающегося в сопоставлении ущерба от общего облучения человека, выраженного во внесистемных единицах WLM (РУМ) или Бкхч м⁻³ [11]. Как и в случае расчета ОБЭ, разница в коэффициентах дозового перехода от экспозиции по ДПР радона к эффективной дозе для мужчин и женщин отличалась примерно в 5 раз. Необходимо отметить, что полученные в работе [11] оценки для мужчин хорошо согласовывались с данными по расчету коэффициента дозового перехода с использованием как дозиметрического, так и эпидемиологического подходов [13].

Причиной этого различия является то, что для расчетов показателей радиационного риска при ингаляционном облучении ДПР радона использовались исключительно мультипликативные модели радиационного риска, в которых, как было указано выше, вероятность радиационно-индуцированного заболевания пропорциональна спонтанной частоте возникновения заболевания данной локализации. Для мужчин и женщин частота спонтанной заболеваемости раком легкого различается примерно в 5 раз [14], чем и объясняется полученная разница в коэффициентах. Причина столь существенного различия в частоте спонтанного возникновения рака легкого между мужчинами и женщинами очевидна – курение: практически во всех странах доля курящих мужчин в популяции превышает долю курящих женщин.

В некоторых работах отмечается, что даже при одинаковом употреблении табака риск возникновения рака легкого у женщин ниже, чем у мужчин [15–17]. Объяснений такому явлению может быть несколько: более легкие марки используемого табака, менее глубокие затяжки при курении, особенности физиологии женского организма. Однако, по данным других работ, относительный риск для мужчин и женщин при одинаковом статусе по курению является сопоставимым, а в ряде случаев относительный риск для женщин выше, чем для мужчин [18–24]. Основной причиной в различиях оценок ОБЭ и коэффициентов дозового перехода для мужчин и женщин может быть некорректное предположение об исключительно мультипликативном взаимодействии между ингаляционным облучением радоном и курением.

Актуальность совершенствования методов оценки риска рака легкого с учетом взаимодействия курения, других факторов и облучения радоном связана с необходимостью построения прогноза изменения влияния облучения радоном в жилищах на заболеваемость раком легкого с учетом следующих предпосылок:

1. В последние 12–15 лет в России наблюдается устойчивая тенденция к увеличению ожидаемой средней продолжительности жизни (ОСПЖ). Так, по данным ВОЗ, ОСПЖ мужчин выросла с 2003 по 2015 г. с 58,7 до 65,3 лет. Аналогичный рост ОСПЖ женщин за этот же период составил с 71,9 до 76,5 лет [25] (более поздние детальные данные в статистике ВОЗ отсутствуют). Увеличение ожидаемой продолжительности жизни приводит к увеличению количества реализованных радиационно-индуцированных или обусловленных курением случаев рака легкого за счет увеличения вероятности дожития до возраста с максимальной вероятностью реализации онкозаболевания [7–9].

2. Россия является страной с высоким уровнем курения среди населения. Доля курящих мужчин в течение длительного периода (1994–2007 гг.) стабильно находилась на уровне ~60%. Доля курящих среди женщин за период 1994–2014 гг. выросла почти вдвое с ~7 до 15% [26–29]. Однако за последние годы наблюдается тенденция к снижению доли курящих [30, 31]. Сохранение этой тенденции должно привести в отдаленном будущем к снижению заболеваемости раком легкого как от курения, так и от воздействия радона.

3. Еще одной особенностью последних лет, характерной для российских мегаполисов, является устойчивая тенденция к повышению уровня энергоэффективности зданий. Требования по снижению теплопотерь предъявляются как к новым малоэтажным домам коттеджного типа, так и многоэтажным зданиям [32]. В большинстве случаев повышение энергоэффективности, среди прочих мер, производится за счет увеличения герметичности оболочки здания, что неизбежно приводит к уменьшению кратности воздухообмена. В современных энергоэффективных многоэтажных зданиях уровни объемной активности (ОА) радона значительно выше, чем в зданиях, построенных до 2000 г. При этом на первое место среди источников радона в помещениях выходит диффузионное выделение радона из строительных материалов [33–37]. С течением времени доля населения, проживающего в домах с возросшим уровнем ОА радона, будет неизбежно возрастать. Соответственно, риск возникновения радиационно-индуцированного рака легкого также будет увеличиваться.

4. Реконструкция и утепление домов, построенных в предыдущие годы, также приводит к росту ОА радона [32]. Например, замена устаревших деревянных оконных рам на пластиковые стеклопакеты привела к увеличению ОА радона в сельских одноэтажных домах в 1,4 раза [38].

Приведенные выше доводы показывают, что прогноз оценки вклада облучения ДПР радона в заболеваемость раком легкого в ближайшие и отдаленные периоды является задачей, требующей комплексного учета всех факторов, влияющих на возникновение данного заболевания.

Цель исследования – 1) совершенствование методов расчета риска рака легкого при облучении радоном в жилищах, с учетом комплексного характера взаимодействия ионизирующего излучения и курения при иницировании рака легкого; 2) прогнозная оценка влияния изменения ожидаемой продолжительности жизни, доли курящего населения и увеличения уровней ОА радона в современных зданиях на радиационно-индуцированную заболеваемость раком легкого в Российской Федерации.

Материалы и методы

Общий анализ радиационного риска при аддитивно-мультипликативном взаимодействии облучения ДПР радона и курения

Как уже упоминалось выше, мультипликативные модели возникновения радиационно-индуцированного рака легкого рассматривались как предпочтительные при оценке показателей радиационного риска [3–6]. Однако в докладе BEIR VI [3] анализировалась возможность сочетанного мультипликативно-аддитивного действия облучения ДПР радона на возникновение рака легкого. Более подробное развитие данная модель получила в работах Ладислава Томашека [39, 40]. В этих работах вместо мультипликативного взаимодействия ионизирующего излучения с курением представлена так называемая геометрическая смешанная модель (geometric mixture model) радиационного риска, в которой учитываются оба механизма воздействия ионизирующего излучения, как аддитивный, так и мультипликативный. Для оценки риска рака легкого у шахтеров была предложена следующая модель [39]:

$$R_{tot} = \lambda_{ns}(t) \times (RR_{sm} (1 + b_{5-19} W_{5-19} + b_{20+} W_{20+}))^\theta \times (RR_{sm} + b_{5-19} W_{5-19} + b_{20+} W_{20+})^{1-\theta}, \quad (1)$$

где R_{tot} – возраст-специфическая частота возникновения рака легкого, индуцированного радоном, $\lambda_{ns}(t)$ – спонтанная частота возникновения рака легкого в возрасте t для некурящих; RR_{sm} – относительный риск возникновения рака легкого вследствие курения; W_{5-19} and W_{20+} – кумулятивная экспозиция по ДПР радона в интервалы времени 5–19 и 20+ лет до наступления возраста t ; b_{5-19} and b_{20+} – коэффициенты пропорциональности; θ – параметр смешивания, варьирующий от 0 (аддитивная модель) до 1 (мультипликативная модель). Для оценки риска рака легкого от облучения радоном в жилищах в [40] было предложено использовать формулу:

$$R_{tot} = \lambda_{ns}(t) \cdot [RR_{sm} (1 + b_{Rn} C_{Rn})]^\theta \times (RR_{sm} + b_{Rn} C_{Rn})^{1-\theta}, \quad (2)$$

где C_{Rn} – объемная активность (ОА) радона в жилищах; b_{Rn} – коэффициент пропорциональности.

В работе [41] был проведен анализ применимости модели, описываемой уравнением (1), для оценки коэффициентов дозового перехода от экспозиции по ДПР радона к эффективной дозе. В отличие от работы [11], в которой рассматривались только мультипликативные модели риска при облучении радоном, при использовании геометрической смешанной модели различия в коэффициентах дозового перехода для мужчин и женщин отличались не более чем в 2 раза. В связи с этим представляют интерес оценки применимости геометрической смешанной модели, описываемой уравнением (2), для описания риска возникновения рака легкого при облучении в жилищах. Результаты, полученные в работе [41], позволяют надеяться, что применение данной модели позволит получить менее противоречивые результаты, чем использование мультипликативных моделей.

