

## О ЛИНЕЙНОСТИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭПР-ОТКЛИКА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЭМАЛИ ЗУБОВ

*Заляпин В.И., Шижкина Е.А.*

## ON THE LINEARITY OF A STATISTICAL MODEL FOR THE EPR-RESPONSE TO THE IONIZING RADIATION IN DOSIMETRIC STUDIES OF TOOTH ENAMEL

*Zalyapin V.I., Shishkina E.A.*

На основании экспериментальных данных, независимо полученных в лабораториях Института физики металлов (Екатеринбург, Россия), Исследовательского центра Гельмгольца (Мюнхен, Германия) и Высшего института здравоохранения (Рим, Италия), исследована гипотеза о линейности калибровочной кривой, пересчитывающей амплитуды ЭПР-сигнала в поглощенные дозы.

*Ключевые слова:* ионизирующее излучение, ЭПР-измерения, регрессия, линейное приближение дозовой зависимости

The hypothesis of the linearity of the calibration curve to convert from EPR measurements to absorbed dose was investigated on the basis of the independent experimental data from IMP (Russia, Ekaterinburg), GMBH (Germany, Munich), ISS (Italy, Rome).

*Keywords:* ionizing radiation, EPR-spectroscopy, regression, linear approximation of dose dependence

### Введение

С точки зрения дозиметрии зубы представляют собой уникальный источник информации. Короткое время формирования зубной коронки, отсутствие процессов резорбции и высокая степень минерализации делают этот биологический объект весьма удобным для исследований методами экспериментальной физики [1].

В последнее десятилетие для ретроспективной оценки доз внешнего облучения широкое распространение получил метод Электронного Парамагнитного Резонанса (ЭПР) на зубных тканях [2, 3]. Метод основан на детектировании концентрации стабильных радикалов  $\text{CO}_2^-$  в гидроксиапатите (минеральной составляющей кальцифицированных тканей). Под действием ионизирующего излучения из радикалов  $\text{CO}_3^{2-}$  образуется стабильный ионный комплекс  $\text{CO}_2^-$ . Таким образом, облучение гидроксиапатита приводит к накоплению в нем радикалов  $\text{CO}_2^-$ . Количество образовавшихся радиационно-индуцированных радикалов  $\text{CO}_2^-$  под действием радиации должно быть пропорционально поглощенной энергии в достаточно широком диапазоне доз. С увеличением поглощенной энергии может наблюдаться насыщение индуцированных радикалов  $\text{CO}_2^-$ , когда упомянутая пропорциональность пропадает. Однако

эксперименты показывают, что в области наблюдаемых доз (по крайней мере, до 500 Гр), насыщения не наблюдается. Поэтому в большинстве лабораторий ЭПР-дозиметрические оценки базируются на линейном приближении для зависимости ЭПР-отклика от поглощенной дозы.

Сегодня в мире имеется около 20 исследовательских групп, каждая из которых имеет собственный метод приготовления образцов, измерения проводятся на различной аппаратуре, и спектры обрабатываются с помощью авторского программного обеспечения.

Каждая группа использует собственные алгоритмы пересчета измеренных амплитуд в поглощенные дозы. Экспериментатор, зафиксировавший величину  $A$  амплитуды ЭПР-сигнала из упомянутой области, считает, что эта амплитуда линейно связана с поглощенной образцом дозой  $d$ :

$$A = A(d) = \alpha \cdot d + \beta. \quad (1)$$

Однако реальный метод ЭПР-дозиметрии является многоступенчатым, включающим этап химической обработки образцов эмали, собственно ЭПР-измерений и анализа спектров. Уровень шумов ЭПР-спектра, включающих как аппаратный «белый» шум, так и примесные шумы (зависящие от метода предварительной химической обработки образца), может приводить к нарушению линейности ЭПР-отклика на поглощенную дозу, особенно в области малых амплитуд ЭПР-измерений [4].

