

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
(Роспотребнадзор)

Федеральное бюджетное учреждение
науки «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»

Адрес редакции:

614045, Россия, Пермский край, г. Пермь,
ул. Монастырская (Орджоникидзе), 82
Тел.: 8 (342) 237-25-34
E-mail: journal@fcrisk.ru
Сайт: <http://fcrisk.ru/>

Редактор и корректор – М.Н. Афанасьева
Технический редактор – Е.Н. Несевря
Переводчик – ООО «Линкс Динамикс»

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного
письменного разрешения издателя.

Подписано в печать 20.09.2014.
Формат 90×60/8.
Усл. печ. л. 10,75.
Заказ № 170/2014.
Тираж 500 экз.

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № ФС 77-52552
от 21.01.2013

Журнал внесен в базу данных
Ulrich's Periodicals Directory

Адрес издательства и типографии:
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29,
к. 113, тел. 2-198-033

Отпечатано в Издательстве Пермского
национального исследовательского
политехнического университета (614990,
Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113,
тел. 2-198-033)

Распространяется бесплатно

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Научно-практический журнал. Основан в 2012 г.

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Г.Г. Онищенко – главный редактор, акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

Н.В. Зайцева – заместитель главного редактора, акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Пермь)

И.В. Май – ответственный секретарь, д.б.н., проф. (г. Пермь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Л. Авалиани – д.м.н., проф. (г. Москва)

А.Б. Бакиров – акад. АН РБ, д.м.н., проф. (г. Уфа)

Е.Н. Беляев – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

В.М. Боев – д.м.н., проф. (г. Оренбург)

И.В. Брагина – д.м.н. (г. Москва)

Р.В. Бузинов – к.м.н. (г. Архангельск)

И.В. Бухтияров – д.м.н., проф. (г. Москва)

А.И. Верещагин – к.м.н. (г. Москва)

В.Б. Гурвич – д.м.н. (г. Екатеринбург)

И. Дардынская – д.м.н., проф. (г. Чикаго, США)

М.А. Землянова – д.м.н. (г. Пермь)

Н.Ф. Измеров – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

У.И. Кенесариев – д.м.н., проф., чл.-корр. АМН Казахстана
(г. Алматы, Казахстан)

Т. Кронберг – д.э.н., д.т.н. (г. Руваслахти, Финляндия)

С.В. Кузьмин – д.м.н., проф. (г. Екатеринбург)

В.В. Кутырев – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Саратов)

В.Р. Кучма – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

А.В. Мельцер – д.м.н., проф. (г. Санкт-Петербург)

А.Я. Перевалов – д.м.н., проф. (г. Пермь)

Ю.П. Пивоваров – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

А.Я. Поляков – к.м.н. (г. Новосибирск)

А.Ю. Попова – д.м.н., проф. (г. Москва)

В.Н. Ракитский – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

С.И. Савельев – д.м.н., проф. (г. Липецк)

В.Ф. Спирин – д.м.н., проф. (г. Саратов)

В.А. Тутельян – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

Х.Х. Хамидулина – д.м.н., проф. (г. Москва)

В.А. Хорошавин – д.м.н. (г. Пермь)

С.А. Хотимченко – д.м.н., проф. (г. Москва)

Н.В. Шестопалов – д.м.н., проф. (г. Москва)

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

3

Июль 2014 Сентябрь

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ	URGENT ASPECTS OF RISK ANALYSIS
<i>Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов</i> МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРОВ)	4 <i>N.V. Zaitseva, I.V. May, P.Z. Shur, D.A. Kiryanov</i> PUBLIC HEALTH RISK ASSESSMENT METHODOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF CHEMICAL, PHYSICAL AND BIOLOGICAL FACTORS FOR DEFINING PRODUCTS (GOODS) SAFETY INDICATORS
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ РИСКА	SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO RISK ANALYSIS
<i>Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Н.Г. Атискова, М.Р. Камалтдинов</i> МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ЗДОРОВЬЮ	19 <i>N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, N.G. Atiskova, M.R. Kamaltdinov</i> METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE VERIFICATION OF HYGIENIC STANDARDS USING HEALTH RISK CRITERIA
<i>Ю.А. Кукушкин, А.А. Ворона, А.В. Богомолов, С.Д. Чистов</i> РИСКОМЕТРИЯ ЗДОРОВЬЯ ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ	26 <i>Yu. Kukushkin, A. Vorona, A. Bogomolov, S. Chistov</i> RISK MEASUREMENT OF THE STAFF OCCUPIED IN CHEMICAL WEAPONS DESTRUCTION FACILITIES
ПРАКТИКА ОЦЕНКИ РИСКА	RISK ASSESSMENT PRACTICE
<i>Н.Н. Валеуллина, А.Г. Уральшин, Н.А. Брылина, Е.В. Никифорова, А.Л. Бекетов, Г.Ш. Гречко</i> ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ МИНИМИЗАЦИИ МНОГОСРЕДОВОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА В Г. ЧЕЛЯБИНСКЕ	34 <i>N.N. Valeullina, A.G. Ural'shin, N.A. Brylina, E.V. Nikiforova, A.L. Beketov, G.Sh. Grechko</i> MULTIENVIRONMENTAL CARCINOGENIC RISK FOR THE VALIDATION THE WAYS FOR ITS MINIMIZATION IN THE CITY OF CHELYABINSK
<i>Е.А. Тюрин, Л.В. Чекан, Л.И. Маринин, И.А. Дятлов</i> ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИСК СОТРУДНИКОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ И МЕРЫ ПО ЕГО СНИЖЕНИЮ	44 <i>E.A. Tyurin, L.V. Chekan, L.I. Marinin, I.A. Dyatlov</i> OCCUPATIONAL RISK OF THE STAFF OF MICROBIOLOGICAL LABORATORIES AND THE MEASURES FOR ITS MINIMIZATION
<i>С.В. Федорович, Л.М. Шевчук, А.Г. Маркова, О.Д. Левданский</i> РИСК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН-МАЛЯРОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ	51 <i>S.V. Fedorovich, L.M. Shevchuk, A.G. Markova, O.D. Levdansky</i> RISK OF REPRODUCTIVE SYSTEM PATHOLOGY IN WOMEN-COLOURERS CONTACTING WITH AROMATICS HYDROCARBONS
<i>А.Т. Волкова, О.С. Целюсова, И.А. Потапова</i> ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН	56 <i>A.T. Volkova, O.S. Tselousova, I.A. Potapova</i> CYTOGENETIC MONITORING OF ENVIRONMENTAL HEALTH RISK IN BASHKORTOSTAN

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА**

*О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, О.А. Маклакова,
М.А. Землянова, О.В. Долгих, Т.С. Уланова*
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
КАСКАДНОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ
ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ
НЕНАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА
ПО СОДЕРЖАНИЮ ПРОДУКТОВ
ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ И МАРГАНЦА

*О.В. Долгих, А.В. Кривцов, К.Г. Горшкова,
Д.В. Ланин, О.А. Бубнова, Д.Г. Дианова,
Т.С. Лыхина, Н.А. Вдовина*
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
И ЭФФЕКТА У РАБОТНИКОВ
КАЛИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ
ФАКТОРОВ РИСКА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ
И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Т.С. Уланова, О.В. Гилева., Е.В. Стенно,
Г.А. Вейхман, А.В. Недошитова*
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ
И ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ
МЕТОДОМ ICP-MS ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКИ РИСКОВ
ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

**ОСНОВНЫЕ ИТОГИ ПЕРВОГО
МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА
«ГЛОБАЛЬНОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ: ОПАСНОСТИ
ДЛЯ БЛАГОПОЛУЧНОГО РАЗВИТИЯ
МОЗГА» “GLOBAL ENVIRONMENTAL
CONTAMINATION: CHALLENGES FOR
THE WELL-BEING OF THE HUMAN BRAIN”
LUXEMBURG/LORRAINE (FRANCE)**

**MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS
OF THE RISK ASSESSMENT**

61 *O.Yu. Ustinova, K.P. Luzhetskiy, O.A. Maklakova,
M.A. Zemlyanova, O.V. Dolgikh, T.S. Ulanova*
PATHOGENIC PATTERNS IN CASCADE
MECHANISM OF GASTRODUODENITIS
DISEASES' PROGRESS IN CHILDREN
ASSOCIATED WITH DRINKING LOW QUALITY
WATER DUE TO HYPERCHLORINATION
AND MANGANESE CONTENT

71 *O.V. Dolgikh, A.V. Kryvtsov, K.G. Gorshkova,
D.V. Lanin, O.A. Bubnova, D.G. Dianova,
T.S. Lykhina, N.A. Vdovina*
GENETIC AND IMMUNOLOGICAL MARKERS
OF SENSITIVITY AND EFFECT IN POTASH
PRODUCTION WORKERS IN THE TERMS
OF COMBINED RISK FACTORS' IMPACT

**EXPERIMENTAL MODEL
AND MEASUREMENT STUDIES**

77 *T.S. Ulanova, O.V. Gileva, E.V. Stenno,
G.A. Veykhman, A.V. Nedoshitova*
IDENTIFICATION OF ESSENTIAL
AND TOXIC ELEMENTS IN URINE BY ICP-MS
FOR DIAGNOSTIC RESEARCH AND HEALTH
RISK ASSESSMENT

84 **MAIN RESULTS OF THE FIRST
INTERNATIONAL CONGRESS "GLOBAL
ENVIRONMENTAL CONTAMINATION:
CHALLENGES FOR THE WELL-BEING
OF THE HUMAN BRAIN"
LUXEMBURG/LORRAINE (FRANCE)**

УДК 613.2-4

МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРОВ)

Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Излагается принципиальный алгоритм и методы оценки риска потребительской продукции для здоровья. Методология базируется на классической схеме оценки риска, включающей этапы идентификации опасности, оценки экспозиции, установлении зависимостей «экспозиция–ответ» и характеристики риска. Ключевой особенностью разработанных подходов является применение методов математического моделирования эволюции рисков, базирующихся на адаптации парных зависимостей «фактор (экспозиция) – ответ», полученных в эпидемиологических исследованиях различного уровня, к задачам оценки нарастания рисков. Эволюционная модель нарушений функций органов и систем организма при использовании продукции является математическим описанием процесса изменения состояния здоровья потребителей, находящихся под действием комплекса вредных факторов, свойственных продукции, в течение длительного времени на фоне естественного старения организма.

Предложены подходы к оценке совокупного риска, формируемого разнородными факторами продукции, описаны приемы структурирования риска, предложена шкала для оценки риска, гармонизированная с международно признанными аналогами. Методология разработана для задач Таможенного союза, носит универсальный характер и может быть использована для широкого круга задач. Методология апробирована при обосновании критериев безопасности продуктов питания и при оценке рисков, формируемых такой продукцией длительного пользования, как мебель, строительные и отделочные материалы.

Ключевые слова: потребительская продукция, риск для здоровья, эволюция риска.

Во исполнение соглашения Таможенного союза «О проведении согласованной политики в области технического регулирования, санитарных и фитосанитарных мер», которое определяет безопасность продукции как отсутствие недопустимого риска (ст. 3), и решения комиссии Таможенного союза «Об эквивалентности санитарных, ветеринарных и фитосанитарных мер и о проведении оценки риска», где риск для жизни и здоровья рассматривается в качестве критерия надлежащего уровня са-

нитарной и фитосанитарной защиты населения (ст. 6), разработаны и апробированы методические подходы, позволяющие на практике реализовать оценку риска для здоровья потребителей.

Подходы учитывают и развивают международные методические инструменты, изложенные в стандартах ИСО, документах Комиссии Codex Alimentarius, ряде руководств ЕС и т.п. [1, 6, 7, 10, 13–15]. В дополнение к методам, рекомендованным международными организациями, предлагаемые

© Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., 2014

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-25-34).

Май Ирина Владиславовна – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: may@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-25-47).

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 238-33-37).

Кирьянов Дмитрий Александрович – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-18-04).

подходы позволят учитывать нарастание (эволюцию), что крайне актуально в условиях длительного использования одного вида продукции (например, мебели) или систематическом постоянном использовании однотипной продукции (например, молока и муки одного производителя, предметов бытовой химии одной марки и т.п.). Методические подходы могут быть использованы для оценки и предупреждения потенциального ущерба (вреда) здоровью потребителей; отнесения продукции к категории рискованных поставок; определения требований к маркировке продукции; принятия решений об отзыве продукции или ее изъятии с рынка; принятия иных управленческих решений по минимизации рисков продукции.

Объектом оценки риска является любая продукция, в том числе включенная или планируемая к включению в Товарную номенклатуру внешнеэкономической деятельности Таможенного союза, на которую распространяются Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования и технические регламенты Таможенного союза.

Предлагаемая методология расширяет возможности существующих подходов, позволяя оценивать риски для здоровья при одновременном воздействии разнородных факторов, свойственных продукции (химических, биологических, физических), определять структуру рисков, устанавливать временные и возрастные периоды, когда уровень риска может претерпеть качественное изменение (возрасти с низкого до умеренного, с умеренного до высокого и т.п.). При этом учитывается множественность ответов различной тяжести и накопление нарушений здоровья во времени. Алгоритм, лежащий в основе предлагаемой методологии, полностью гармонизирован с общепринятым аналогом и независимо от вида и типа продукции для всех видов товаров оценка риска выполняется через реализацию этапов идентификации опасности, оценки зависимости «экспозиция – эффект (ответ)», оценки экспозиции и характеристики риска (рис. 1).

Идентификация опасности конкретного вида продукции выполняется в соответствии с требованиями технических регламентов, на основе технической документации на продукцию, протоколов испытаний и/или на основе специально выполненных измерений, исследований, испытаний, информации об опасности факторов риска продукции, содержащейся в международно признанных базах данных, отчетах и релевантных источниках научной литературы. Проведение экспертной оценки источников информации и данных по критериям достоверности, полноты и адекватности решаемым задачам является обязательным.

При выявлении контингента потребителей ориентируются на техническую сопроводительную документацию, научные отчеты и результаты социологических исследований. Особое внимание уделяется наиболее уязвимым группам потребителей (табл. 1).

Таблица 1

Категорирование групп потребителей

Контингент потребителей	Описание
Очень уязвимые группы потребителей	Дети младшего возраста (0–3 года). Инвалиды 1–2-й групп инвалидности. Беременные и кормящие женщины
Уязвимые группы	Дети 3–14 лет. Лица с ограниченными физическими или умственными возможностями. Лица с пониженным иммунитетом. Пожилые люди старше 65 лет. Лица с отсутствием должного опыта обращения с продукцией
Прочие потребители	Потребители, не входящие в первые две группы

Сценарии экспозиции, пути поступления и точки контакта потребителя с факторами риска продукции для здоровья формируются на основе анализа всей совокупности наиболее вероятных путей воздействия, которые приводят к наиболее тяжелым и наиболее вероятным негативным эффектам (shortest path to injury). Схема формирования сценария для оценки риска на примере товара из группы «Игрушки» приведена на рис. 2.

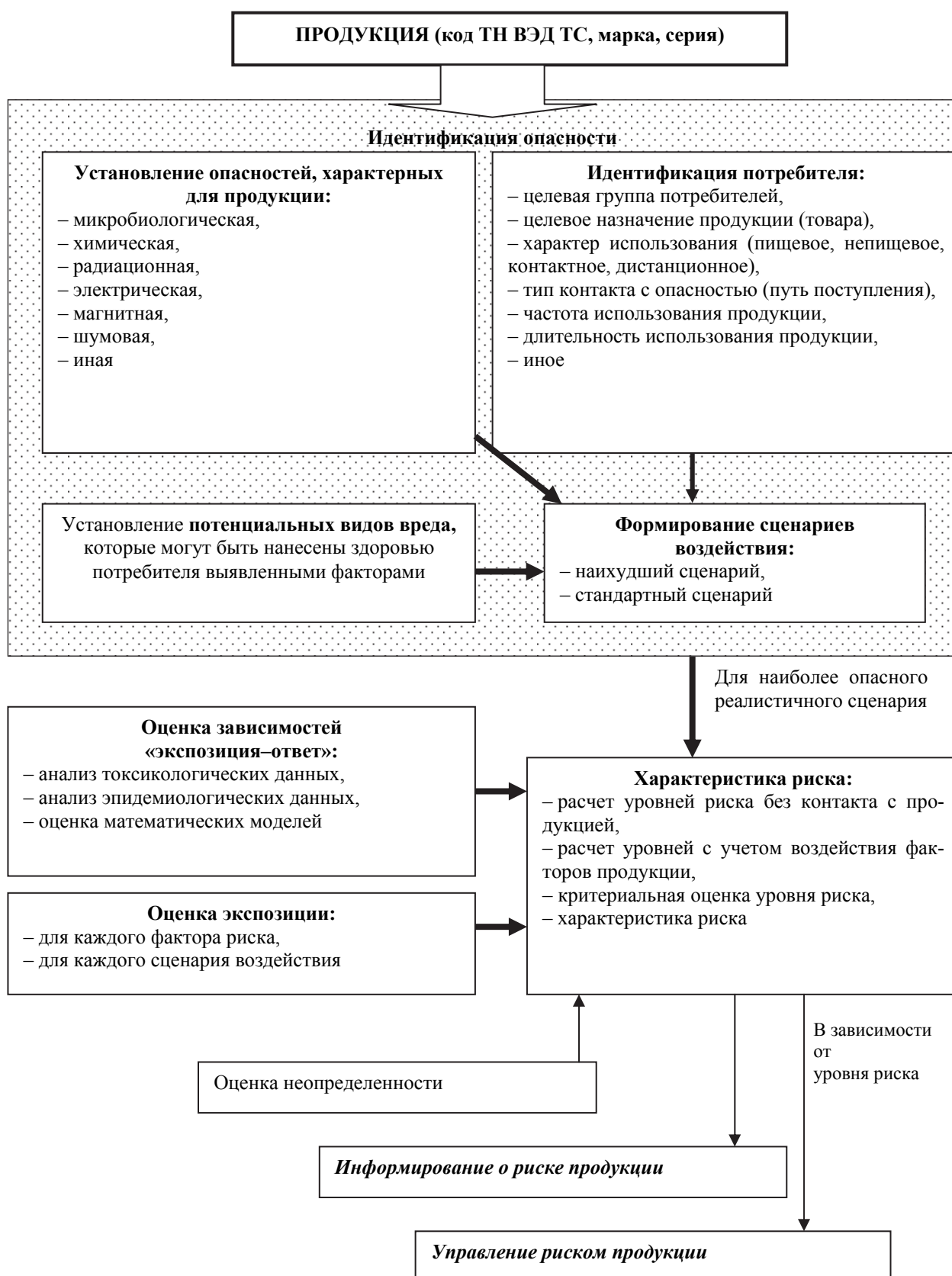


Рис. 1. Общая схема оценки риска продукции для здоровья

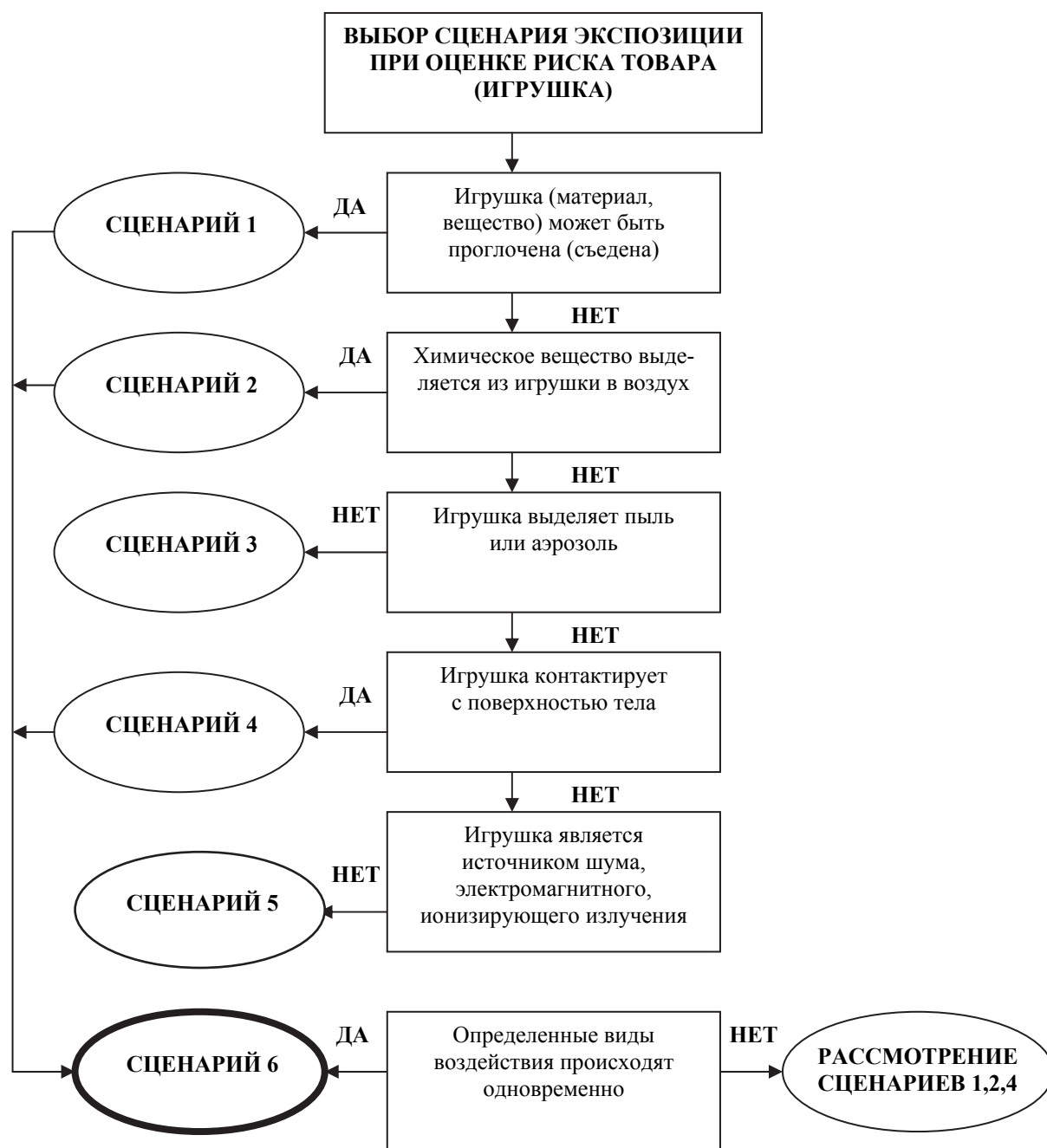


Рис. 2. Выбор сценария экспозиции при оценке риска продукции (игрушка)

Для каждого выявленного химического, биологического или физического фактора опасности устанавливаются вероятные виды нарушений здоровья, которые могут быть вызваны обращением продукции. На данном этапе методология предполагает использование всей доступной релевантной информации о зависимостях «экспозиция – ответ (эффект)», выраженных в виде адекватных математических моделей и критериев безопас-

ности продукции. Предполагается применение результатов токсикологических исследований на животных, клинических и эпидемиологических исследований (последние имеют приоритет), отраженных в общепризнанных базах данных, таких как ATSDR, IRIS, монографий и научных отчетов международных организаций (ВОЗ, IPCS, EFSA, Комиссия Codex Alimentarius); публикациях в научных рецензируемых журналах и т.п.

Эволюционная модель накопления риска здоровью (эволюция риска нарушений функций органов и систем организма) при использовании продукции является математическим описанием процесса изменения состояния здоровья потребителей, находящихся под действием комплекса вредных факторов, свойственных продукции, в течение длительного времени. Эволюция риска нарушений функций органов и систем человека обусловлена действием механизмов двух типов: естественные нарушения, связанные с клеточными повреждениями в органах, и приращение риска за счет ненормативного воздействия факторов, свойственных продукции.

Расчетной формой эволюционной модели является система рекуррентных соотношений, записанных для каждого вида ответа (нарушения здоровья) [3, 4]. Общий вид рекуррентных соотношений задается выражением:

$$R_{t+1}^i = R_t^i + (\alpha_i R_t^i + \sum_j \Delta R_t^{ij}) C, \quad (1)$$

где R_{t+1}^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени $t+1$; R_t^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t ; α_i – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин; ΔR_t^{ij} – прирост риска нарушений здоровья по i -му ответу, обусловленный действием j -го фактора в течение 1 года с момента времени t ; C – временной эмпирический коэффициент.

Временной эмпирический коэффициент позволяет организовывать выполнение расчетов с временным шагом менее 1 года. Значения коэффициента для различных временных шагов составляют от 0,000114 для шага в 1 час до 1,0 для шага в 1 год.

Прирост риска нарушений здоровью, обусловленный действием факторов, свойственных продукции, определяется на основе парных зависимостей [3]:

$$\Delta R_t^{ij} = \beta_{ij} f^{ij}(X_t^j), \quad (2)$$

где ΔR_t^{ij} – прирост риска нарушений здоровья по i -му ответу, обусловленный действием j -го фактора в течение 1 года с момента времени t ; β_{ij} – коэффициент, отражающий силу влияния j -го фактора, свойственного продукции, на скорость накопления риска i -го эффекта (ответа); $f^{ij}(X_t^j)$ – функция, отражающая зависимость между экспозицией j -го фактора (X_t^j) и риском нарушений здоровья по i -му эффекту (ответу); X_t^j – экспозиция j -го фактора в момент времени t .

Построение эволюционной модели накопления риска здоровью потребителей продукции выполняется на основе парных зависимостей, выявленных на этапе оценки зависимости «экспозиция–ответ». Конкретный вид функции $f^{ij}(X_t^j)$ и значения коэффициентов β_{ij} могут быть различными для каждой пары «фактор – эффект (ответ)» ввиду различия механизмов действия факторов и методов построения моделей.

Для построения рекуррентных уравнений используются достоверные парные модели зависимости «экспозиция – ответ», выявленные на этапе оценки зависимости «экспозиция–ответ». Для этого уравнение (1) для пары «фактор – эффект (ответ)», опуская индексы i, j , может быть записано в виде дифференциального уравнения:

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha \cdot R(t) + \beta \cdot f(X), \quad (3)$$

где $R(t)$ – зависимость риска эффекта (ответа) со стороны здоровья от времени t ; α – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин; β – коэффициент, отражающий силу влияния фактора, свойственного продукции, на скорость накопления риска; $f(X)$ – функция, описывающая закон влияния фактора, свойственного продукции, на скорость накопления риска; X – уровень фактора, свойственного продукции.

Задача адаптации формализованной зависимости «фактор – эффект (ответ)», общий вид которой задается функцией $f(X)$, заключается в определении множителя β , приводящего данные эволюционного моделирования к зависимостям, полученным в результате научных исследований.

Алгоритм вычисления неизвестного коэффициента β основан на утверждении: прирост риска нарушений здоровья у населения, находящегося под воздействием фактора уровня X , определяющегося функцией $f(X)$, формируется в период времени $[t_1, t_2]$, соответствующий времени экспозиции фактора. Тогда уравнение (3) имеет аналитическое решение, учитывая которое, выражение, определяющее коэффициент β , можно записать в следующем виде:

$$\beta = \frac{\left(\frac{f(X)}{f(X_0)} - 1 \right) \cdot R(t_0) \cdot (e^{\alpha t_2} - e^{\alpha t_1})}{e^{\alpha t_0} \cdot f(X) \cdot \left(\frac{(e^{\alpha t_2} - e^{\alpha t_1})}{e^{\alpha t_0} \cdot \alpha} - (t_2 - t_1) \right)}, \quad (4)$$

где β – коэффициент, отражающий силу влияния фактора, свойственного продукции, на скорость накопления риска; $f(X)$ – функция, описывающая закон влияния фактора, свойственного продукции, на скорость накопления риска; X – уровень фактора, свойственного продукции; X_0 – фоновый или нормативный уровень фактора, относительно которого в исходных данных вычисляется прирост риска; $R(t_0)$ – риск нарушений здоровья на начальный момент времени; t_0 – начальный момент времени; α – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин; t_2 – время окончания влияния фактора; t_1 – время начала влияния фактора.

Формула (3) носит универсальный характер, ориентированный на произвольные функции. Частные случаи функций имеют

особенности при выполнении процедуры адаптации. Чаще всего в публикациях оценка зависимостей выполняется на основе применения линейных моделей, из которых выделяются пороговые и беспороговые. Примеры адаптации парных моделей к задачам эволюционного моделирования приведены в табл. 2

Коэффициенты, учитывающие эволюцию риска за счет естественных причин (α_i), определяются исходя из фоновых показателей заболеваемости и смертности для классов болезней (в случае неканцерогенного риска) и отдельных нозологий (при оценке риска канцерогенных эффектов), отражающих функциональные нарушения критических органов и систем.

Идентификация параметров моделей накопления риска нарушений со стороны здоровья за счет естественных процессов в организме проводится на основе статистических данных по заболеваемости с учетом тяжести заболеваний и смертности взрослого населения.

Применение моделирования эволюции риска позволяет на следующих этапах дать интегральную оценку риска здоровью и характеризовать продукцию как источник разнородных факторов риска, а также оценить накопление рисков в процессе использования той или иной продукции, в том числе для различных контингентов потребителей.