Моделирование возникновения рака легкого в популяции, на которую воздействуют такие факторы, как курение и радон, подробно описано в работах [42, 43]. Случайным образом генерировалась выборка значений ОА радона в моделируемой популяции. Было принято, что распреде-

ление ОА радона описывается логнормальным распределением, и при моделировании задавались значения среднего геометрического и стандартного отклонения σ_{LN} логарифмов ОА радона. Среднее геометрическое ОА радона задавалось в интервале от 25 до 100 Бк/м³, стандартное отклонение σ_{LN} — в интервале от 0,8 до 1,2. Как и в предыдущей работе [43], учитывалось, что значение ОА радона в жилищах у курильщиков в среднем на 10% ниже, чем в жилищах у некурящих. Всего было сгенерировано 8 выборок по 1 000 000 объектов в каждой с равной пропорцией мужчин и женщин. Подобный объем выборок позволял получить статистически достоверные результаты моделирования эпидемиологического исследования.

Было принято, что доминирующая заболеваемость раком легкого имеет место при возрасте, превышающем 40 лет [44]. В связи с этим моделирование ограничивалось расчетами для возрастов старше 40 лет. Возрастное распределение численности населения для $t \geq 40$ лет моделировалось спадающей функцией, соответствующей изменению вероятности дожития до определенного возраста. Категории курящих были выбраны, ориентируясь на распределения, приведенные в объединенном европейском исследовании [16, 45]: никогда не курившие (некурящие), курящие <15 сигарет в день (курящие 1), курящие 15–24 сигареты в день (курящие 2), курящие ≥ 25 сигарет в день (курящие 3), бросившие курить менее 10 лет (бросившие 1), бросившие курить более 10 лет (бросившие 2), курящие от случая к случаю, курящие только трубки или сигары (другие).

Для сопоставления полученных расчетных данных с ранее проведенным анализом [42] было принято, что для мужчин доля курящих либо когда-либо куривших составляет 60%, для женщин – 30% [46, 47]. Данное процентное распределение отличается от распределения, характерного для Российской Федерации [30, 31], и использовано для сопоставления с результатами наших предыдущих исследований [41, 42]. Частота спонтанного возникновения рака легкого для никогда не куривших в предположении о пренебрежимо малом влиянии других факторов риска (химических или радиационных) была рассчитана, исходя из данных о смертности от табакокурения в развитых странах, приведенных в работе [44].

Для курящих всех категорий методом случайных чисел был разыгран возраст начала курения, а для категории бросивших курить – и время прекращения курения. С целью оценки риска возникновения рака легкого, обусловленного курением, для всех членов моделируемых выборок был рассчитан индекс курения (пачка-лет, PY) как произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения в годах, поделенное на 20.

Относительный риск возникновения рака легкого вследствие курения рассчитывался на основании анализа для европейских стран, приведенного в [15]. Для лиц, бросивших курить, снижение относительного риска возникновения рака легкого также оценивалось на основании данных [15] в виде спадающей экспоненциальной функции. Выражение для оценки относительного риска возникновения рака легкого вследствие курения имело вид:

$$RR_{sm} = (1 + PY \cdot k_{m,t}) \cdot \exp[-0.0685 \times (tsc)], \quad (3)$$

где PY – индекс курения, пачка-лет; $k_{m,t}$ – коэффициент пропорциональности между индексом курения и допол-

нительным относительным риском, для мужчин $k_m=0,740$, для женщин $k_f=0,395$ [15]; tsc – время с момента прекращения курения, лет.

При использовании возраст-специфической заболеваемости $\lambda_{ns}(t)$, как и в работе [41], были использованы данные по частоте спонтанного возникновения рака легкого для некурящих мужчин и женщин [44].

Расчет вероятности возникновения рака легкого, обусловленной сочетанным действием радона и курения, производился по формуле (2). При расчетах были использованы следующие параметры, взятые из оригинальной работы Томашека [40]: $q=0,3$; $b_{Rn}=0,00637$, Бк⁻¹×м³.

По отработанной ранее методике [42, 43] при помощи генератора случайных чисел разыгрывалось число (RANDOM), равномерно распределенное на интервале от 0 до 1. Если выполнялось условие $RANDOM \leq R_{tot}$, то считалось, что заболевание раком легкого реализовано, и рассматриваемый объект относился к основной группе. В противном случае он относился к контрольной группе. Для каждого объекта из основной группы было подобрано по 2 объекта в контрольной группе, стандартизованных по возрасту, статусу и продолжительности курения. Всего в основной группе было 9020 записей, а в контрольной группе – 18 019.

Для различных подгрупп в моделируемых выборках был проведен расчет отношения шансов (ОШ) по формуле:

$$OR = \frac{A/C}{B/D}, \quad (4)$$

где А – число членов основной группы, подвергшихся воздействию, В – число членов основной группы, не подвергшихся воздействию, С – число членов контрольной группы, подвергшихся воздействию, D – число членов контрольной группы, не подвергшихся воздействию. Зависимость ОШ от ОА радона представляется в виде:

$$OR(C_{Rn}) = 1 + \beta_{OR} \times (C_{Rn} - C_{Rn1}), \quad (5)$$

где C_{Rn} – значение ОА радона в анализируемой группе; C_{Rn1} – ОА радона в первой группе (группе сравнения) с минимальным значением ОА радона (группы В и D) [43]. Выбор границ группы сравнения и анализируемых групп был выполнен в соответствии с подходами, разработанными и описанными в [43]. При наличии совместно действующих факторов риска с различным характером влияния на возникновение рака легкого последствия воздействия каждого фактора по отдельности практически невозможно корректно оценить. Поэтому при анализе была использована детальная стратификация групп по уровню курения.

Прогнозная оценка риска возникновения рака легкого от облучения радоном для населения Российской Федерации

Для оценки показателей радиационного риска для населения Российской Федерации от облучения ДПР радона была использована описанная выше геометрическая смешанная модель радиационного риска [40]. Для оценки риска возникновения рака легкого, обусловленного курением, было рассмотрено несколько альтернативных моделей:

Модель 1, описываемая уравнением (3), в которой относительный риск обусловлен исключительно индексом курения PY (пачка-лет) и экспоненциальным уменьшением относительного риска при прекращении курения [15].

Модель 2, в которой относительный риск, обусловленный курением, определяется только интенсивностью курения [16].

Модель 3, в которой в качестве фактора, обуславливающего возникновение рака легкого в результате курения, используется совокупный показатель курения (cumulative smoking index, CSI) [23]:

$$RR_{sm} = 1 + (1 - 0.5^{dur/\tau}) (0.5^{tsc/\tau}) \ln(int + 1) \quad (6)$$

Таблица 1

Относительный риск возникновения рака легкого RR_{sm} в зависимости от интенсивности курения [16]

[Table 1]

The relative risk of lung cancer RR_{sm} , depending on the intensity of smoking [16]		
Интенсивность курения [Smoking intensity]	Мужчины [Males]	Женщины [Females]
Никогда не куриявшие (некурящие) [Non smokers]	1,0	1,0
Курият в настоящее время [Smokers]:		
< 15 сигарет в день (курящие 1) [< 15 cigarettes/day (smokers 1)]	13,2	5,8
15–24 сигареты в день (курящие 2) [15–24 cigarettes/day (smokers 2)]	25,8	11,4
≥ 25 сигарет в день (курящие 3) [≥ 25 cigarettes/day (smokers 3)]	39,5	17,4
Бросившие курить: [Ex-smokers]		
< 10 лет (бросившие 1) [ex-smokers 1]	20,8	5,5
≥ 10 лет (бросившие 2) [ex-smokers 2]	5,0	1,3
Куриющие от случая к случаю, куриющие только трубки или сигары (другие) [Smokers on a case-by-case basis, smoking only tubes or cigars (others)]	8,3	1,5

Достаточно высокий относительный риск для лиц, недавно бросивших курить, может объясняться тем, что причиной прекращения курения послужило наступившее ухудшение здоровья.