## 1. Допущения и модели

Пусть теоретическая зависимость амплитуды  $A$  ЭПР-сигнала от поглощенной дозы  $d$  описывается некоторой функцией  $A = \varphi(d)$ . Естественно считать, что  $\varphi(d)$  обладает следующими свойствами:

$$\varphi(0) = 0, \quad d_1 > d_2 \Rightarrow \varphi(d_1) > \varphi(d_2). \quad (2)$$

В силу монотонности, функция  $\varphi(d)$  обратима, и если,  $A = \varphi(d)$ , то отсюда следует, что  $d_A = \varphi^{-1}(A)$  – поглощенная доза, отвечающая амплитуде  $A$  ЭПР-сигнала.

### 1.1. Модель измерений

Пусть  $\tilde{A}$  – экспериментально измеренная амплитуда  $A$  ЭПР-сигнала. Измерения  $\tilde{A}$  связаны с истинными (точными) значениями амплитуды  $A = \varphi(d)$  аддитивной относительно ошибки моделью измерений

$$\tilde{A} = A + \varepsilon, \quad (3)$$

где  $\varepsilon$  – случайные ошибки измерений.

Будем далее предполагать, что измерения независимы, центрированы и, возможно, неравноточные.

В силу (3), измеренное значение  $\tilde{A}$  отвечает истинному  $A$  такому, что  $\Delta A = \tilde{A} - A = \varepsilon$ . Для любого конкретного значения амплитуды  $A$  отвечающая ей поглощенная доза  $d_A$  дается соотношением  $d_A = \varphi^{-1}(A)$ . Отсюда:

$$\varepsilon = \tilde{A} - A = \varphi(d_{\tilde{A}}) - \varphi(d_A) = \varphi'(\tau)(d_{\tilde{A}} - d_A), \quad \tau \in [d_A, d_{\tilde{A}}].$$

Для относительной погрешности  $\delta_d$  элементарные выкладки дают

$$\delta_d = \frac{|d_{\tilde{A}} - d_A|}{d_A} = c \cdot \delta_A, \quad c = \frac{\varphi(d_A)}{d_A} \cdot \frac{1}{\varphi'(\tau)}. \quad (4)$$

Анализ соотношения (4) показывает, что относительная погрешность восстановления поглощенной дозы имеет тот же порядок, что и относительная погрешность измерений. Если измеряемая амплитуда  $A$  мала в сравнении с ошибками измерения  $\varepsilon$ , то  $\delta_d$  – значительна, и, следовательно, поглощенная доза будет найдена со значительной погрешностью. С увеличением отношения  $\frac{A}{\varepsilon}$  величина  $\delta_A$ , а с нею и  $\delta_d$  убывает, что позволяет надеяться на относительно точное восстановление поглощенной дозы.

## 1.2. Модель калибровки

Эмаль зубов, удаляемых по медицинским показаниям, у взрослых людей имеет свою индивидуальную дозиметрическую предысторию. Естественные радионуклиды в окружающей среде и в организме, космическое облучение, медицинские рентгеновские процедуры – все эти факторы в комплексе с индивидуальной радиационной чувствительностью эмали к облучению (изменяется в популяции в пределах  $\pm 8\%$ ) приводят к тому, что любой образец обладает неизвестной фоновой дозой. Иными словами, не существует «чистого» (необлученного) естественного гидроксиапатита. Это приводит к тому, что при добавочном облучении (например, в условиях дозиметрической калибровки) суммарная поглощенная доза  $d$  в эмали будет складываться из известной дозы  $d_{cal}$  добавочного (калибровочного) облучения и неизвестной начальной дозы  $d_0$ .

С учетом этого обстоятельства в первом приближении имеет место равенство

$$d = d_{cal} + d_0, \quad A = \varphi(d) = \varphi(d_{cal} + d_0) \simeq \varphi(d_{cal}) + \varphi'(d_{cal})d_0. \quad (5)$$

Для калибровки расчетного соотношения измерялись значения амплитуд ЭПР-сигнала, отвечающие известным дозам дооблучения исследуемых образцов. Пусть  $\tilde{A}_i^j$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ ,  $j = 1, 2, \dots, r_i$  –  $j$ -е измерение амплитуды ЭПР-сигнала на  $i$ -м дозовом калибровочном уровне  $d_{cal}^i$ . Измерения  $\tilde{A}_i^j$  связаны с дозовыми уровнями гипотетической моделью измерений

$$\tilde{A}_i^j = A(d_{cal}^i) + \varepsilon_i^j = \varphi(d_{cal}^i) + \varphi'(d_{cal}^i)d_0 + \varepsilon_i^j. \quad (6)$$