Следует отметить, что некоторые особенности в рамках предлагаемой методологии имеет оценка микробиологического риска. Для микробиологического фактора опасности оценка зависимости «экспозиция – ответ» входит в этап характеристики опасности. К особенностям оценки зависимости «экспозиция – ответ» для биологических факторов относятся: необходимость анализа восприимчивости контингента риска к воздействию биологических факторов опасности продукции; необходимость оценки (при использовании данных лабораторных исследований) источников и методов приготовления материала, содержащего патогены; обязательный учет изменчивости и вирулентности возбудителя в ходе взаимодействия с

Таблица 2

Примеры парных математических моделей, отвечающих предъявляемым требованиям, и адаптированные модели зависимости для рекуррентных соотношений

Название модели	Исходные модели	Источник	Модель зависимости для рекуррентных соотношений
Неканцерогенный риск нарушений сердечно-сосудистой системы от воздействия шума	Развитие неспецифических эффектов: $R = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^y e^{\frac{y^2}{2}} dy,$ где $P = -4,551 + 0,0853x$	[21]	$\Delta R = 0,015 \cdot \left\langle \frac{X}{58,5} - 1 \right\rangle$
Неканцерогенный риск нарушений дыхательной системы от содержания диоксида азота в воздухе	$\Delta \text{случаев} = - \left[9,33E - 6 \cdot \left(e^{-0,00318 \cdot \Delta NO_2} - 1 \right) \right]$	[9]	$\Delta R = 0,36 \cdot \left\langle e^{-0,000151} - e^{-0,00378 \cdot X} \right\rangle$
Неканцерогенный риск нарушений дыхательной системы от содержания озона в воздухе	$\Delta \text{случаев} = - \left[2,58E - 5 \cdot \left(e^{-0,00498 \cdot \Delta O_3} - 1 \right) \right]$	[9]	$\Delta R = 0,36 \cdot \left\langle e^{-0,000149} - e^{-0,00498 \cdot X} \right\rangle$
Неканцерогенный риск нарушений сердечно-сосудистой системы от содержания свинца, поступающего пероральным путем	$\left[1 / \left(1 - e^{2,744 - 0,793 \cdot \ln(Pb)} \right) - 1 / \left(1 - e^{2,744 - 0,793 \cdot \ln(0,03)} \right) \right]$	[8, 22]	$\Delta R = 0,004367 \cdot \left(\frac{1}{1 + \exp \frac{2,744 - 0,793 \cdot \ln(5,6 + 2,62 \cdot \sqrt[3]{X}}{1 + \exp \frac{2,744 - 0,793 \cdot \ln(5,6 + 2,62 \cdot \sqrt[3]{0,03}}{1 + \exp}}}} - 1 \right)$
Неканцерогенный риск нарушений сердечно-сосудистой системы от содержания мышьяка, поступающего пероральным путем	Риск заболевания увеличивается в 2,51 раза при концентрации мышьяка в воде 0,025 мг/л	[18]	$\Delta R = 0,00037334 \cdot \left\langle \frac{X}{0,0003} - 1 \right\rangle$
Риск рака желудка при воздействии стронция-90, поступающего пероральным путем	При разовом воздействии дозы 0,1 Зв – пожизненный риск составляет 81 доп. случай рака желудка (на 100 тыс.)	[23]	$\Delta R = 2,8 \cdot 10^{-8} \cdot 0,71 \cdot 10^{-4} \cdot X$
Риск рака мочевого пузыря при воздействии цезия-137, поступающего пероральным путем	При разовом воздействии дозы 0,1 Зв – пожизненный риск составляет 48 доп. случаев рака мочевого пузыря (на 100 тыс.)	[23]	$\Delta R = 1,3 \cdot 10^{-8} \cdot 0,55 \cdot 10^{-4} \cdot X$

Окончание табл. 2

Название модели	Исходные модели	Источник	Модель зависимости для рекуррентных соотношений
Риск сальмонеллеза при воздействии <i>Salmonella Typhi</i> , поступающих с продуктами питания	<p>Уравнение – модель распределение Пуассона</p> $P = 1 - \left[1 + \frac{x \cdot \left(2^{\frac{1}{b_1}} - 1 \right)}{b_2} \right]^{-b_1},$ <p>где P – вероятность заболевания; x – полученная доза бактерий. Параметры уравнения: $b_2 = 1110000$; $b_1 = 0,175$.</p>	[11, 20]	<p>Нет накопления риска, риск при ежедневном потреблении:</p> $R = 1 - \left[1 + \frac{X \cdot \left(2^{\frac{1}{0,175}} - 1 \right)}{1110000} \right]^{-0,175}$
Риск листериоза при воздействии <i>Listeria monocytogenes</i> , поступающих с продуктами питания	<p>Уравнение – экспоненциальная модель</p> $P = 1 - e^{-b_1 \cdot x},$ <p>где P – вероятность заболевания; x – полученная доза бактерий. Параметры уравнения: $b_1 = 5,6 \cdot 10^{-10}$.</p>	[13]	<p>Нет накопления риска, риск при ежедневном потреблении:</p> $R = 1 - e^{-5,6 \cdot 10^{-10} \cdot X}$
Риск почечно-каменной болезни при воздействии меламина, поступающего пероральным путем	<p>Риск заболевания увеличивается на 10 % при дозе меламина 0,74 мг/кг на единицу массы</p>	[15]	$\Delta R = 6,19 \cdot 10^{-8} \cdot \left\langle \frac{X}{0,2} - 1 \right\rangle$

восприимчивым организмом и окружающей средой; расчет вероятности воздействия биологического агента на людей с различным уровнем иммунитета; оценка возможности сохранения микроорганизмов в источнике, факторах передачи возбудителя инфекции; использование статистических моделей зависимости между дозой, вирулентностью и проявлением (тип, тяжесть) ответов со стороны здоровья в восприимчивой популяции с учетом путей поступления.

В практике используются модели, основанные на беспороговой оценке инфекционного случая (с условием, что даже один микроорганизм может вызывать развитие инфекции), и модели, в которых установлен порог действия – критерии минимальных инфицирующих доз микроорганизмов, способных вызвать развитие заболевания в восприимчивом организме.

Наиболее эффективными для задач анализа зависимости «доза – ответ» при проведении оценки микробиологического риска считаются модели распределения Пуассона и Вейбулла.

Безусловно, крайне важным этапом оценки риска является корректная оценка

экспозиции, позволяющая определить меру контакта организма с опасным фактором продукции, т.е. установить измеренное или рассчитанное количество агента, находящееся в соприкосновении с пограничными органами человека (легкие, пищеварительный тракт, кожа и т.п).

Данные об интенсивности фактора получают при направленных инструментальных измерениях, расчетах, при анализе технической документации на продукцию, научных обзоров, отчетов, справочников, баз данных.

Частота воздействия и вероятная длительность использования конкретного вида продукции оценивается по данным специальных исследований или литературным данным, материалам статистики, результатам социологических исследований, данным о характеристике продукции, данным о сроках эксплуатации продукции, нормах и объемах потребления товаров и пр. К примеру, данные о контакте детей разного возраста с игрушками позволяют формировать различные сценарии воздействия и обосновывать параметры для оценки рисков для здоровья (табл. 3).

Таблица 3

Примеры данных о длительности (с учетом частоты) использования продукции (игрушки) [9]

Возраст ребенка (месяцы)	Товар	Время перорального контакта «ребенок–игрушка»			
		минут в час		минут в месяц	
		среднее	95%-ный перцентиль	среднее	95%-ный перцентиль
3–11	Мягкие пластиковые игрушки	0,13	0,69	1,3	6,9
	Мягкие пластиковые прорезыватели для зубов, погремушки	0,19	0,44	1,69	4,4
	Прорезыватели для зубов, погремушки из твердого пластика	1,8	6,5	18	65
12–23	Мягкие пластиковые игрушки	0,18	0,88	1,8	8,8
	Мягкие пластиковые игрушки, прорезыватели для зубов, погремушки	0,02	0,1	0,2	1,0
	Игрушки, прорезыватели для зубов, погремушки из твердого пластика	0,56	1,8	5,6	18
24–36	Мягкие пластиковые игрушки	0,07	0,21	0,7	2,1
	Мягкие пластиковые игрушки, прорезыватели для зубов, погремушки	0,02	0,01	0,2	0,4
	Игрушки, прорезыватели для зубов, погремушки из твердого пластика	0,21	0,94	2,1	9,4

Следует отметить, что исследования, позволяющие получать аналогичные ответственные данные, проводятся в недостаточном объеме и являются крайне актуальными, особенно в части пищевой продукции.

Процедура оценки риска здоровью при использовании продукции на основе эволюционных моделей предполагает выполнение сравнительного анализа результатов расчета с риском при отсутствии экспозиции действующих факторов (или при значениях факторов на референтных уровнях) – фоновый риск. Расчет эволюции риска выполняется отдельно для каждой группы ответов (неканцерогенный, канцерогенный, микробиологический). При этом риски здоровью, полученные для каждого ответа, суммируются (интегрируются) по формуле:

$$R_t^{Int} = 1 - \prod_{i=1}^r (1 - R_t^i), \quad (5)$$

где R_t^{Int} – значение интегрального риска по каждой группе эффектов (ответов) в момент времени t ; r – количество отдельных эффектов (ответов) в каждой группе, обусловленных факторами, связанными с использованием продукции; R_t^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t .

Рассчитывается дополнительный риск нарушений здоровья, связанный с факторами продукции, для отдельных эффектов (ответов):

$$\Delta R_t^i = R_t^i - R_t^{i/\phi}, \quad (6)$$

где ΔR_t^i – дополнительный риск по i -му эффекту (ответу) в момент времени t ; R_t^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t ; $R_t^{i/\phi}$ – фоновый риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t .

Дополнительный интегральный риск для каждой группы эффектов (ответов) рассчитывается по формуле:

$$\Delta R_t^{Int} = 1 - \prod_{i=1}^r (1 - \Delta R_t^i), \quad (7)$$

где ΔR_t^{Int} – дополнительный интегральный риск в момент времени t ; r – количество отдельных эффектов (ответов) в каждой группе, обусловленных факторами, связанными с использованием продукции; ΔR_t^i – дополнительный риск по i -му эффекту (ответу) в момент времени t .

Для оценки уровня неканцерогенного риска на каждый моделируемый временной шаг может быть рассчитан приведенный индекс риска здоровью, связанный с воздействием факторов, для каждого эффекта (ответа):

$$\tilde{R}_t^i = \frac{\Delta R_t^i}{1 - R_t^{i/\phi}}, \quad (8)$$

где \tilde{R}_t^i – приведенный индекс риска здоровью для i -го эффекта (ответа) в момент времени t ; ΔR_t^i – дополнительный риск по i -му эффекту в момент времени t ; $R_t^{i/\phi}$ – фоновый риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t .

Для оценки интегрального неканцерогенного риска рассчитывается интегральный приведенный индекс риска здоровью по формуле:

$$\tilde{R}_t^{Int} = \frac{\Delta R_t^{Int}}{1 - R_t^{Int/\phi}}, \quad (9)$$

где \tilde{R}_t^{Int} – интегральный приведенный индекс риска здоровью в момент времени t ; ΔR_t^{Int} – дополнительный интегральный риск в момент времени t ; $R_t^{Int/\phi}$ – интегральный риск нарушения здоровья без воздействия факторов продукции (или при значениях факторов на недействующих уровнях), полученный по формуле:

$$R_t^{Int/\phi} = 1 - \prod_{i=1}^r (1 - R_t^{i/\phi}).$$

Приведенный индекс риска характеризует вероятность нарушений здоровья при воздействии факторов продукции с учетом нарастания общего риска здоровью по мере увеличения продолжительности экспозиции.

Классификация уровней риска производится по оценочной шкале приведенных индексов \tilde{R}_t^i , \tilde{R}_t^{Int} , на основе которой разрабатывают-

ся рекомендации по управлению риском нарушений здоровья, связанным с действием факторов продукции (рис. 3).

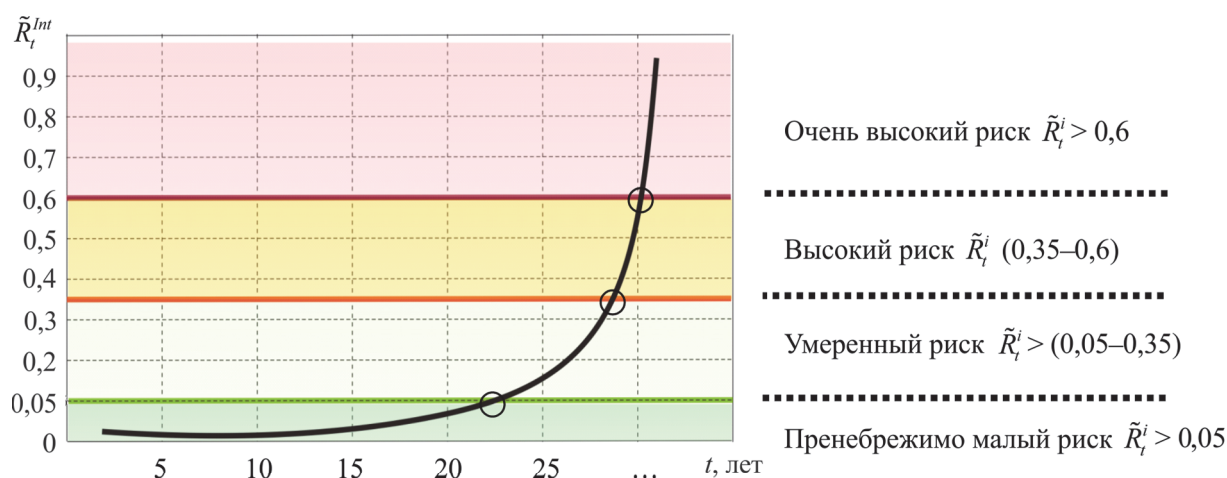


Рис. 3. Оценочная шкала для характеристики риска (по показателю приведенного индекса риска)

При величине \tilde{R} менее 0,05 риск оценивается как пренебрежимо малый, слабо влияющий на состояние здоровья потребителя. Данный уровень риска не требует мер по его снижению. Ограничения на продукцию по критериям риска для здоровья отсутствуют.

При величине \tilde{R} в диапазоне 0,05–0,35 риск оценивается как умеренный (средний). Продукция, характеризующаяся таким образом, должна сопровождаться информацией об опасности и риске для здоровья. Производителю может быть рекомендовано снизить уровень опасности при проектировании следующих типов (марок, серий) продукции.

При уровне \tilde{R} в диапазоне 0,35–0,6 риск оценивается как высокий. Продукция может быть отнесена к категории рискованных поставок. Информирование потребителя о риске является обязательным. В ряде случаев может быть принято решение об ограничении выпуска и/или использовании продукции.

Величина \tilde{R} выше 0,6 свидетельствует об очень высоком риске. Продукция подлежит отнесению к категории рискованных поставок. Потребители и иные заинтересованные лица должны быть информированы о риске продукции. Продукция может подлежать изъятию.

Предложенные подходы были апробированы при обосновании безопасности пищевой продукции [2, 5, 17]. Так, использование разработанных подходов при установлении стандартов безопасности пищевой продукции позволило защитить совместную позицию более чем 60 стран, в том числе ЕС, Китайской республики, России и др. по запрещению использования мясной продукции, содержащей рактопамин. Было установлено, что поступление рактопamina с пищевыми продуктами на уровне остаточных количеств, рекомендованных Комиссией Codex Alimentarius, с учетом реального потребления приведет к неприемлемому пожизненному риску заболеваний сердечно-сосудистой системы ($\tilde{R} = 0,47$) и сокращению прогнозируемой продолжительности жизни. Постоянное потребление мяса с остаточным количеством препарата приводит к тому, что риск нарушения системы пищеварения у человека к 28–30 годам квалифицируется как умеренный, а к 66–67 годам как высокий.

В отношении некоторых сборных конструкций для жилья, строительные материалы которых в совокупности были причиной недопустимых рисков для здоровья, обоснованы ограничения использования продукции – применение только для временного пребывания.

ния людей. Было доказано, что группой риска являются пенсионеры, которые пребывают в условиях экспозиции более 16 часов в сутки. Постоянное проживание в домах с повышенным уровнем формальдегида формирует у них умеренные уровни риска уже через 3 года, а высокие – через 6–8 лет.

В результате решения, принятого на основе оценки риска, было переселено порядка 180 жителей.

Обосновано управление риском здоровью при помощи ограничения сроков использования ряда видов мебели для школьных и дошкольных учреждений и ряд других. Оценка риска нарушений дыхательной системы у детей позволила установить, что в стандартном классе безопасно может быть размещено не более 14 учебных столов исследованной марки.

Это позволило принять решение по маркировке продукции: размещение 1 изделия в объеме помещения менее 16,5 м³ может привести к умеренному риску болезней органов дыхания у детей.

В целом предлагаемая методология, базируясь на общих ключевых принципах оценки риска, апробированных и принятых

мировым сообществом, расширяет и дополняет возможности метода анализа риска. При этом сохраняется необходимость дальнейшего совершенствования подходов и инструментов в сфере обеспечения безопасности продукции для здоровья потребителей в части:

- сближения различных научных и методических подходов к оценке и управлению рисками здоровью потребителей;
- совершенствования системы регистрации и учета данных о случаях нанесения вреда здоровью потребителей;
- формирования общедоступных релевантных баз математических моделей зависимостей «экспозиция – ответ» с учетом возрастных категорий потребителей с интеграцией информационных систем и баз данных Российской Федерации в информационное пространство других стран и сообществ;
- обмена опытом и конструктивного обсуждения практики оценки и управления рисками для здоровья потребителей при воздействии разнородных вредных факторов, свойственных продукции.

Список литературы

1. Безопасность потребительских товаров. Руководящие принципы для поставщиков. ISO 10377:2013. – 2013. – 46 с.
2. К оценке безопасности для здоровья населения рактопамина при его поступлении с пищевыми продуктами / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, В.А. Тутельян, Н.В. Зайцева, С.А. Хотимченко, И.В. Гмошинский, С.А. Шевелева, В.Н. Ракитский, П.З. Шур, А.Б. Лисицын, Д.А. Кирьянов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 6. – С. 4–8.
3. Камалтдинов М.Р., Кирьянов Д.А. Применение рекуррентных соотношений для оценки интегрального риска здоровью населения // Здоровье семьи – 21 век. – № 3. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2011-3-6.pdf> (дата обращения: 01.02.2013).
4. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 10. – С. 6–9.
5. Оценка безопасности допустимых уровней содержания *L. monocytogenes* в пищевых продуктах по критериям риска здоровью населения / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Н.Г. Атискова, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 4–13.
6. Рабочие принципы анализа риска, применяемые Кодекс Алиментариус: руководство по процедуре / Комиссия Codex Alimentarius; ВОЗ/ФАО. – 19-е изд. – Рим, 2010.
7. Системы менеджмента безопасности пищевых продуктов. Требования ко всем организациям в цепи производства и потребления пищевых продуктов. ISO 22000:2005. (ГОСТ ИСО 22000-2007). – 2007. – 32 с.
8. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Air exposed to a plumbosolvent water supply / J.C. Sherlock, G. Smart, G.I. Forbes, M.R. Moore, W.J. Patterson, W.N. Richards, T.S. Wilson // Hum. Toxicol. – 1982. – Vol. 1. – P. 115–122.
9. Bremmer H.J., van Veen M.P. Children's Toys Fact Sheet. To assess the risks for the consumers. RIVM report 612100112/2002.

10. CalEPA. Supplemental Guidance for Human Health Multimedia Risk Assessments of Hazardous Waste Sites and Permitted Facilities. Chapter 7. Assessment of Health Risks from Inorganic Lead in Soil, 1996.
11. Dose response modelling of Escherichia coli O157 incorporating data from foodborne and environmental outbreaks / N.J. Strachan, M.P. Doyle, E. Kasuga, O. Rotariu, I.D. Ogden // International Journal of Food Microbiology. – 2005. – Vol. 108. – P. 35–47.
12. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic / Chiou Hung-Yi, Huang Wei-I, Su Che-Long, Chang Shu-Feng, Hsu Yi-Hsiang, Chen Chien-Jen // Arsenic. Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1717–1723.
13. EU Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances (Part I). – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.
14. FDA/FSIS [U.S. Food and Drug Administration/Food Safety and Inspection Agency (USDA)]. 2003. Draft Assessment of the relative risk to public health from foodborne Listeria monocytogenes among selected categories of ready-to-eat foods. Center for Food Safety and Applied Nutrition (FDA) and Food Safety Inspection Service (USDA) (Available at: www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html). [Report published September 2003 as: Quantitative assessment of the relative risk to public health from foodborne Listeria monocytogenes among selected categories of ready-to-eat foods. – URL: www.foodsafety.gov/~dms/lmr2-toc.html] (дата обращения: 01.02.2013).
15. Food safety risk analysis. A guide for national food safety authorities / FAO Food and Nutritional Paper 87; FAO/WHO. – Geneva, 2007.
16. Guidelines for the study of the Dietary Intakes of Chemical Contaminants / WHO. – Geneva: WHO Offset Publication, 1985. – № 87. – 104 p.
17. Human health hazards associated with tetracycline drugs residues in food / N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, N.G. Atiskova, D.A. Kiryanov, M.R. Kamaltdinov // International Journal of Advanced Research. – 2014. – Vol. 2. – Issue 8. – P. 488–495.
18. Methods for the Estimation of Dietary Intakes of Pesticide Residues / UK Pesticides Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. – London: HMSO, 1995.
19. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental // Health Criteria. WHO. – 2009. – № 240.
20. Study of induced typhoid fever in man. I. Evaluation of vaccine effectiveness / R.B. Hornick et al. // Transactions of the Association of American Physicians. – 1966. – Vol. 79. – P. 361–367.
21. The association between noise exposure and blood pressure and ischaemic heart disease: meta- analysis / Van Kempen et al. // Environmental Health Perspectives. – 2002. – Vol. 110. – P. 307–317.
22. The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory disease / R.T. Burnett, S. Cakmak, J.R. Brook, D. Krewski // Environ. Health Perspect. – 1997. – Vol. 105, № 6. – P. 614–620.
23. UNSCEAR Effects of ionizing radiation. Volume I: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. – New York, 2008.
24. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments CAC/GL 62-2007.

References

1. Bezopasnost' potrebitel'skih tovarov. Rukovodjashhie principy dlja postavshhikov. ISO 10377:2013 [Consumer goods' safety. Guidelines for suppliers. ISO 10377: 2013].
2. Onishhenko G.G., Popova A.Ju., Tutel'jan V.A., Zajceva N.V., Hotimchenko S.A., Gmoshinskij I.V., Sheveleva S.A., Rakitskij V.N., Shur P.Z., Lisicyn A.B., Kir'janov D.A. K ocenke bezopasnosti dlja zdorov'ja naselenija raktopamina pri ego postuplenii s pishhevymi produktami [On the health safety evaluation of ractopamine intake with food]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2013, no. 6, pp. 4–8.
3. Kamaltdinov M.R., Kir'janov D.A. Primenenie rekurrentnyh sootnoshenij dlja ocenki integral'nogo riska zdorov'ju naselenija [Use of recursion relations for the integral health risk assessment]. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*, no. 3, available at: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2011-3-6.pdf>.
4. Zajceva N.V., Shur P.Z., Maj I.V., Kir'janov D.A. Metodicheskie podhody k ocenke integral'nogo riska zdorov'ju naselenija na osnove jevoljucionnyh matematicheskikh modelej [Methodological approaches to public health integral risk assessment on the basis of evolution mathematical models]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya*, 2011, no. 10, pp. 6–9.
5. Zajceva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kir'janov D.A., Kamaltdinov M.R. Ocenka bezopasnosti dopustimyh urovnej soderzhaniya L. monocytogenes v pishhevych produktah po kriterijam riska zdorov'ju naselenija [Safety evaluation of permissible levels of L. monocytogenes in food products according to public health risk criteria]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 2, pp. 4–13.

6. Rabochie principy analiza riska, primenjaemye Kodeks Alimentarius: Rukovodstvo po procedure [Working principles for risk analysis, applicable Codex Alimentarius: Guidelines for procedure]. Komissija Codex Alimentarius, VOZ/FAO. 19th ed. Rome, 2010.
7. Sistemy menedzhmenta bezopasnosti pishhevyh produktov. Trebovaniya ko vsem organizacijam v cepi proizvodstva i potrebleniya pishhevyh produktov. ISO 22000:2005 [Food safety management systems. Requirements for all organizations in the chain of production and food consumption. ISO 22000: 2005]. Vvedeno 18.09.2009. 32 p.
8. Sherlock J.C., Smart G., Forbes G.I., Moore M.R., Patterson W.J., Richards W.N., Wilson T.S. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Air exposed to a plumbosolvent water supply. *Hum. Toxicol.*, 1982, vol. 1, pp. 115–122.
9. Bremmer H.J., van Veen M.P. Children's Toys Fact Sheet. To assess the risks for the consumers. RIVM report 612100112/2002.
10. CalEPA. Supplemental Guidance for Human Health Multimedia Risk Assessments of Hazardous Waste Sites and Permitted Facilities. Chapter 7. *Assessment of Health Risks from Inorganic Lead in Soil*, 1996.
11. Strachan, N.J., Doyle, M.P., Kasuaga, E., Rotariu, O. and Ogden, I.D. Dose response modelling of *Escherichia coli* O157 incorporating data from foodborne and environmental outbreaks. *International Journal of Food Microbiology*, 2005, vol. 108, pp. 35–47.
12. Hung-Yi Chiou, Wei-I Huang, Che-Long Su, Shu-Feng Chang, Yi-Hsiang Hsu, Chien-Jen Chen (1997). Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic Arsenic. *Stroke*. 1997, vol. 28, pp. 1717–1723.
13. EU Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances (Part I). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.
14. FDA/FSIS [U.S. Food and Drug Administration/Food Safety and Inspection Agency (USDA)]. 2001. *Draft Assessment of the relative risk to public health from foodborne Listeria monocytogenes among selected categories of ready-to-eat foods*. Center for Food Safety and Applied Nutrition (FDA) and Food Safety Inspection Service (USDA) (Available at: www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html). [Report published September 2003 as: Quantitative assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. Available at: www.foodsafety.gov/~dms/lmr2-toc.html].
15. Food safety risk analysis. *A guide for national food safety authorities*. FAO Food and Nutritional Paper 87, FAO/WHO, 2007
16. Guidelines for the study of the Dietary Intakes of Chemical Contaminants. WHO. Geneva: WHO Offset Publication, 1985, no. 87. 104 p.
17. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. Human health hazards associated with tetracycline drugs residues in food. *International Journal of Advanced Research*, 2014, vol. 2, issue 8, pp. 488–495.
18. Methods for the Estimation of Dietary Intakes of Pesticide Residues. UK Pesticides Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. London: HMSO, 1995.
19. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental. *Health Criteria*, WHO, 2009, no. 40.
20. Hornick RB, et al. (1966) Study of induced typhoid fever in man. I. Evaluation of vaccine effectiveness. *Transactions of the Association of American Physicians*, vol. 79, pp. 361–367.
21. Van Kempen et al. The association between noise exposure and blood pressure and ischaemic heart disease: meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 2002, vol. 110, pp. 307–317.
22. Burnett R.T., Cakmak S., Brook J.R. and Krewski D. The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory disease. *Environmental Health Perspectives*, 1997, vol. 105, no. 6, pp. 614–620.
23. UNSCEAR Effects of ionizing radiation. Volume I: *Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B*. New York, 2008.
24. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments CAC/GL 62-2007.

PUBLIC HEALTH RISK ASSESSMENT METHODOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF CHEMICAL, PHYSICAL AND BIOLOGICAL FACTORS FOR DEFINING PRODUCTS (GOODS) SAFETY INDICATORS

N.V. Zaitseva, I.V. May, P.Z. Shur, D.A. Kiryanov

FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045

The article describes a fundamental algorithm and methods for health risk assessment of consumer products. The methodology is based on the classical risk assessment scheme, which includes the steps of hazard identification, exposure assessment, establishment of dependency "exposure-response", and risk characterization. The key feature of the developed approaches is the use of risk evolution mathematical modeling, based on the adaptation to the risk assessment problems of the paired dependency "factor (exposure) – response" obtained in epidemiological studies of various levels. Evolutionary model of violations in the organs and systems of the body when consuming production is a mathematical description of the process of changing the consumers' health status, under the action of complex hazards inherent in products for a long time against the background of natural aging.

The approaches to the overall risk assessment generated by production heterogeneous factors are proposed. The techniques for risk structuring have been described. The scale for assessing risk, harmonized with internationally recognized counterparts, is proposed. The methodology is developed for the tasks of the Customs Union, is universal and can be used for a wide range of tasks. The methodology was tested in the justification of the food safety and risk assessment criteria, formed for durable production such as furniture, building and finishing materials.

Key words: consumer products, health risks, risk evolution.

© Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., 2014

Zaitseva Nina Vladimirovna – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-25-34).

May Irina Vladislavovna – DBS, Professor, Deputy Director for Science (e-mail: may@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-25-47).

Shur Pavel Zalmanovich – MD, Scientific Secretary (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 238-33-37).

Kiryanov Dmitry Aleksandrovich – Candidate of Technical Sciences, Head of Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-18-04).

УДК 613.2, 614.7

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБОСНОВАНИЮ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Н.Г. Атискова, М.Р. Камалтдинов

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Описаны методические подходы к обоснованию гигиенических нормативов по критериям риска здоровью. В качестве примеров реализации соответствующих методических подходов представлено обоснование risk-based норматива содержания никеля в атмосферном воздухе и остаточных количеств рактопамина в пищевых продуктах животного происхождения.

Ключевые слова: оценка риска здоровью, гармонизация, risk-based нормативы.

Вступление Российской Федерации во Всемирную торговую организацию, участие в Таможенном союзе в рамках Евразийского экономического сообщества делает вопросы сближения санитарного законодательства, в частности, гармонизации санитарно-гигиенических нормативов качества как окружающей среды, так и продукции, с международными стандартами одними из наиболее приоритетных.

В настоящее время разработка показателей качества объектов среды обитания и продукции предполагает обязательное применение методологии оценки риска для здоровья населения в соответствии с ее основными принципами, такими как приоритет обеспечения безопасности; применение концепции ненулевого (допустимого) риска; транспарентность оценки и описание неопределенностей; этапность процедуры оценки риска; учет особенностей нормируемых показателей и реципиентов риска; пересмотр нормативов по мере получения новых научных данных [6, 7, 11].

В соответствии с принципом этапности процедуры оценки риска здоровью

разработка стандартов качества по критериям риска включает проведение идентификации опасности (Hazard Identification), оценки зависимости «доза – ответ» (Dose-Response Assessment), оценки экспозиции (Exposure Assessment) и характеристики риска (Risk Characterization), которые, в соответствии с задачами обоснования гигиенических нормативов, характеризуются рядом особенностей.

На этапе идентификации опасности в этом случае не проводится установление всего спектра факторов опасности, поскольку разработка risk-based нормативов осуществляется для конкретных факторов риска. Основное внимание на этом этапе уделяется анализу имеющихся сведений о физико-химических, биологических и иных характеристиках исследуемого фактора, источниках его появления и фактических уровнях в среде обитания. Также считается необходимым исследовать наличие в мировой практике соответствующих гигиенических нормативов и стандартов, определить вероятные эффекты воздействия, в первую очередь те, которые использовались для

© Зайцева Н.В., Шур П.З., Атискова Н.Г., Камалтдинов М.Р., 2014

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-25-34).

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 238-33-37).

Атискова Нина Георгиевна – ведущий специалист по оценке риска отдела анализа риска для (e-mail: atiskova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 238-33-37).

Камалтдинов Марат Рашидович – младший научный сотрудник (e-mail: kamaltdinov@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-18-04).

установления стандарта (критические органы и системы), изучить, использовались ли при этом критерии риска здоровью. Отдельным вопросом является идентификация наиболее чувствительных контингентов, которые могут различаться в зависимости от социально-экономической ситуации, уклада жизни, национальных особенностей, поведенческих характеристик. Для этих контингентов целесообразно установление возможных нарушений здоровья населения в соответствии с принципиальными сценариями воздействия.

В качестве критериев определения приоритетных факторов риска, для которых необходимо установление гигиенических нормативов по критериям риска здоровью, предлагаются следующие:

- наличие различий в значениях стандартов, используемых в Российской Федерации и за рубежом;
- результаты ранжирования факторов риска по степени опасности для здоровья человека;
- присутствие в международных и национальных списках приоритетных загрязнителей;
- данные о распространенности в среде обитания.

В соответствии с указанными критериями предложен список загрязнителей атмосферного воздуха при хроническом ингаляционном воздействии, приоритетных для нормирования по критериям риска здоровью и гармонизации гигиенических стандартов [4].

По результатам идентификации опасности принимается решение о необходимости проведения дальнейшей процедуры обоснования risk-based нормативов. Если в мировой практике уже существуют гигиенические стандарты, установленные на базе оценки риска с применением критериев допустимого риска, соответствующие требованиям, принятым в Российской Федерации, учитывающие в полной мере особенности контингентов риска и базирующиеся на адекватном научном фундаменте, можно предложить принять существующий стан-

дарт в качестве отечественного гармонизированного гигиенического норматива.

На этом же этапе необходимо определить, имеется ли необходимость в проведении дополнительных токсикологических и/или эпидемиологических исследований. Это решение может уточняться по мере проведения последующих этапов обоснования гигиенических нормативов по критериям риска.

Особенностью этапа оценки зависимости «экспозиция–ответ» (Dose-Response Assessment) для химических факторов и характеристики опасности (Hazard Characterization) для микробиологических факторов является установление в токсикологических и эпидемиологических исследованиях недействующих и/или пороговых уровней экспозиции для факторов с установленным пороговым типом воздействия. В качестве таких уровней чаще всего рассматриваются величины, характеризующие отсутствие вредного эффекта (NOAEL), минимально действующие уровни экспозиции (LOAEL) и реперные уровни воздействия (BMD, BMC) [8, 10, 11, 13].

Важной составляющей этапа оценки зависимости «экспозиция–эффект (ответ)» является анализ и, при необходимости, разработка математических моделей, количественно описывающих эти зависимости. Данные модели применяются для определения уровня экспозиции, при которой риск здоровью не будет превышать допустимый, и должны в максимальной степени количественно описывать зависимость критических эффектов (ответов) от нормируемого фактора.