где dur – длительность курения, лет; tsc – время с момента прекращения курения, лет; int – интенсивность курения, сигарет в день; $t=26$ лет – период полууменьшения риска возникновения рака легкого при прекращении курения. При расчетах учитывалось, что для курящих параметры расчета dur и tsc должны быть уменьшены на минимальный латентный период $d=1,0$ лет для мужчин и $d=0,7$ лет для женщин.

Модель 4, в которой относительный риск возникновения рака легкого в результате курения описывается выражением:

$$RR_{sm} = 1 + \beta \cdot PY \cdot \exp(\varphi_1 \cdot \ln(int) + \varphi_2 \cdot (\ln(int))^2 + \gamma \cdot PY), \quad (7)$$

где $b=0,00499$, $\varphi_1=2,89$, $\varphi_2=-0,504$, $g=0$ – коэффициенты пропорциональности, подобранные на основании анализа эпидемиологических данных [20]. Для учета снижения вероятности возникновения раковых заболеваний после прекращения курения при расчетах в уравнении (7) был использован дополнительный сомножитель $(0,5^{sc/t})$ [23].

С учетом того, что в Российской Федерации распределение численности населения по возрастам существенно отличается от равновесного распределения, которое наблюдается при гипотетических неизменных уровнях рождаемости и смертности, расчеты онкологических рисков проводились для реального распределения численности населения в 2009 и 2016 гг. [14].

Расчет рисков возникновения рака легкого для населения Российской Федерации при изменении процентного распределения курящих среди населения, ожидаемого изменения уровней ОА радона в жилищах за счет увеличения энергоэффективности зданий и увеличения ожидаемой средней продолжительности жизни проводился с использованием геометрической смешанной модели радиационного риска [40], 4 моделей возникновения рака легкого за счет курения [15, 16, 20, 23]. Данные по распределению доли курящих среди жителей России были взяты из результатов опросов [30, 31]. При прогнозных расчетах учитывалось, что часть активных курильщиков переходит в категорию «бросившие курить».

Как упоминалось ранее, расчеты заболеваемости раком легкого производились для населения в возрасте $t \geq 40$ лет. Для сопоставления результатов расче-

тов с данными медицинской статистики по Российской Федерации, представленной как количество заболеваний в год на 100 000 населения, учитывалось реальное возрастное распределение населения. При расчетах возрастное распределение были использованы реальные демографические данные по России (2009 и 2016 гг.). Для прогностических расчетов были использованы приближения, описывающие увеличение ожидаемой продолжительности жизни, а именно реальные распределения населения по возрастам для Чешской Республики за 2015 г. (выборка 2030) и распределение для Испании за 2015 г. (выборка 2050). Выбор Чехии в качестве модельного распределения был обусловлен большей, чем в России, но не максимальной ожидаемой продолжительностью жизни. Испания была выбрана как одна из стран с максимальной продолжительностью жизни. Для оценки риска в 2100 г. (люди, родившиеся в 2020 г., никогда не курившие и живущие в обществе с высоким уровнем здравоохранения) была сформирована выборка, в которой смертность от сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных заболеваний, заболеваний респираторного тракта и смертность от внешних причин (ДТП, несчастные случаи и т.д.) в четыре раза меньше, чем для населения Испании за 2015 г.

Расчеты были выполнены для ОА радона в диапазоне от значений 5 Бк/м³, соответствующих средним значениям ОА радона в атмосферном воздухе [48], до значений, оцениваемых как ожидаемые максимальные средние значения для энергоэффективных зданий в различных регионах Российской Федерации [33–36, 49, 50]. Распределение ОА радона моделировалось логнормальным распределением с различными значениями среднего геометрического при стандартном отклонении $\sigma_{LN}=1,0$ (стандартное геометрическое отклонение СГО=2,72).

Результаты и обсуждение

Общий анализ радиационного риска при аддитивно-мультипликативном взаимодействии облучения ДПР радона и курения

Результаты расчетов приведены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные показывают, что зависимость ОШ от ОА радона, полученная при анализе

Таблица 2

Расчет зависимости ОШ от ОА радона (β_{or}) для различных моделируемых подгрупп при аддитивно-мультипликативном взаимодействии облучения ДПР радона и курения

[Table 2]

Dependency of the odds ratios on the indoor radon concentrations (β_{or}) for different model groups under additive-multiplicative interaction of radon progeny exposure and smoking]

Подгруппа [Group]	Количество случаев [Number of Cases]	Количество контролей [Number of Controls]	β_{or} на 100 Бк/м ³ [β_{or} per 100 Bq/m ³]
Объединенная выборка [Combined sample]	9020	18019	0,157 (0,143–0,172)*
Мужчины [males]	6456	12904	0,119 (0,012–0,138)
Женщины [females]	2564	5145	0,265 (0,238–0,294)
Некурящие [non-smokers]	922	1844	0,652 (0,603–0,710)
Курящие < 15 сигарет/день [smokers < 15 cigarettes/day]	2254	4505	0,172 (0,117–0,243)
Курящие 15–24 сигарет/день [smokers 15–24 cigarettes/day]	1840	3677	0,115 (0,082–0,155)

Подгруппа [Group]	Количество случаев [Number of Cases]	Количество контролей [Number of Controls]	β_{OR} на 100 Бк/м ³ [β_{OR} per 100 Bq/m ³]
Курящие ≥ 25 сигарет/день [smokers ≥ 25 cigarettes/day]	1785	3588	0,094 (0,066–0,128)
Все бросившие курить [ex-smokers]	1575	3148	0,141 (0,113–0,178)

* Приведены 90% доверительные интервалы [* 90% confidence intervals are given].

объединенной выборки, фактически совпала со значением $\beta_{OR}=0,16$ на 100 Бк/м³, полученным в Объединенном европейском исследовании [16, 43], хотя при моделировании были использованы модель риска и коэффициенты из работы Томашека [40].

Для отдельных подгрупп значения β_{OR} отличаются, и в ряде случаев значительно. Наиболее высокое значение коэффициента β_{OR} наблюдается для подгруппы некурящих. Вклад некурящих в основную группу с диагнозом рак легкого составил 10,2%. В пределах статистического разброса его значение совпадает со значением $b_{Rn}=0,00637$, Бк⁻¹×м³, используемым при моделировании. Если учесть, что в уравнении (2) для некурящих $RR_{sm}=1$, то выражение для расчета риска при воздействии ДПР радона примет вид:

$$R_{tot} = \lambda_{ns}(t) \cdot [RR_{sm}(1 + b_{Rn} C_{Rn})]^{\theta} \times (RR_{sm} + b_{Rn} C_{Rn})^{1-\theta} = \lambda_{ns}(t) \times (1 + b_{Rn} C_{Rn}), \quad (8)$$

что соответствует полученным результатам моделирования.

Прогнозная оценка риска рака легкого для населения Российской Федерации при облучении радоном

Результаты расчетов рисков возникновения рака легкого для населения Российской Федерации при изменении социально-экономических условий (снижения доли курящих среди населения, изменения уровней ОА радона в жилищах за счет увеличения энергоэффективности зданий и увеличения ОСПЖ) представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, снижение доли курящего населения приводит к снижению заболеваемости раком легкого. Для 2009 г. средние расчетные уровни заболеваемости раком легкого составили для мужчин 80,3, для женщин 23,3 случая на 100 000 населения при среднем значении ОА радона 50 Бк/м³. Для прогнозов на 2030 и 2050 гг. ожидаемые уровни заболеваемости составили для мужчин 77,0 и 48,7, а для женщин 34,4 и 24,5 случая на 100 000 населения соответственно при тех же уровнях ОА радона.

Изменение процентного вклада рака легкого в общую смертность населения для различных периодов представлено в таблице 4.