Заметим, что если функция  $\varphi(d)$  линейна, то (6) имеет вид

$$A = \varphi(d) \simeq \alpha d_{cal} + \alpha d_0 = \alpha d_{cal} + \beta, \quad (7)$$

где  $\beta = \alpha d_0$  – случайная величина, определяемая начальной поглощенной дозой. Усредняя (7), получаем регрессионную модель

$$M[A] = A_{mean} \simeq \alpha d_{cal} + M[\beta] = \alpha d_{cal} + \alpha m_0 = \alpha d_{cal} + \beta_{mean}. \quad (8)$$

Отметим, что соотношения (5 – 8) являются моделью, в которой измерения  $A$  приписываются не истинным значениям  $d_A = d_{cal}^i + d_0$  аргумента, а *фиктивными*, роль которых играют *известные* калибровочные уровни дооблучения  $d_{cal}^i$ .

## 1.3. Материалы и методы

Для оценивания коэффициентов модели (6,7,8) были использованы экспериментальные данные, полученные в рамках межлабораторного сравнения, в котором участвовали три института: ИФМ – Институт Физики Металлов (Екатеринбург, Россия); GMBH – Исследовательский центр Гельмгольца (Мюнхен, Германия) и ISS – Высший Институт Здравоохранения (Рим, Италия). Три метода приготовления образцов тестировались последовательно каждой из лабораторий, использующей собственный метод измерений, отличающийся как

аппаратно, так и методом анализа спектров. Таким образом, каждая лаборатория измерила три пула образцов с разными начальными условиями.

Образцы зубов, использованные в эксперименте, были получены из стоматологических клиник, где они удалялись исключительно по медицинским показаниям. Доноры не проживали на радиационно-загрязненных территориях. Эмаль отделялась от дентина, и каждая исследовательская группа – участник межлабораторного сравнения химически обрабатывала эмаль согласно собственному протоколу подготовки образцов к ЭПР-измерениям. Образцы предварительно индивидуально тестировались методом ЭПР-дозиметрии, чтобы исключить возможные случайные высокие дозы за счет ошибок идентификации либо неучтенных медицинских облучений. Затем каждая лаборатория приготовила смесь из эмали зубов, чтобы получить физическое приближение однородного образца. Следует отметить, что смешанные образцы ИСС и ИФМ были приготовлены из зубов сельских жителей Уральского региона возрастом  $50 \pm 5$  (ИФМ) и  $65 \pm 12$  (ИСС) лет. ГМВН использовал зубы египетских доноров. Следует отметить, что накопление дозы от естественного радиационного фона согласно [5] для европейской территории составляет порядка 1 мГр в год. Иными словами, «начальные» фоновые дозы в пулах уральских зубов, приготовленных в ИСС и ИФМ, отличались не очень существенно. В то же время не облучавшиеся дополнительно египетские зубы по предварительным экспертным оценкам демонстрировали существенно более слабый ЭПР-сигнал. Методика химического приготовления и ЭПР-измерений подробно описана в [6, 7].

Смешанные образцы разбивались на порции приблизительно по 100 мг и каждая лаборатория дооблучала свои образцы по схеме, представленной в таблице 1.

Таблица 1

Схема дооблучения <sup>1</sup> образцов <sup>2</sup>		0	0,1	0,2	0,5	1	1,5
Доза облучения Гр		0	0,1	0,2	0,5	1	1,5
Количество образцов		5	5	5	5	5	5

Каждая лаборатория выполнила ЭПР-измерения, как на собственных, так и на образцах, приготовленных в двух других лабораториях. Каждая порция смешанных образцов измерялась трижды. Результат тройного измерения усреднялся. Стандартное отклонение для трех повторных измерений рассматривалось как характеристика воспроизводимости результата. Подробно дизайн межлабораторного сравнения описан в [8].

#### 1.4. Линейность ЭПР-отклика

Как было отмечено выше, общие соображения о характере накопления поглощенной дозы позволяют высказать гипотезу о линейной зависимости  $A = \varphi(d) = \alpha \cdot d$  ЭПР-отклика от поглощенной дозы, что в силу соотношений (7) – (8) приводит к линейной зависимости экспериментальных ЭПР-сигналов от *калибровочных уровней* поглощенных доз.