Для задач обоснования risk-based нормативов с целью проведения оценки экспозиции производится разработка ряда сценариев воздействия. Как правило, формируются детальные сценарии, предусматривающие максимально возможный уровень экспозиции, стандартный и реальный. Сценарий стандартной (нормативной) экспозиции предполагает использование нормативных (рекомендуемых) величин, например, потребления воды, пищевых продуктов, пре-

бывания на открытом воздухе, в помещении и так далее. В сценарии реальной экспозиции должны применяться аналогичные параметры, установленные в исследованиях, а иногда и с применением прогнозных величин. В сценариях, предусматривающих стандартный и фактический уровень экспозиции, целесообразно рассматривать особенности формирования экспозиции для наиболее чувствительных групп населения, например, рацион беременных и кормящих женщин отличается от стандартного, лица пожилого возраста больше времени проводят в жилище и т.д.

Оценка экспозиции для задач обоснования гигиенических нормативов по критериям риска здоровью может производиться прямыми и косвенными методами, при этом очень востребованными являются методы, направленные на исследование маркеров экспозиции [13].

Основной задачей этапа характеристики риска при обосновании risk-based нормативов качества объектов среды обитания является установление уровней экспозиции, при которой риск здоровью гарантировано будет допустимым. Для этой цели на основании анализа неопределенностей оценки риска устанавливаются коэффициенты запаса/модифицирующие факторы, на величину которых необходимо разделить пороговые или недействующие уровни экспозиции. Эти факторы учитывают объем исследований, виды животных в токсикологических анализах, дизайн эпидемиологических исследований, ряд токсикологических показателей. Величина фактора неопределенности устанавливается с учетом возможного влияния на достоверность оценки ряда данных. При выборе значений компонентов фактора неопределенности рекомендуется учитывать экстраполяцию одного порогового уровня на другой (LOAEL – на NOAEL), межвидовую и внутривидовую экстраполяцию, распространение данных, полученных в условиях относительно непродолжительного воздействия, на более длительные экспозиции, влияние на развивающийся организм, экст-

раполяцию одного пути поступления на другой, переход с минимальной к полной базе данных и др. [3].

Характеристика риска производится поэтапно для сценариев, рассмотренных на этапе оценки экспозиции с применением параметров и моделей, выбранных при оценке зависимости «экспозиция – эффект (ответ)». В случае, если максимально возможный уровень экспозиции не приводит к недопустимому риску для здоровья, остальные сценарии можно не рассматривать.

Существенным вопросом при установлении risk-based нормативов является определение допустимого уровня риска. В настоящее время в качестве такого уровня рекомендуется вероятность смерти или тяжелого заболевания равная $1 \cdot 10^{-4}$. Для менее тяжелых эффектов целесообразно применять с учетом их тяжести менее жесткие величины.

В результате выполнения этапа характеристики риска устанавливаются уровни факторов риска в объектах среды обитания или продукции, обеспечивающие максимальную величину экспозиции, обуславливающую допустимый (приемлемый) уровень риска для здоровья. Эти величины и рассматриваются в качестве risk-based нормативов.

Как в гигиеническом нормировании, так и в методологии анализа риска здоровью приоритет отдается стандартам, установленным на основании эпидемиологических исследований. В этой связи установление гармонизированных по критериям риска здоровью нормативов качества целесообразно проводить с использованием гармонизированной методологии, в соответствии с которой обоснование реперных уровней факторов риска следует осуществлять на основе результатов эпидемиологического анализа с использованием международно признанных методик, например, Benchmark Dose Technical Guidance (US EPA, 2012).

Следует отметить, что обоснование гигиенических нормативов качества объектов среды обитания по критериям риска здоро-

вью является одним из ключевых элементов гармонизации со стандартами, принятыми в мировой практике.

В результате гармонизации гигиенических нормативов с обоснованием их по критериям риска нормативы, действующие в нашей стране, могут сохраняться без изменения; корректироваться с изменением времени осреднения; может быть рекомендована разработка нового норматива с использованием опыта зарубежных стандартов. В этом случае проводится сравнительный анализ источников информации (с учетом надежности данных, наличия экспертной оценки, цитируемости), качества проведенных исследований (адекватность объектов наблюдения, достаточный объем выборки, длительность эксперимента и др.), результатов исследования (сопоставимость, воспроизводимость полученных данных). Итогом является установление значения гармонизированного норматива и критических эффектов, связанных с установленным уровнем и продолжительностью воздействия исследуемого соединения.

Реализация вышеизложенных методических подходов представлена на примере разработки risk-based норматива содержания никеля в атмосферном воздухе и обоснования безопасного уровня содержания рактопамина в пищевых продуктах.

Выбор никеля в качестве объекта для разработки risk-based норматива объясняется наличием значительных отличий в показателях нормирования его содержания в атмосферном воздухе при хроническом воздействии в Российской Федерации и за рубежом (величины показателей варьируются от 0,000014 мг/м³ (ОЕННА) [9] до 0,001 мг/м³ (РФ) [1]); никель обладает канцерогенными свойствами как в соответствии со стандартами Российской Федерации, так и с классификацией МАИР (группа 2B – возможный канцероген для человека) и US EPA (группа A – канцероген для человека) [3]; никель входит в международные (например, ATSDR, EU и др.) и национальные списки приоритетных загрязнителей; кроме того, никель включен в прог-

рамму отбора проб в рамках системы социально-гигиенического мониторинга ряда субъектов Российской Федерации.

Для оценки экспозиции применялись расчетные данные о загрязнении атмосферного воздуха промышленно развитого города в местах проживания исследуемой группы населения, аппроксимированные по результатам инструментальных исследований. Диапазон концентраций никеля в атмосферном воздухе составил от 0,0000067 до 0,000073 мг/м³.

Установление реперных уровней содержания никеля в атмосферном воздухе проводилось по результатам поперечного эпидемиологического исследования, в котором участвовало 382 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, проживающих в промышленно развитом городе. Состояние здоровья исследуемой группы оценивалось с использованием многолетних данных об обращаемости за медицинской помощью.

В качестве ответов в ходе моделирования зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – отношение шансов» рассматривались нозологические формы – представители пяти классов болезней по МКБ-10 (II – новообразования, III – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; VI – болезни нервной системы; X – болезни органов дыхания; XII – болезни кожи и подкожной клетчатки), соответствующие критическим органам и системам для условий хронической ингаляционной экспозиции никеля [12], а также ряд донозологических эффектов.

Было разработано и оценено 32 модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – отношение шансов». Наиболее адекватными для задач исследования выбраны модели для некоторых заболеваний органов дыхания и лабораторных тестов. Полученные реперные уровни никеля в атмосферном воздухе составили: для астмы с преобладанием аллергического компонента (J 45.0), хронического тонзиллита (J 35.0), повышения процента фагоцитоза, повышения фагоцитарного числа, сни-

жения уровня супероксиддисмутазы в крови – 0,00002 мг/м³; вазомоторного ринита (J 30.0) – 0,00003 мг/м³; снижения уровня серотонина в крови – 0,00004 мг/м³.

По критерию лимитирующего показателя в качестве реперного уровня никеля в атмосферном воздухе при хроническом воздействии может быть рассмотрена величина 0,00002 мг/м³.

Однако неопределенности, связанные с присутствием в атмосферном воздухе исследуемой территории ряда загрязняющих веществ, обладающих однонаправленным с никелем действием, оказывают существенное влияние на достоверность результатов эпидемиологических исследований, используемых при установлении реперных уровней.

С целью минимизации неопределенностей в ходе установления величины risk-based стандарта содержания никеля в атмосферном воздухе проводилось моделирование эволюции риска, считающееся одним из наиболее адекватных методов для решения задач прогнозирования и оценки вероятного воздействия факторов среды обитания на здоровье населения. В рамках данного исследования моделирование эволюции риска здоровью осуществлялось с использованием линейной беспороговой модели, вычислением коэффициента, отражающего силу влияния фактора на скорость накопления риска, и установлением концентрации никеля в атмосферном воздухе, соответствующей величине приведенного риска менее 0,05, оцениваемого как пренебрежимо малый (приемлемый, допустимый), не отличающийся от обычных, повседневных рисков [2].

По результатам математического моделирования эволюции риска для астмы с преобладанием аллергического компонента как специфичного ответа для хронического ингаляционного воздействия никеля концентрация, при которой риск здоровью населения характеризуется как пренебрежимо малый, составила 0,00005 мг/м³, именно такая может быть рассмотрена в качестве недействующей и использоваться для последующего установления risk-based нормативов качества атмосферного воздуха.

Расчет окончательной величины risk-based нормативов качества атмосферного воздуха для никеля проводился с использованием установленной по результатам эволюционного моделирования недействующей концентрации и суммарного коэффициента неопределенности.

Для данного исследования анализировались следующие факторы неопределенности: фактор неопределенности, учитывающий межвидовую экстраполяцию – 1, фактор неопределенности, учитывающий внутривидовую экстраполяцию – 1, фактор неопределенности, связанный с переносом результатов исследования с высоких уровней экспозиции на низкие – 1.

В результате величина норматива качества атмосферного воздуха, установленная на базе оценки риска здоровью, для никеля составляет 0,00005 мг/м³, в качестве критических эффектов предложены нарушения со стороны органов дыхания.

В ходе обоснования максимально допустимого уровня содержания рактопамина в пищевых продуктах по критериям риска учитывались как канцерогенные, так и неканцерогенные эффекты со стороны здоровья населения.

В качестве исходной информации для формирования модели зависимости «экспозиция – эффект» для расчета уровня канцерогенного риска использовалась информация о развитии лейомиомы матки в эксперименте на мышах [14]. Расчет канцерогенного риска, связанного с поступлением рактопамина с пищевыми продуктами на уровне, рекомендуемом Комиссией Codex Alimentarius (1 мкг/кг массы тела в сутки), показал, что уровень верхней 95%-ной границы канцерогенного риска составит $1,32 \cdot 10^{-6}$, что классифицируется как уровень, соответствующий предельно допустимому риску.

В отношении неканцерогенного воздействия моделирование зависимости «экспозиция – эффект» проводилось на основании информации, приведенной в докладах ФАО/ВОЗ [5,14]. В качестве базовой модели применялась эволюционная модель накопления риска нарушений функций сердечно-

сосудистой системы, описанная в методических рекомендациях «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» [2]. Оценка экспозиции производилась для двух сценариев: содержание рактопина в количествах, рекомендуемых в качестве МДУ Комиссией Codex Alimentarius (сценарий 1), и на уровне предела количественного определения рактопина в мясопродуктах (сценарий 2). В результате моделирования нарушения функций сердечно-сосудистой системы установлено, что при реализации как первого, так и второго сценария экспозиции приведенный индекс риска нарушения функций сердечно-

сосудистой системы составит 0,47 и 0,141 соответственно и классифицируется как неприемлемый [2], что может привести к сокращению прогнозируемой продолжительности жизни за счет дополнительных случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, ишемической болезни сердца).

Таким образом, апробация предложенных методических подходов к обоснованию гигиенических нормативов по критериям риска здоровью показала возможность их применения для разработки risk-based стандартов качества объектов среды обитания и продукции.

Список литературы

1. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест / КонсультантПлюс.
2. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации МР. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 36 с.
3. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева; под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
4. Формирование списков приоритетных для гармонизации гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе / Н.Г. Атискова, П.З. Шур, К.В. Романенко, Д.М. Шляпников, А.А. Шараева // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 11. – С. 7–9.
5. A Chronic Toxicity Study of Ractopamine Hydrochloride Administered Orally to Beagle Dogs for One Year. Study D05885. June, 1987.
6. CAC/GL 30-1999 Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment; CAC/GL 62-2007 Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. – 2007. – 41 p.
7. Canadian Environmental Quality Guidance, Canadian Council of Ministers of the Environment, 2007.
8. Hansson S.O. Replacing the no-effect level (NOEL) with bounded effect levels (OBEL and LEBEL) // Statist. Med. – 2002. – Vol. 21. – P. 3071–3078.
9. Nickel and nickel compounds. Nickel oxide. Reference exposure levels (RELs). Office of environmental health hazard assessment (OEHA), april, 2011.
10. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies / R.W. Lewis, R. Billington, E. Debryune, A. Gamer, B. Lang, F. Carpanini // Toxicologic Pathology. – 2002. – Vol. 30, № 1. – P. 66–74.
11. The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health // First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures / Scientific Steering Committee, EU. – Brussels, 2000. – Part 1. – 173 p.
12. Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005.
13. Valcke M., Bouchard M. Determination of no-observed effect level (NOEL)-biomarker equivalents to interpret biomonitoring data for organophosphorus pesticides in children // Environmental Health. – 2009. – № 8. – P. 5.
14. WHO Food additives series: 53 ractopamine (addendum) First draft prepared by Professor Fritz R. Ungemach Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology Veterinary Faculty, University of Leipzig, Leipzig, Germany. – 2004. – URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v53je08.htm> (дата обращения 01.08.2014).

References

1. GN 2.1.6.1338-03 «Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) zagrjznjajushhih veshhestv v atmosfornom vozduhe naseleennyh mest» [Hygienic standards (GN) 2.1.6.1338-03. Maximum permissible concentrations of pollutants in community air] (In Russian).

2. Kolichestvennaja ocenka nekancerogenogo riska pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv na osnove postroenija jevoljucionnykh modelej. Metodicheskie rekomendacii MR [Methodical recommendations 2.1.10.0062-12. Quantitative assessment of non-cancer risk on the basis of constructing evolutionary models]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2012. 36 p. (in Russian).
3. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Yu.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. Osnovy ocenki riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagraznjajushhih okruzhajushhuju sredu [Fundamentals of public health risk assessment from exposure to chemical pollutions]. Ed. by Rakhmanin Yu.A., Onishchenko G.G. Moscow: NII ECh i GOS, 2002. 408 p. (in Russian).
4. Atiskova N.G., Shur P.Z., Romanenko K.V., Shljapnikov D.M., Sharaeva A.A. Formirovanie spiskov prioritetnykh dlja harmonizacii gigienicheskikh normativov sodержanija himicheskikh veshhestv v atmosfernom vozduhe [Forming a list of priority hygienic standards of ambient air ingredients for harmonization]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya*, 2013, no. 11, pp. 7–9 (in Russian).
5. A Chronic Toxicity Study of Ractopamine Hydrochloride Administered Orally to Beagle Dogs for One Year. Study D05885. June, 1987.
6. CAC/GL 30-1999 Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment; CAC/GL 62-2007 Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. – 2007. – 41 p.
7. Canadian Environmental Quality Guidance, Canadian Council of Ministers of the Environment, 2007.
8. Hansson S.O. Replacing the no-effect level (NOEL) with bounded effect levels (OBEL and LEBEL) *Statist. Med.* 2002, vol. 21, pp. 3071–3078.
9. Nickel and nickel compounds. Nickel oxide. Reference exposure levels (RELs). Office of environmental health hazard assessment (OEHHA), April 2011.
10. Lewis R.W., Billington R., Debryune E., Gamer A., Lang B., Carpanini F. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies *Toxicologic Pathology*, 2002, vol. 30, no 1, pp. 66–74.
11. The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health. *First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures*. Scientific Steering Committee, EU. Brussels, 26-27 October 2000. Part 1. 173 p.
12. Toxicological profile for nickel, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, August 2005.
13. Valcke M., Bouchard M. Determination of no-observed effect level (NOEL)-biomarker equivalents to interpret biomonitoring data for organophosphorus pesticides in children. *Environmental Health*. 2009, no. 8, p. 5.
14. WHO Food additives series: 53 ractopamine (addendum) First draft prepared by Professor Fritz R. Ungemach Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology Veterinary Faculty, University of Leipzig, Leipzig, Germany. 2004. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v53je08.htm>.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE VERIFICATION OF HYGIENIC STANDARDS USING HEALTH RISK CRITERIA

N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, N.G. Atiskova, M.R. Kamaltdinov

FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045

The article describes the methodological approaches to the verification of hygienic standards with the use of health risk criteria. As examples of such approaches we have demonstrated the verification of risk-based standard for the presence of nickel in ambient air and ractopamine residues in products of animal origin.

Key words: health risk assessment, harmonization, risk-based standards

© Zaitseva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kamaltdinov M.R., 2014

Zaitseva Nina Vladimirovna – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-25-34).

Shur Pavel Zalmanovich – MD, Scientific Secretary (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 238-33-37).

Atiskova Nina Georgievna – leading expert on risk assessment of health risk analysis (e-mail: atiskova@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 238-33-37).

Kamaltdinov Marat Reshidovich – junior research associate (e-mail: kmr@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-18-04).

УДК 616-008

РИСКОМЕТРИЯ ЗДОРОВЬЯ ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Ю.А. Кукушкин, А.А. Ворона, А.В. Богомолов, С.Д. Чистов

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил Министерства обороны Российской Федерации», Россия, 127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, 12а

Проведено комплексное обследование персонала объектов по уничтожению химического оружия. Установлено, что для работающих по первому классу опасности характерны неблагоприятные изменения психофизиологического состояния, проявляющиеся в напряжении системы регуляции сосудистого тонуса, снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы и переносимости нагрузочных проб, ухудшении показателей сенсомоторики и субъективных оценок состояния, что обуславливает высокие риски здоровью и требует реализации персонифицированного подхода к коррекции психофизиологического состояния. Предложена методика определения показаний к послесменной коррекции психофизиологического состояния представителей этой социoproфессиональной группы работников.

Ключевые слова: гигиена труда, персонал объектов по уничтожению химического оружия, психофизиологический статус, рискометрия здоровья, персонифицированная медицина труда.

Работа персонала, связанного с деятельностью по уничтожению химического оружия (УХО), относится к профессиям с вредными и опасными условиями труда, а безопасность жизнедеятельности обеспечивается паллиативными мерами: применением средств индивидуальной защиты и на основе принципа «защита временем» [4, 16].

Особенности труда персонала объектов по УХО: работа в средствах индивидуальной защиты изолирующего типа, высокие эмоциональные нагрузки, связанные с ответственностью за личную и коллективную безопасность, высокая физическая нагрузка и др. – определяются как факторы риска здоровью [5, 18]. Подтверждением этому является превышение первичной заболеваемости персонала объектов по УХО по обращаемости за медицинской помощью по сравнению с аналогичным показателем для населения зоны защитных мероприятий та-

ких объектов в 1,5–2,5 раза [2, 3, 8, 9]. Поэтому исследования, направленные на выявление факторов риска здоровью персонала объектов по УХО, имеют существенное значение для обоснования и реализации мероприятий, ориентированных на сохранение здоровья представителей этой социoproфессиональной группы [7, 9, 11, 13].

Цель работы – исследование рисков здоровью персонала объектов по УХО, обусловленных изменением психофизиологического состояния в течение рабочей смены.

Материалы и методы. Исследования осуществлены в группе 76 мужчин-работников объектов по УХО в г. Щучье Курганской области, п. Марадыковский Кировской области и г. Почеп Брянской области. Обследованных разделили на опытную (персонал, работающий по 1-му классу опасности) и контрольную (другие категории персонала) группы. Группы не

© Кукушкин Ю.А., Ворона А.А., Богомолов А.В., Чистов С.Д., 2014

Кукушкин Юрий Александрович – доктор технических наук, профессор; ведущий научный сотрудник (e-mail: prof.Kukushkin@yandex.ru; тел. 8 (495) 612-10-02).

Ворона Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник (e-mail: gniivm-s@yandex.ru; тел. 8 (495) 612-10-02).

Богомолов Алексей Валерьевич – доктор технических наук, профессор; старший научный сотрудник (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; тел. 8 (495) 612-10-02).

Чистов Станислав Дмитриевич – кандидат медицинских наук; начальник лаборатории (e-mail: s.d.chistov@gmail.com; тел. 8 (495) 612-10-02).

имели различий по возрасту, антропометрическим показателям и стажу работы:

– опытная группа – 46 человек, средний возраст $31,5 \pm 10,6$ г., рост 173 ± 5 см, вес $76,3 \pm 12,5$ кг, стаж $3,2 \pm 1,7$ г.;

– контрольная группа – 30 человек, возраст $34,6 \pm 8,5$ г., рост 175 ± 7 см, вес $76,3 \pm 14,2$ кг, стаж $3,8 \pm 2,1$ г.

Комплексное обследование опытной группы проводили до и после четырехчасовой смены, контрольной – в начале и в конце рабочего дня.

С помощью регистрации тонов Короткова измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление крови.

На основании последовательности пятиминутной записи *RR*-интервалов строили кардиоинтервалограмму, обрабатывая которую определяли разность ($MxDMn$) между максимальной и минимальной длительностью кардиоинтервалов (КИ); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда КИ ($RMSSD$); долю смежных КИ с разностью длительностей более 50 мс ($pNN50$); стандартное отклонение ($SDNN$), дисперсию (D), моду (Mo), амплитуду моды (AMo) длительностей КИ; мощность спектра КИ (TP).

Проводя функциональные нагрузочные пробы с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и на выдохе (проба Генча), определяли время задержки дыхания на выдохе (T_V) и на вдохе (T_{III}) и рассчитывали показатели реактивности в пробе Штанге ($ПР_{III}$) и в пробе Генча ($ПР_V$).

Для характеристики функциональной подвижности нервных процессов определяли время простой (ПСМР) и сложной сенсомоторной реакции (ССМР). С помощью методики САН (по [6]) анализировали самооценки самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) обследуемого.

Оценивались расчетные показатели гемодинамики – среднее артериальное давление (СрАД), ударный объем кровообращения (УО), сердечный выброс (СВ), пульсовое давление (АДп), ударное давление (АДу),

линейная скорость кровотока (СК), скорость распространения пульсовой волны (СПВ), показатель сердечной деятельности (ПСД).

В качестве интегральных характеристик функционального состояния организма использовали оценки показателя активности регуляторных систем (ПАРС) и стресс-индекса (SI) (по [1]).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0. Рассчитывали оценки среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и стандартной ошибки (m). Проверку гипотез о равенстве средних значений показателей в сопоставляемых группах до и после рабочей смены в каждой группе выполняли по критерию знаков (различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p_{n-o} < 0,05$). Проверку гипотез о равенстве значений средних разностей (после и до рабочей смены) показателей между сопоставляемыми группами выполняли по критерию Манна–Уитни (различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p_{o-k} < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Данные комплексного обследования опытной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Анализ гемодинамических показателей выявил отсутствие признаков артериальной гипертензии, весь спектр данных гемодинамики в обеих группах соответствует норме. У всех обследованных СПВ близка к верхней границе нормы (500–800 см/с), что свидетельствует о высокой степени ригидности и толщины сосудистой стенки, снижении ее эластических свойств. Кроме того, у 25 % обследованных опытной и 40 % контрольной группы при предсменном обследовании отмечено повышенное удельное периферическое сопротивление сосудов, что говорит о снижении проходимости прекапиллярного русла. При этом в опытной группе ЧСС выше, а УО ниже, чем в контрольной, что свидетельствует о более выраженном напряжении регуляторных механизмов центральной и периферической гемодинамики перед сменой в опытной группе.

Анализ результатов исследования вариабельности сердечного ритма позволил заключить, что суммарный эффект регуляции сердечной деятельности в обеих группах соответствует нормокардии. Исходные показатели активности симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма в обеих группах находятся в преде-

лах нормы. Значения *SI* и ПАРС в обеих группах оказались выше нормы.

Анализ характера регуляции сердечной деятельности показывает, что в опытной группе только 30 % обследованных находятся в зоне оптимальной регуляции, в зоне выраженного утомления – 45 %, в зоне сниженных резервных возможностей – 25 %.

Таблица 1

Результаты обследования опытной и контрольной групп

Показатель	Опытная группа (<i>n</i> = 46)					Контрольная группа (<i>n</i> = 28)					<i>p</i> _{о-к}
	до		после		<i>p</i> _{до-п}	до		после		<i>p</i> _{до-п}	
	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>		<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>		
ЧСС, уд/мин	83,19	1,46	78,13	1,62	0,022	77,20	2,17	75,90	2,41	0,689	0,097
САД, мм рт. ст.	129,6	2,09	134,4	4,11	0,431	120,5	2,4	125,4	4,3	0,801	0,887
ДАД, мм рт. ст.	58,1	1,43	63,8	2,98	0,342	50,9	1,85	54,6	2,61	0,443	0,709
СрАД, мм рт. ст.	84,0	1,45	89,7	3,65	0,231	77,6	1,99	80,1	2,76	0,342	0,197
АДп, мм рт. ст	32,85	1,18	33,89	1,02	0,506	35,04	0,99	32,64	1,34	0,157	0,054
АДу, мм рт. ст	38,59	1,42	33,00	1,39	0,006	34,54	2,06	32,64	1,68	0,480	0,111
СВ, л/(мин м ²)	4,94	0,10	5,04	0,08	0,463	5,15	0,08	4,93	0,11	0,124	0,036
УО, мл	62,80	1,99	70,11	2,52	0,025	72,14	2,97	69,04	2,96	0,462	0,002
СК, см/с	36,7	0,74	36,0	0,98	0,543	37,7	0,66	34,4	2,32	0,239	0,087
СПВ, см/с	757,33	20,24	809,07	23,19	0,096	792,89	19,77	739,25	17,38	0,676	0,015
ПСМР, мс	249,14	8,03	285,93	12,16	0,013	264,27	18,81	239,07	9,32	0,235	0,004
ССМР, мс	331,35	8,67	353,14	10,57	0,114	340,03	18,56	308,27	12,80	0,165	0,006
Т _ш , с	61,17	2,73	55,20	2,98	0,143	50,29	3,81	48,18	3,27	0,454	0,186
ПР _ш , ед.	1,05	0,01	1,04	0,01	0,473	1,03	0,01	1,04	0,01	0,454	0,254
Т _г , с	30,02	1,40	29,00	1,87	0,663	29,07	1,49	28,18	1,40	0,664	0,936
ПР _г , ед.	0,97	0,01	0,98	0,01	0,418	0,97	0,02	0,96	0,02	0,705	0,238
ПСД, ед.	9,00	0,12	8,4	0,92	0,651	8,96	0,15	8,02	0,77	0,432	0,241
<i>MxDMn</i> , мс	193,58	10,69	240,77	14,55	0,010	219,30	18,01	243,13	20,14	0,382	0,330
<i>RMSSD</i> , мс	24,62	2,37	29,15	2,38	0,180	29,76	3,27	33,29	2,85	0,419	0,770
<i>pNN50</i> , ед	6,96	1,61	10,71	1,96	0,143	11,60	2,62	13,46	2,18	0,587	0,473
<i>SDNN</i> , мс	38,46	2,21	45,05	2,89	0,073	41,77	3,46	46,61	3,66	0,341	0,677
<i>D</i> , мс ²	1699,02	188,31	2404,85	305,82	0,052	2067,25	317,82	2534,43	403,06	0,367	0,605
<i>Mo</i> , мс	733,83	14,26	781,26	16,81	0,034	789,36	21,28	807,04	23,74	0,582	0,157
<i>TP</i> , мс ²	1669,72	188,83	2262,06	284,56	0,086	1988,62	322,92	2205,83	312,05	0,631	0,330
<i>C</i> , ед.	5,72	0,09	5,16	0,09	0,001	5,56	0,09	5,45	0,08	0,361	0,001
<i>A</i> , ед.	5,46	0,12	5,05	0,12	0,018	5,41	0,12	5,35	0,12	0,744	0,014
<i>H</i> , ед.	5,65	0,12	5,62	0,10	0,826	5,55	0,15	5,76	0,10	0,263	0,089
<i>SI</i> , ед.	317,64	41,60	255,88	47,42	0,330	337,21	115,40	296,56	115,88	0,805	0,698
ПАРС, балл	4,4	0,65	4,32	0,76	0,171	3,9	0,36	3,7	0,66	0,291	0,246

В контрольной группе при предсменном обследовании 67 % находились в зоне оптимальной регуляции, 30 % – в зоне выраженного утомления, 13 % – в зоне сниженных резервных возможностей.

Функциональные нагрузочные пробы показали, что в обеих группах в среднем показатель сердечной деятельности соответствует хорошему уровню функциональ-

ных резервов, а данные реакции в пробах Штанге и Генча не превышают возрастных нормативов и свидетельствуют об адекватной реакции сердечно-сосудистой системы на недостаток кислорода. Однако следует отметить, что в опытной группе время задержки дыхания в пробе Штанге несколько выше, чем в контрольной, что говорит о более высоком уровне резервов кардиорес-

пираторной системы у этой категории работников.

Значения *C*, *A*, *H*, ПСМР, ССМР при предсменном контроле в обеих группах соответствуют норме.

Таким образом, анализ результатов предсменного обследования персонала позволяет сделать вывод, что среди обследованных преобладают лица с хорошим психофизиологическим состоянием.

В контрольной группе изменения гемодинамических показателей до и после рабочей смены менее существенны, чем в опытной, причем в обеих группах показатели системной гемодинамики после рабочей смены не выходят за пределы физиологической нормы. Изменения гемодинамики в опытной группе после рабочей смены свидетельствуют об увеличении у этой категории обследованных напряжения регуляторных механизмов, приводящих к повышению ригидности сосудистой стенки. Изменения данных артериального давления в опытной группе говорит о развивающемся утомлении и напряжении регуляторных механизмов гемодинамики вследствие работы в условиях повышенной температуры и влажности (при работе в средствах индивидуальной защиты изолирующего типа).

Выявленное повышение показателей variability сердечного ритма после смены в опытной группе позволяет сделать заключение о хорошей переносимости функциональных нагрузок рабочей смены, ЧСС в опытной группе к завершению рабочей смены снижалась, а в контрольной достоверно не изменялась. Динамика показателей variability сердечного ритма такова, что у работников опытной группы снижается симпатическая регуляция сердечного ритма и возрастает активность автономного контура регуляции. Повышение *RMSSD* и *pNN50* в опытной группе после рабочей смены указывает на возрастание активности парасимпатической нервной системы у этой категории специалистов.

Резко выраженное повышение *MxDMn* после рабочей смены в опытной группе свидетельствует о снижении тонуса симпа-

тической нервной системы и о изменении регуляторных механизмов сердечной деятельности в направлении децентрализации.

Исходные значения *SI* превышали верхнюю границу нормы покоя (150 усл. ед.) у 45 % обследованных из обеих групп. Это говорит о напряжении регуляторных систем, вызванным хроническим воздействием неблагоприятных факторов условий профессиональной деятельности. То есть предсменный период у работников как опытной, так и контрольной группы сопровождается выраженным психоэмоциональным напряжением. После смены *SI* в обеих группах снижается, однако продолжает находиться в области высоких значений, что указывает на недостаточную адаптивность реагирования сердечно-сосудистой системы на условия профессиональной деятельности. Аналогичная динамика характерна для ПАРС.

Результаты анализа субъективной оценки самочувствия (*C*) и показателей сенсомоторных реакций (ПСМР, ССМР) позволяют сделать вывод о выраженном проявлении утомления в опытной группе. Выявленные изменения психофизиологических данных в опытной группе и их соотношение типичны для профессиональной нагрузки, после которой наблюдается значительное снижение оценки самочувствия и (или) активности при менее выраженном снижении настроения (*H*).

Оценки ПСМР и ССМР в опытной и контрольной группах достоверно не различались, что можно рассматривать как суперпозицию двух причин: уменьшение времени реакции вследствие эффекта тренировки и возрастание ее вследствие развития психоэмоционального и физического утомления. Выявленная динамика сенсомоторных реакций свидетельствует о нормальной подвижности нервных процессов.

Результаты обследования до и после рабочей смены позволили определить, что в опытной группе число лиц с отрицательной динамикой всех психофизиологических показателей составило 40 %, у 15 % психофи-

зиологические данные остались на досменном уровне или улучшились, у 45 % изменения носили разнонаправленный характер. В контрольной группе отрицательной динамики всех психофизиологических показателей после смены зарегистрировано не было, разнонаправленные их изменения наблюдались у 80 % обследованных, у 20 % – показатели не изменились или улучшились.

Отмеченная отрицательная динамика психофизиологических данных свидетельствует о высоком риске здоровью представителей опытной группы [3, 4, 18].