Таблица 3

Расчеты заболеваемости раком легкого для населения Российской Федерации при изменении социально-экономических условий

[Table 3]

Estimates of lung cancer incidence rate for the Russian Federation population under changing socio-economic conditions

Популяция [Population]	Среднее значение ОА радона, Бк/м ³ [Average radon concentration, Bq/m ³]	Доля никогда не курившего населения, % [Percentage of never-smokers]	ОСПЖ, лет, [life expectancy, years]	Заболеваемость на 100 000 населения в год (среднее по четырем моделям) [incidence rate per 100,000 of population per year (average of four models)]	
				М/М	Ж/Ф
Население РФ на 2009 г. [Russian population 2009]	~0			74,0	20,4
	20			76,4	21,3
	30			77,6	22,0
	50	21,7 (М/М) 83,8* (Ж/Ф)	62,0 73,9	80,3	23,3
	75			83,3	24,8
	100			86,2	26,4
	150			91,9	29,5

Популяция [Population]	Среднее значение ОА радона, Бк/м ³ [Average radon concentration, Bq/m ³]	Доля никогда не курившего населения, % [Percentage of never-smokers]	ОСПЖ, лет, [life expectancy, years]	Заболеваемость на 100 000 населения в год (среднее по четырем моделям) [incidence rate per 100,000 of population per year (average of four models)]	
				М/М	Ж/Ф
Население РФ на 2016 г. [Russian population 2016]	~0	25,7 (М/М) 83,8* (Ж/Ф)	65,1 75,9	76,8	21,2
	20			79,3	22,8
	30			80,5	23,5
	50			83,4	24,8
	75			86,9	26,8
	100			89,9	28,4
	150			95,5	31,6
Прогноз для населения РФ на 2030 г. [Russian population 2030 prognosis]	~0	36,2 (М/М) 70,2 (Ж/Ф)	74,8 80,6	70,7	30,5
	20			73,1	32,0
	30			74,5	32,7
	50			77,0	34,4
	75			80,3	36,5
	100			83,5	38,6
	150			89,0	42,5
Прогноз для населения РФ на 2050 г. [Russian population 2050 prognosis]	~0	68,1 (М/М) 84,9 (Ж/Ф)	78,9 84,4	43,9	21,2
	20			45,6	22,3
	30			46,6	23,2
	50			48,7	24,5
	75			51,0	26,5
	100			53,4	28,1
	150			57,8	31,7

Окончание таблицы 3

Популяция [Population]	Среднее значение ОА радона, Бк/м ³ [Average radon con- centration, Bq/m ³]	Доля никогда не курившего населения, % [Percentage of never-smokers]	ОСПЖ, лет, [life expec- tancy, years]	Заболеваемость на 100 000 населения в год (среднее по четырем моделям) [incidence rate per 100,000 of population per year (average of four models)]	
				М/М	Ж/Ф
Прогноз для населения РФ на 2100 г. [Russian population 2100 prognosis]	~0			12,1	12,4
	20			13,2	13,6
	30			14,0	14,4
	50	100 (М/М) 100 (Ж/Ф)	88,0 90,9	15,5	15,9
	75			17,4	17,8
	100			19,3	19,8
	150			23,0	23,5

* С учетом того, что средний латентный период возникновения рака легкого составляет ~20–25 лет [3–5, 8, 9], при расчетах заболеваемости на 2009 и 2016 гг. для женщин были использованы данные по интенсивности курения на 1990–1999 гг. [* – taking into account that the average latency period for the lung cancer is ~20–25 years [3–5, 8, 9], when calculating the incidence for 2009 and 2016. for women, data on smoking prevalence for 1990–1999 were used].

Как видно из таблицы 3, вклад радона в заболеваемость раком легкого в абсолютных цифрах практически не зависит от увеличения продолжительности жизни и

снижения уровня курения. Так, в прогнозах 2009–2030 гг. вклад радона при ОА радона 50 Бк/м³ в заболеваемость составляет для мужчин и женщин 6,2–6,4 и 2,9–3,9 случа-

Таблица 4

Относительный вклад облучения радоном в общую смертность населения в различные временные периоды

[Table 4]

Relative contribution of radon exposure to total mortality of the population at different time periods

Популяция [Population]	Общая смертность на 100 000 населения [Total mortality per 100,000 population]		Дополнительная смертность от рака легкого при ОА радона 50 Бк/м ³ [Additional lung cancer mortality at radon concentration of 50 Bq/m ³]		Вклад радона*, % [Radon contribution*, %]	
	М/М	Ж/Ф	М/М	Ж/Ф	М/М	Ж/Ф
Население РФ на 2009 г. [Russian population 2009]	1367	1463	6,2	2,9	0,46	0,20
Население РФ на 2016 г. [Russian population 2016]	1417	1200	6,6	3,6	0,47	0,30
Прогноз для населения РФ на 2030 г. [Russian population 2030 prognosis]	1080	1030	6,4	3,9	0,59	0,37
Прогноз для населения РФ на 2050 г. [Russian population 2050 prognosis]	936	886	4,8	3,3	0,52	0,37
Прогноз для населения РФ на 2100 г. [Russian population 2100 prognosis]	389	429	3,4	3,5	0,87	0,81

*Принят коэффициент летальности, равный 1 [*lethality coefficient equal to 1 is assumed].

ев на 100 000 населения соответственно. При этом прогнозируемая заболеваемость раком легкого для женщин к 2030 г. вырастет по сравнению с 2009–2016 гг., потому что женщины, ставшие более активно курить в 1990–2000-е гг., войдут в возраст реализации индуцированного совместным действием курения и радона рака легкого. Лишь для ситуации, когда основная часть населения бросила курить, а ожидаемая продолжительность жизни достигла уровней, характерных для стран, лидирующих по этому показателю (прогноз на 2050 г.), ожидаемый абсолютный уровень заболеваемости раком легкого, обусловленной радоном, будет снижаться для мужчин и женщин до уровней 4,8 и 3,3 случаев соответственно на 100 000 населения в год при ОА радона 50 Бк/м³. Как видно из таблицы 4, при переходе к наиболее благоприятному сценарию, который представляет собой прогноз для 2100 г., вклад радона в общую смертность по сравнению с ситуацией 2009 г. увеличится в 1,9 и 4,0 раза для мужчин и женщин соответственно.

Расчеты показателей радиационного риска при использовании предположения об аддитивно-мультипликативном взаимодействии облучения ДПР радона и курения показали, что относительный риск возникновения радиационно-индуцированного рака легкого для некурящих в несколько раз выше, чем для курящих. Данный результат соответствует выводам исследования BEIR VI, выполненного для шахтеров урановых рудников [3], позднее поддержанным в публикации Агентства по охране окружающей среды США [9]. Согласно этим публикациям, относительный риск для некурящих при облучении радоном в два раза выше, чем для курящих. По-видимому, наблюдаемое различие в относительном риске между курящими и некурящими можно объяснить аддитивно-мультипликативным взаимодействием ДПР радона и курения при иницировании рака легкого. При этом не исключено действие на шахтеров и иных факторов риска, влияющих на возникновение рака легкого (пыль, дизельные выхлопные газы, мышьяк и др.).

Для групп мужчин и женщин наблюдаемые различия в значениях β_{OR} (см. табл. 2) обусловлены различной долей курящих в этих группах. Зависимость ОШ от ОА радона в группах с различной интенсивностью курения демонстрирует тенденцию к снижению коэффициента β_{OR} по мере увеличения интенсивности курения. Снижение наблюдаемого значения наклона зависимости ОШ от ОА радона является характерным при наличии дополнительного фактора риска, воздействующего по аддитивному механизму [43].

Для обоснования применения геометрической смешанной аддитивно-мультипликативной модели для моделирования риска возникновения рака легкого при сочетанном действии радона и курения является принципиально важным, что эта модель позволяет получить оценки риска возникновения рака легкого, хорошо согласующиеся с результатами Объединенного европейского исследования [16, 45].