Коэффициенты зависимости (8) оценивались по имеющимся экспериментальным данным взвешенным методом наименьших квадратов (ВМНК), в качестве весов использовалась характеристика рассеяния повторных (трехкратных) измерений каждого образца.

Гипотеза о линейности проверялась на основании следующих соображений.

Пусть  $R^2$  – коэффициент детерминации (квадрат множественного коэффициента корреляции),  $\Theta^2$  – корреляционное отношение  $A$  относительно  $d_{cal}$ ,  $R^2 \leq \Theta^2$ . Известно (например,

<sup>1</sup>ИФМ измерил дополнительно 27 необлученных порций смешанного образца.

<sup>2</sup>Дозы облучения, приведенные в таблице, являются округленными. Реальные величины доз варьировали в пределах  $\pm 0,05$ Гр относительно указанных. В расчетах принимались во внимание точные величины.

[9]), что в случае линейности истинной зависимости должно выполняться  $R^2 = \Theta^2$ . Критерий проверки линейности, основанный на последнем соотношении, строится на основании сравнения выборочных аналогов  $\Theta^{*2}$ ,  $R^{*2}$  упомянутых характеристик с помощью статистики

$$\Xi^2 = \frac{N - n}{n - 2} \cdot \frac{\Theta^{*2} - R^{*2}}{1 - \Theta^{*2}}, \quad (9)$$

имеющей  $F$ -распределение с  $(n - 2, N - n)$  степенями свободы. В соотношении (9)  $n$  - количество калибровочных дозовых уровней (в рассматриваемой ситуации = 6),  $N = \sum_{i=1}^n r_i$  - общее количество различных образцов,  $r_i$  - количество различных образцов, измеренных на  $i$ -ом калибровочном уровне.  $\Theta^{*2}$  - выборочный аналог корреляционного отношения - дается равенством:

$$\Theta^{*2} = \frac{\sum_{i=1}^N (\bar{A}_i - \bar{A})^2 \sum_{j=1}^{r_i} w_{ij}}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{r_i} w_{ij} (A_i^j - \bar{A})^2}, \quad \bar{A}_i = \frac{\sum_{j=1}^{r_i} w_{ij} A_i^j}{\sum_{j=1}^{r_i} w_{ij}}, \quad \bar{A} = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{r_i} w_{ij} A_i^j}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{r_i} w_{ij}}.$$

## 2. Результаты

В соответствии со сделанными допущениями коэффициенты зависимости (8) оценивались [10] для различных лабораторий, с учетом различных методик приготовления образцов ВМНК. Результаты оценивания приведены в табл. 2.

Таблица 2

Регрессионные модели

Лаборат.-измеритель	Лаборат.-изготовитель	Угловой коэфф. регрессии $\alpha$	95% довер. границы для коэфф. $\alpha$		$R^{*2}$	$\Theta^{*2}$	$\Xi^2$
IMP	IMP	0,949	0,895	1,003	0,9620	0,9660	1,3529
IMP	GMBH	1,076	1,008	1,143	0,9750	0,9770	0,5217
IMP	ISS	0,992	0,898	1,085	0,9448	0,9630	2,9514
GMBH	IMP	1,096	0,985	1,207	0,9570	0,9627	1,7574
GMBH	GMBH	0,990	0,964	1,016	0,9949	0,9950	0,1200
GMBH	ISS	0,942	0,902	0,982	0,9930	0,9960	4,5000
ISS	IMP	1,046	0,991	1,102	0,9830	0,9881	4,9286
ISS	GMBH	0,982	0,942	1,022	0,9900	0,9901	0,0606
ISS	ISS	1,001	0,957	1,044	0,9880	0,9890	0,5455
IMP,GMBH,ISS	IMP	1,030	0,990	1,070	0,9600	0,9606	0,4004
IMP,GMBH,ISS	GMBH	1,004	0,976	1,032	0,9850	0,9858	1,2246
IMP,GMBH,ISS	ISS	0,980	0,945	1,014	0,9740	0,9754	1,2355
IMP	IMP,GMBH,ISS	1,000	0,961	1,039	0,9600	0,9627	1,9356
GMBH	IMP,GMBH,ISS	0,995	0,959	1,032	0,9760	0,9767	0,6499
ISS	IMP,GMBH,ISS	1	0,966	1,035	0,9750	0,9762	1,0396
IMP,GMBH,ISS	IMP,GMBH,ISS	0,999	0,978	1,020	0,9694	0,9700	1,4300