Полученные результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований причинно-следственных связей нарушения здоровья и работы (табл. 2), полученных в соответствии с [8].

Таблица 2

Оценки степени причинно-следственной связи нарушения здоровья и работы

Класс болезней	Группа	Относительный риск, ед.	Этиологическая доля, %	Оценка степени связи
Болезни нервной системы	Опытная	1,55	34,2	Средняя
	Контрольная	1,2	28,4	Малая
Болезни глаз	Опытная	1,15	21,3	Малая
	Контрольная	1,12	20,4	Малая
Болезни уха	Опытная	0,89	8,4	Нулевая
	Контрольная	0,78	4,6	Нулевая
Болезни органов кровообращения	Опытная	3,18	58,9	Высокая
	Контрольная	1,3	27,5	Малая
Болезни органов дыхания	Опытная	2,1	54,1	Высокая
	Контрольная	1,4	31,6	Малая
Болезни органов пищеварения	Опытная	1,45	32,2	Малая
	Контрольная	1,24	27,5	Малая
Болезни кожи	Опытная	1,39	30,1	Малая
	Контрольная	1,28	29,8	Малая

Высокая (в опытной группе) и малая (в контрольной группе) причинно-следственная связь с работой заболеваемости органов кровообращения и дыхания вполне объясняются выявленными в результате проведенного исследования неблагоприятными изменениями психофизиологического состояния (см. табл. 1, 2).

Изложенное обуславливает необходимость реализации мероприятий по коррекции (нормализации) психофизиологического состояния, направленных на снижение рисков здоровью представителей опытной группы [10, 12, 14, 17–19]. Отсутствие четких тенденций в изменениях психофизиологических показателей указывает, что назначение послесменной коррекции психофизиологического состояния должно быть персонифицированным, учитывающим изменение показателей к концу рабочей смен

ны по сравнению с значениями, зарегистрированными до начала работы [14, 17, 19].

Для персонифицированного определения показаний к послесменной коррекции психофизиологического состояния на основании результатов исследований разработана методика, состоящая в том, что по значениям $MxDMn$, YO , $RMSSD$ и SI , определенным до и после рабочей смены (соответственно $MxDMn_{до}$, $MxDMn_{после}$, $YO_{до}$, $YO_{после}$, $RMSSD_{до}$, $RMSSD_{после}$, $SI_{до}$, $SI_{после}$), рассчитывают значения функций ($G1$ и $G2$)

$$G1 = -0,004(MxDMn_{до} - MxDMn_{после}) + 0,001(YO_{до} - YO_{после}) - 0,033(RMSSD_{до} - RMSSD_{после}) + 0,002(SI_{до} - SI_{после}) - 0,799;$$

$$G2 = 0,035(MxDMn_{до} - MxDMn_{после}) + 0,141(YO_{до} - YO_{после}) - 0,123(RMSSD_{до} - RMSSD_{после}) + 0,005(SI_{до} - SI_{после}) - 4,708,$$

Затем обследуемых, для которых величина $G1$ не превышает величину $G2$, относят к группе нуждающихся в послесменной коррекции психофизиологического состояния, а остальных – к группе не нуждающихся в послесменной коррекции психофизиологического состояния.

Функции $G1$ и $G2$ получены методом линейного дискриминантного анализа, обеспечившим надежное (с качеством, удовлетворяющим потребностям практики) разделение обследуемых на две группы по минимальному числу информативных показателей исходя из геометрического (пространственного) расположения этих групп в многомерном пространстве, оси которого соответствуют данным психофизиологического состояния. Содержание назначаемых процедур персонифицированной коррекции психофизиологического статуса не зависит от величины разницы $G1$ и $G2$, а определяется медицинским работником исходя из индивидуальных особенностей здоровья работника.

Выводы. Для персонала объектов по УХО, работающего по 1-му классу опасности, характерны неблагоприятные изменения психофизиологического состояния, проявляющиеся в напряжении системы регуляции сосудистого тонуса, снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы и переносимости нагрузочных проб, ухудшении показателей сенсомоторики и субъективных оценок состояния. Отмеченные изменения обуславливают высокие риски здоровью и требуют реализации персонифицированного подхода к коррекции психофизиологического состояния после рабочей смены.

Список литературы

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, А.П. Гаврилушкин, П.Я. Довгалецкий, Ю.А. Кукушкин, Т.Ф. Миронова, Д.А. Прилуцкий, А.В. Семенов, В.Ф. Федоров, А.Н. Флейшман, М.М. Медведев, Л.В. Чирейкин // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–86.
2. Анализ общей заболеваемости персонала и населения зоны защитных мероприятий объекта по уничтожению химического оружия / С.К. Солдатов, С.Н. Филь, С.Н. Радченко, А.А. Шишов, В.Н. Филатов, Д.А. Никифоров, С.Д. Чистов // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 12 (249). – С. 31–32.
3. Анализ первичной заболеваемости по классу болезней сердечно-сосудистой системы у лиц персонала объектов уничтожения химического оружия / В.А. Горичный, А.В. Язенок, Г.Г. Загородников, С.П. Лось, С.Н. Филь, С.Б. Комнатный, А.В. Фомичев, А.С. Парцернак, В.А. Чепурнов // Medline.ru. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 52–64.
4. Берзин И.А., Богомолов А.В., Сипаков А.С. Управление здоровьем персонала, занятого на работах с химическим оружием // Химическое разоружение. – 2005. – № 8. – С. 10.
5. Берзин И.А., Сипаков А.С., Комнатный С.Б. Научно-методический подход к анализу информации о состоянии здоровья персонала, занятого на работах по уничтожению химического оружия // Российский химический журнал. – 2010. – Т. LIV, № 4. – С. 152–156.
6. Доскин В.А., Лаврентьев Н.А., Мирошников М.П. Тест дифференцированной оценки функционального состояния // Вопросы психологии. 1973. – № 6. – С. 141–145.
7. Зинкин В.Н., Васильева И.Н. Биологический маркер экологической безопасности персонала промышленных производств // Экология промышленного производства. – 2014. – № 1 (85). – С. 15–18.
8. Медицинские и социально-экономические критерии формирования групп риска для здоровья лиц, работающих на объектах по уничтожению химического оружия (по данным медицинского мониторинга) / Ю.И. Прокопенко, Н.Ю. Буслаев, В.В. Губин, С.П. Лось, С.Б. Комнатный, С.Н. Филь // Российский химический журнал. – 2010. – Т. LIV, № 4. – С. 148–151.
9. Методические подходы к построению персонифицированного мониторинга здоровья персонала объектов по уничтожению химического оружия и граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий / Ю.И. Прокопенко, Н.Ю. Буслаев, В.В. Губин, И.А. Берзин, О.А. Василенко, С.П. Лось, С.Е. Стулов, С.В. Картушева // Российский химический журнал. – 2007. – Т. LI, № 2. – С. 94–97.
10. Методологические подходы к диагностике и оптимизации функционального состояния специалистов операторского профиля / И.Б. Ушаков, А.В. Богомолов, Л.А. Гридин, Ю.А. Кукушкин. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
11. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева; под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.

12. Охрана и укрепление здоровья здоровых людей: актуальные вопросы нормативного правового обеспечения / О.Е. Сергеев, И.М. Ахметзянов, В.Н. Зинкин, В.И. Свилов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
13. Оценка риска здоровью персонала химически опасных производств / Л.А. Могиленкова, Н.В. Криницын, Ю.В. Филиппова, Д.Б. Киселев // Теоретическая и прикладная экология. – 2011. – № 4. – С. 73–76.
14. Прогностические аспекты оценивания риска здоровью персонала химически опасных объектов / И.Б. Ушаков, И.В. Бухтияров, С.К. Солдатов, Ю.А. Кукушкин, А.В. Богомолов, А.С. Сипаков // Безопасность жизнедеятельности. – 2009. – № 12. – С. 2–7.
15. Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. – М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 2004.
16. Сипаков А.С., Фёдоров М.В., Цуроев Т.С. Об оценке состояния персонала техногенно-опасных объектов // Технологии техносферной безопасности. – 2013. – № 3 (49). – С. 29.
17. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонализированной адаптационной медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 5–6. – С. 124–128.
18. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Паттерны функциональных состояний оператора. – М.: Наука, 2010. – 390 с.
19. Kukushkin Yu.A., Bogomolov A.V. Method of synthesis of the psychophysiological stress index of operators // Biomedical Engineering. – 2001. – Т. 35, № 4. – P. 207–210.

References

1. Baevskij R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskij P.Ja., Kukushkin Ju.A., Mironova T.F., Priluckij D.A., Semenov A.V., Fedorov V.F., Flejshman A.N., Medvedev M.M., Chirejkin L.V. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh jelektrokardiograficheskikh sistem [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems]. *Vestnik aritmologii*, 2002, no. 24, pp. 65–86.
2. Soldatov S.K., Fil' S.N., Radchenko S.N., Shishov A.A., Filatov V.N., Nikiforov D.A., Chistov S.D. Analiz obshhej zaboлеваemosti personala i naselenija zony zashhitnyh meroprijatij ob'ekta po unichtozheniju himicheskogo oruzhija [Analysis of the total incidence of personnel and population zone object protective measures for destruction of chemical weapons]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*, 2013, no. 12 (249), pp. 31–32.
3. Gorichnyj V.A., Jazenok A.V., Zagorodnikov G.G., Los' S.P., Fil' S.N., Komnatnyj S.B., Fomichev A.V., Parcernjak A.S., Chepurnov V.A. Analiz pervichnoj zaboлеваemosti po klassu boleznej serdechno-sosudistoj sistemy u lic personala ob'ektov unichtozhenija himicheskogo oruzhija [Analysis of primary morbidity class of diseases of the cardiovascular system in persons personnel chemical weapons destruction facilities]. *Medline.ru*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 52–64.
4. Berzin I.A., Bogomolov A.V., Sipakov A.S. Upravlenie zdorov'em personala, zanjatogo na rabotah s himicheskimi oruzhijem [Management of health personnel employed in jobs with chemical weapons]. *Himicheskoe razoruzhenie*, 2005, no. 8, pp. 10.
5. Berzin I.A., Sipakov A.S., Komnatnyj S.B. Nauchno-metodicheskij podhod k analizu informacii o sostojanii zdorov'ja personala, zanjatogo na rabotah po unichtozheniju himicheskogo oruzhija [Scientific and methodical approach to the analysis of information on the health of personnel engaged in work for the destruction of chemical weapons]. *Rossijskij himicheskij zhurnal*, 2010, vol. LIV, no. 4, pp. 152–156.
6. Doskin V.A., Lavrent'ev N.A., Miroshnikov M.P. Test differencirovannoj ocenki funkcional'nogo sostojanija [Test differentiated assessment of the functional state]. *Voprosy psichologii*, 1973, no. 6, pp. 141–145.
7. Zinkin V.N., Vasil'eva I.N. Biologicheskij marker jeologicheskij bezopasnosti personala promyshlennyh proizvodstv [Biological marker of environmental safety of industrial production personnel]. *Jekologija promyshlennogo proizvodstva*, 2014, no. 1 (85), pp. 15–18.
8. Prokopenko Ju.I., Buslaev N.Ju., Gubin V.V., Los' S.P., Komnatnyj S.B., Fil' S.N. Medicinskie i social'no-jekonomicheskie kriterii formirovanija grupp riska dlja zdorov'ja lic, rabotajushhih na ob'ektah po unichtozheniju himicheskogo oruzhija (po dannym medicinskogo monitoringa) [Health and socio-economic criteria for the formation of groups of risk to the health of workers at the facilities of the chemical weapons destruction (according to medical monitoring)]. *Rossijskij himicheskij zhurnal*, 2010, vol. LIV, no. 4, pp. 148–151.
9. Prokopenko Ju.I., Buslaev N.Ju., Gubin V.V., Berzin I.A., Vasilenko O.A., Los' S.P., Stulov S.E., Kartusheva S.V. Metodicheskie podhody k postroeniju personificirovannogo monitoringa zdorov'ja personala ob'ektov po unichtozheniju himicheskogo oruzhija i grazhdan, prozhivajushhih i rabotajushhih v zonah zashhitnyh meroprijatij [Methodological approaches to the construction of a personalized health monitoring staff facilities for the destruction of chemical weapons and the citizens living and working in the areas of protective measures]. *Rossijskij himicheskij zhurnal*, 2007, vol. LI, no. 2, pp. 94–97.
10. Ushakov I.B., Bogomolov A.V., Gridin L.A., Kukushkin Yu.A. Metodologicheskie podhody k diagnostike i optimizacii funkcional'nogo sostojanija specialistov operatorskogo profilja [Methodological approaches to the diagnosis and optimization of the functional state of specialists carrier profile]. Moscow: Medicine, 2004. 144 p.

11. Osnovy ocenki riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagryaznjajushhih okruzhajushhuju sredu [A framework for assessing the public health risk when exposed to chemicals that pollute the environment] / G.G. Onishhenko, S.M. Novikov, Ju.A. Rahmanin, S.L. Avaliani, K.A. Bushtueva; pod red. Ju.A. Rahmanina, G.G. Onishhenko. Moscow: NII JeCh i GOS, 2002. 408 p.
12. Sergeev O.E., Ahmetzjanov I.M., Zinkin V.N., Svidovyy V.I. Ohrana i ukreplenie zdorov'ja zdorovyh ljudej: aktual'nye voprosy normativnogo pravovogo obespechenija [Protecting and promoting the health of healthy people: current issues normative legal provision]. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*, 2007, no. 1, pp. 18–21.
13. Mogilenkova L.A., Krinicyan N.V., Filippova Ju.V., Kiselev D.B. Ocenka riska zdorov'ju personala himicheskii opasnykh proizvodstv [Health risk assessment of chemically hazardous production staff]. *Teoreticheskaja i prikladnaja jekologija*, 2011, no. 4, pp. 73–76.
14. R 2.2.1766-03. Rukovodstvo po ocenke professional'nogo riska dlja zdorov'ja rabotnikov. Organizacionno-metodicheskie osnovy, principy i kriterii ocenki. [Guidance for the assessment of occupational risk to workers' health. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria]. Moscow: Informacionno-izdatel'skij centr Minzdrava Rossii, 2004.
15. Ushakov I.B., Buhtijarov I.V., Soldatov S.K., Kukushkin Ju.A., Bogomolov A.V., Sipakov A.S. Prognosticheskie aspekty ocenivaniya riska zdorov'ju personala himicheskii opasnykh ob'ektov [Prognostic aspects of staff health risk evaluation of chemically hazardous objects]. *Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti*, 2009, no. 12, pp. 2–7.
16. Sipakov A.S., Fjodorov M.V., Curoev T.S. Ob ocenke sostojanija personala tehnogenno-opasnykh ob'ektov [Condition assessment personnel technogenically dangerous objects]. *Tehnologii tehnosfernoj bezopasnosti*, 2013, no. 3 (49), pp. 29.
17. Ushakov I.B., Bogomolov A.V. Informatizacija programm personificirovannoj adaptacionnoj mediciny [Informatization programs personalized adaptive medicine]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2014, no. 5–6, pp. 124–128.
18. Ushakov I.B., Bogomolov A.V., Kukushkin Ju.A. Patterny funkcional'nyh sostojanij operatora [Patterns of functional states of the operator]. Moscow: Nauka, 2010. 390 p.
19. Kukushkin Yu.A., Bogomolov A.V. Method of synthesis of the psychophysiological stress index of operators. *Biomedical Engineering*, 2001, vol. 35, no. 4, pp. 207–210.

RISK MEASUREMENT OF THE STAFF OCCUPIED IN CHEMICAL WEAPONS DESTRUCTION FACILITIES

Yu. Kukushkin, A. Vorona, A. Bogomolov, S. Chistov

FGBI “Central Research Institute of the Military Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation”, Russian Federation, Moscow, Petrovsko-Razumovskaja alley, 12a, 127083

The study describes the complete physical examination of the staff occupied in chemical weapons destruction facilities. It was detected, that the staff, working with the first class of hazard, has adverse changes in the psychophysiological state. This is manifested in the stress of the vascular control system, reduced reserve capacity of cardiovascular system and tolerability of stress testing, characteristics degradation of sensorimotor status. Such a high risk to health requires the implementation of personalized approach to the correction of psychophysiological status. We have proposed a method of determination of the indications for correction of psychophysiological status in representatives after working shifts.

Key words: occupational health, staff occupied in chemical weapons destruction facilities, psychophysiological status, risk measurement of health, personalized medicine of labor.

© Kukushkin Yu., Vorona A., Bogomolov A., Chistov S., 2014

Kukushkin Yuriy Aleksandrovich – doctor of technical sciences, professor; leading researcher (e-mail: prof.Kukushkin@yandex.ru; tel. 8 (495) 612-10-02).

Vorona Alexandr Aleksandrovich – doctor of medical sciences, professor; chief researcher (e-mail: gniiivm-s@yandex.ru; tel. 8 (495) 612-10-02).

Bogomolov Aleksey Valerevich – doctor of technical sciences, professor; senior researcher (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; tel. 8 (495) 612-10-02).

Chistov Stanislav Dmitrievich – candidate of medical sciences; head of laboratory (e-mail: s.d.chistov@gmail.com; tel. 8 (495) 612-10-02).

УДК 616.036

ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ МИНИМИЗАЦИИ МНОГОСРЕДОВОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА В Г. ЧЕЛЯБИНСКЕ

**Н.Н. Валеуллина, А.Г. Уральшин, Н.А. Брылина, Е.В. Никифорова,
А.Л. Бекетов, Г.Ш. Гречко**

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области»,
Россия, 454091, г. Челябинск, ул. Свободы, 147

В целях установления причин высокого уровня онкозаболеваемости населения в г. Челябинске выполнена многосредовая оценка канцерогенного риска от воздействия химических веществ, содержащихся в питьевой воде, продуктах питания, почве, атмосферном воздухе (от стационарных источников выбросов). Выявлены уровни индивидуального пожизненного канцерогенного риска, которые квалифицируются как недопустимые для населения в целом ($>1E-04$). Установлено, что наибольший вклад в суммарный канцерогенный риск обуславливают продукты питания и вода питьевая. Ведущими факторами риска являются 8 веществ-канцерогенов, присутствующих в молоке и молочных продуктах, в овощах и овощной продукции, в зерне и хлебобулочной продукции, в питьевой воде. Определены пути минимизации рисков, а также основные направления перспективных исследований качества среды обитания и состояния здоровья населения города.

Ключевые слова: канцерогенный риск, химические канцерогены, атмосферный воздух, питьевая вода, почва, продукты питания.

Проблема высокого уровня распространенности злокачественных новообразований остается актуальной для населения г. Челябинска в течение последних десятилетий. В 2008–2012 гг. в городе зарегистрировано около 4,7 тысячи случаев злокачественных новообразований в год. Отмечается более 2 тысяч смертных случаев от этой причины. Удельный вес злокачественных новообразований, зарегистрированных в г. Челябинске от всего количества случаев злокачественных новообразований по области, составляет в 2009–2011 гг. 32,0–34,0 %. По сравнению с 2006 г. отмечается рост показателей онкоза-

болеваемости в 2010 г. на 14,3 %, в 2011 г. на 11,9 %, в 2012 г. на 6,7 %. Заболеваемость раком превышает среднеобластной уровень на 5,5–1,0 %, среднероссийский – на 14–8,7 % [1]. В группе детей до 14 лет отмечен рост заболеваемости в 2010 г. на 7,8 %, в 2011 г. на 13,3 %, в 2012 г. на 14,4 %. Кроме медико-демографических потерь регистрируются и экономические ущербы, определяемые преждевременной смертностью населения и потерей дней трудоспособности по причине болезней или уходу за больными членами семьи [7]. В связи с этим целесообразным представлялось установить причины

© Валеуллина Н.Н., Уральшин А.Г., Брылина Н.А., Никифорова Е.В., Бекетов А.Л., Гречко Г.Ш., 2014

Валеуллина Наталья Николаевна – главный врач, врач высшей квалификационной категории (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

Уральшин Александр Геннадьевич – заведующий отделом социально-гигиенического мониторинга и оценки риска, врач высшей квалификационной категории (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

Брылина Нина Алексеевна – врач высшей квалификационной категории отдела социально-гигиенического мониторинга и оценки риска (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

Никифорова Елена Владимировна – ведущий инженер отдела социально-гигиенического мониторинга и оценки риска (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

Бекетов Александр Леонидович – ведущий инженер отдела социально-гигиенического мониторинга и оценки риска (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

Гречко Гульфира Шайдулловна – врач отдела социально-гигиенического мониторинга и оценки риска (e-mail: sane@chel.surnet.ru; тел. 8 (351) 237-38-25).

неблагополучия, используя методологию оценки рисков здоровью и результаты социально-гигиенического мониторинга [1, 9, 10], и обосновать направления профилактики нарушений здоровья жителей города.

Цель и задачи исследования. Основной целью настоящей работы являлась оценка канцерогенного риска для здоровья населения в условиях хронического воздействия веществ-канцерогенов, содержащихся в атмосферном воздухе, питьевой воде, почве, продуктах питания, и определение основных направлений санитарно-гигиенических и экологических мероприятий.

Для достижения основной цели решались адекватные задачи по идентификации опасности, выполнению лабораторных исследований качества среды обитания, их статистической обработке, оценке экспозиции, расчету канцерогенного риска и определения вкладов отдельных факторов.

Материалы и методы. При выполнении работы были использованы материалы Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Челябинской области (Челябинскстат), ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ОГУЗ «Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр», ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области».

Оценку риска выполняли согласно руководству [7] в соответствии со следующими этапами: идентификация опасности, оценка зависимости «доза–ответ», оценка экспозиции, характеристика риска. Определение экспозиции от контаминантов пищевых продуктов осуществлялось с учетом методических указаний [6]. Классификация уровней риска принята по руководству [7]: 1-й диапазон ICR (individual carcinogenic risk) $\leq 10^{-6}$, пренебрежимо малый риск; 2-й диапазон $\leq 10^{-4}$, допустимый риск; 3-й диапазон $10^{-4}–10^{-3}$, 4-й диапазон $\geq 10^{-3}$, неприемлемые для населения в целом.

Средние концентрации веществ-канцерогенов в атмосферном воздухе г. Челябинска определялись от выбросов 16 промышленных предприятий (вклад в общегородские выбросы около 95 %) расчетом рас-

сеивания в 34086 рецепторных точках с шагом сетки по осям X и Y 500 метров, для чего использованы программы: а) УПРЗА «Эколог» (версия 3.0, вариант «Стандарт»); б) «Средние», реализующие методические документы [4, 5].

Для оценки состояния загрязнения питьевой воды, почвы и пищевых продуктов были использованы результаты лабораторных исследований, выполненные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области» в 2006–2011 гг. Всего проанализировано 2117 проб питьевой воды на 13 веществ; 1271 проба почвы на 5 веществ; 17767 проб в 7 группах продуктов питания на 7 веществ-канцерогенов. В ходе работы проводился отбор и исключение веществ для расчетов.

Для расчетов риска при ингаляции атмосферного воздуха использовались средние расчетные концентрации, при пероральном поступлении продуктов питания, воды, почвы – 5%-ные усеченные средние концентрации, которые минимизируют влияние разбросов на оценку центральной тенденции, отсекая нетипичные величины [3]. Важно отметить, что полученные значения 5%-ных усеченных средних концентраций несколько ниже, чем таковые средних концентраций, рассчитанных по общепринятой методике.

Для определения факторов канцерогенного потенциала и других данных использовались отечественные и международные базы данных, научно-методическая литература [7–10].

Результаты и их обсуждение. В качестве потенциальных химических канцерогенов рассмотрены вещества, относящиеся к группам 1, 2А, 2В по классификации МАИР. Воздействие химических канцерогенов, поступающих из атмосферного воздуха ингаляционно, питьевой воды, почвы, продуктов питания перорально, обусловлено веществами из источников, расположенных как на исследуемой территории в г. Челябинске, так и за ее пределами.

В городе Челябинске основными источниками загрязнения, оказывающими воздействие на население, приняты выбро-

сы промышленных предприятий, почва селитебных территорий.

Источниками химических веществ, которые транспортируются из-за пределов г. Челябинска, но могут воздействовать на население исследуемой территории, являются: большинство пищевых продуктов; вода реки Миасс с построенными на ней Аргазинским и Шершневским водохранилищами; почва; объекты и территории, расположенные выше г. Челябинска в пределах водосборной площади реки Миасс и водохранилищ. Так, хозяйственные воды г. Миасс и Карабаш, а также промышленные стоки объектов, расположенных на территориях этих городов, поступают в реку Миасс, а затем в Аргазинское и Шершневское водохранилища. Другими неорганизованными источниками поступления химических веществ в реку Миасс и водохранилища являются: отвалы драг и вскрышных пород (г. Миасс и Карабаш); отвалы металлургического производства (г. Карабаш); поля и животноводческие фермы (Аргашский и Сосновский районы); территории жилой и дачной застройки, садовых участков (г. Миасс, Карабаш, Аргашский, Сосновский районы, г. Челябинск).

Химические вещества, содержащиеся в перечисленных источниках загрязнения окружающей среды, могут оказывать на население как прямое, так и опосредованное воздействие за счет межсредовых переходов и накопления химических веществ во вторично загрязненных средах, например, по цепочке: воздух – почва – сельхозпродукты; вода – почва – сельхозпродукты и т. д. На основании этих сведений разработан сценарий воздействия, концептуальная модель переноса химических веществ от источников к человеку, выполнены расчеты канцерогенных рисков.

Расчет канцерогенного риска при ингаляционном поступлении проводился с учетом средних концентраций 18 веществ-канцерогенов (кадмий, никель, хром 6+, свинец, мышьяк, сажа, бензол, бенз(а)пирен, формальдегид, ацетальдегид и др.), обусловленных выбросами 16 предприятий без учета фоновых значений в 7 районах г. Челябинска (табл. 1). Средневзвешенный риск при инга-

ляционном пути поступления суммы канцерогенов составляет $4,7 \text{ E-}05$, что классифицируется как риск второго диапазона. Во всех районах канцерогенные риски классифицируются как риски второго диапазона, допустимые для населения.

Расчет канцерогенного риска при потреблении питьевой воды проводился с учетом средних концентраций 8 веществ-канцерогенов (мышьяк, хром 6+, бромдихлорметан, свинец, кадмий, хлороформ и др.) (табл. 2). В среднем по городу риск от воздействия суммы канцерогенов составляет $1,9 \text{ E-}04$, что классифицируется как риск третьего диапазона. Ведущими компонентами в формировании канцерогенного риска при пероральном потреблении воды являются мышьяк, хром 6+ и бромдихлорметан (вклады в суммарный риск соответственно 37,9; 24,3; 16,7 %). Канцерогенные риски от воздействия каждого из 8 веществ классифицируются как риски первого и второго диапазонов. Однако при воздействии 8 канцерогенных веществ суммарный риск классифицируется в третьем диапазоне. Наибольший канцерогенный риск отмечается в Металлургическом районе – риск третьего диапазона (суммарный $ICR = 2,1 \text{ E-}04$). Во всех районах суммарные канцерогенные риски также входят в третий диапазон.

Канцерогенный риск при случайном потреблении почвы рассчитывался с учетом средних концентраций четырех веществ-канцерогенов: мышьяка, хрома 6+, свинца, кадмия (табл. 3). Риск при случайном потреблении почвы от воздействия суммы канцерогенов составляет $1,75 \text{ E-}05$, что классифицируется как риск второго диапазона. Ведущим компонентом в формировании канцерогенного риска при случайном потреблении почвы является мышьяк. ICR мышьяка в среднем по районам равен $1,68 \text{ E-}05$ (риск второго диапазона); доля в общем риске составляет 97,1 %. Во всех районах суммарный канцерогенный ICR определяется на уровне $\text{E-}06$ и $\text{E-}07$ (риски второго и первого диапазона), наибольший канцерогенный риск отмечается в Советском районе, где суммарный ICR составляет $1,0 \text{ E-}04$.

Таблица 1

Результаты расчета канцерогенного риска при ингаляционном поступлении химических веществ

Район	Вещество																		Суммарный риск
	Cd	Ni	NiOx	Pb	Cr (6+)	As	C	бензол	бенз(а)пирен	этилбензол	тетрахлорэтилен	(Хлор метил)оксиран	ацетальдегид	формальдегид	эпоксидан	акрилонитрил	пыль асбестодержащая	стирол	
Металлургический	5,78 E-07	1,44 E-10	1,71 E-06	1,63 E-08	4,27 E-05	3,81 E-07	2,26 E-06	1,47 E-05	3,98 E-07	4,51 E-11	4,47 E-11	2,06 E-10	5,78 E-12	6,05 E-09	1,31 E-10	4,39 E-06	1,01 E-06	0,00 E+00	6,83 E-05
Курчатовский	1,36 E-06	9,66 E-11	4,38 E-07	2,77 E-08	2,03 E-05	3,66 E-07	7,69 E-07	1,34 E-06	7,74 E-08	1,94 E-11	5,83 E-12	1,45 E-10	3,89 E-12	1,22 E-09	8,85 E-11	7,95 E-07	5,45 E-07	0,00 E+00	2,61 E-05
Калининский	1,35 E-06	2,00 E-10	6,29 E-07	3,36 E-08	4,44 E-05	5,75 E-07	1,54 E-06	2,40 E-06	1,88 E-07	4,15 E-11	8,57 E-12	2,80 E-10	7,25 E-12	3,13 E-09	1,65 E-10	2,22 E-06	7,53 E-06	0,00 E+00	6,11 E-05
Тракторозаводской	4,74 E-07	6,33 E-10	7,16 E-07	1,34 E-08	5,64 E-05	3,14 E-07	1,55 E-06	3,09 E-06	2,02 E-07	1,02 E-10	8,32 E-12	6,36 E-10	1,74 E-11	5,47 E-09	3,95 E-10	3,68 E-06	2,39 E-06	0,00 E+00	6,91 E-05
Центральный	3,45 E-07	1,36 E-10	3,39 E-07	9,25 E-09	2,17 E-05	2,09 E-07	5,98 E-07	8,67 E-07	6,44 E-08	2,48 E-11	3,28 E-12	1,85 E-10	4,76 E-12	1,10 E-09	1,08 E-10	6,52 E-07	5,70 E-07	0,00 E+00	2,54 E-05
Советский	1,68 E-07	2,18 E-10	2,72 E-07	4,84 E-09	1,98 E-05	1,22 E-07	4,82 E-07	6,81 E-07	5,13 E-08	3,71 E-11	2,22 E-12	2,66 E-10	6,68 E-12	1,09 E-09	1,52 E-10	5,29 E-07	3,28 E-07	0,00 E+00	2,24 E-05
Ленинский	2,12 E-07	6,75 E-09	3,76 E-07	7,42 E-09	5,12 E-05	1,54 E-07	7,95 E-07	2,15 E-06	8,09 E-08	6,62 E-10	3,22 E-12	1,78 E-09	4,53 E-11	4,90 E-09	1,03 E-09	9,38 E-07	6,12 E-07	0,00 E+00	5,67 E-05
Среднее по городу	6,41 E-07	1,17 E-09	6,40 E-07	1,61 E-08	3,66 E-05	3,03 E-07	1,14 E-06	3,61 E-06	1,52 E-07	1,33 E-10	1,09 E-11	5,00 E-10	1,30 E-11	3,28 E-09	2,95 E-10	1,89 E-06	1,85 E-06	0,00 E+00	4,70 E-05

Таблица 2

**Результаты расчета канцерогенного риска
при поступлении химических веществ из питьевой воды**

Район	Вещество								Суммарный риск
	кадмий	свинец	хром6+	мышьяк	хлороформ	бериллий	бромди-хлорметан	тетра-хлорметан	
Металлургический	2,84E-07	1,43E-06	4,71E-05	9,34E-05	2,53E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	2,16E-04
Курчатовский	4,34E-07	2,18E-06	4,71E-05	8,73E-05	2,15E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	2,07E-04
Калининский	2,50E-07	2,00E-06	4,71E-05	6,90E-05	2,04E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	1,87E-04
Тракторозаводской	4,08E-07	1,17E-05	4,71E-05	5,32E-05	1,96E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	1,80E-04
Центральный	6,63E-07	3,26E-06	4,71E-05	6,23E-05	1,83E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	1,80E-04
Советский	1,10E-06	2,12E-06	4,71E-05	6,16E-05	1,99E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	1,80E-04
Ленинский	3,08E-07	1,99E-06	4,71E-05	8,71E-05	2,11E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	2,06E-04
Среднее значение	4,93E-07	3,53E-06	4,71E-05	7,34E-05	2,09E-05	1,38E-06	3,24E-05	1,46E-05	1,94E-04

Таблица 3

**Результаты расчета канцерогенного риска
при поступлении химических веществ из почвы**

Район	Вещество				Суммарный риск
	кадмий	свинец	хром 6+	мышьяк	
Металлургический	1,22E-07	6,77E-07	4,31E-09	4,31E-06	5,12E-06
Курчатовский	8,83E-08	3,40E-07	4,18E-09	2,79E-06	3,22E-06
Калининский	9,62E-08	3,86E-07	1,08E-07	1,56E-06	2,15E-06
Тракторозаводской	6,14E-08	3,65E-07	4,70E-09	1,25E-06	1,68E-06
Центральный	7,30E-08	4,95E-07	1,23E-08	2,26E-06	2,84E-06
Советский	8,66E-08	2,70E-07	7,95E-09	1,05E-04	1,05E-04
Ленинский	2,36E-08	3,16E-07	4,29E-09	5,25E-07	8,69E-07
Среднее значение	7,88E-08	4,07E-07	2,08E-08	1,68E-05	1,73E-05

Расчет канцерогенного риска при потреблении продуктов питания проводился с учетом средних концентраций 5 веществ-канцерогенов (гексахлорциклогексан, ДДТ, кадмий, мышьяк, свинец), содержащихся в 7 группах продуктов питания (табл. 4). Средневзвешенный риск при потреблении продуктов питания от воздействия суммы канцерогенов составляет $7E-04$, что классифицируется как риск третьего диапазона. Основной вклад в суммарный канцероген-

ный риск вносят: молоко и молочные продукты – 30,3 %, овощи и овощная продукция – 25,0 %, зерно и хлебобулочная продукция – 17,5 %. Ведущим компонентом в формировании канцерогенного риска при потреблении продуктов питания является мышьяк. *ICR* мышьяка в среднем по районам наблюдения равен $6,9E-04$ (риск третьего диапазона); доля вклада его в общий риск составляет 98,4 %. Анализ канцерогенных рисков показал, что во всех рай-

онах города канцерогенный риск определяется на уровне $E-04$ (риск третьего диапазона). Наибольший канцерогенный риск

отмечается при потреблении продуктов питания в Ленинском районе, суммарный ICR составляет $9,0E-04$.