Анализ прогнозных оценок риска рака легкого для населения Российской Федерации при облучении радоном, приведенных в таблице 2, показывает, что расчетные данные по заболеваемости раком легкого несколько отличаются и от реальных данных медицинской статистики за 2009 и 2016 гг. [51]. Для мужчин заболеваемость в эти

годы составляла 71,1 и 70,7, а для женщин 13,6 и 15,8 случаев в год на 100 000 населения соответственно. Если для мужчин усредненное по различным моделям расчетное значение заболеваемости лежит близко к наблюдаемым значениям, то для женщин расчет дает величину, превышающую реальные эпидемиологические данные. Данное расхождение может быть объяснено сложностями переноса параметров моделей риска, полученных на одной популяции, на популяцию другой страны. Вместе с тем, проведенные расчеты позволяют сделать оценку тенденций при постепенном снижении уровня потребления табака, росте ОСПЖ и потенциальном увеличении ОА радона в жилищах за счет перехода на энергосберегающие технологии в строительстве.

В предположении, что среднее значение ОА радона в России в настоящее время, округленное с учетом всех типов зданий, составляет 50 Бк/м³ [49], абсолютное количество случаев рака легкого за 2015 г., в соответствии с нашими расчетами, обусловленное воздействием радона (см. табл. 3), составит для мужчин ~4500, а для женщин ~2800 случаев. Для сравнения можно привести количество смертей в этом же году от туберкулеза – 10584 и 2788, гепатита – 1060 и 705, ВИЧ – 10650 и 4837 (в 2009 г. 4164 и 1469) случаев для мужчин и женщин соответственно [25]. Очевидно, что радон является одним из существенных факторов риска для человека. Это нашло свое отражение в большом аналитическом обзоре, опубликованном в журнале The Lancet [52], в котором радон – единственный из радиационных факторов, включенный в перечень факторов риска, значимых для человека.

Если не рассматривать идеализированную ситуацию популяции, никогда не знавшей, что такое курение («Прогноз для населения РФ на 2100 год»), то уровни радона, характерные в настоящий момент для большинства крупных мегаполисов РФ (ОА радона 20–40 Бк/м³ [50]), обуславливают вклад радона в общую смертность на уровне менее 0,5% и 0,3% для мужчин и женщин соответственно. При таком достаточно низком уровне риска основной мерой оптимизации радиационной безопасности при облучении радоном в многоквартирных зданиях может являться контроль сохранения достигнутого уровня защиты от радона.

Повышение среднего уровня ОА радона, которое может быть связано с дальнейшим распространением энергоэффективных технологий строительства при возведении как малоэтажных, так и многоэтажных зданий, приведет к пропорциональному изменению риска. Например, при увеличении среднего уровня ОА радона до 100 Бк/м³, с учетом изменения распространенности курения и изменения ОСПЖ, дополнительное количество случаев раков легкого вырастет в 1,4 и 1,9 раза для мужчин и женщин по сравнению с 2016 г. (см. табл. 3, строка «Прогноз для населения РФ на 2050 год»).

Влияние радона на заболеваемость раком легкого при изменении демографической ситуации иллюстрируется изменением процентного вклада рака легкого в общую смертность населения для различных периодов (см. табл. 4). Сопоставление расчетов, выполненных для различных временных периодов, показывает, что ключевым фактором, влияющим на заболеваемость раком легкого, остается курение. Даже для относительно отдаленных прогнозов на 2050 г., когда доля активно куря-

щего населения должна снизиться, ситуация с вкладом радона в заболеваемость раком легкого и общую смертность остается практически неизменной или меняющейся очень слабо (рис.).

Более высокие значения вклада радона в заболеваемость для мужчин в период 2009–2050 гг. связаны с тем, что при аддитивно-мультипликативном характере взаимодействия радона и курения сказывается более высокое значение частоты спонтанных раков легкого у мужчин (продолжающих курить или бросивших 20–30 лет назад).

Для гипотетической ситуации прогноза 2100 г., когда все население полностью является некурящим и никогда не курившим, а ОСПЖ существенно возросла, количество случаев радиационно-индуцированного раком легкого составит 3,4–3,5 случаев на 100 000 населения в год при ОА радона 50 Бк/м³ (см. табл. 3). Величина ДОР возникновения радиационно-индуцированного рака легкого заметно (в 1,9–4 раза) увеличивается только для этого идеализированного прогноза (см. рис.). Если предположить, что средний уровень облучения радоном населения к этому периоду вырастет за счет широкого применения энергоэффективных технологий, то дополнительное количество случаев раков легкого в идеализированной ситуации вырастет в 4–9 раз по сравнению с 2009 г. и будет достигать 2% от общей смертности.

Если оценивать ситуацию более реалистично, то вклад курения в возникновение рака легкого будет оставаться основным фактором риска еще достаточно продолжительное и неопределенное время. Даже если все население страны одномоментно прекратит курить, спад в заболеваемости раком легкого можно будет наблюдать спустя значительный интервал времени, обусловленный латентным периодом развития рака и постепенным переходом ныне курящих относительно молодых людей в возрастную категорию с высокой частотой спонтанного возникновения рака легкого.

Заключение

По результатам данной работы можно сделать следующие выводы:

1. На основании результатов расчетов, выполненных в [10, 11], выдвинута гипотеза о том, что использование при расчетах показателей радиационного риска при облучении радоном моделей, полученных на основе эпидемиологических данных по заболеваемости раком легкого шахтеров урановых рудников, приводит к неверным оценкам риска для категорий с низкой частотой спонтанного возникновения рака легкого (женщины, некурящие и др.). Причиной отклонения является отличие реального канцерогенеза от теоретически предсказанного мультипликативного при сочетанном воздействии радона и курения.

2. Продемонстрировано, что моделирование риска возникновения рака легкого при сочетанном действии радона и курения с использованием геометрической смешанной аддитивно-мультипликативной модели дает оценки ДОР, которые полностью соответствуют результатам Объединенного европейского радонового эпидемиологического исследования.

3. Результаты модельных расчетов с применением геометрической смешанной модели в зависимости от статуса курения согласуются с данными эпидемиологического исследования BEIR VI, выполненного для шахтеров урановых рудников [3], и публикации Агентства по охране окружающей среды США [9].

4. Прогнозная оценка риска рака легкого для населения Российской Федерации при облучении радоном показала, что расчетное значение заболеваемости, усредненное по различным моделям возникновения рака легкого при курении, для мужчин лежит близко к наблюдаемым значениям, но для женщин расчет дает величину, превышающую реальные эпидемиологические данные. Это обусловлено сложностями переноса параметров моделей риска, полученных на одной популяции, на популяцию другой страны (отличающиеся марки табачных изделий, привычек курения и др.).

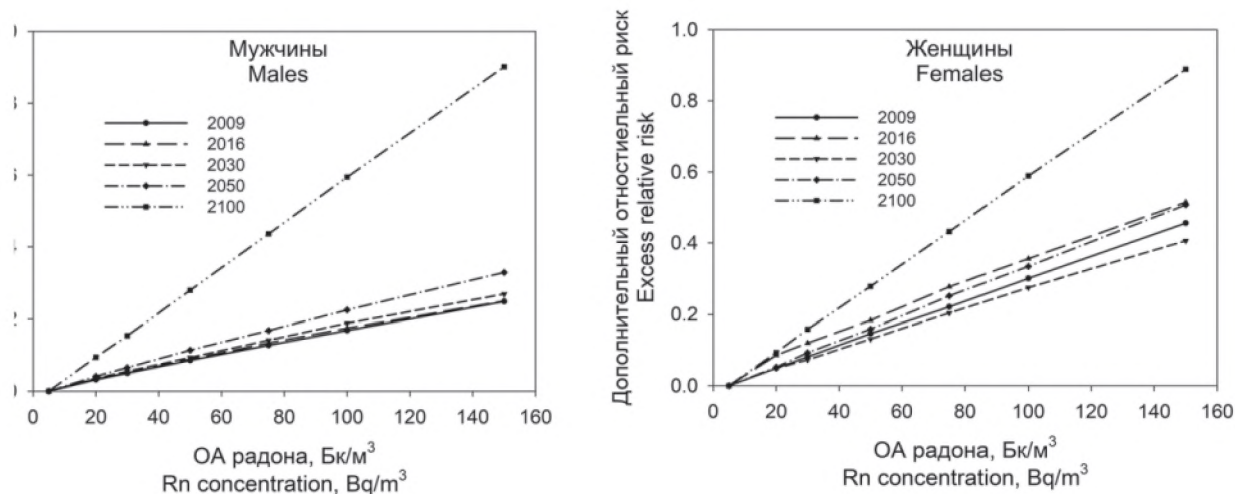


Рис. Зависимость дополнительного относительного риска от ОА радона для различных временных периодов
[Fig. Dependence of excess relative risk on radon concentration for different time periods]

5. Снижение доли курящего населения приводит к значительному снижению заболеваемости раком легкого. Однако общее увеличение ОСПЖ приводит к росту реализуемой заболеваемости раком легкого, что отчасти нивелирует эффективность антитабачных мер.