## 3. Заключение

Сравнение значений критерия  $\Xi^2$  с критическими значениями  $F$ -критерия на 99% уровне надежности (меняется в рассматриваемой ситуации от 3,385 до 4,218), дает основание счи-

тать гипотезу о линейности отклика относительно калибровочных уровней хорошо согласующейся с экспериментальными данными.

Следует, однако, отметить, что хорошее линейное приближение на широком диапазоне амплитуд не гарантирует отсутствия значительных неопределенностей ЭПР-измерений в области относительно малых измеряемых доз. Поэтому, важным следующим этапом данного исследования должно стать определение того диапазона амплитуд, при котором линейная регрессия для отклика ЭПР и дозы облучения может быть надежно использована в качестве калибровочной кривой.

*Работа выполнена в рамках интегрированного проекта SOUL (Southern Urals Radiation Risk Research), контракт FP6-516478*

## Литература

1. Ikeya, M. ESR dosimetry for atomic bomb survivors using shell buttons and tooth enamel / Ikeya M., Miyajima J., Okajima S // Japanese Journal of Applied Physics. – 1984. – V.23. – P.697 – 699.
2. Wieser, A. The Second Intercomparison on EPR Tooth Dosimetry / Wieser A., Mehta. K., Amira. S. // Radiation Measurements, 32:549-557; 2000.
3. Degteva, M.O Electron paramagnetic resonance and fluorescence in situ hybridization-based investigations of individual doses for persons living at Metlino in the upper reaches of the Techa River / Degteva M.O, Ansraugh L.R, Akleyev A.V // Health Phys 88:139-153; 2005.
4. Результаты дозиметрических исследований зубов жителей прибрежных территорий реки Теча / Шишкина Е.А., Дегтева М.О., Толстых Е.И., Швед В.А., Токарева Е.Э, Иванов Д.В., Баянкин С.Н., Визер А., Гексу Й., Анспо Л.Р. // Вопр. Радиационной Безопасности. Спец. Вып. 1. – 2006. – С. 26 – 44.
5. Ivannikov, A.I. Wide Scale EPR Retrospective Dosimetry. Results and problems / Ivannikov A.I., Skvortzov V.G., Stepanenko V.F. // Radiation Protection Dosimetry. – 1997. – V. 71. – P. 175 – 180.
6. ISS protocol for EPR tooth dosimetry / Onori S., Aragno D., Fattibene P., Petetti E. and Pressello M. C. // Radiation Measurements. – 2000. – V. 32, Issue 5 – 6. – P. 787 – 792.
7. Issues in the validation of external dose: background and internal dose components of cumulative dose estimated using the electron paramagnetic resonance (EPR) method. Final Report for Milestone 7, Part 1. / E.A. Shishkina, V.A. Shved, M.O. Degteva, E.I. Tolstykh, D.V. et al. // Chelyabinsk and Salt Lake City: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah; September 2003.
8. Wieser, A. Assessment of performance parameters for EPR dosimetry with tooth enamel / Wieser A., Fattibene P., Shishkina E.A., Ivanov D.V., De Coste V., Gettler A., Onori S. // Radiation Measurements. – 2008. – V. 43, Issues 2 – 6. – P. 731 – 736..
9. Айвазян, С.А. Прикладная статистика. Исследование зависимостей / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – Москва: ФиС, 1985.
10. Статистический анализ результатов ЭПР-дозиметрии / Заляпин В.И., Шишкина Е.А., Fattibene P., Wieser A., Иванов Д.В., Дегтева М.О. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. «Мат. моделирование и программирование». – 2008. – №27 (127), вып. 2 – С. 36 – 44.

Кафедра математического анализа,  
Южно-Уральский государственный университет  
vzal@susu.ac.ru

*Поступила в редакцию 19 марта 2010 г.*