Таблица 4

Результаты расчета канцерогенного риска
при поступлении химических веществ из продуктов питания

Район	Вещество						Суммарный риск
	кадмий	свинец	хром 6+	мышьяк	ДДТ	гексахлор-гексан	
Металлургический	3,05E-06	3,07E-07	0,00E+00	5,69E-04	1,81E-07	0,00E+00	5,73E-04
Курчатовский	4,26E-06	8,86E-08	0,00E+00	8,75E-04	1,81E-07	7,11E-07	8,80E-04
Калининский	7,82E-06	7,15E-07	0,00E+00	7,18E-04	0,00E+00	7,39E-07	7,28E-04
Тракторозаводской	6,67E-06	1,02E-06	0,00E+00	8,19E-04	1,16E-06	7,75E-06	8,36E-04
Центральный	8,64E-06	4,83E-06	0,00E+00	4,29E-04	2,48E-06	1,66E-07	4,45E-04
Советский	3,34E-06	3,82E-07	0,00E+00	5,52E-04	3,62E-07	2,78E-06	5,58E-04
Ленинский	6,75E-06	1,23E-05	0,00E+00	8,81E-04	7,34E-07	9,89E-08	9,01E-04
Среднее значение	5,79E-06	2,81E-06	0,00E+00	6,92E-04	7,29E-07	1,75E-06	7,03E-04

На основании данных, изложенных выше, выполнены расчеты и дана оценка канцерогенного риска при комплексном (ингаляционном и пероральном) поступлении химических веществ.

Результаты свидетельствуют, что индивидуальный канцерогенный риск в среднем по городу от всех веществ и по всем путям поступления составляет $9,6E-04$, что классифицируется как риск третьего диапазона (табл. 5). Этот риск складывается в основном за счет перорального пути поступления. ICR при пероральном пути поступления составляет $9,14E-04$ (95,1 %) и классифицируется как риск третьего диапазона. При ингаляционном пути поступления от воздействия выбросов промпредприятий $ICR = 4,7E-05$ (4,9 %), риск второго диапазона.

Ведущей средой при пероральном пути поступления химических веществ являются употребляемые населением продукты питания, вклад которых в многосредовой риск составляет 73,2 % (вода питьевая – 20,1 %, почва – 1,8 %).

Основной вклад в многосредовой канцерогенный риск обусловлен следующими веществами: мышьяк – 81,4 %, хром 6+ – 8,7 %, бромдихлорметан – 3,4 %, хлороформ – 2,2 %, тетрахлорметан – 3,4 %. Доля вклада остальных веществ незначительна, составляет менее 1 %.

Мышьяк является ведущим компонентом при пероральном пути поступления, канцерогенный риск которого равен $7,8E-04$ (риск третьего диапазона). Основной средой, из которой поступает мышьяк, являются продукты питания (ICR мышьяка в среднем по районам наблюдения равен $6,9E-04$ – 88 %), в основном следующих групп продуктов: 1) овощи и овощная продукция (картофель $ICR_{cp} = 1,64E-04$); 2) зерно и хлебобулочная продукция (хлеб пшеничный $ICR_{cp} = 8,82E-05$); 3) молоко и молочные продукты (цельное молоко $ICR_{cp} = 5,22E-05$).

Хром 6+, суммарный канцерогенный риск которого составляет $8,37E-05$, на 56,2 % поступает пероральным путем из питьевой воды, на 43,7 % ингаляционным путем из атмосферного воздуха.

Таблица 5

**Средний индивидуальный пожизненный канцерогенный риск
при поступлении химических веществ в организм человека в г. Челябинске**

№ п/п	Пути и среды поступления	Индивидуальный канцерогенный риск	Вклад (%)	Характеристика риска
1	Сумма рисков по всем путям и средам поступления (O+I)	0,00096	100	Неприемлем для населения
1.1	Сумма рисков от мышьяка по всем путям и средам поступления (O+I)	0,00078	81,3	Неприемлем для населения
2	Пероральное поступление (O)	0,00091	95,1	Неприемлем для населения
2.1	Продукты питания	0,0007	73,2	Неприемлем для населения
2.1.1	в т.ч. молоко и молочные продукты	0,00021	22,2	Неприемлем для населения
	цельное молоко	0,000052	5,4	Приемлемый риск
2.1.2	зерно и хлебобулочные продукты	0,00012	12,8	Неприемлем для населения
	хлеб пшеничный	0,000088	9,2	Приемлемый риск
2.1.3	овощи и овощная продукция	0,00017	18,3	Неприемлем для населения в целом
	картофель	0,00016	16,7	Неприемлем для населения
2.1.4	Мышьяк в продуктах питания	0,00069	71,9	Неприемлем для населения
2.2	Питьевая вода	0,00019	19,8	Неприемлем для населения
2.2.1	Мышьяк в питьевой воде	0,000073	7,6	Приемлемый риск
2.2.2	Хром 6+ в питьевой воде	0,000047	4,9	Приемлемый риск
2.2.3	Бромдихлорметан в воде	0,000032	3,3	Приемлемый риск
2.2.4	Тетрахлорметан в воде	0,0000146	1,5	Приемлемый риск
2.2.5	Хлороформ в воде	0,0000209	2,2	Приемлемый риск
2.3	Почва, случайное потребление	0,0000173	1,8	Приемлемый риск
3	Ингаляционное поступление (I)	0,000047	4,9	Приемлемый риск
3.1	Хром 6+ в воздухе	0,000037	3,9	Приемлемый риск

Бромдихлорметан, хлороформ, тетра-хлорметан, канцерогенные риски которых составляют $3,2E-05$, $2,1E-05$, $1,5E-05$ соответственно, поступают пероральным путем из питьевой воды (100 %).

Наибольший индивидуальный канцерогенный риск отмечается в Ленинском районе, где суммарный *ICR* составляет $1,03E-03$, и классифицируется как канцерогенный риск четвертого диапазона, в остальных районах *ICR* установлен на уровне $E-04$ (риск третьего диапазона).

В целом для всего населения города с численностью 1131200 человек, суммарный канцерогенный популяционный пожизненный риск за 70 лет достигает 1125,2 дополнительного случая рака, или 994,7 дополнительного случая на 1 млн населения.

Полученные результаты позволили сделать следующие **выводы** и рекомендации:

– в г. Челябинске по изученным факторам, путям и средам поступления канцеро-

генный риск оценивается как требующий разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий;

– наибольший вклад в суммарный канцерогенный риск вносит пероральный путь поступления. Ведущими средами при этом поступления химических веществ являются продукты питания и вода питьевая;

– основной вклад в риск вносит уровень содержания веществ-канцерогенов в молоке и молочных продуктах ($ICR = 2,1E-04$), в овощах и овощной продукции ($ICR = 1,7E-04$), в зерне и хлебобулочной продукции ($ICR = 1,8E-04$), в питьевой воде ($ICR = 1,9E-04$);

– вклад мышьяка в суммарный канцерогенный риск требует дополнительных исследований и научного обоснования его генезиса;

– учитывая, что ряд местных продуктов питания и вода питьевая содержат канцерогены, рекомендуется усиление лабораторного контроля за их содержанием в молочной

и овощной продукции, хлебобулочных изделиях и воде. Необходимо определить приемлемые и канцерогенно-безопасные концентрации веществ в местных продуктах питания и воде;

– учитывая, что в питьевой воде образуются при хлорировании хлороформ и другие вещества-канцерогены, следует отработать на водоочистных сооружениях режимы очистки и обеззараживания, а в перспективе предусмотреть другие методы обеззараживания. Кроме того, необходимо проведение своевременных ремонтов с заменой водопроводных сетей (особенно в Металлургическом районе);

– поскольку ведущими компонентами в формировании канцерогенного риска при потреблении питьевой воды являются мышьяк, хром 6+ и бромдихлорметан, рекомендуется установить жесткий контроль за качеством стоков хозяйствующих субъектов городов Миасс и Карабаш;

– канцерогенный риск от воздействия выбросов в атмосферный воздух приоритетных предприятий г. Челябинска допустим для населения города, но подлежит периодическому контролю. Приоритетными предприятиями для контроля с учетом вклада в индивидуальный канцерогенный риск являются ОАО «ЧЭМК» (62,2 %), ОАО «ЧТПЗ» (16,9 %), группа предприятий на промплощадке ОАО «ЧМК» (14,4 % ингаляционного канцерогенного риска).

Для дальнейшего регулирования и снижения количества выбросов в атмосферу рекомендуется на промышленных объектах предусмотреть специальные мероприятия по снижению канцерогенной опасности:

– замену канцерогенных веществ, применяемых (получаемых) в технологических процессах, на неканцерогенные;

– резкое сокращение выбросов в атмосферу веществ-канцерогенов (в идеальном случае ниже 0,1 ПДК в атмосферном воздухе селитебной зоны);

– оснащение источников выбросов дистанционной контрольно-измерительной аппаратурой параметров и качества выбросов в атмосферу.

Учитывая увеличение количества автотранспорта, значительную долю его выбросов в атмосферу (более 60 %), целесообразно выполнить работы по оценке риска от автотранспорта в г. Челябинске.

Канцерогенный риск при случайном потреблении почвы допустим для населения, но подлежит периодическому контролю. Для контроля рекомендуются территории пляжей, детских, школьных учреждений и площадок.

С целью определения лиц (групп) риска представляется целесообразным проведение исследований содержания канцерогенных веществ (свинца, мышьяка, кадмия и других) в биологических средах (волосах, крови, моче) детей и взрослых.

Список литературы

1. Заболеваемость населения России: статистические материалы // Сайт Минздравсоцразвития России. – URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/47> (дата обращения: 15.06.14).
2. Леман Э. Теория точечного оценивания. – М.: Наука, 1991. – 448 с.
3. Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий. ОНД-86. – Л.: Гидрометеиздат, 1987. – 93 с.
4. Методические указания по расчету осредненных за длительный период концентраций выбрасываемых в атмосферу вредных веществ. – СПб.: ГГО им. А.И. Воейкова, 2005. – URL: http://www.ecotax.ru/load/metodika_rascheta_osrednennykh_za_dlitelnyj_period_koncentracij_vybrasyvaemykh_v_atmosferu_vrednykh_veshhestv_dopolnenie_k_ond_86_spb_ggo/2-1-0-495 (дата обращения: 21.06.14).
5. МУ 2.3.7.2519-09. Определение экспозиции и оценки риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население: методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 26 с.
6. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
7. Рыжаков С.А., Зайцева Н.В., Май И.В. Макроэкономический анализ потерь здоровья, вероятно обусловленных эмиссиями загрязняющих веществ в атмосферный воздух // Пермский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 47.

8. Agents reviewed by the IARC monographs. – 2004. – Vol. 1–99 (by CAS numbers). – 27 p.
9. Integrated Risk Information System: A database of human health effects that may result from exposure to various substances found in the environment / United States Environmental Protection Agency. – URL: <http://www.epa.gov/iris/index.html> (дата обращения: 22.06.14).
10. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – URL: <http://monographs.iarc.fr> (дата обращения: 10.06.14).

References

1. Zabolevaemost' naselenija Rossii: statisticheskie materialy [Population morbidity in Russia: statistical materials]. *Sajt Minzdravsocrazvitija Rossii*. Available at: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/47>.
2. Leman Je. Teorija tochechnogo ocenivaniya [Point estimation theory]. Nauka, 1991. 448 p.
3. Metodika rascheta koncentracij v atmosfernom vozduhe vrednyh veshhestv, soderzhashhihsja v vybrosah predpriyatij». OND-86 [Methods of calculating ambient air concentrations of harmful substances contained in industrial emissions. UND-86]. Leningrad: Gidrometeoizdat, 1987. 93 p.
4. Metodicheskie ukazaniya po raschetu osrednennyh za dlitel'nyj period koncentracij vybrasyvaemyh v atmosferu vrednyh veshhestv [Guidelines for the calculation of harmful substances' averaged concentrations emitted into the atmosphere over a long period]. St. Petersburg: GGO im. A.I. Voejkova, 2005. Available at: http://www.ecotax.ru/load/metodika_rascheta_osrednennykh_za_dlitelnyj_period_koncentracij_vybrasyvaemykh_v_atmosferu_vrednykh_veshhestv_dopolnenie_k_ond_86_spb_ggo/2-1-0-495.
5. Metodicheskie ukazaniya MU 2.3.7.2519-09 «Opredelenie jekspozicii i ocenki riska vozdejstvija himicheskikh kontaminantov pishhevyh produktov na naselenie» [Guidelines IG 2.3.7.2519-09 «Determination of public exposure and risk assessment of chemical contaminants in food»]. Moscow: Federal'nyj Centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 26 p.
6. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagriznjajushhih okruzhajushhuju sredu [Guidelines for estimating public health risk when exposed to chemicals polluting the environment]. Moscow: Federal'nyj centr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004. 143 p.
7. Ryzhakov S.A., Zajceva N.V., Maj I.V. Makroekonomicheskij analiz poter' zdorov'ja, verojatno obuslovlennyh jemissijami zagriznjajushhih veshhestv v atmosfernyj vozduh [Macroeconomic analysis of health loss, probably due to the emission of pollutants into the air]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2009, no. 3, p. 47.
8. Agents reviewed by the IARC monographs. 2004. Vol. 1–99 (by CAS numbers). 27 p.
9. Integrated Risk Information System: A database of human health effects that may result from exposure to various substances found in the environment. United States Environmental Protection Agency. Available at: <http://www.epa.gov/iris/index.html>.
10. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Available at: <http://monographs.iarc.fr>.

MULTIENVIRONMENTAL CARCINOGENIC RISK FOR THE VALIDATION THE WAYS FOR ITS MINIMIZATION IN THE CITY OF CHELYABINSK

**N.N. Valeullina, A.G. Ural'shin, N.A. Brylina, E.V. Nikiforova,
A.L. Beketov, G.Sh. Grechko**

FBHI "Center for Hygiene and Epidemiology in the Chelyabinsk Region", Russian Federation,
Chelyabinsk, 147, Svobody St., 454091

To find out the reasons of high oncological morbidity in Chelyabinsk, we executed a multienvironmental carcinogenic risk assessment of active chemical substances in drinking water, food stuff, soil, ambient air (from the local emission sources). We have determined individual lifetime carcinogenic risk levels, which are evaluated as entirely unacceptable for the population ($>1E-04$). It is established, that the main contribution in total carcinogenic risk belongs to the food stuff and drinking water. The leading risk factors are 8 carcinogenic substances presenting in milk and milk products, vegetable and vegetable products, cereals and bakery goods as well as in drinking water. The ways to minimize the risks as well as the main directions of advanced researching of the habitat quality and human health in the town have been discovered.

Key words: carcinogenic risk, chemical carcinogens, ambient air, drinking water, soil, food stuff.

© Valeullina N.N., Ural'shin A.G., Brylina N.A., Nikiforova E.V., Beketov A.L., Grechko G.Sh., 2014

Valeullina Natalia Nikolaevna – Chief Doctor, Doctor of the highest qualification category (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

Ural'shin Aleksandr Gennadievich – Head of Social-Hygienic Monitoring and Risk Assessment Department, Doctor of the highest qualification category (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

Brylina Nina Alekseevna – Doctor of the highest qualification category, Social-Hygienic Monitoring and Risk Assessment Department (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

Nikiforova Elena Vladimirovna – Chief Engineer, Social-Hygienic Monitoring and Risk Assessment Department (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

Beketov Aleksandr Leonidovich – Chief Engineer, Social-Hygienic Monitoring and Risk Assessment Department (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

Grechko Gulfira Shaydullovna – Doctor, Social-Hygienic Monitoring and Risk Assessment Department (e-mail: sane@chel.surnet.ru; tel. 8 (351) 237-38-25).

УДК 57:616.9:576.8.095+62

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИСК СОТРУДНИКОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ И МЕРЫ ПО ЕГО СНИЖЕНИЮ

Е.А. Тюрин, Л.В. Чекан, Л.И. Маринин, И.А. Дятлов

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии
и биотехнологии» Роспотребнадзора Российской Федерации, Россия, 142279,
Серпуховский район, п. Оболенск

В работе проанализированы возможные аварийные ситуации, возникающие при работе с микроорганизмами, что подтверждает определенную степень риска при работе с патогенными биологическими агентами I–II групп. Высокий уровень профессиональной подготовки персонала микробиологических лабораторий, знание потенциальных источников и причин возможного заражения позволят снизить профессиональный риск для сотрудников при осуществлении деятельности, связанной с изучением свойств микроорганизмов возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы.

Ключевые слова: биологическая безопасность, приемы безопасной работы с ПБА, авария, бактериальный аэрозоль, опасный биологический объект, тренинг.

Одним из направлений снижения профессионального риска на опасном биологическом объекте является профессиональный подбор специалистов для работы в микробиологических лабораториях [11, 12]. Процедура подбора персонала складывается из оценки состояния здоровья претендентов – будущих сотрудников микробиологической лаборатории, анализа их первичной подготовки, специализации и дальнейшего совершенствования их практических навыков в процессе трудовой деятельности непосредственно на рабочем месте.

Как показывает практика, объекты, относящиеся к опасным [1], должны иметь пакет нормативно-методической и разрешительной документации, в том числе необходимые лицензии, инструкции, санитарные правила, методические рекомендации и указания. Имеющаяся в настоящее время в распоряжении нормативная документация предусматривает определенный порядок допуска сотрудника к работам с патогенными

биологическими агентами (ПБА) на подобном объекте [7, 8]. Объект должен быть оснащен высокоэффективными инженерно-техническими средствами и системами биологической безопасности, средствами физической защиты, пожарной сигнализацией. Персонал лабораторий опасного биологического объекта должен иметь высокий уровень профессиональной специальной подготовки по знанию требований биологической безопасности, микробиологии бактериальных и вирусных инфекций, эпидемиологии инфекционных заболеваний. Сотрудникам следует с периодичностью в пять лет проходить аттестацию на соответствие должности и профессиональную переподготовку. Допуск оформляется приказом руководителя учреждения или организации. Они не должны иметь медицинских противопоказаний к специфической вакцинации и лечению специфическими препаратами, а также к работе в средствах индивидуальной защиты органов дыхания. Предполагается, что сотрудники,

© Тюрин Е.А., Чекан Л.В., Маринин Л.И., Дятлов И.А., 2014

Тюрин Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник по специальности «Эпидемиология», заведующий лабораторией биологической безопасности (e-mail: turin@obolensk.org; тел. 8 (4967) 36-00-16).

Чекан Лариза Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности (e-mail: chekan@obolensk.org; тел. 8 (4967) 36-00-16).

Маринин Леонид Иванович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций (e-mail: info@obolensk.org; тел. 8 (4967) 36-00-42).

Дятлов Иван Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: info@obolensk.org; тел. 8 (4967) 36-00-03).

принимаемые на работу в микробиологические лаборатории, должны обладать устойчивым психоэмоциональным статусом [11].

К сожалению, отклонения в состоянии здоровья сотрудника не всегда можно выявить во время предварительного входного медицинского осмотра, обязательного для всех лиц, принимаемых на работу на опасный биологический объект, из-за подчас формального подхода некоторых врачей-специалистов. Это может повлечь за собой некоторые отклонения при выполнении профессиональных обязанностей. Для более объективной оценки состояния здоровья и профессиональных навыков сотрудников, принимаемых или уже принятых на работу, желательно проводить первичное профессиональное тестирование непосредственно в микробиологической лаборатории перед оформлением допуска к работам с ПБА I–II групп, с последующим периодическим тестированием в течение трудовой деятельности.

Многолетний опыт работы лаборатории биологической безопасности Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии по контролю соблюдения требований биологической безопасности показывает, что с годами у людей, обслуживающих работы с микроорганизмами I–IV групп патогенности, притупляется чувство опасности. Сотрудники начинают пренебрегать элементарными требованиями биологической безопасности, такими как ежедневное приготовление и контроль рабочей концентрации дезинфицирующих растворов, ежедневная влажная уборка, периодичность включения и контроль рабочего времени бактерицидных облучателей и т.д.

На инструктажах по знанию требований биологической безопасности выявлено, что сотрудники, работающие с микроорганизмами, в большинстве случаев теоретически знают требования санитарных правил и дают правильные ответы на поставленные вопросы. Однако при проведении тренингов в лаборатории по ликвидации последствий аварий зачастую нарушают по-

рядок действий, а о некоторых требованиях биобезопасности вообще забывают (например, обеззараживание перчаток в дезрастворе при снятии элементов противочумного костюма).

Внедрение в лабораторную практику боксов биологической безопасности с ламинарным потоком воздуха некоторым образом повлияло на снижение уровня профессиональных рисков [2, 6]. Это дало возможность говорить о достаточно высоком уровне защищенности персонала. Однако человеческий фактор остается главным звеном в организации безопасной работы с ПБА, так как человека нельзя исключить из процесса изучения микроорганизмов [4, 11]. Данное положение подтверждается высказываниями специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые считают, что «...ни один бокс биобезопасности, или иное устройство, или методика сами по себе не гарантируют безопасности, если пользователи не применяют безопасные методы работы, основанные на осведомленности и понимании...» [6].

По нашему мнению, после пяти лет работы в лаборатории сотрудники, работающие с ПБА I–IV групп, должны проходить переподготовку на специализированных курсах. Обучение следует подкреплять теоретическими и практическими занятиями, на которых сотрудники обучаются новым приемам безопасной работы с ПБА, использованию современного лабораторного оборудования, приемам ликвидации последствий аварий. Тренинги по ликвидации аварий должны проводиться постоянно и регулярно, как в лаборатории, так и в более крупном подразделении.

Существующие в настоящее время приемы лабораторной работы с возбудителями бактериальных инфекционных заболеваний, инженерно-технические системы и медицинские мероприятия в значительной мере снижают профессиональный риск, предотвращая возможные случаи лабораторного заражения. К сожалению, полностью исключить профессиональный риск, эти меры не могут. На это указывают

периодически возникающие случаи лабораторных заражений, анализ которых появляется в доступной печати [2, 10, 14–18].

Работы с ПБА I-II групп всегда связаны с риском возникновения аварийной ситуации и, как следствие, внутрилабораторным заражением персонала и возможной контаминацией окружающей среды [2, 10, 14–18]. Для микробиологических лабораторий опасность заключается в вероятности инфицирования сотрудников микроорганизмами, с которыми проводятся исследования [9]. Актуальность проблемы защиты людей и окружающей среды при работе с возбудителями особо опасных инфекций еще более возросла в условиях широкого проведения генетических исследований.

Для снижения профессиональных рисков надо иметь в виду, что существуют, как минимум, три группы мероприятий обеспечения требований безопасности работ:

- контрольно-организационные;
- медико-биологические;
- инженерно-технические.

При правильном сочетании и выполнении они гарантируют относительную безопасность персонала и защиту окружающей среды [3, 4, 11].

Ранее нами были рассмотрены некоторые случаи внутрилабораторных заражений, описанные в доступной литературе, возникшие при проведении работ с возбудителем сибирской язвы (*B. Anthracis*) [12]. Это сделано по нескольким причинам.

Во-первых, данный микроорганизм входит в перечень биологических агентов, которые могут быть использованы в качестве бактериологического оружия [5]. Реальная возможность применения бактериологического оружия в локальных войнах, вооруженных конфликтах или при террористических актах является серьезной проблемой для состояния национальной биологической безопасности любой страны.

Во-вторых, с этим микроорганизмом сталкиваются не только медицинские работники, но и ветеринарные врачи, животноводы и т.п., следовательно, круг возможного заражения и решения вопросов биоло-

гической безопасности существенно расширяется.

Инфицирование возбудителем сибирской язвы со смертельным исходом в основном наблюдалось при заражении через легкие [4, 12, 13]. Наиболее часто при этом отмечали поражения кожи, реже – слизистых. Зафиксирован случай кожной формы сибирской язвы в результате контакта с фиксацией нагреванием и окрашенным мазком культуры *B. anthracis* [16]. Наблюдалось заболевание при неосторожном обращении со шприцами во время заражения животных сибиреязвенными культурами [4]. Известен случай кожной формы сибирской язвы, произошедший в марте 2002 г. у сотрудника лаборатории в США [15].

В санитарно-эпидемиологических правилах [7, 8], являющихся основными регламентирующими документами при работе с ПБА в Российской Федерации, отражены все возможные операции, проводимые с микроорганизмами и с зараженными животными. В этих документах определен порядок ликвидации последствий различных аварий, которые могут возникать при работе с ПБА. Правильность действий сотрудника микробиологической лаборатории в комплексе мер, снижающих риск заражения ПБА и обеспечивающих безопасность, в значительной степени обусловлена уровнем владения профессиональными навыками, новейшим техническим оборудованием и знанием возможных источников и механизмов заражения, так как источники, пути и причины заражений сотрудников разнообразны.

Потенциальным источником инфекции в условиях лаборатории следует считать следующий материал:

- культуры возбудителей инфекционных заболеваний,
- клинические и микробиологические пробы,
- контаминированные образцы материалов из окружающей среды (почвы, воды и др.),
- инфицированные органы и ткани экспериментальных лабораторных животных.

Причина же инфицирования в лаборатории – это совокупность условий, ведущих к выходу ПБА за пределы бокса биологической безопасности в результате аварии при невыполнении требований биологической безопасности.

К настоящему времени возможные источники и пути заражения персонала микробиологических лабораторий достаточно хорошо изучены [4, 6, 15]. Известна относительная опасность инфицирования, сопровождающая отдельные манипуляции, проводимые в процессе лабораторных работ, а для некоторых видов этих работ получены количественные показатели контаминации окружающей среды [16, 17].

В своём фундаментальном исследовании R.M. Pike проанализировал источники и причины 3921 случая внутрилабораторного заражения [15]. Как показал его анализ, наиболее часто инфицирование происходило непосредственно в момент аварии во время работы с микроорганизмами (17,9 %), во время заражения и вскрытия инфицированных лабораторных животных (16,9 %), при возникновении бактериального аэрозоля во время центрифугирования или деструкции клетки (13,6 %), а также по другим, невыясненным, причинам (20,0 %). При работе с пипетками возможность образования аэрозоля достаточно высока. Существует опасность заражения при всасывании или вдыхании инфекционного материала, если в нарушение правил работу с пипеткой проводят так, что в настоящее время практически исключено при проведении работ с ПБА. Этому способствовали разработанные и внедренные в практику различные специальные приспособления (груши, автоматические устройства), полностью исключающие работу с помощью рта.

Источником инфицирования может быть капля, падающая с кончика пипетки, особенно на гладкую твердую поверхность. Поэтому при работе с пипеткой рабочую поверхность стола покрывают тканью, уложенной в кювету и увлажненную дезинфицирующим раствором. Опасность представляет и последняя капля в пипетке,

которую выдувают в ту или иную емкость. К образованию аэрозоля ведет приготовление при помощи пипетки разведений инфекционного материала (последовательный перенос его из пробирки в пробирку и перемешивание). При этом риск значительно уменьшается, если исключить образование пузырьков и вспенивание. Кончик пипетки всегда должен быть ниже уровня жидкости в сосуде или жидкость из пипетки должна стекать по внутренней стенке сосуда. Риск возникновения бактериального аэрозоля создается при вынимании пробки из пробирки, флакона, бутылки. При извлечении влажных ватно-марлевых пробок риск еще выше, так как в этом случае аэрозоль образуется обязательно [4].

Резиновые и пластиковые винтовые пробки также создают аэрозоль при открывании, особенно, если они смочены инфекционным материалом, так как при извлечении пробки разрывается пленка жидкости. Открывание чашек Петри также может привести к образованию аэрозоля. Если водный конденсат на крышке смачивает края чашки, поднятие крышки приводит к разрыву пленки жидкости и возникновению аэрозоля. Кроме того, вероятность инфицирования во время работы с микроорганизмами может возникнуть без совершения аварии, а при проведении рутинных ежедневных процедур, например, при нарушении правил приготовления рабочих растворов дезинфицирующих средств или при использовании растворов, потерявших свою активность [10].

Все эти ситуации необходимо рассматривать как возможный исходный материал для организации теоретических семинаров, практических занятий и тренировок в лабораториях различного уровня защиты. Обучение персонала правильному восприятию, оценке возникающей ситуации должно производиться руководителями лабораторий на инструктажах различного уровня. Это может являться одним из основных направлений деятельности сотрудников микробиологической лаборатории по снижению профессионального риска.