6. В абсолютных цифрах вклад радона в заболеваемость раком легкого слабо зависит от увеличения продолжительности жизни и снижения уровня курения в силу противоположного характера их влияния на данный процесс. Лишь для популяции, в которой отсутствуют курящие или ранее курившие, возможно существенное, до двух раз, снижение количества радиационно-индуцированных случаев рака легкого для мужчин. Для женщин абсолютная величина количества случаев рака легкого, обусловленного радоном, остается практически неизменной. При этом ДОР возникновения радиационно-индуцированного рака легкого на 100 Бк/м³ будет постепенно увеличиваться по мере снижения уровня заболеваемости раком легкого, обусловленного курением.

7. Проведенный анализ показывает, что при снижении уровня потребления табака и увеличении ожидаемой продолжительности жизни радон будет оставаться глобальным фактором риска. Реализация наиболее благоприятного социально-экономического сценария развития общества, при котором за счет отказа от вредных привычек, в том числе полного отказа от курения, и приверженности здоровому образу жизни, произойдет существенное увеличение ОСПЖ, вклад облучения радоном в структуру причин смерти увеличится. Более того, сохранение тенденции повышения энергоэффективности зданий за счет снижения воздухообмена приведет к многократному повышению вклада радона в общую смертность.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-19-00191).

Литература

1. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 422 pp.
2. UNSCEAR Report 2006. Appendix A. Epidemiological studies of radiation and cancer. UNSCEAR; 2006. 392 pp.
3. National Research Council. Health Risks of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington, DC: The National Academies Press; 1999. 592 pp.
4. Grosche B., Kreuzer M., Kreischer M., et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998 // *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 95, P. 1280–1287. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603403.
5. Tomasek L., Roge A., Tirmarche M., et al. Lung Cancer in French and Czech Uranium Miners: Radon-Associated Risk at Low Exposure Rates and Modifying Effects of Time since Exposure and Age at Exposure // *Radiation Research*. 2008. Vol. 169, N 2. P. 125–137. DOI: 10.1667/RR0848.1.
6. Tomasek L. Effect of age at exposure in 11 underground miners studies // *Radiation Protection Dosimetry*. 2014. Vol. 160, N 1–3. P. 120–123. DOI: 10.1093/rpd/ncu068.
7. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ. М.: Энергоатомиздат, 1994. Ч.2.
8. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. // U.S. Environmental Protection Agency. Report EPA 402-R-11-001; 2011. P. 175. URL: http://www.philrutherford.com/Radiation_Risk/EPA-402-R-11-001.pdf. (Дата обращения 16.11.2020).
9. EPA assessment of risks from radon in homes. Report EPA 402-R-03-003, US Environmental Protection Agency, Washington; 2003. P. 98. URL: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/402-r-03-003.pdf>. (Дата обращения 16.11.2020).
10. Zhukovsky M., Bastrikova N., Vasilyev A. Relative biological effectiveness of alpha particles at radon exposure // *Radiation Protection Dosimetry*. 2015. V.164, N 4. P. 467–470. DOI: 10.1093/rpd/ncv334.
11. Zhukovsky M., Yarmoshenko I. Radon Exposure and Dose Calculation: Problems of Choice. Proc. Third Int. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Budva, Montenegro; 2015. P. 343–348.
12. ICRP. International Commission on Radiological Protection. Protection against Radon-222 at Home and at Work. ICRP Publication 65 // *Annals of the ICRP*. 1993. Vol. 23. No 2.
13. ICRP. International Commission on Radiological Protection. Occupational intakes of radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of the ICRP*. 2017. Vol. 46, N 3–4.
14. WHO Mortality Database. World Health Organization. 2020. URL: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/. (Дата обращения 16.11.2020).
15. Simonato L., Agudo A., Ahrens, W. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity // *International Journal of Cancer*. 2001. Vol. 91. P. 876–887. DOI: 10.1002/1097-0215(200102)9999:9999::aid-ijc1139>3.0.co;2-7.
16. Darby S., Hill D., Auvinen A., et al. Residential radon and lung cancer: detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 subjects with lung cancer and 14208 subjects without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe // *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2006. Vol. 32, Suppl. 1. P. 1–83.
17. Yu Y., Liu H., Zheng S., et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis // *Lung Cancer*. 2014. Vol. 85. P. 351–360. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.07.004.
18. Kreuzer M., Boffetta P., Whitley E. et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy // *British Journal of Cancer*. 2000. Vol. 82, No 1. P. 227–233. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0904.
19. Ando M., Wakai K., Seki N., et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan collaborative cohort study // *International Journal of Cancer*. 2003. Vol. 105. P. 249–254. DOI: 10.1002/ijc.11043.
20. Lubin J.H., Caporaso N.E. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Modeling Total Exposure and Intensity // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006. Vol. 15, No 3. P. 517–523. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0863.
21. Powell H.A., Iyen-Omofoman B., Hubbard R.B., et al. The Association Between Smoking Quantity and Lung Cancer in Men and Women // *Chest*. 2013. Vol. 143, No 1. P. 123–129. DOI: 10.1378/chest.12-1068.
22. Papadopoulos A., Guida F., Leffondre K., et al. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study // *British Journal of Cancer*. 2014. Vol. 110. P. 1385–1391. DOI: 10.1038/bjc.2013.821.
23. Remen T., Pintos J., Abrahamowicz M., Siemiatycki J. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in Montreal // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. Article number 1275. DOI: 10.1186/s12885-018-5144-5.
24. Yarmoshenko I.V., Malinovsky G.P. Combined analysis of on-to-epidemiological studies of the relationship between lung cancer and indoor radon exposure // *NUKLEONIKA*. 2020. Vol. 65. P. 83–88. DOI: 10.2478/nuka-2020-0012.
25. European Health Information Gateway. Health for All Explorer. World Health Organization. URL: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer>. (Дата обращения 16.11.2020).