Список литературы

1. ГОСТ Р 22.0.02-94. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Термины и определения основных понятий. – М.: Госстандарт России, 1995. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200001517> (дата обращения: 20.06.14).
2. Методы изучения биологических свойств возбудителя сибирской язвы: учебно-методическое пособие / Л.И. Маринин, И.А. Дятлов, А.Н. Мокриевич, И.В. Бахтеева, Е.В. Белова, А.И. Борзилов, Т.И. Комбарова, Т.Б. Кравченко, Р.И. Миронова, В.М. Попова, А.Н. Сомов, Г.М. Титарева, Е.А. Тюрин, Л.В. Чекан, О.Б. Шишкина, Н.А. Шишкова. – М.: ЗАО МП «Гигиена», 2009. – 304 с.
3. Основы биологической безопасности: принципы и практика: учебно-методическое пособие / Р.В. Боровик, Г.А. Дмитриев, Л.В. Коломбет, Д.Д. Победимская, Ю.В. Ремнев, Е.А. Тюрин, Н.А. Федоров. – М.: Медицина для вас, 2008. – 303 с.
4. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях / С.Г. Дроздов, Н.С. Гарин, Л.С. Джинджоян, В.М. Тарасенко. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
5. Ответные меры системы общественного здравоохранения на угрозу применения биологического и химического оружия: руководство ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 2005. – 354 с.
6. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. – 3-е изд. – Женева: ВОЗ, 2004. – 190 с.
7. СП 1.3.1285-03. Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности): санитарно-эпидемиологические правила. – М.: Госсанэпиднадзор России, 2003. – 82 с.
8. СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней: санитарно-эпидемиологические правила. – М.: Роспотребнадзор. – URL: <http://www.referent.ru/1/139851> (дата обращения: 10.06.14).
9. Тюрин Е.А. Маринин Л.И. Оценка рисков при проведении работ с возбудителями ООИ // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию ЦМСЧ 165, ФМБА России, 2008. – М., 2008. – С. 114–115.
10. Тюрин Е.А. Факторы биологической безопасности // Биозащита и биобезопасность. – 2010. – Т. II, № 3 (4). – С. 34–39.
11. Тюрин Е.А., Шкуров А.А. Случай внутрилабораторного заражения сапом // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня основания нижегородскому НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной «Научное обоснование противозидемической защиты населения». – Н. Новгород, 2009. – С. 111–112.
12. Чекан Л.В., Тюрин Е.А., Маринин Л.И. К вопросу оценки уровня профессионализма у сотрудников микробиологических лабораторий // Биозащита и биобезопасность. – 2012. – Т. IV, № 2 (11). – С. 10–14.
13. Biological Safety: Principles and Practices / 4 Ed.: D. O. Fleming, D. L. Hunt. – ASM Press Washington D.C., 2006. – 624 p.
14. Collins C.H. Laboratory-acquired infections. – London etc.: Butterworths, 1983. – 277 p.
15. Pike R. M. Laboratory-associated infectious: summary and analysis of 3921 cases // Health. Lab. Sci. – 1976. – Vol. 13, № 2. – P. 105–114.
16. Pilsworth R. Protective inoculations in the control of laboratory infections // In: The prevention of laboratory acquired infection / Ed. C.H. Collin, E.G. Hartley, R. Pilsworth. – London: H.M. – Stat. Off., 1975. – P. 56–60.
17. Reitman M., Wedum A.G. Microbiological safety // Publ. Hlth. Rep. – 1956. – Vol. 71, № 7. – P. 659–665.
18. Suspected Cutaneous Anthrax in a Laboratory Worker – Texas, 2002 // Applied Biosafety. – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 173–176.

References

1. GOST R 22.0.02-94. Bezopasnost' v chrezvychajnyh situacijah. Terminy i opredelenija osnovnyh ponjatij [GOST R 22.0.02-94. Safety in emergencies. Terms and definitions of basic concepts]. Moscow: Gosstandart Rossii, 1995. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200001517>.
2. Marinin L.I., Djatlov I.A., Mokrievich A.N., Bahteeva I.V., Belova E.V., Borzilov A. I., Kombarova T.I., Kravchenko T.B., Mironova R.I., Popova V.M., Somov A.N., Titareva G.M., Tjurin E.A., Chekan L.V., Shishkina O.B., Shishkova N.A. Metody izuchenija biologicheskikh svojstv vozbuditelja sibirskoj jazvy: uchebno-metodicheskoe posobie [Methods of studying anthrax biological properties: study guide]. Moscow: ZAO MP «Gigiena», 2009. 304 p.
3. Borovik R.V., Dmitriev G.A., Kolombet L.V., Pobedimskaja D.D., Remnev Ju.V., Tjurin E.A., Fedorov N.A. Osnovy biologicheskoi bezopasnosti: principy i praktika: uchebno-metodicheskoe posobie [Biosecurity fundamentals: principles and practice: study guide]. Moscow: «Medicina dlja vas», 2008. 303 p.

4. Drozdov S.G., Garin N.S., Dzhindojan L.S., Tarasenko V.M. Osnovy tehniki bezopasnosti v mikrobiologicheskikh i virusologicheskikh laboratorijah [Fundamentals of safety in microbiological and virological laboratories]. Moscow: Medicina, 1987. 256 p.
5. Otvetye mery sistemy obshhestvennogo zdravooohranenija na ugrozu primenenija biologicheskogo i himicheskogo oruzhija [Public healthcare system reactive measures to biological and chemical weapons]. *Rukovodstvo VOZ*. Zheneva: VOZ, 2005. 354 p.
6. Prakticheskoe rukovodstvo po biologicheskoy bezopasnosti v laboratornyh usloviyah [Practical guidance on biosafety in the laboratory]. 3 ed. Zheneva: VOZ, 2004. 190 p.
7. Bezopasnost' raboty s mikroorganizmami I-II grupp patogennosti (opasnosti). Sanitarno-jepidemiologicheskie pravila. SP 1.3.1285-03 [Safety work with microorganisms belonging to I-II pathogenicity groups (dangers). Sanitary-epidemiological rules. SR 1.3.1285-03]. Moscow: Gossanjepidnadzor Rossii, 2003. 82 p.
8. Bezopasnost' raboty s mikroorganizmami III-IV grupp patogennosti (opasnosti) i vzbuditeljami parazitarnyh boleznej. Sanitarno-jepidemiologicheskie pravila SP 1.3.2322-08 [Safety work with microorganisms belonging to III-IV pathogenicity groups (dangers) and parasitic diseases' agents. Sanitary-epidemiological rules SR 1.3.2322-08]. Moscow: Rospotrebnadzor. Available at: <http://www.referent.ru/1/139851>.
9. Tjurin E.A., Marinin L.I. Ocenka riskov pri provedenii rabot s vzbuditeljami OOI [Risk assessment when working with SDI pathogens]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 25-letiju CMSCh 165, FMBA Rossii*, 2008. Moscow, 2008, pp. 114–115.
10. Tjurin E.A. Faktory biologicheskoy bezopasnosti [Biosecurity factors]. «*Biozashhita i biobezopasnost'*» *VJeLT*, 2010, vol. II, no. 3 (4), pp. 34–39.
11. Tjurin E.A., Shkurov A.A. Sluchaj vnutilaboratornogo zarazhenija sapom [Case of laboratory-acquired equinia]. *Materialy jubilejnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 90-letiju so dnja osnovanija nizhegorodskomu NII jepidemiologii i mikrobiologii im. akademika I.N. Blohinoj «Nauchnoe obosnovanie protivojepidemicheskoy zashhity naselenija»*. N. Novgorod, 2009, pp. 111–112.
12. Chekan L.V., Tjurin E.A., Marinin L.I. K voprosu ocenki urovnja professionalizma u sotrudnikov mikrobiologicheskikh laboratorij [On the issue of professionalism level in microbiology laboratories' staff]. *Biozashhita i biobezopasnost'*, Izdatel'skij dom VJeLT, 2012, vol. IV, no. 2 (11), pp. 10–14.
13. Fleming D.O., Hunt D.L. Biological Safety: Principles and Practices. 4 Ed. ASM Press Washington D.C., 2006. 624 p.
14. Collins S.N. Laboratory-acquired infections. London etc.: Butterworths, 1983. 277 p.
15. Pike R.M. Laboratory-associated infectious: summary and analysis of 3921 cases. *Health. Lab. Sci.*, 1976, vol. 13, no. 2, pp. 105–114.
16. Pilsworth R. Protective inoculations in the control of laboratory infections. In: *The prevention of laboratory acquired infection*, Ed. C.H. Collin, E.G. Hartley, R. Pilsworth. London: H.M. Stat. Off., 1975, P. 56–60.
17. Reitman M., Wedum A.G. Microbiological safety. *Publ. Hlth. Rep.*, 1956, vol. 71, no. 7, pp. 659–665.
18. Suspected Cutaneous Anthrax in a Laboratory Worker – Texas, 2002. *Applied Biosafety*, 2002, vol. 7, no. 3, pp. 173–176.

OCCUPATIONAL RISK OF THE STAFF OF MICROBIOLOGICAL LABORATORIES AND THE MEASURES FOR ITS MINIMIZATION

E.A. Tyurin, L.V. Chekan, L.I. Marinin, I.A. Dyatlov

FBSI "State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology", Rospotrebnadzor
of the Russian Federation, Russian Federation, s. Obolensk, Serpukhovskiy District, 142279

In this article the authors have analyzed possible accidental situations during the work with microorganisms, what confirms some degree of risk during the work with pathogenic bio agents of I-II groups. High professional standard of microbiological laboratories staff, information about potential sources and reasons of invasion can minimize occupational risk for the staff during their professional activity, connected with researching of infectious agents' characteristics.

Key words: biosafety, safe practices with pathogenic bio agents (PBA), accident, bacterial aerosol, dangerous biological object, training.

© Tyurin E.A., Chekan L.V., Marinin L.I., Dyatlov I.A., 2014

Tyurin Evgeniy Aleksandrovich – Candidate of Medicine, Senior Researcher in "Epidemiology", head of Biosecurity Laboratory (e-mail: turin@obolensk.org; tel. 8 (4967) 36-00-16).

Chekan Larisa Vladimirovna – Senior Researcher in Biosecurity Laboratory (e-mail: chekan@obolensk.org; tel. 8 (4967) 36-00-16).

Marinin Leonid Ivanovich – Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Anthrax Microbiology, Department of Special Danger Infections (e-mail: info@obolensk.org; tel. 8 (4967) 36-00-42).

Dyatlov Ivan Alekseevich (s. Obolensk, Russia) – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Director (e-mail: info@obolensk.org, tel. 8 (4967) 36-00-03).

УДК 575.174.015.3:[613632+616-057]

РИСК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН-МАЛЯРОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ

С.В. Федорович¹, Л.М. Шевчук¹, А.Г. Маркова¹, О.Д. Левданский²

¹РУП «Научно-практический центр гигиены»,
Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,
Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27

Генетический полиморфизм ферментов метаболизма ксенобиотиков является важнейшим фактором, определяющим индивидуальную чувствительность организма к вредным химическим веществам производственной среды и формирующим предрасположенность к развитию профессиональной патологии. Проведенные исследования показали, что максимальный риск развития патологии органов половой системы у женщин-маларов, контактирующих с ароматическими углеводородами, обусловлен отсутствием активности ферментов глутатион-трансферазы T1 и глутатион-трансферазы M1, кодируемыми генами (генотип GSTM1<0>/GSTT1<0>).

Ключевые слова: ген биотрансформации ксенобиотиков; глутатионтрансфераза; генетический полиморфизм; заболевания органов половой системы.

Среди ксенобиотиков одними из наиболее распространенных являются ароматические углеводороды (АУ), которые широко применяются в промышленности в качестве растворителей лаков, красок и др. В производственных условиях бензол и его гомологи поступают в организм человека ингаляционно (через органы дыхания) и через неповрежденную кожу, вызывая острые и хронические интоксикации. Благодаря хорошей растворимости в липидах они легко проникают в организм и интенсивно обезвреживаются во многих органах и тканях. В основе интоксикации АУ независимо от пути поступления лежат процессы активизации свободнорадикального окисления липидов и окисления белков в печени и головном мозге, их обезвреживание происходит, в основном, в микросомах печени с участием системы ферментов, включающей глутатион-S-трансферазы,

путем интенсификации монооксигеназных реакций [2].

В условиях длительного воздействия на репродуктивную систему различных патологических факторов особое значение имеет индивидуальная чувствительность к данным воздействиям, в том числе состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты. По данным многих исследователей, одной из причин возникновения репродуктивных нарушений могут служить определенные комбинации аллельных вариантов генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз, продукты которых ответственны за биотрансформацию и детоксикацию ксенобиотиков. Повреждающее действие ксенобиотиков может реализовать-

© Федорович С.В., Шевчук Л.М., Маркова А.Г., Левданский О.Д., 2014

Федорович Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов (e-mail: rspch@rspch.by; тел. (+375 17) 284-13-84).

Шевчук Лариса Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе (e-mail: sheuchuklm@mail.ru; тел. (+375 17) 292-50-15).

Маркова Антонина Григорьевна – научный сотрудник научно-организационного отдела (e-mail: rspch@rspch.by, mag20105@rambler.ru; тел. (+375 17)292-82-91).

Левданский Олег Дмитриевич – младший научный сотрудник лаборатории нехромосомных исследований (e-mail: 666555@tut.by; тел. (+375 17) 284-18-56).

ся на этапах гематогенеза, оплодотворения, имплантации и эмбриогенеза [1].

В настоящее время широко исследуется возможность предиктивной диагностики заболеваний, основанной на изучении генов биотрансформации ксенобиотиков глутатион-*S*-трансфераз T1, M1, P1 и микросомальной эпоксидгидролазы [3].

В рамках данного исследования была изучена взаимосвязь между вероятностью развития патологии органов половой системы и полиморфизмом генов глутатион-*S*-трансфераз M1 (GSTM1) и T1 (GSTT1) у работниц покрасочных цехов ОАО «Минский автомобильный завод», контактирующих с гомологами бензола – толуолом, ксилолом, стиролом, широко используемым как растворители лаков и красок.

Материалы и методы. Проведено генотипирование по генам GSTM1 и GSTT1 образцов ДНК работниц цеха окраски и металлопокрытий ОАО «Минский автомобильный завод» – 119 женщин, контактирующих с гомологами бензола (толуол, стирол) и имеющих в анамнезе заболевания органов половой сферы (воспалительные заболевания, миома матки, эндометриоз, бесплодие). Контрольную группу составили сотрудники управления информационных технологий, профессионально не связанные с воздействием химического фактора – 162 человека.

ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Определение делеционного полиморфизма генов глутатион-*S*-трансфераз M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1) проводилось методом мультиплексной ПЦР со специфическими праймерами совместно с геном CYP1A1, который служил в качестве внутреннего контроля (гомозиготы по нормальному аллелю и гетерозиготы не различались – «+» аллельное состояние, гомозиготы по делетированному аллелю – «0» аллельное состояние).

Для статистической обработки данных использовался критерий χ^2 или, в случае, если хотя бы одно из анализируемых зна-

чений было ниже пяти, точный тест Фишера. Также определялось «отношение рисков» (*OR*) и его 95%-ные доверительные интервалы (95 % *CI*). Статистическая обработка проводилась с использованием программ SPSS Statistics 17.0.1 и MS Excel 2003.

Результаты и их обсуждение. По результатам обязательных медицинских осмотров выявлено достоверное превышение частоты заболеваний женских половых органов у лиц, контактирующих с ароматическими углеводородами, по сравнению с контрольной выборкой. В патологии органов половой системы наиболее часто были представлены хронические воспалительные заболевания матки и придатков, а также доброкачественные опухоли.

Как известно, многие частые заболевания провоцируются неблагоприятными сочетаниями генов биотрансформации, точнее, наличием в организме функционально неполноценных вариантов этих генов, которые приводят к синтезу излишне активных или, наоборот, что встречается чаще, функционально ослабленных форм таких ферментов. На фоне воздействия повышенных доз вредных для организма веществ изменение в скорости протекания процессов биотрансформации может оказать гораздо более существенное влияние на вероятность развития определенных патологий, чем в нормальных условиях.

При сравнении частот распространения мутантных генотипов среди женщин-малыров, имеющих патологию органов половой сферы, установлено, что частота носителей делеции в гене GSTT1 в гомозиготном состоянии в выборке больных превысила соответствующий показатель для контрольной выборки более чем в полтора раза (35,4 и 20,1% соответственно, $p = 0,005$, $OR = 2,17$, $CI 1,25-3,77$). Результаты исследований представлены в табл. 1.

Выявлено также почти двукратное увеличение частоты двойного делетированного генотипа GSTM1«0»/GSTT1«0» в группе больных по сравнению с контрольной вы-

боркой (21,2 против 11,0 %, $p = 0,022$, $OR = 2,17$, CI 1,11–4,27). Полученные результаты позволяют сделать вывод об относительно более высокой предрасположенности индивидов, работающих с АУ и имеющих генотипы GSTT1«0» и GSTM1«0»/GSTT1«0», к развитию патологии органов репродуктивной системы.

Таблица 1

Частота (%) носителей мутантных генотипов среди работниц с диагностированными патологиями органов половой системы (группа больных) и в соответствующей контрольной группе

Генотип	Контрольная группа, $n = 162$	Группа больных, $n = 119$	p	OR (95% CI)
GSTM1«0»	50,6	60,2	0,12	1,47 (0,9–2,41)
GSTT1«0»	20,1	35,4	0,005*	2,17 (1,25–3,77)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	11,0	21,2	0,022*	2,17 (1,11–4,27)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

При анализе полученных данных по стажу у работниц, контактирующих с АУ на протяжении от пяти до десяти лет, наблюдается смещение отношения частот аллельного состояния GSTT1«0» в сторону индивидов с диагностированными заболеваниями органов половой сферы (14,3 % в контрольной группе и 30,2 % в группе больных); их различия приближаются к уровню достоверных ($p = 0,064$, $OR = 2,6$, CI 0,93–7,29) (табл. 2). Доля же носителей делеции гена GSTT1 в гомозиготном состоянии у индивидов со стажем свыше де-

сяти лет для группы больных превысила таковую для контрольной группы более чем в два с половиной раза (46,5 % и 16,7 % соответственно, $p = 0,02$, $OR = 4,35$, CI 1,65–11,44). Подобное распределение частот встречаемости аллельного состояния GSTT1«0» свидетельствует о том, что его негативное влияние на развитие патологии органов половой системы проявляется после пяти лет воздействия АУ на организм и значительно возрастает при дальнейшем контакте.

Таблица 2

Зависимость частоты встречаемости некоторых мутантных генотипов от стажа работы среди индивидов с диагностированными заболеваниями органов половой системы (группа больных) и в соответствующей контрольной группе

Генотип	Стаж работы, лет	Контрольная группа		Группа больных		p	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
GSTT1«0»	< 5	16	32,7	4	22,2	0,55*	0,59 (0,17–2,08)
	5–10	7	14,3	13	30,2	0,064	2,6 (0,93–7,29)
	> 10	8	16,7	20	46,5	0,02	4,35 (1,65–11,44)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	< 5	9	18,4	3	16,7	0,84*	0,89 (0,21–3,73)
	5–10	4	8,2	9	20,9	0,13*	2,98 (0,85–10,49)
	> 10	4	8,3	12	27,9	0,025*	4,26 (1,26–14,44)

Примечание: * – величина получена с использованием точного теста Фишера.

Также было обнаружено более чем трехкратное превышение частоты встречаемости комбинации двух делетированных генотипов GSTM1«0» и GSTT1«0»

среди имеющих патологии органов половой системы со стажем работы более десяти лет по сравнению с соответствующей контрольной группой (27,9 против 8,3 %,

$p = 0,025$, $OR = 4,26$, $CI 1,26-14,44$). Подобные результаты свидетельствуют в пользу того, что аллельное состояние GSTM1«0» на фоне отсутствия нормально функционирующей GSTT1 также является генотипом риска при длительном контакте с АУ.

Для определения относительного риска развития заболеваний органов половой сис-

темы следует иметь в виду, что основное влияние на данный показатель оказывает аллельное состояние гена GSTT1, полиморфизм гена GSTM1 вносит существенно меньший вклад, однако максимальный риск обусловлен отсутствием активности двух ферментов, кодируемых этими генами (генотип GSTM1«0»/GSTT1«0») (табл. 3).

Таблица 3

Относительная вероятность развития заболеваний органов половой системы у женщин-маляров на основании генотипирования по генам GSTM1 и GSTT1

Генотип	Вероятность	OR (95% CI)
GSTM1«+»/GSTT1«+»	Очень низкая	0,51 (0,3–0,87)
GSTM1«0»/GSTT1«+»	Низкая	0,97 (0,59–1,6)
GSTM1«+»/GSTT1«0»	Высокая	1,65 (0,77–3,54)
GSTM1«0»/GSTT1«0»	Очень высокая	2,17 (1,11–4,27)

Выводы. На основании исследований разработан алгоритм выявления групп риска, в котором учтены результаты молекулярно-генетического тестирования генов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков у работниц, контактирующих с аренами. Определение полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 даёт врачу возможность прогноза развития заболеваний репродуктивной системы, а следовательно, правиль-

ного подбора профилактических мероприятий.

Таким образом, данное направление исследования актуально, так как позволяет разработать систему профилактики как на этапе профотбора, так и на ранних стадиях развития заболевания. Использовать генетические тесты необходимо в комплексе со всеми другими результатами обследования.

Список литературы

1. Гайнуллина М.К., Валеева Э.Т., Якупова А.Х. Критерии нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимической отрасли промышленности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра РАН. – 2009. – № 1 (6). – С. 107–110.
2. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / А.В. Спицын [и др.] // Вестник Вавиловского общества генетиков и селекционеров. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97–105.
3. Ямкова Е.В. Генетические факторы адаптогенеза человека к токсическому действию нефтехимических веществ // Естествознание и гуманизм: сборник научных трудов. – Томск, 2011. – С. 76–83.

References

1. Gajnullina M.K., Valeeva Je.T., Jakupova A.H. Kriterii narushenija reproduktivnogo zdorov'ja zhenshhin-robotnic neftehimicheskoy otrasli promyshlennosti [Reproductive health damage criteria in women- petrochemical industry workers]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo Centra RAMN*, 2009, no. 1 (6), pp. 107–110.
2. Spicyn A.V. Polimorfizm v genah cheloveka, associirujushhihsja s biotransformaciej ksenobiotikov [Polymorphism in human genes associated with xenobiotics biotransformation]. *Vestnik Vavilovskogo obshhestva genetikov i selekcionerov*, 2006, vol. 10, no. 1, pp. 97–105.
3. Jamkova E.V. Geneticheskie faktory adaptogeneza cheloveka k toksicheskomu dejstvu neftehimicheskikh veshhestv [Genetic factors of human adaptogenesis to petrochemical toxic effects]. *Estestvoznaniye i gumanizm: sbornike nauchnyh trudov*, Tomsk, 2011, pp. 76–83.

RISK OF REPRODUCTIVE SYSTEM PATHOLOGY IN WOMEN-COLOURERS CONTACTING WITH AROMATICS HYDROCARBONS

S.V. Fedorovich¹, L.M. Shevchuk¹, A.G. Markova¹, O.D. Levdansky²

¹RUE «Scientific Practical Center of Hygiene»,
Republic of Belarus, 8, Akademicheskaya St., Minsk, 220012

²Institute of genetics and cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus,
Minsk, 27, Akademicheskaya St., 220072

Genetic polymorphism of xenobiotics' metabolism enzymes is the most important factor determining individual sensibility of organism to harmful chemical substances of production environment. This factor generates the predisposition to occupational pathology. The performed studies have indicated that maximum risk for reproductive system pathology in women-colourers, contacting with aromatics hydrocarbons, is stipulated by the absence of the activity of the enzymes of glutathione-transferase T1 and glutathione-transferase M1 encoded by genes (genotype GSTM1«0»/GSTT1«0»).

Key words: gene of xenobiotics' biotransformation; glutathione-transferase; genetic polymorphism; reproductive system diseases.

© Fedorovich S.V., Shevchuk L.M., Markova A.G., Levdansky O.D., 2014

Fedorovich Sergey Vladimirovich – Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Food Hygiene Integrated Problems (e-mail: rspch@rspch.by; tel. (+375 17) 284-13-84).

Shevchuk Larisa Mikhailovna – Candidate of Medicine, Associate Professor, Deputy Director for Research (e-mail: shevchuklm@mail.ru; tel. (+37 51 7) 2 92-50-15 + 375 29 380 52 80).

Markova Antonina Grigorievna – Researcher in the scientific-organizational section (e-mail: rspch@rspch.by, mag20105@rambler.ru; tel. (+375 17) 292-82-91).

Levdansky Oleg Dmitreevich – Junior Researcher in the Laboratory of Non-chromosomal Studies (e-mail: 666555@tut.by; tel. (+375 17) 284-18-56).

УДК 614.7:575:576.3

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

А.Т. Волкова, О.С. Целоусова, И.А. Потапова

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Проведен цитогенетический мониторинг воздействия окружающей среды на здоровье человека посредством изучения цитогенетических показателей букальных эпителиоцитов у жителей северной и южной частей г. Уфы и сельского населения Республики Башкортостан. Жители южной и северной частей г. Уфы составляют группы умеренного и высокого риска возникновения цитогенетических нарушений (I_{ac} 3,39 и 4,10, соответственно). Сельские жители вошли в группу низкого риска развития цитогенетических нарушений (I_{ac} 1,68). У городских жителей индекс накопления цитогенетических нарушений примерно в 2,0–2,44 раза превышает показатели сельских жителей, что, вероятно, обусловлено воздействием генотоксических факторов городской среды.

Ключевые слова: цитогенетический мониторинг, букальный эпителий, кариологический тест, микроядра, пролиферация, апоптоз, индекс накопления цитогенетических повреждений.

Характерной особенностью жизни современного человека является наличие огромного числа потенциально опасных факторов, постоянно создающих угрозу для здоровья населения. В связи с этим актуальным является санитарно-гигиенический контроль и мониторинг влияния факторов окружающей среды на организм человека. Информативным и неинвазивным методом оценки действия повреждающих факторов окружающей среды на организм человека является метод цитогенетического мониторинга, основанный на изучении цитологического статуса слизистых оболочек полости рта и носа [4, 5]. Показателем нестабильности генома в клетках букального эпителия служат микроядра, являющиеся хромосомным материалом, возникшим вследствие повреждения молекулы ДНК (цитогенетические показатели) или нарушения структуры и количества хромосом во время митоза (показатели пролиферации) в ответ на действие генотоксических факторов окружающей среды. Для опреде-

ления степени стабильности генома и оценки генотоксичности среды кроме микроядер используют кариологические показатели деструкции ядра клеток, перешедших в процесс апоптоза или некроза [5, 6]. Появление микроядер в клетках букального эпителия – показатель действия на организм эндо- и экзогенных генотоксических факторов [3].

Цитогенетический мониторинг является составной частью социально-гигиенического мониторинга в оценке безопасности среды обитания человека, так как позволяет оценить уровень повреждения генетического аппарата клеток каждого индивидуума с учетом его адаптации или срыва адаптации в определенных условиях среды и сопоставить с результатами риска воздействия факторов окружающей среды [7]. Таким образом, цитогенетический мониторинг позволяет нам оценить как состояние здоровья населения (донозологическая диагностика), так и степень генотоксичности окружающей среды (в регионе, городе, районе).

© Волкова А.Т., Целоусова О.С., Потапова И.А., 2014

Волкова Альфия Талхеевна – старший преподаватель кафедры биологии (e-mail: volkovaufa@mail.ru; тел. 8(347) 272-57-82).

Целоусова Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент (e-mail: priemka_bashgmu@mail.ru; тел. 8 (347) 272-92-31).

Потапова Ирина Анатольевна – медико-профилактический факультет 6 курс (e-mail: priemka_bashgmu@mail.ru; тел. 8 (347) 272-92-31).

Целью исследования являлось изучение риска возникновения цитогенетических нарушений у жителей северной и южной частей г. Уфы и сельского населения Республики Башкортостан.

Материалы и методы. Объектом исследования служили образцы буккального эпителия сельских и городских жителей северной и южной части г. Уфы, которые являлись студентами I курса БГМУ (табл. 1). Средний возраст девушек составил $18,3 \pm 0,14$ г., юношей – $18,3 \pm 0,31$ г.

Таблица 1

Характеристика и объемы
выборки исследования

Сельские жители	Жители г. Уфы	
	южная часть	северная часть
23	46	27
Всего проанализировано клеток:		
24801	48117	28633

Препараты мазков буккального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями [4] и классификацией кариологических показателей, предложенной Л. П. Сычевой [6]. У каждого индивида изучено не менее 1000 нормальных клеток.

Для оценки цитогенетического статуса индивида использовали индекс накопления цитогенетических нарушений – Index of accumulation of cytogenetic damage (I_{ac}). Индекс накопления цитогенетических нарушений (I_{ac}) определяли как произведение интегрального показателя цитогенетических нарушений (суммы клеток с микроядрами, ядерными протрузиями и межъядерными мостами в промилле I_c – cytogenetic index) и интегрального показателя пролиферации (суммы клеток с двумя и более ядрами в промилле I_p – index of proliferation), деленное на апоптотический индекс (сумму клеток в апоптозе, включая конденсацию хроматина и начало кариолизиса, учтенного нами как вакуализация ядра, в промилле I_{apop} – apoptotic index): $I_{ac} = (I_c \cdot I_p / I_{apop}) \cdot 100$. Определение индекса накопления цитогенетиче-

ских повреждений позволяет выделить три группы риска: низкий ($I_{ac} \leq 2$), умеренный ($2 < I_{ac} < 4$) и высокий ($I_{ac} \geq 4$) [8].

В качестве объекта исследования был выбран город Уфа, который отнесен к числу городов с высоким уровнем загрязнения атмосферы формальдегидом, бенз(а)пиреном и диоксидом азота ввиду бурного развития промышленности и роста количества автотранспорта. Качество воды снижено вследствие влияния сточных вод предприятий города, а также аварийных сбросов и смывов загрязняющих веществ.

В 2010 г. индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) равен 10,3 и определен по концентрациям формальдегида, бенз(а)пирена и диоксидов азота [1]. В 2011 г. ИЗА по формальдегиду, бенз(а)пирену, диоксидам азота и взвешенным веществам г. Уфы составлял 7,5 [2].

За период наблюдения с 2006 по 2010 г. наблюдалось повышение средних концентраций оксидов азота, хлорида водорода, ксилолов, толуола и этилбензола. Все эти соединения обладают мутагенным и канцерогенным действием, неблагоприятно влияя на здоровье населения [1].

Результаты и их обсуждение. Анализ риска возникновения цитогенетических нарушений у жителей г. Уфы в сравнении с условно контрольной группой сельского населения Республики Башкортостан представлен в табл. 2.

Выявлено, что жители южной и северной частей г. Уфы составляют группы умеренного и высокого риска возникновения цитогенетических нарушений (I_{ac} 3,39 и 4,10 соответственно). Сельские жители вошли в группу низкого риска развития цитогенетических нарушений (I_{ac} 1,68). У городских жителей, в отличие от сельских, наблюдаются отклонения по индексу накопления цитогенетических нарушений примерно в 2,0–2,44 раза. Такие данные позволяют судить о высоком уровне повреждения генетического аппарата клеток жителей г. Уфы, обусловленных наличием длительно действующих генотоксических факторов окружающей среды. У жителей северной части города риск

развития цитогенетических нарушений выше, чем в южной части, что, вероятно, обусловлено повышенным загрязнением окру-

жающей среды выбросами промышленных предприятий, основная часть которых сконцентрирована в северной части.

Таблица 2

Цитологические показатели буккальных эпителиоцитов (на 1000 клеток)

Показатель	Сельские жители	Жители г. Уфы	
		южная часть	северная часть
Цитогенетические показатели, ‰			
Частота клеток с микроядрами	0,48 ± 0,124	1,48 ± 0,193	1,22 ± 0,263
Частота клеток с протрузиями	0,70 ± 0,203	1,24 ± 0,233	0,63 ± 0,240
Интегральный показатель цитогенетического действия (сумма клеток с микроядрами и протрузиями)	1,12 ± 0,215	2,72 ± 0,301	1,85 ± 0,336
Показатели пролиферации, ‰			
Частота клеток с двумя ядрами	0,91 ± 0,301	1,65 ± 0,257	1,63 ± 0,330
Частота клеток со сдвоенными ядрами	0,04 ± 0,043	0,15 ± 0,054	0,30 ± 0,104
Интегральный показатель пролиферации (сумма клеток с двумя ядрами и со сдвоенными ядрами)	0,96 ± 0,298	1,80 ± 0,267	1,93 ± 0,370
Показатели ранней деструкции ядра, ‰			
Частота клеток с конденсацией хроматина	86,83±18,687	144,00±13,739	114,67±21,203
Частота клеток с вакуолизацией ядра	33,00 ± 6,676	22,50 ± 5,193	25,15 ± 4,952
Показатели завершения деструкции ядра, ‰			
Частота клеток с кариопикнозом	11,13 ± 1,504	9,11 ± 1,558	12,37 ± 2,740
Частота клеток с кариорексисом	2,74 ± 0,849	2,76 ± 0,792	3,22 ± 1,212
Частота клеток с полным кариолизисом	17,13 ± 3,724	14,07 ± 2,207	24,07 ± 10,264
Апоптотический индекс (сумма клеток с ранней и поздней деструкцией ядра)	150,83 ± 23,631	192,43 ± 18,347	179,44 ± 26,568

Выводы. Таким образом, посредством цитогенетического мониторинга возможно выявление зон повышенного риска окружающей среды для здоровья человека. Как правило, это регионы с наиболее высокими уровнями цитогенетических нарушений, население которых подвергается агрессивному воздействию комплекса техногенных и химических факторов. Оценка цитогенетического статуса может быть полезна как для характеристики хронического воздействия факторов окружающей среды в данном регионе, так и для определения влия-

ния на здоровье комплекса действующих факторов при аварийных ситуациях. Оценка цитогенетического статуса в динамике может дать информацию о включении механизмов адаптации или срыва адаптации, что служит основанием для разработки гигиенических мероприятий. Цитогенетический мониторинг как метод оценки индивидуального и среднegrupпового уровня цитогенетических нарушений может быть хорошим индикатором эффективности рекомендуемых мероприятий.

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии природных ресурсов и окружающей среды Республики Башкортостан в 2010 году. – Уфа, 2011. – С. 29.
2. Государственный доклад о состоянии природных ресурсов и окружающей среды Республики Башкортостан в 2011 году. – Уфа, 2012. – С. 132.
3. Использование неинвазивной оценки цитологического статуса слизистой оболочки носа и рта в социально-гигиеническом мониторинге / Н.Н. Беляева, О.Ю. Пономарева, В.П. Александрова, А.А. Олесинов, О.В. Бударина, З.М. Гасимова // Гигиена и санитария. – 2009. – № 6. – С. 74–76.

4. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. – М., 2005. – 37 с.
5. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях / под ред. академика РАН, проф. Ю.А. Рахманина, Л.П. Сычевой. – М.: Гениус, 2007. – С. 220–267.
6. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 11 (65). – С. 3–11.
7. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг как составная часть социально-гигиенического мониторинга в оценке безопасности среды обитания человека // Актуализированные проблемы здоровья человека и среды его обитания и пути их решения: материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации, посвященные 80-летию образования Федерального бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сытина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. 14–15 декабря 2011 г. – М., 2011. – С. 370–374.
8. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. – 2012. – № 6. – С. 68–72.

References

1. Gosudarstvennyj doklad o sostojanii prirodnyh resursov i okruzhajushhej sredy Respubliki Bashkortostan v 2010 godu [State report on the natural resources and environment of the Republic of Bashkortostan in 2010]. Ufa, 2011. p. 29.
2. Gosudarstvennyj doklad o sostojanii prirodnyh resursov i okruzhajushhej sredy Respubliki Bashkortostan v 2011 godu [State report on the natural resources and environment of the Republic of Bashkortostan in 2011]. Ufa, 2012. p. 132.
3. Beljaeva N.N., Ponomareva O.Ju., Aleksandrova V.P., Olesinov A.A., Budarina O.V., Gasimova Z.M. Ispol'zovanie neinvazivnoj ocenki citologicheskogo statusa slizistoj obolochki nosa i rta v social'no-gigienicheskom monitoringe [Use of non-invasive assessment of mucous membrane cytological status in the nose and mouth in public health monitoring]. *Gigiena i sanitarija*, 2009, no. 6, pp. 74–76.
4. Ocenka citologicheskogo i citogeneticheskogo statusa slizistyh obolochek polosti nosa i rta u cheloveka [Evaluation of cytological and cytogenetic mucous membranes' status in the nose and mouth in humans]. Moscow, 2005. 37 p.
5. Poliorgannyj mikrojadernyj test v jekologo-gigienicheskikh issledovanijah [Multiorgan micronucleus test in ecological and hygienic studies]. Ed. By academician RAMS, D.M.B., prof. Yu.A. Rakhmanin, D.B.S. L.P.Sycheva. Moscow: Genius, 2007. pp. 220–267.
6. Sycheva L.P. Biologicheskoe znachenie, kriterii opredelenija i predely var'irovanija polnogo spektra kariologicheskikh pokazatelej pri ocenke citogeneticheskogo statusa cheloveka [Biological significance, determining criteria and variation limits of full range of karyological indicators in assessing human cytogenetic status]. *Medicinskaja genetika*, 2007, vol. 6, no. 11 (65), pp. 3–11.
7. Sycheva L.P. Citogeneticheskij monitoring kak sostavnaja chast' social'no-gigienicheskogo monitoringa v ocenke bezopasnosti sredy obitanija cheloveka [Cytogenetic monitoring as an integral part of public health monitoring in the human environment safety evaluation]. *Aktualizirovannye problemy zdorov'ja cheloveka i sredy ego obitanija i puti ih reshenija. Plenum Nauchnogo soveta po jekologii cheloveka i gigiyene okruzhajushhej sredy Rossijskoj Federacii posvjashhaetsja 80-letiju obrazovanija Federal'nogo bjudzhetnogo uchrezhdenija «Nauchno-issledovatel'skij institut jekologii cheloveka i gigieny okruzhajushhej sredy im. A.N. Sysina Ministerstva zdavoohranenija i social'nogo razvitija Rossijskoj Federacii. Materialy plenuma*. 14–15 dekabnja 2011 g. Moscow, 2011, pp. 370–374.
8. Sycheva L.P. Citogeneticheskij monitoring dlja ocenki bezopasnosti sredy obitanija cheloveka [Cytogenetic monitoring for assessing human environment safety]. *Gigiena i sanitarija*, 2012, no. 6, pp. 68–72.

CYTOGENETIC MONITORING OF ENVIRONMENTAL HEALTH RISK IN BASHKORTOSTAN

A.T. Volkova, O.S. Tselousova, I.A. Potapova

SBEI HPE "Bashkir State Medical University", Russian Ministry of Health,
Russian Federation, Ufa, 3, Lenina St., 450000

Cytogenetic monitoring of the environmental impact on human health was performed through the study of cytogenetic buccal epithelial cells among residents of the northern and southern parts of the city of Ufa and the rural population of the Republic of Bashkortostan. Residents of the southern and northern parts of the city of Ufa are a group of moderate and high cytogenetic damage risk (Iac 3.39 and 4.10 respectively). Villagers were included in a group of low cytogenetic damage risk (Iac 1.68). In the residents of Ufa cytogenetic damage accumulation index is about 2-2.44 times higher than in the rural population, which is probably due to the effects of urban environment genotoxic factors.

Key words: cytogenetic monitoring, buccal epithelium, karyological test, micronuclei, proliferation, apoptosis, cytogenetic damage accumulation index.

© Volkova A.T., Tselousova O.S., Potapova I.A., 2014

Volkova Alfiya Talkheevna – Senior Lecturer, Department of Biology (e-mail: volkovaufa@mail.ru; tel. 8 (347) 272-57-82).

Tselousova Olga Sergeevna – Candidate of Biological Sciences; Associate Professor, Department of Biology (e-mail: priemka_bashgmu@mail.ru; tel. 8 (347) 272-92-31).

Potapova Irina Anatolievna – place of study, Medical-Prophylactic Faculty, 6 course (e-mail: priemka_bashgmu@mail.ru; tel. 8 (347) 272-92-31).

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616-008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КАСКАДНОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НЕНАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА ПО СОДЕРЖАНИЮ ПРОДУКТОВ ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ И МАРГАНЦА

**О.Ю. Устинова^{1,2}, К.П. Лужецкий^{1,2}, О.А. Маклакова^{1,2},
М.А. Землянова^{1,2}, О.В. Долгих^{1,2}, Т.С. Уланова¹**

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Исследованы патогенетические механизмы развития у детей хронических гастродуоденальных заболеваний, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца. Установлено, что клиническая манифестация патологического процесса у детей с повышенным содержанием марганца и хлороформа в крови сопряжена с развитием вегетативных дисфункций по парасимпатическому типу, реактивных изменений ткани печени, билиарной дисфункции по гипомоторному типу, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки по гиперкинетическому варианту. Патогенетические закономерности развития у детей хронических гастродуоденальных заболеваний [Нр⁺], ассоциированных с воздействием продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца, предопределяют патоморфоз патологического процесса с развитием атрофических/субатрофических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: хроническая гастродуоденальная патология, дети, качество питьевой воды, продукты гиперхлорирования, марганец.

Загрязнение питьевой воды химическими веществами техногенного происхождения относят к приоритетным факторам, формирующим негативные тенденции распространенности болезней органов пищеварения [5, 7]. Дегенеративные и атрофические процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК), все чаще диагностируемые в детском возрасте, связывают, в том числе, с неблагоприятным воздействием химических веществ техногенного происхождения [2, 3, 6]. В то же время патогенетические закономерности

© Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Землянова М.А., Долгих О.В., Уланова Т.С., 2014

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, профессор (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 236-32-64).

Лужецкий Константин Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий клиникой экзозависимой и производственно обусловленной патологии, доцент (e-mail: nemo@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 236-80-98).

Маклакова Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением, доцент (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-27-92).

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики, профессор (e-mail: zem@fcrisk.ru, тел. 8 (342) 236-39-30).

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов, профессор (e-mail: oleg@fcrisk.ru, тел. 8-(342)-236-39-30).

Уланова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, заведующая отделом химико-аналитических исследований (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 233-10-37).

развития хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с воздействием химических веществ техногенного происхождения, требуют дальнейшего изучения. Присутствие в питьевой воде остаточных продуктов гиперхлорирования и тяжелых металлов обуславливает возникновение дополнительных случаев гастродуоденальных заболеваний на уровне 18 % в год, способствует увеличению частоты встречаемости тяжелых и осложненных форм с рецидивирующим течением и устойчивостью к консервативной терапии [1, 4, 9].

Целью исследования являлось изучение особенностей патогенеза хронических гастродуоденальных заболеваний [Hr⁺] у детей, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца.

Материалы и методы. Оценка качества питьевой воды и атмосферного воздуха на территориях проживания детей проводилась на основании данных мониторинговых исследований ФИФ СГМ (согласно Постановлению правительства РФ № 60 от 02.02.2006 г. «Положение о проведении социально-гигиенического мониторинга» с изменениями от 04.09.2012 г.).

Оценка риска для здоровья населения, обусловленного потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, осуществлялась по стандартизированной методике в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04) [8].

Медико-биологические исследования проводились с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации (1975 г., с дополнениями 1983 г.) и в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP) (утвержденным 27.09.2005 г.).

Группу наблюдения составили 116 детей в возрасте 7–10 лет ($8,6 \pm 1,2$ г.) с хрони-

ческой гастродуоденальной патологией [Hr⁺] (МКБ-10: K29.3-29,9), проживавших на территории с неудовлетворительным качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям (продукты гиперхлорирования, марганец). В группу сравнения вошли 56 детей аналогичного возраста ($8,4 \pm 1,4$ г., $p \geq 0,05$) с хронической гастродуоденальной патологией [Hr⁺] (МКБ-10: K29.3-29,9), проживавших на территории, где качество питьевой воды соответствовало гигиеническим нормативам. Группы были сопоставимы по гендерному параметру.

Для подтверждения диагноза использованы данные фиброгастродуоденоскопии с морфогистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК (гастрофиброскоп FG-1ZP, Япония), проведенной по стандартной методике; результаты хелик-теста («Хелик-аппарат» компьютеризированный для экспресс-диагностики с индикаторной трубкой для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, регистрационное удостоверение №ФС022a2004/1274-05) и иммуноферментного анализа крови на наличие антител к *H. pylori* (традиционная методика с использованием стандартного тест-набора «Вектор-Бест»).

Химико-аналитическое исследование содержания марганца в крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре Aanalyst фирмы PERKIN-ELMER (США); определение хлороформа – методом газовой хроматографии на хроматографе «Хроматэк-Кристалл-5000» с галогенселективным детектором.

Клинико-функциональное и инструментальное обследование детей включало: медико-социальное анкетирование по специально разработанной анкете, анализ амбулаторных карт развития (форма № 112/у), осмотр педиатра, гастроэнтеролога, невролога. Оценка состояния вегетативной нервной системы осуществлялась с помощью кардиоритмографической программы «Полли-Спектр», основанной на математическом анализе сердечного ритма, на аппа-

ратном кардиоинтервалографе «ВНС-Микро», Нейрософт, Россия (регистрационное удостоверение № 98/219-91). Ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, желудка и двенадцатиперстной кишки выполнялось по стандартным методикам на аппарате Toshiba VIAMO (Япония) с использованием конвексного (1,9–6,0 МГц) и линейного (7,0–14,0 МГц) мультимодальных датчиков. Исследование параметров биоритмики головного мозга осуществлялось на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (Россия) по стандартной методике «10–20».

Лабораторное обследование включало: оценку состояния окислительно-антиоксидантных процессов (общая антиоксидантная активность сыворотки крови, содержание малонового диальдегида, Cu/Zn-супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, гидроперекисей липидов), факторов неспецифической резистентности (абсолютный фагоцитоз, процент фагоцитоза, индекс фагоцитоза, фагоцитарное число), иммунологического статуса (абсолютное и относительное содержание $CD4^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ -лимфоцитов), неспецифической сенсibilизации ($JgE_{общ}$), гормонального статуса (уровень серотонина, дофамина, кортизола), нейромедиаторов, регулирующих процессы возбуждения и торможения (уровень глутамата и гамма-аминомасляной кислоты), содержания в крови пепсиногена 1 и пепсиногена 2, щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. Исследования выполнялись по традиционным методикам с использованием микроскопа Micros MC-200 (Австрия), автоматического биохимического анализатора Kone-lab (Финляндия), иммуноферментного анализатора ELx808 и стандартных тест-наборов. Методами иммуногенетического исследования (ПЦР-диагностика в режиме реального времени) определялась распространенность патологических аллелей генов CYP1A1 и частота полиморфизма гена сульфотрансферазы.

Полученная информация анализировалась статистическими методами (Statistica

6.0) и с помощью специальных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Сопоставление качественных бинарных признаков проводили методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для сравнения групп по количественным признакам использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Оценку зависимостей между признаками осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (для качественных признаков) и методом корреляционно-регрессионного анализа (для количественных переменных).

Результаты и их обсуждение. Анализ санитарно-гигиенической ситуации по данным мониторинговых исследований показал, что на территории проживания детей группы наблюдения имело место превышение гигиенических нормативов качества питьевой воды по хлороформу – до 2,70 ПДК; хлору остаточному свободному – до 2,20 ПДК; хлору остаточному связанному – до 1,25 ПДК; дихлорметану – до 8,0 ПДК, марганцу – до 3,3 ПДК. На территории сравнения гигиенические нормативы качества питьевой воды по исследуемым ингредиентам не были превышены.

Оценка опасности возникновения нарушений здоровья населения, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, выявила наличие неприемлемого риска ($HI = 1,75–2,18$) развития патологии нервной системы и гепатобилиарного тракта.

В ходе анамнестического обследования установлено, что дети, включенные в группы исследования, рождены от 1–3-й беременности, не имели врожденной патологии желудочно-кишечного тракта, были доношенными (95 % – группа наблюдения и 94,1 % – группа сравнения; $p = 0,34$), имели близкие при рождении весовые показатели (3241,3±154,6 г и 51,2±0,6 см – группа наблюдения; 3132,4±162,4 г и 50,37±1,56 см – группа сравнения; $p = 0,43–0,48$) и оценку по

шкале Апгар ($8,12 \pm 0,20$ против $8,58 \pm 0,10$ усл. ед. соответственно; $p = 0,20$). Частота регистрации в анамнезе острых кишечных инфекций в сравниваемых группах не имела различий ($10,3$ и $12,5$ % соответственно, $p = 0,67$). В группе наблюдения в $41,7$ % случаев ежемесячный доход на одного члена семьи составлял от 4001 до 7000 рублей (в группе сравнения – у $34,5$ %, $p = 0,42$), менее 4000 рублей – в 42 % ($52,4$ % в группе сравнения, $p = 0,08$), более 7000 рублей – в $16,3$ % ($13,1$ % в группе сравнения, $p = 0,08$). Большая часть детей ($79,3$ и $73,2$ % соответственно, $p = 0,37$) проживали в благоустроенном жилье и использовали водопроводную воду без дополнительной очистки ($95,0$ и $87,5$ % соответственно, $p = 0,24$). Нарушения режима питания отмечали $32,8$ % родителей детей группы наблюдения и $25,0$ % – группы сравнения ($p = 0,29$). Длительность заболевания в исследуемых группах составляла $2,1 \pm 1,1$ г. и $1,9 \pm 1,2$ г. соответственно ($p = 0,72$).

Результаты химико-аналитического исследования показали, что содержание марганца в крови у детей группы наблюдения достигало $0,0283 \pm 0,0042$ мкг/см³ (референтная концентрация – $0,011$ мкг/см³, $p < 0,01$), а хлороформа – $0,019891 \pm 0,006675$ мкг/см³ (референтная концентрация – $0,0$ мкг/см³, $p < 0,01$). В группе сравнения уровень марганца не превышал $0,0110 \pm 0,0004$ мкг/см³ ($p = 0,78$ к референтному), а хлороформа – $0,001801 \pm 0,000001$ мкг/см³ ($p = 0,89$ к референтному). В целом содержание марганца в крови детей группы наблюдения в $2,6$ раза превышало показатель группы сравнения ($p < 0,01$), а хлороформа – в 10 раз ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ частоты жалоб гастроинтестинального характера выявил, что дети группы наблюдения чаще отмечали снижение аппетита ($91,4$ и $61,0$ % соответственно, $p = 0,04$), отрыжку воздухом ($45,5$ против $25,4$ %, $p = 0,03$), боли в животе ($58,6$ против $37,2$ %, $p = 0,03$), локализующиеся в эпигастрии ($58,2$ против $23,2$ %, $p \leq 0,001$) или правом подреберье ($61,2$ против $32,1$ %, $p \leq 0,001$), нарушение стула ($78,5$ против $57,1$ %; $p = 0,004$). Среди жалоб астеновегетативного характера наиболее часто отмеча-

лись: потливость ($37,1$ против $10,9$ %, $p = 0,02$), быстрая утомляемость ($16,4$ и $8,6$ % соответственно, $p = 0,04$), непереносимость транспорта ($6,9$ и $5,4$ %, $p = 0,82$). У детей группы наблюдения признаки гепатобилиарной дисфункции регистрировались в $1,4$ раза чаще, чем в группе сравнения ($87,9$ и $64,3$ % соответственно, $p = 0,001$). Установлена достоверная причинно-следственная связь вероятности развития заболеваний желчевыводящих путей с повышенным содержанием в крови хлороформа ($R^2 = 0,293–0,448$; $F = 15,348 – 36,392$; $p = 0,001$) и болезней нервной системы функционального характера – с увеличенным содержанием марганца и хлороформа ($R^2 = 0,50 – 0,77$; $F = 93,67 – 109,62$; $p = 0,01–0,001$).

Преобладающим типом исходного вегетативного тонуса у детей группы наблюдения являлась эйтония (в 50 % случаев), однако у $37,5$ % установлен ваготонический вариант, что в $1,9$ раза превышало аналогичные данные группы сравнения (20 %, $p = 0,02$). В группе наблюдения симпатико-тонический тип вегетативной реактивности отмечался лишь в 25 %, что в $1,2$ раза реже, чем в группе сравнения (30 %, ОШ = $1,2$; ДИ = $1,1 – 1,7$), преобладающим же типом являлся гиперсимпатико-тонический ($62,5$ %); в группе сравнения этот вариант встречался в $1,5$ раза реже – $43,3$ % (ОШ = $1,45$; ДИ = $1,16 – 3,11$). Установлены прямые достоверные связи «повышенное содержание в крови марганца – развитие исходной ваготонии и гиперсимпатико-тонического типа вегетативной реактивности» ($R^2 = 0,37 – 0,42$; $F = 87,54 – 118,12$; $p = 0,01$).

При ультразвуковом сканировании гепатобилиарной области реактивные изменения печени в группе наблюдения регистрировались в 7 раз чаще ($31,7$ против $4,5$ %, $p = 0,01$), кроме того, в $1,6–1,7$ раза чаще определялась билиарная дисфункция по гипомоторному типу ($80,2$ против $50,0$ %, $p = 0,001$) и увеличение линейных размеров печени ($12,2$ и $7,0$ % соответственно, ОШ = $1,74$; ДИ = $1,32–3,76$). Установлена достоверная связь между повышенным содержанием в крови детей хлороформа и раз-

витием реактивных изменений печени ($R^2 = 0,39$; $F = 76,83$; $p = 0,01$); увеличенным содержанием в крови марганца и наличием билиарной дисфункции по гипомоторному типу ($R^2 = 0,41$; $F = 99,23$; $p = 0,01$).

В ходе ультразвукового сканирования гастродуоденальной области умеренное количество жидкости в желудке определялось у детей группы наблюдения в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (33 и 11 % соответственно, $p = 0,003$). Физиологический вариант моторной функции желудка и ДПК у детей группы наблюдения встречался в 2 раза реже (14 против 28 %, $p = 0,03$). Дуоденогастральный, дуоденобульбарный, бульбогастральный рефлюксы диагностированы в 1,4–1,5 раза чаще в группе наблюдения (ОШ = 1,41 – 1,52; ДИ = 1,12 – 3,87). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови с нарушениями моторной функции желудка и ДПК ($R^2 = 0,25$ – 0,52; $F = 46,5$ – 119,18; $p = 0,01$ – 0,001).

При проведении эндоскопического исследования частота выявления атрофических и субатрофических изменений слизистой антрального отдела желудка в группе наблюдения была в 3,4 раза выше группы сравнения (18,1 против 5,4 %, $p = 0,01$). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови с наличием атрофических и субатрофических изменений слизистой желудка ($R^2 = 0,21$ – 0,36; $F = 58,11$ – 94,32; $p = 0,01$).

В ходе электроэнцефалографического исследования установлено, что измененный тип параметров биоритмики головного мозга у детей группы наблюдения регистрировался в 2 раза чаще (55,5 %), чем в группе сравнения (27,3 %; $OR = 2,03$; $DI = 1,64$ – 3,85), и имел преимущественно общемозговой, функциональный характер.

При исследовании биохимических показателей у детей группы наблюдения выявлены признаки оксидативного стресса: уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови составил $325,44 \pm 23,72$ мкмоль/дм³, а МДА – $3,54 \pm 0,117$ мкмоль/см³, что в 1,5–1,7 раза выше показателей группы сравнения

($p = 0,000$ – 0,001); частота регистрации проб с повышенным уровнем гидроперекиси липидов составила 28 %, при отсутствии таковых в группе сравнения, МДА – 52 %, что в 5 раз выше аналогичных данных в группе сравнения. Установлена связь повышенного содержания гидроперекиси липидов и МДА – с концентрацией марганца в крови ($OR = 3,1$ – 4,2; $DI = 2,5$ – 4,8; $p = 0,001$). Выявленный оксидативный стресс обусловлен истощением ресурсов антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня: активность глутатионпероксидазы в сыворотке крови составила $30,95 \pm 3,31$ нг/см³, Cu/Zn-супероксиддисмутаза – $36,45 \pm 2,16$ нг/см³, что в 1,2–1,6 раза ниже таковых в группе сравнения ($p = 0,001$ – 0,0001); кроме того, в 1,2–1,4 раза была снижена активность глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы ($p = 0,001$). В целом частота регистрации пониженных уровней данных ферментов (51–55 % случаев) была в 3,8–4,2 раза выше показателей группы сравнения ($p = 0,001$). Общий антиоксидантный статус, как интегральный показатель, у более чем 50 % детей группы наблюдения отражал выраженное снижение активности процессов антиоксидантной защиты ($125,64 \pm 8,38$ мкмоль/дм³, что в 2,2 раза ниже показателя группы сравнения, $p = 0,000$). Установлена связь угнетения антиоксидантных процессов с концентрацией марганца и хлороформа в крови ($OR = 2,6$ – 5,1; $DI = 2,0$ – 6,1; $p = 0,000$). Вклад марганца и хлороформа в развитие дисбаланса окислительно-антиоксидантных процессов составил 41–68 %, ($F = 16,19$ – 425,05; $p = 0,000$ – 0,040). В ходе лабораторного исследования у детей группы наблюдения установлен дисбаланс нейромедиаторов, регулирующих процессы возбуждения и торможения: повышенный в 1,5 раза относительно группы сравнения уровень глутамата ($148,87 \pm 16,76$ мкмоль/дм³, $p = 0,001$) и сниженный в 2 раза уровень гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови ($0,046 \pm 0,013$ мкмоль/дм³, $p = 0,000$); частота регистрации измененных показателей была в 4,3–5,0 раза выше таковой в группе сравнения. Установлена связь повышения уровня

глутамата и снижения гамма-аминомасляной кислоты с концентрацией марганца в крови ($OR = 3,4 - 6,1$; $DI = 2,2 - 10,5$; $p = 0,000$); вклад марганца в развитие дисбаланса нейромедиаторов составляет 64–79 % ($F = 145,06 - 287,55$, $p = 0,000$). Кроме того, у детей группы наблюдения установлено нарушение синтеза гормонов гипоталамо-надпочечниковой оси (снижение содержания дофамина и кортизола – в 1,3 раза, серотонина – в 2,0 раза относительно таковых группы сравнения), имеющее достоверную связь с повышенным уровнем в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,36 - 0,77$; $F = 28,74 - 94,62$; $p = 0,01$). Результаты иммунологического обследования свидетельствуют о развитии у детей группы наблюдения транзиторного иммунодефицита (снижение в 1,3–1,6 раза показателей фагоцитоза, сывороточного IgA, активности Т-лимфоцитарного звена иммунного ответа, содержания IgA в слюне и повышение в 1,3 раза сывороточного IgE_{общ} относительно аналогичных сведений группы сравнения), достоверно связанного с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,33 - 0,63$; $F = 57,41 - 183,11$; $p = 0,01 - 0,001$). Кроме того, у детей группы наблюдения в 1,3–1,6 раза чаще выявлялось повышение содержания щелочной фосфатазы, активности аспарагиновой аминотрансферазы, пепсиногена 2 на фоне угнетения активности пепсиногена 1, достоверно связанных с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,39 - 0,52$; $F = 33,67 - 121,76$; $p = 0,01 - 0,001$). В ходе иммуногенетического обследования у 10,3 % детей группы наблюдения выявлен полиморфизм гена сульфотрансферазы, отвечающего за детоксикацию органических соединений; у 13,8 % – наличие патологического аллеля CYP1A1 (ген цитохрома), отвечающего за 1-ю фазу детоксикации органических токсинов; у 14,7 % – патологического аллеля CPOX (копропорфириногеноксидазы), отвечающего за конъюгацию металлопротеинов. Следует подчеркнуть, что у детей, имеющих полиморфизм гена сульфотрансферазы и/или патологические аллели CPOX и CYP1A1, содержание марганца и

хлороформа в крови на 15–25 % превышало среднегрупповые показатели.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на территориях с ненадлежащим качеством питьевого водоснабжения (превышение гигиенических нормативов по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца до 2,7–3,3 ПДК) риск развития у населения патологии нервной системы и гепатобилиарного тракта (НП) составляет 1,75–2,18. В крови детей, потребляющих воду с повышенным содержанием марганца и продуктов гиперхлорирования, обнаруживается хлороформ, а содержание марганца в 2,7 раза превышает референтный уровень (маркеры: содержание марганца и хлороформа в крови).

У детей с наследственной предрасположенностью (10–15 % популяции) (маркеры: патологические аллели CPOX, CYP1A1, полиморфность гена сульфотрансферазы, регулирующих процессы детоксикации хлорорганических соединений и металлов) содержание марганца и хлороформа в крови на 15–25 % выше, чем таковое у детей без генетических дефектов.

Повышенное содержание марганца и хлороформа оказывает негативное влияние на центральную и вегетативную нервную системы, что проявляется дисбалансом гомеостаза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (маркеры: снижение уровня серотонина, дофамина, кортизола и гамма-аминомасляной кислоты; повышение содержания глутамата, обусловленное присутствием в крови повышенных концентраций марганца и хлороформа; $R^2 = 0,36 - 0,79$), с развитием в 2 раза чаще астеноневротических и вегетативных расстройств, преимущественно по парасимпатическому типу (маркеры: ваготонический тип исходного вегетативного тонуса с гиперсимпатикотоническим вариантом вегетативной реактивности, нарушение биоритмики головного мозга по данным электроэнцефалографии, связанные с повышенным содержанием марганца; $R^2 = 0,36 - 0,42$) (рисунок). Вегетативные расстройства с преобладанием парасимпатических влияний у детей проявля-

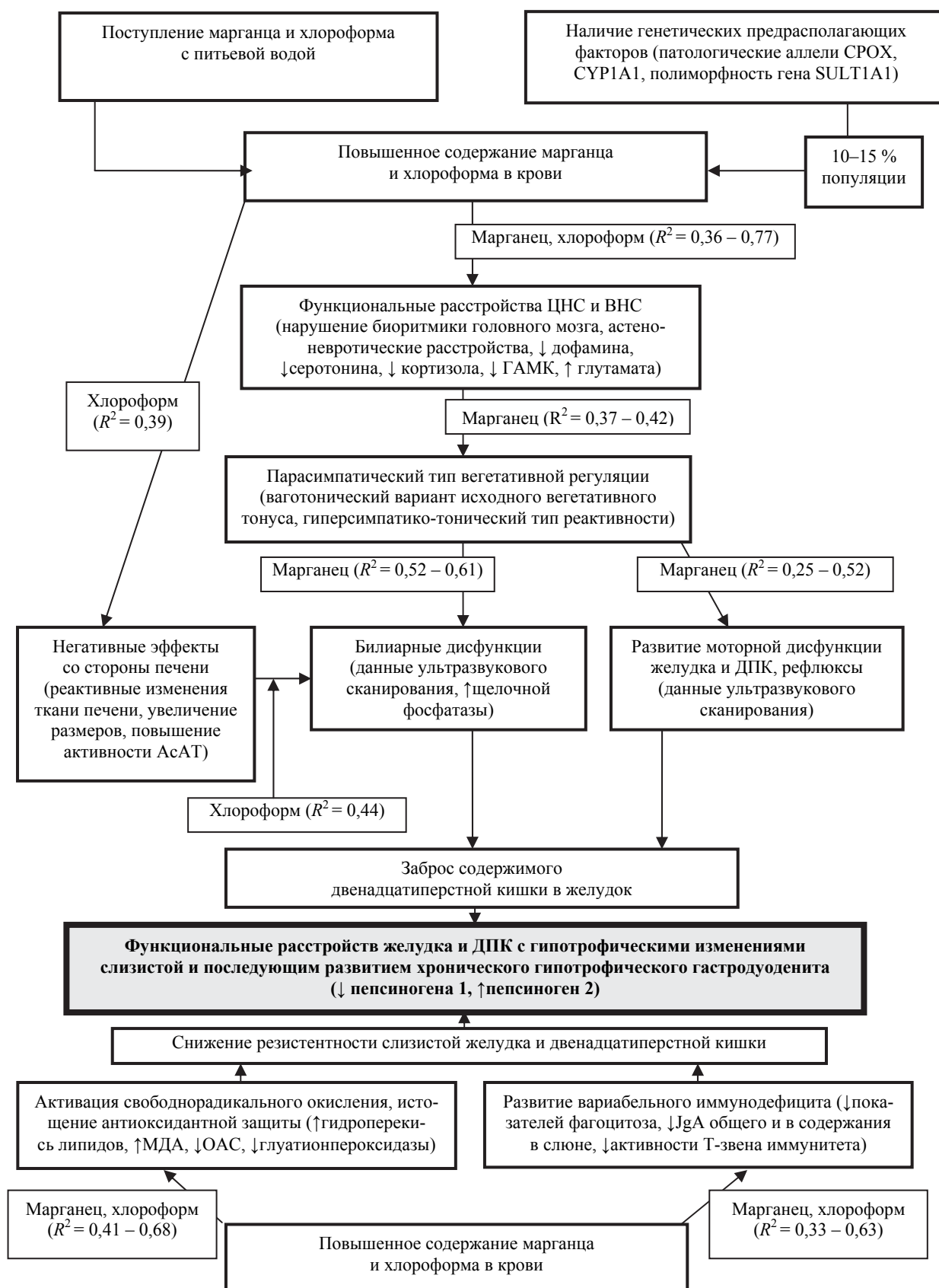


Рис. Патогенетические особенности каскадного механизма развития хронических гастродуоденальных заболеваний, обусловленных воздействием продуктов гиперхлорирования и марганца

ются синдромом билиарной дисфункции и повышением содержания в сыворотке крови щелочной фосфатазы (маркеры: гипотонический тип билиарных дисфункций по данным ультразвукового сканирования и повышение щелочной фосфатазы, связанные с содержанием в крови марганца ($R^2 = 0,52 - 0,61$), течение которой усугубляется прямым воздействием хлороформа на клетки печени с последующим развитием реактивного воспалительного процесса и функциональных расстройств билиарного тракта по гипомоторному типу (маркеры: реактивные изменения и увеличение размеров печени по данным ультразвукового сканирования, повышение активности АсАТ, связанные с увеличенным содержанием в крови хлороформа; $R^2 = 0,39 - 0,44$). Вегетативные расстройства являются причиной нарушения моторной функции желудка и ДПК с развитием рефлюксов и забросом содержимого ДПК в желудок (маркеры: нарушение моторной функции желудка и ДПК, различные типы рефлюксов по данным ультразвукового сканирования, связанные с повышенным содержанием марганца; $R^2 = 0,25 - 0,52$). Воздействие на слизистую желудка желчных кислот приводит к сольюбилизации липидных слоев мембран поверхностного эпителия. Согласно данным литературы [2, 3, 6, 9], содержащийся в желчи лецитин под действием фосфолипазы панкреатического сока биотрансформируется в лизолецитин, который при попадании в желудок оказывает выраженное цитотоксическое действие на эпителий с последующим развитием гипотрофического процесса (маркеры: снижение пепсиногена 1, активация пепсиногена 2). Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и ДПК усугубляется снижением резистентности слизистых к факторам агрессии (желчные кислоты и лизолецитин), вызванной активацией свободнорадикального окисления, снижением активности реак-

ций антиокислительной защиты и нарушениями гомеостаза факторов неспецифической резистентности (маркеры: снижение IgA в слюне, повышение в сыворотке крови гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови, глутатинпероксидазы; показателей фагоцитоза, содержания JgA, активности Т-лимфоцитарного звена иммунного ответа, связанные с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа; $R^2 = 0,33 - 0,68$).