26. Perlman F., Bobak M., Gilmore A., McKee M. Trends in the prevalence of smoking in Russia during the transition to a market economy // *Tobacco Control*. 2007. Vol. 16. P. 299–305. DOI: 10.1136/tc.2006.019455.
27. Красовский К.С. Распространенность курения среди взрослых в Российской Федерации // *Tobacco Control and Public Health in Eastern Europe*. 2011. Vol. 1, No 1. P. 61–63.
28. Herzfeld T., Huffman S., Rizov M. The dynamics of food, alcohol and cigarette consumption in Russia during transition // *Economics & Human Biology*. 2014. Vol. 13. P. 128–143. DOI: 10.1016/j.ehb.2013.02.002.
29. Quirmbach D., Gerry C.J. Gender, education and Russia's tobacco epidemic: A life-course approach // *Social Science & Medicine*. 2016. Vol. 160. P. 54–66. DOI: j.socscimed.2016.05.008
30. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. Страновой отчет. URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf. (Дата обращения 16.11.2020).
31. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 г. URL: https://static-1.ros-minzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867. (Дата обращения 16.11.2020).
32. Ярмошенко И.В., Малиновский Г.П., Онищенко А.Д., Васильев А.В. Проблема облучения радоном в зданиях повышенного класса энергоэффективности // *Радиационная гигиена*. 2019. Т. 12, № 4. С. 56–65. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-56-65
33. Васильев А.В., Жуковский М.В., Онищенко А.Д., Вишневский А.А. Строительные материалы как источник радона в зданиях, построенных по современным технологиям // *Строительные материалы*. 2013. № 4. С. 104–107.
34. Yarmoshenko I.V., Vasilyev A.V., Onishchenko A.D., et al. Indoor radon problem in energy efficient multi-storey buildings // *Radiation Protection Dosimetry*. 2014. Vol. 160, No 1–3. P. 53–56. DOI: 10.1093/rpd/ncu110.
35. Vasilyev A.V., Yarmoshenko I.V., Zhukovsky M.V. Low air exchange rate causes high indoor radon concentration in energy-efficient buildings // *Radiation Protection Dosimetry*. 2015. Vol. 164, No 4. P. 601–605. DOI: 10.1093/rpd/ncv319.
36. Васильев А.В., Ярмошенко И.В., Жуковский М.В. Радоновая безопасность современных многоэтажных зданий различных классов энергетической эффективности // *Радиационная гигиена*. 2018. Т. 11, № 1. С. 80–84. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-1-80-84.
37. Yarmoshenko I., Zhukovsky M., Onishchenko A., et al. Factors influencing temporal variations of radon concentration in high-rise buildings // *Journal of Environmental Radioactivity*. 2021. No 232. P. 106575.
38. Yarmoshenko I., Malinovsky G., Vasilyev A., et al. Geogenic and anthropogenic impacts on indoor radon in the Tcha River region. *Science of the Total Environment*. 2016. No 571. P. 1298–303. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.170
39. Tomasek L. Interaction of radon and smoking among Czech uranium miners. *Radiation Protection Dosimetry*. 2011. Vol. 145, No 2–3. P. 238–242. DOI: 10.1093/rpd/ncr048.
40. Tomasek L. Lung Cancer Risk from Occupational and Environmental Radon and Role of Smoking in Two Czech Nested Case-Control Studies // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013. Vol. 10. P. 963–979. DOI: 10.3390/ijerph10030963
41. Zhukovsky M., Onishchenko A. Calculation of Dose Conversion Factors Based on the Results of Geometric Mixture Models for Risk Assessment of Radon Exposure. *Radiation Protection Dosimetry*. 2020. Vol. 191, No 2. P. 181–187. DOI: 10.1093/rpd/ncaa145.
42. Онищенко А., Жуковский М.В. Роль искажающих факторов в радоновом эпидемиологическом исследовании // *Радиационная гигиена*. 2017. Т. 10, № 1. С. 65–75. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-1-65-75
43. Онищенко А.Д., Вараксин А.Н., Жуковский М.В. Анализ подходов к формированию контрольной группы в радоновых эпидемиологических исследованиях по типу случай-контроль // *Радиационная гигиена*. 2017. Т. 10, № 3. С. 76–89. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-76-89.
44. Peto R., Lopez A., Boreham J., et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics // *Lancet*. 1992. Vol. 339. P. 1268–1278. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91600-d.
45. Darby S., Hill D., Auvinen A., et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies // *British Medical Journal*. 2005. Vol. 330. P. 223–227. DOI: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
46. Graham H. Smoking prevalence among women in the European community 1950–1990 // *Social Science & Medicine*. 1996. Vol. 43, No 2. P. 243–254. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00369-x.
47. Zato ski W., Przewo niak K., Sulkowska U., et al. Tobacco smoking in countries of the European Union // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2012. Vol. 19, No 2. P. 181–192.
48. Cinelli G., De Cort M., Tollefsen T. European Atlas of Natural Radiation, Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2019. URL: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/european-atlas-natural-radiation-0>. (Дата обращения 16.11.2020).
49. Yarmoshenko I., Malinovsky G., Vasilyev A., Zhukovsky M. Reconstruction of national distribution of indoor radon concentration in Russia using results of regional indoor radon measurement programs // *Journal of Environmental Radioactivity*. 2015. Vol. 150. P. 99–103. DOI: 10.1016/j.jenvrad.2015.08.007.
50. Yarmoshenko I.V., Onishchenko A.D., Malinovsky G.P., et al. Radon concentration in conventional and new energy efficient multi-storey apartment houses: results of survey in four Russian cities // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Article number 18136. DOI: 10.1038/s41598-020-75274-4.
51. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 250 с.
52. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1345–1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

Поступила: 21.05.2021 г.

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

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

Онищенко Александра Дмитриевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской Академии наук, Екатеринбург, Россия

Малиновский Георгий Петрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института промышленной экологии Уральского отделения Российской Академии наук. **Адрес для переписки:** 620990, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 20; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

Для цитирования: Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Онищенко А.Д., Малиновский Г.П. Прогностическая оценка риска рака легкого при сочетанном действии радона и курения с использованием аддитивно-мультипликативной модели риска // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 3. С.41-55. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-41-55

Prognostic assessment of lung cancer risk under combined action of radon and smoking using an additive-multiplicative risk model

Mikhail V. Zhukovsky, Ilya V. Yarmoshenko, Aleksandra D. Onishchenko, Georgy P. Malinovsky

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

An application of geometric mixed additive-multiplicative models for lung cancer risk modeling under combined action of radon and smoking is justified in this paper. The geometric mixed model allows: 1) to reduce the discrepancies between estimates of the lung cancer risk for males and females, 2) to predict the population risk under condition of the varying smoking prevalence and changing average indoor radon concentration level. Using the geometric mixed model, the calculation of the lung cancer risks for the Russian Federation population was carried out for different percentages of smokers among the population, an increase in life expectancy, and a change in the average radon concentration level in residential buildings. Assuming that currently rounded average indoor radon concentration in Russia is 50 Bq/m³, the contribution of radon to total mortality in 2009 was 0.46% and 0.20% for male and female, respectively. Modeling has shown that the effect of lung cancer mortality reducing due to the predicted decrease in the proportion of smoking population will partly be offset by an increase in the realization of lung cancer risk with the life expectancy increase. For a hypothetical situation, when the entire population maintain a healthy lifestyle and mortality from cardiovascular, oncological, infectious diseases, diseases of the respiratory tract and from external causes has significantly decreased, the contribution of radon exposure to total mortality will increase to about 0.8%. If the average level of radon in buildings will increase due to energy-efficient technologies widespread implementation in building construction, the contribution of radon to total mortality will be even more noticeable.

Key words: radon, smoking, lung cancer, risk, model, prognosis.

References

1. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 422 p.
2. UNSCEAR Report 2006. Appendix A. Epidemiological studies of radiation and cancer. UNSCEAR. 2006; 392 p.
3. National Research Council. Health Risks of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington, DC: The National Academies Press. 1999; 592 p.
4. Grosche B, Kreuzer M, Kreishermer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *British Journal of Cancer*. 2006;95: 1280–1287. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603403.
5. Tomasek L, Roge A, Tirmarche M, et al. Lung Cancer in French and Czech Uranium Miners: Radon-Associated Risk at Low Exposure Rates and Modifying Effects of Time since Exposure and Age at Exposure. *Radiation Research*. 2008;169(2): 125–137. DOI: 10.1667/RR0848.1.

Georgy P. Malinovsky

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

Address for correspondence: Sofia Kovalevskaya str., 20, Ekaterinburg, 620990, Russia; E-mail: georgy@ecko.uran.ru

6. Tomasek L. Effect of age at exposure in 11 underground miners studies. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014;160(1–3): 120–123. DOI: 10.1093/rpd/ncu068.
7. ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP*. 1991;21(1–3). (In Russian).
8. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population.. U.S. Environmental Protection Agency. Report EPA 402-R-11-001; 2011. 175 p. Available on: http://www.philrutherford.com/Radiation_Risk/EPA-402-R-11-001.pdf. (Accessed 16.11.2020).
9. EPA assessment of risks from radon in homes. Report EPA 402-R-03-003, US Environmental Protection Agency, Washington. 2003; 98 p. Available on: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/402-r-03-003.pdf>. (Accessed 16.11.2020).
10. Zhukovsky M, Bastrikova N, Vasilyev A. Relative biological effectiveness of alpha particles at radon exposure. *Radiation Protection Dosimetry*. 2015;164(4): 467–470. DOI: 10.1093/rpd/ncv334.
11. Zhukovsky M, Yarmoshenko I. Radon Exposure and Dose Calculation: Problems of Choice. Proc. Third Int. Conf. on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Budva, Montenegro; 2015. P. 343–348.
12. ICRP. International Commission on Radiological Protection. Protection against Radon-222 at Home and at Work. ICRP Publication 65. *Annals of the ICRP*. 1993. 23(2).
13. ICRP. International Commission on Radiological Protection. Occupational intakes of radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of the ICRP*. 2017. 46(3–4).
14. WHO Mortality Database. World Health Organization. 2020. Available on: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/. (Accessed 16.11.2020).
15. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer*. 2001;91: 876–887. DOI: 10.1002/1097-0215(200102)999:999<::aid-ijc1139>3.0.co;2-7.
16. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Residential radon and lung cancer: detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 subjects with lung cancer and 14208 subjects without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2006;32(1): 1–83.
17. Yu Y, Liu H, Zheng S, et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2014;85: 351–360. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.07.004.
18. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *British Journal of Cancer*. 2000;82(1): 227–233. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0904.
19. Ando M, Wakai K, Seki N, et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan collaborative cohort study. *International Journal of Cancer*. 2003;105: 249–254. DOI: 10.1002/ijc.11043.
20. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Modeling Total Exposure and Intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3): 517–523. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0863.
21. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard RB, et al. The Association Between Smoking Quantity and Lung Cancer in Men and Women. *Chest*. 2013;143(1) 123–129. DOI:10.1378/chest.12-1068.
22. Papadopoulos A, Guida F, Lefondre K, et al. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study. *British Journal of Cancer*. 2014;110: 1385–1391. DOI: 10.1038/bjc.2013.821.
23. Remen T, Pintos J, Abrahamowicz M, Siemiatycki J. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in Montreal. *BMC Cancer*. 2018;18: 1275. DOI: 10.1186/s12885-018-5144-5.
24. Yarmoshenko IV, Malinovsky GP. Combined analysis of on-to-epidemiological studies of the relationship between lung cancer and indoor radon exposure. *NUKLEONIKA*. 2020;65: 83–88. DOI: 10.2478/nuka-2020-0012.
25. European Health Information Gateway. Health for All Explorer. World Health Organization. Available on: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer>. (Accessed 16.11.2020).
26. Perlman F, Bobak M, Gilmore A, McKee M. Trends in the prevalence of smoking in Russia during the transition to a market economy. *Tobacco Control*. 2007;16: 299–305. DOI: 10.1136/tc.2006.019455.
27. Krasovsky KS. Smoking prevalence among adults in the Russian Federation. *Tobacco Control and Public Health in Eastern Europe*. 2011;1(1): 61–63. (In Russian).
28. Herzfeld T, Huffman S, Rizov M. The dynamics of food, alcohol and cigarette consumption in Russia during transition. *Economics & Human Biology*. 2014;13: 128–143. DOI: 10.1016/j.ehb.2013.02.002.
29. Quirimbach D, Gerry CJ. Gender, education and Russia's tobacco epidemic: A life-course approach. *Social Science & Medicine*. 2016;160: 54–66. DOI: j.socscimed.2016.05.008
30. Global Adult Tobacco Survey (GATS), Russian Federation, 2009. Country Report. Available on: https://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf?ua=1. (Accessed 16.11.2020). (In Russian).
31. Global Adult Tobacco Survey: An Overview 2016. Available on: https://static-1.rsmnzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867. (Accessed 16.11.2020). (In Russian).
32. Yarmoshenko IV, Malinovsky GP, Onishchenko AD, Vasilyev AV. Problem of radon exposure in energy-efficient buildings: a review. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2019;12(4): 56–65. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-56-65.
33. Vasilyev AV, Zhukovsky MV, Onishchenko AD, Vishnevsky AA. Building materials as a source of radon in buildings built using modern technologies. *Stroitelnye materialy = Construction Materials*. 2013. N 4: 104–107. (in Russian)
34. Yarmoshenko IV, Vasilyev AV, Onishchenko AD, et al. Indoor radon problem in energy efficient multi-storey buildings. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014;160(1–3): 53–56. DOI: 10.1093/rpd/ncu110.
35. Vasilyev AV, Yarmoshenko IV, Zhukovsky MV. Low air exchange rate causes high indoor radon concentration in energy-efficient buildings. *Radiation Protection Dosimetry*. 2015. 164(4): 601–605. DOI: 10.1093/rpd/ncv319.
36. Vasilyev AV, Yarmoshenko IV, Zhukovsky MV. Radon safety of modern multi-storey buildings with different energy efficiency classes. *Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene*. 2018;11(1): 80–84. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-1-80-84.
37. Yarmoshenko I, Zhukovsky M, Onishchenko A, Vasilyev A, Malinovsky G. Factors influencing temporal variations of radon concentration in high-rise buildings. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2021; 232: 106575.
38. Yarmoshenko I, Malinovsky G, Vasilyev A, Onishchenko A, Seleznev A. Geogenic and anthropogenic impacts on indoor radon in the Techa River region. *Science of the Total Environment*. 2016;571: 1298–303. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.170
39. Tomasek L. Interaction of radon and smoking among Czech uranium miners. *Radiation Protection Dosimetry*. 2011;145(2–3): 238–242. DOI: 10.1093/rpd/ncr048.
40. Tomasek L. Lung Cancer Risk from Occupational and Environmental Radon and Role of Smoking in Two Czech Nested Case-Control Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013;10: 963–979. DOI: 10.3390/ijerph10030963

41. Zhukovsky M, Onishchenko A. Calculation of Dose Conversion Factors Based on the Results of Geometric Mixture Models for Risk Assessment of Radon Exposure. *Radiation Protection Dosimetry*. 2020. 191(2):181-187. DOI: 10.1093/rpd/ncaa145.
42. Onishchenko AD, Zhukovsky MV. The role of confounding factors in a radon epidemiological study. *Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene*. 2017;10(1): 65-75. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-1-65-75
43. Onishchenko AD, Varaksin AN, Zhukovsky MV. Analysis of approaches to the formation of a control group in radon epidemiological case-control studies. *Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene*. 2017;10(3): 76-89. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-76-89.
44. Peto R, Lopez A, Boreham J, et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992;339: 1268-1278. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91600-d.
45. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal*. 2005;330: 223-227. DOI: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
46. Graham H. Smoking prevalence among women in the European community 1950-1990. *Social Science & Medicine*. 1996;43(2):243-254. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00369-x.
47. Zato ski W, Przewo niak K, Sulkowska U, et al. Tobacco smoking in countries of the European Union. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2012. 19(2): 181-192.
48. Cinelli G, De Cort M, Tollefsen T. European Atlas of Natural Radiation, Publications Office of the European Union. Luxembourg. 2019. Available on: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/european-atlas-natural-radiation-0>. (Accessed 16.11.2020).
49. Yarmoshenko I, Malinovsky G, Vasilyev A, Zhukovsky M. Reconstruction of national distribution of indoor radon concentration in Russia using results of regional indoor radon measurement programs. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2015;150: 99-103. DOI: 10.1016/j.jenvrad.2015.08.007.
50. Yarmoshenko IV, Onishchenko AD, Malinovsky GP, et al. Radon concentration in conventional and new energy efficient multi-storey apartment houses: results of survey in four Russian cities. *Scientific Reports*. 2020;10: 18136. DOI:10.1038/s41598-020-75274-4.
51. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow P. A. Herzen Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Institute of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russian).
52. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390: 1345-1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

Received: May 21, 2021

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

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

Aleksandra D. Onishchenko – Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

For correspondence: Georgy P. Malinovsky – Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Sofia Kovalevskaya str., 20, Ekaterinburg, 620990, Russia; E-mail: georgy@ecko.uran.ru)

For citation: Zhukovsky M.V., Yarmoshenko I.V., Onishchenko A.D., Malinovsky G.P. Prognostic assessment of lung cancer risk under combined action of radon and smoking using an additive-multiplicative risk model. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2021. Vol. 14, No. 3. P.41-55. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-41-55