Таким образом, патогенетической основой риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, являются морфофункциональные изменения органов-мишеней (центральная и вегетативная нервная система, печень) с последующим развитием вегетативных дисфункций с моторными нарушениями гастродуоденальной и билиарной сферы на фоне оксидативного стресса и снижения неспецифической резистентности слизистых желудочно-кишечного тракта. Патоморфоз клинической манифестации риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии заключается в первичном формировании функциональных расстройств желудка и ДПК с изменениями слизистой по гипотрофическому типу и последующим развитием хронической гастродуоденальной патологии по гипотрофическому варианту (МКБ-10: K29.3–29,9).

Установленные патогенетические закономерности развития риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии следует учитывать при разработке программ превентивной и вторичной профилактики у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца.

Список литературы

1. Алешко-Ожевский Ю.П. Сезонные колебания макро- и микроэлементов в крови больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вопросы питания. – 2005. – № 2. – С. 9–14.
2. Бабак О.А. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы // Здоровье Украины. – 2006. – № 21(1). – С. 1–3.

3. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология. – М., 2002. – 232 с.
4. Баранов А.А., Щербakov П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 12–16.
5. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З. Анализ риска здоровью населения на современном этапе // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 5. – С. 4–10.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.
8. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
9. Рудаева Е.Г., Нейжмак З.Ф., Салманов Ф.Э. Особенности хронического гастродуоденита у подростков на современном этапе // Детская гастроэнтерология: материалы XV Международного конгресса детских гастроэнтерологов. – М., 2008. – С. 170–171.

References

1. Aleshko-Ozhevskij, Ju.P. Sezonnye kolebanija makro- i mikrojelementov v krovi bol'nyh s jazvennoj bolezn'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Seasonal variation of macro-and micronutrients in the blood of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer]. *Voprosy pitaniya*, 2005, no. 2, pp. 9–14.
2. Babak O.A. Atroficheskij gastrit: prognozy i perspektivy [Atrophic gastritis: forecasts and prospects]. *Zdorov'e Ukrainy*, 2006, no. 21(1), pp. 1–3.
3. Baranov A.A., Klimanskaja E.V., Rimarchuk G.V. Detskaja gastrojenterologija [Children's gastroenterology]. Moscow, 2002. 232 p.
4. Baranov A.A., Shherbakov P.L. Aktual'nye voprosy detskoj gastrojenterologii [Pediatric gastroenterology topical issues]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 2002, no. 1, pp. 12–16.
5. Zajceva N.V., Maj I.V., Shur P.Z. Analiz riska zdorov'ju naselenija na sovremennom jetape [Health risk analysis at the present stage]. *Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii*, 2013, no. 2, mart-aprel', pp. 20–24.
6. Ivashkin V.T., Truhmanov A.S., Maev I.V. Fiziologicheskie osnovy motorno-jevakuatornoj funkcii pishhevaritel'nogo trakta [Physiological basis of digestive tract motor-evacuation function]. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2007, no. 5, pp. 4–10.
7. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state of public sanitary and epidemiological welfare in the Russian Federation in 2012: State Report]. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2013. 176 p.
8. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagriznjajushhij okruzhajushhiju sredu. Rukovodstvo 2.1.10.1920-04 [Guidelines for estimating health risk when exposed to chemicals polluting the environment. Guide 2.1.10.1920-04]. Moscow: Federal'nyj centr Gossanepidнадзора Minzdrava Rossii, 2004. 143 p.
9. Rudaeva E.G., Nejzhmak Z.F., Salmanov F. Je. Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u podrostkov na sovremennom jetape [Features of chronic gastroduodenitis in teenagers at the present stage]. *Detskaja gastrojenterologija. Materialy XV Mezhdunarodnogo Kongressa detskih gastrojenterologov*, Moscow, 2008, pp. 170–171.

PATHOGENIC PATTERNS IN CASCADE MECHANISM OF GASTRODUODENITIS DISEASES' PROGRESS IN CHILDREN ASSOCIATED WITH DRINKING LOW QUALITY WATER DUE TO HYPERCHLORINATION AND MANGANESE CONTENT

**O.Yu. Ustinova^{1,2}, K.P. Luzhetskiy^{1,2}, O.A. Maklakova^{1,2},
M.A. Zemlyanova^{1,2}, O.V. Dolgikh^{1,2}, T.S. Ulanova¹**

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045

²FSBEI HPE "Perm State National Research University", Russian Federation, Perm, 15, Bukireva St., 614990

We have studied the pathogenic mechanisms of chronic gastroduodenitis diseases in children consuming low quality drinking water with high content of chlorine and manganese.

It was established, that clinic manifestation of pathogenic process is coupled with parasympathetic vegetative dysfunctions reactive changes of hepatic tissues, biliary (hypokinetic) dysfunction, gastric and duodenum motor activity (hyperkinetic) disorder. Pathogenic patterns of chronic gastroduodenal diseases [Hp⁺] in children, associated with products of hypochlorination (chloroform) and manganese exposure, predefine pathomorphism of pathologic process followed by atrophic/preatrophic changes of upper gastrointestinal mucosa.

Key words: chronic gastroduodenitis pathology, children, drinking water quality, products of hyperchlorination, manganese.

© Ustinova O.Yu., Luzhetskiy K.P., Maklakova O.A., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., Ulanova T.S., 2014

Ustinova Olga Yurievna – MD, Deputy director on clinical care, Professor (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-32-64).

Luzhetskiy Konstantin Petrovich – Candidate of Medical Sciences, Head of clinic of ecoddependent and industrially conditioned pathology, Associate professor (e-mail: nemo@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-80-98).

Maklakova Olga Anatolievna – Candidate of Medical Sciences, Head of consulting and polyclinic department, Associate professor (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-27-92).

Zemlyanova Marina Aleksandrovna – MD, Head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Professor (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Dolgikh Oleg Vladimirovich – MD, Head of Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Professor (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Ulanova Tatyana Sergeevna – DSc, Head of Analytical Chemistry Department (e-mail: ula-nova@fcrisk.ru; tel. 8-(342)-233-10-37).

УДК 613.64: 616.717 – 057

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ЭФФЕКТА У РАБОТНИКОВ КАЛИЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

О.В. Долгих^{1,2}, А.В. Кривцов¹, К.Г. Горшкова¹, Д.В. Ланин^{1,2},
О.А. Бубнова^{1,2}, Д.Г. Дианова¹, Т.С. Лыхина¹, Н.А. Вдовина¹

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Проведена оценка иммунологических и генетических маркеров у работников калийного производства. Показано, что в условиях комбинированного воздействия вредных производственных факторов (пыль сильвинита, шум) наблюдалась повышенная продукция маркеров иммунной цитокиновой регуляции: фактора некроза опухоли (TNF α) и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), а также измененный полиморфизм кодирующих их участков генов в виде повышенной распространенности вариантных аллелей генов за счет минорного гомозиготного (VEGF) и гетерозиготного (TNF α) генотипов. Полиморфизм генов детоксикации CYP1A1, CPOX характеризует специфические различия с группой сравнения. Рекомендованы гены TNF α , VEGF, CYP1A1, CPOX в качестве маркеров чувствительности, а кодируемые ими цитокины (фактор некроза опухоли и эндотелиальный фактор роста) – в качестве маркеров эффекта при оценке риска здоровью работников калийного производства.

Ключевые слова: пыль сильвинита, шум, полиморфизм генов, маркеры.

К числу важнейших направлений в исследовании адаптационных процессов при воздействии негативных производственных факторов относят изучение показателей состояния иммунологических и генетически опосредованных механизмов защиты организма работающих [1, 2, 4–8, 10]. Поскольку отклонения в общей иммунологической реактивности могут проявиться даже при относительно низких уровнях воздействия

© Долгих О.В., Кривцов А.В., Горшкова К.Г., Ланин Д.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Лыхина Т.С., Вдовина Н.А., 2014

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Кривцов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики (e-mail: krivtsov@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Горшкова Ксения Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Ланин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Бубнова Ольга Алексеевна – младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики, студентка магистратуры биологического факультета (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Дианова Дина Гумеровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных методов диагностики (e-mail: dianovadina@rambler.ru; тел. (342) 236-39-30).

Лыхина Татьяна Станиславовна – заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

Вдовина Надежда Алексеевна – младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел. (342) 236-39-30).

комбинации физических (шум) и химических (аэрозоли) вредных производственных факторов, особенно актуальной является задача своевременного выявления ранних маркеров возникающих патологических изменений [3, 9].

Цель работы – определить маркерные показатели нарушений иммунной и иммуногенетической регуляции у работников калийного производства.

Материалы и методы. Группу наблюдения в условиях комбинированного воздействия вредных производственных факторов (пыль сильвинита, шум) составили 184 работника калийной горнорудной промышленности – мужчины, машинисты горных выемочных машин, средний возраст $36,6 \pm 1,0$ г., средний стаж $7,3 \pm 0,9$ г. На работников основной группы воздействует целый ряд опасных и вредных производственных факторов (как физических, прежде всего, шум, так и химических – запыленность воздуха сильвинитовой пылью). Условия труда отнесены к вредным с отклонением от гигиенических нормативов 3-й степени 3-го класса (3.3 согласно Р 2.2.2006 – 05). Группу сравнения составили 55 работников – мужчины, занятые профессиональной деятельностью на поверхности при отсутствии изучаемых вредных факторов, средний возраст – $40,2 \pm 2,7$ г., средний стаж – $5,8 \pm 1,9$ г. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и стажу.

Исследовали следующие параметры иммунной системы: содержание сывороточных иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, показатели фагоцитарной активности при использовании в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана, маркеры межклеточной иммунной регуляции (фактор некроза опухоли и эритропоэтин), а также маркер эндотелиальной дисфункции – васкулярный эндотелиальный фактор роста методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем. Статистический анализ проводили с помощью описательной статистики и двухвыборочного t -критерия Стьюдента.

Достоверность различий между группами считали значимой при $p < 0,05$.

Забор материала для ПЦР осуществлялся методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки, затем проводили выделение ДНК с помощью сорбентного метода, в основе которого лежит разрушение клеток с дальнейшей сорбцией нуклеиновых кислот на сорбент.

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов этой реакции в режиме реального времени с помощью флюоресцентных меток, которыми предварительно помечают используемые для реакции амплификации праймеры. Амплификацию и детекцию осуществляли с помощью термоциклера CFX96, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе.

Для одновременной детекции нескольких продуктов реакции используют разные флюоресцентные метки и зонды (мультиплексная ПЦР). В качестве праймеров применяли участок ДНК генов цитохрома P-450 CYP1A1, копропорфириногеноксидазы (CPOX), фактора некроза опухоли (TNF α), васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), eNOS(G894T), APOE согласно методическим рекомендациям «Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов» (МР 4.2.0075-13 от 20.08.2013).

Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров.

Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт». Данная программа служит для расчета статистических параметров для исследований «случай–контроль», использующих SNP (диагностику однонуклеотидных полимор-

физмов). Применялись статистические методы для описания равновесия частот генотипов и аллелей генов по равновесию Харди-Вайнберга.

Результаты и их обсуждение. По клинико-лабораторным исследованиям состояния здоровья работающих выявлены функциональные нарушения со стороны иммунной системы (табл. 1). В группе обследованных наблюдались достоверные изменения со стороны врожденного звена клеточного иммунного ответа по сравнению с показателями физиологической нормы. В 27,3 % слу-

чаев выявлено угнетение фагоцитарных показателей иммунитета по критерию «абсолютный фагоцитоз», у 62,9 % – по критерию «процент фагоцитоза», у 76,5 % – по критерию «фагоцитарное число» ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика фагоцитарного звена с аналогичными показателями группы контроля также обнаружила достоверное снижение показателей фагоцитоза – абсолютного и относительного количества фагоцитов и фагоцитарного числа у 72,7; 70,5 и 67,4 % обследованных соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса работников калийного производства и маркеры эффекта

Показатель	Группа сравнения ($n = 53$)	Группа наблюдения ($n = 132$)
Абсолютный фагоцитоз, $10^9/\text{дм}^3$	$1,892 \pm 0,296$	$1,417 \pm 0,122^*$
Процент фагоцитоза, %	$43,189 \pm 4,359$	$33,114 \pm 2,001^*$
Фагоцитарное число, усл. ед.	$0,733 \pm 0,088$	$0,605 \pm 0,052^*$
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	$1,668 \pm 0,062$	$1,773 \pm 0,046$
IgG, г/дм ³	$11,016 \pm 0,519$	$11,365 \pm 0,332$
IgM, г/дм ³	$1,392 \pm 0,086$	$1,258 \pm 0,061^*$
IgA, г/дм ³	$2,327 \pm 0,173$	$2,296 \pm 0,104$
<i>Маркеры эффекта</i>		
Васкулярный эндотелиальный фактор роста, пг/см ³	$298,464 \pm 65,881$	$308,909 \pm 40,309$
Фактор некроза опухолей, пг/см ³	$0,783 \pm 0,18$	$1,773 \pm 0,161^*$
Эритропоэтин, мМЕ/см ³	–	$19,891 \pm 5,429$

Примечание: * – разница достоверна по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Одновременно установлены достоверные разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G с преимущественным дефицитом IgM и IgG (у 88,5 и 51,1 % проб) и гиперпродукцией IgA (у 87 % проб) по сравнению с референтным диапазоном. В то же время показано достоверное снижение уровня IgM относительно показателей в группе сравнения ($p < 0,05$).

Уровень проапоптотического цитокина фактора некроза опухоли находился в пределах физиологической нормы, но был достоверно выше в 1,9 раза значений в группе сравнения ($p < 0,05$). Содержание эритропоэтина соответствовало референтным показателям, хотя превышение отмечено у 13,3 % работающих, достоверных отличий выявить не удалось. Маркер состояния эндотелия – васкулярный эндотелиальный фактор роста достоверно отклонялся от

возрастной нормы по критерию кратности превышения при отсутствии значимых различий с группой сравнения.

Анализ результатов изучения полиморфизма генов цитохром-450 (CYP1A1), CPOX, VEGF, eNO-синтаза, TNF α , eNOS, APO позволил установить, что аллельный полиморфизм генов, отвечающих за иммунный ответ и апоптоз (TNF α), характеризуется повышенной распространенностью минорного аллеля (в 2 раза) по сравнению с уровнем группы сравнения, прежде всего за счет гетерозиготного генотипа (табл. 2).

Полиморфизм гена VEGF отличался от такового в группе сравнения преимущественной распространенностью гена в мутантном гомозиготном состоянии. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции (eNO-синтаза) был сопоставим в анализируемых группах.

Таблица 2

Распределение частот генов – маркеров чувствительности у работающих на калийном производстве

Генотип/аллель/маркер чувствительности	Группа наблюдения, n = 184	Группа сравнения, n = 55
VEGF	GG	54
	GC	42
	CC	4
	G	75
	C	25
cyp1A1(2) (A4889G)	AA	91
	AG	9
	GG	0
	A	95
	G	5
TNF α	GG	89
	GA	9
	AA	2
	G	94
	A	6
eNOS(G894T)	GG	56
	GT	38
	TT	6
	G	75
	T	25
CPOX	AA	87,5
	AC	12,5
	CC	0
	A	93
	C	7
APOE (Cys130Arg)	TT	77
	TC	20
	CC	3
	T	88
	C	12

Полиморфизм генов детоксикации CYP1A1, CPOX характеризует специфиче-

ские различия между анализируемыми группами. Распространенность патологического аллеля CYP1A1 (ген цитохрома), отвечающего за 1-ю фазу детоксикации органических токсикантов превышает показатель группы сравнения за счет гомо- и гетерозиготного генотипа.

Выводы:

1. У работников калийного производства установлены достоверные по отношению к физиологической норме и показателям группы сравнения существенные изменения в иммунной системе, характеризующиеся снижением активности фагоцитоза и гиперпродукцией маркеров цитокиновой регуляции: фактора некроза опухоли (TNF α) и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), а также измененный полиморфизм кодирующих их участков генов в виде повышенной распространенности вариантных аллелей генов за счет минорного гомозиготного (VEGF) и гетерозиготного (TNF α) генотипов. Установленный измененный полиморфизм генов детоксикации CYP1A1, CPOX характеризует специфические различия с группой сравнения.

2. Полученные данные позволяют рекомендовать выявленные негативные генетические ассоциации (гены TNF α , VEGF, CYP1A1, CPOX) в качестве маркеров чувствительности, а кодируемые ими цитокины (фактор некроза опухоли и эндотелиальный фактор роста) – в качестве маркеров эффекта при оценке риска здоровью работающих на калийном производстве.

Список литературы

1. Долгих О.В., Предеина Р.А., Дианова Д.Г. Экспериментальная оценка влияния фенолов на иммунорегуляцию *ex vivo* // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 1. – С. 73–81.
2. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Маркеры иммунного статуса у аппаратчиков, занятых на производстве активированных углей // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 5. – С. 70–74.
3. Измеров Н.Ф. Профессиональный отбор в медицине // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 3. – С. 1–5.
4. Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводородов на работающих / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, А.М. Гугович, Р.А. Харахорина, Д.В. Ланин, Т.С. Лыхина, М.А. Сафонова // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 30–33.
5. Approaches to the evaluation of chemical-induced immunotoxicity / K. Krzystyniak [et. al.] // Environ Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, suppl 9. – P. 17–22.
6. Cytokine release and cytotoxicity in human keratinocytes and fibroblasts induced by phenols and sodium dodecyl sulfate / C.S. Newby [et. al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2000. – Vol. 115. – P. 292–298.

7. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti [et. al.] // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 70, № 1. – P. 81–96.
8. Immunotoxicology: suppressive and stimulatory effects of drugs and environmental chemicals on the immune system / E. Gleichmann [et. al.] // *Arch. Toxicology.* – 1989. – № 63. – P. 257–273.
9. Influence of air pollution on humoral immune response / R. Stiller-Winkler [et. al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 49(5). – P. 527–534.
10. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human respiratory nasal mucosa / P.G. Gervasi, V. Longo, F. Naldi, G. Panattoni, F. Ursino // *Biochem Pharmacol.* – 1991. – Vol. 41. – P. 177–184.

References

1. Dolgih O.V., Predeina R.A., Dianova D.G. Jeksperimental'naja ocenka vlijanija fenolov na immunoreguljaciju ex vivo [Experimental evaluation of phenols' impact on immunoregulation ex vivo]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2014, no. 1, pp. 73–81.
2. Zajceva N.V., Dolgih O.V., Dianova D.G. Markery immunnogo statusa u apparatchikov, zanjatyh na proizvodstve aktivirovannyh uglej [Immune status markers in operators engaged in the activated carbons' production]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2011, no. 5, vol. 28, pp. 70–74.
3. Izmerov N.F. Professional'nyj otbor v medicine truda [Professional selection in occupational medicine]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*, 2006, no. 3, pp. 1–5.
4. Dolgih O.V., Krivcov A.V., Gugovich A.M., Harahorina R.A., Lanin D.V., Lyhina T.S., Safonova M.A. Immunologicheskie i geneticheskie markery vozdejstvija aromaticeskikh uglevodorodov na rabotajushhih [Immunological and genetic markers of exposure to aromatic hydrocarbons on workers]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*, 2012, no. 12, pp. 30–33.
5. Krzystyniak K. et al. Approaches to the evaluation of chemical-induced immunotoxicity. *Environ Health Perspect*, 1995, vol. 103, suppl. 9, pp. 17–22.
6. Newby C.S. et al. Cytokine release and cytotoxicity in human keratinocytes and fibroblasts induced by phenols and sodium dodecyl sulfate. *Journal of Investigative Dermatology*, 2000, vol. 115, pp. 292–298.
7. Falchetti R. et al. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci.*, 2001, vol. 70, no. 1, pp. 81–96.
8. Gleichmann E. et al. Immunotoxicology: suppressive and stimulatory effects of drugs and environmental chemicals on the immune system. *Arch. Toxicology*, 1989, no. 63, pp. 257–273.
9. Stiller-Winkler R. Influence of air pollution on humoral immune response. *J Clin Epidemiol*, 1996, vol. 49(5), pp. 527–534.
10. Gervasi P.G., Longo V., Naldi F., Panattoni G., Ursino F. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human respiratory nasal mucosa. *Biochem Pharmacol.*, 1991, vol. 41, pp. 177–184.

GENETIC AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF SENSITIVITY AND EFFECT IN POTASH PRODUCTION WORKERS IN THE TERMS OF COMBINED RISK FACTORS' IMPACT

**O.V. Dolgikh^{1,2}, A.V. Kryvtsov¹, K.G. Gorshkova¹, D.V. Lanin^{1,2},
O.A. Bubnova^{1,2}, D.G. Dianova¹, T.S. Lykhina¹, N.A. Vdovina¹**

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk

Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045

²FSBEI HPE "Perm State National Research University", Russian Federation, Perm, 15, Bukireva St., 614990

The evaluation of immunological and genetic markers in potash production workers has been performed. It was shown that under the combined impact of harmful factors (sylvite dust, noise) increased production of immune cytokine regulation markers was observed: tumor necrosis factor (TNF α) and vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as a modified coding polymorphism of gene regions in the form of increased prevalence of variant alleles at the expense of minor homozygous (VEGF) and heterozygous (TNF α) genotypes. Detoxification genes' polymorphism CYP1A1, CPOX characterizes the specific differences with the comparison group. Genes TNF α , VEGF, CYP1A1, CPOX are recommended as markers for susceptibility testing, and their encoded cytokines (tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor) as markers of effect in assessing health risk in potash production workers.

Key words: sylvite dust, noise, gene polymorphism, markers.

© Dolgikh O.V., Kryvtsov A.V., Gorshkova K.G., Lanin D.V., Bubnova O.A., Dianova D.G.,
Lykhina T.S., Vdovina N.A., 2014

Dolgikh Oleg Vladimirovich – Doctor of Medicine, Professor, Head of Immunobiological Diagnostic Methods Department, Professor of Human Ecology and Life Safety Department (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. (342) 236-39-30).

Kryvtsov Aleksandr – Candidate of Medicine, Head of Immunogenetics Laboratory (e-mail: krivtsov@fcrisk.ru; tel. (342) 236-39-30).

Gorshkova Ksenia Gennadievna – Candidate of Medicine, Research Fellow, Immunobiological Diagnostic Methods Department (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Lanin Dmitry Vladimirovich – Candidate of Medicine, Senior Research Fellow, Immunobiological Diagnostic Methods Department, Associate Professor, Department of Human Ecology and Life (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Bubnova Olga Alekseevna – Junior Researcher, Immunobiological Diagnostic Methods Department, Master Student of Biological Faculty (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Dianova Dina Gumerovna – Candidate of Medicine, Senior Researcher in the Laboratory of Cellular Diagnostic Methods (e-mail: dianovadina@rambler.ru; tel. (342) 236-39-30).

Lykhina Tatyana Stanislavovna – Head of the Immunology and Allergology Laboratory (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Vdovina Nadezhda Alekseevna – Junior Researcher, Immunobiological Diagnostic Methods Department (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. (342) 236-39-30).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 613.9:543.064

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ И ТОКСИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ МЕТОДОМ ICP-MS ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКИ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Т.С. Уланова¹, О.В. Гилева¹, Е.В. Стенно¹, Г.А. Вейхман², А.В. Недошитова¹

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²ФГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2

Представлены результаты разработки методики определения 12 элементов в моче с использованием квадрупольного масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7500cx (USA) с октопольной реакционно/столкновительной ячейкой (ORS) в реакционном режиме. Образцы мочи анализировались непосредственно после разбавления 1/10 1% водным раствором HNO₃. Правильность результатов подтверждена анализом стандартных образцов мочи SeronormTM urine (Norway). Разработанная методика позволяет точно и достоверно определять ванадий, хром, марганец, никель, медь, цинк, селен, стронций, кадмий, титан и свинец в образцах мочи. Предел определения для V, Cr, Mn, Ni, Sr, Cd, Tl, Pb составляет 0,1 мкг/дм³, для Cu 1,0 мкг/дм³, для Se 5,0 мкг/дм³, для Sr и Zn 50,0 мкг/дм³ с погрешностью определения, не превышающей 25 %.

Исследования биосубстратов детского населения Пермского края, проживающего в экологически благополучных условиях, выполненные разработанным методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, позволили установить фоновые уровни содержания 12 элементов как критериев сравнения для задач гигиенических оценок, эпидемиологических исследований, обследований, экспертиз.

Ключевые слова: метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS), октопольная реакционно/столкновительная ячейка, внутренний стандарт, моча.

Оценка риска для здоровья населения в ряде случаев требует верификации полученных результатов с использованием эпидемиологических, клинических, функциональных и лабораторных методов исследования [2, 3]. В системе доказательства реализации рисков здоровью широкое применение находят химико-аналитические исследования по определению содержания

токсичных и эссенциальных элементов в биологических субстратах человека [3, 4, 7]. Определение элементов в биосредах в последнее время часто используется в гигиенических исследованиях, обследованиях и экспертизах для установления причинно-следственных связей между факторами окружающей среды и состоянием здоровья населения [1, 2, 9, 13–15]. Имен-

© Уланова Т.С., Гилева О.В., Стенно Е.В., Вейхман Г.А., Недошитова А.В., 2014

Уланова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 233-10-34).

Гилева Ольга Владимировна – ведущий химик лаборатории методов элементного анализа (e-mail: lelyum1986@yandex.ru; тел. 8 (342) 233-10-34).

Стенно Елена Вячеславовна – заведующий лабораторией методов элементного анализа (e-mail: stenno@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 233-10-34).

Вейхман Галина Ахметовна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель (e-mail: veikhman_ga@mail.ru; тел. 8 (342) 233-10-37).

Недошитова Анна Владимировна – химик лаборатории методов элементного анализа (e-mail: ximera87@list.ru; тел. 8 (342) 233-10-34).

но прямые методы определения токсичных соединений и элементов в биологических средах человека являются неоспоримым доказательством неблагоприятного техногенного воздействия, а в совокупности с маркерами эффекта – причиненного вреда здоровью [7, 15].

В настоящее время для высокоточных и селективных определений большого спектра элементов используется метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS). Сочетание таких характеристик, как низкие пределы обнаружения, высокая воспроизводимость, широкий диапазон определяемых концентраций, низкий расход анализируемых веществ и возможность выполнения анализа с минимальным объемом, обеспечивает высокую информативность метода для определения микро- и ультрамикросодержаний в биологических жидкостях [12].

С точки зрения доступности наиболее распространенным неинвазивным объектом исследования биологических сред человека является моча. В то же время основной проблемой при определении элементов в моче является высокое содержание солей – хлоридов, сульфатов, фосфатов, которое значительно повышает матричное влияние и ведет к завышению результатов анализа за счет интерференционных помех [6, 8, 11].

Цель данного исследования – разработка высокочувствительного и точного метода количественного определения V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb в моче как маркеров экспозиции в условиях воздействия химических факторов среды обитания.

Материалы и методы. Количественное определение V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Se, Sr, Cd, Tl, Pb в образцах мочи осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7500cx (USA) с октопольной реакционно/столкновительной ячейкой (ORS). Использование ORS позволяет избавиться от влияния полиатомных ионов за счет их столкновений или реакций с атомами газа, заполняющими ячейку. В качестве газа ячейки использовали гелий. Экспериментально было установлено

значение скорости потока гелия 5,0 мл/мин, позволяющее значительно снизить полиатомные наложения при сохранении высокого уровня чувствительности. Мощность высокочастотного сигнала 1550 Вт. Для введения проб использовалась двухканальная распылительная камера Скотта. Температура распылительной камеры 2,0 °С. Скорость подачи образца в распылительную камеру составляла 0,4 мл/мин. Скорость работы детектора – ≥ 100 мкс на 1 ион. В качестве газа-реактанта использовался гелий. Для настройки применяли раствор 7Li, 59Co, 89Y и 205Tl в 2 % HNO₃ с концентрацией 1 мкг/л для каждого элемента (Tuning Solution, USA). Соотношения 140Ce16O⁺/140Ce⁺ составляли < 1 %, а для 140Ce2⁺/140Ce⁺ < 3 %. Использовали жидкий аргон высокой чистоты 99,99 % (ТУ-2114-005-00204760-99). Максимальная скорость потока аргона составляла 20 л/мин, давление в канале подводки газа 700±20 кПа, T_{плазмы} = 8000–10000 К. Автоматизация процесса проведения анализа обеспечивалась автосэмплером марки G3160B (Germany). В качестве основного стандартного раствора использовали раствор, содержащий 27 элементов с концентрацией 10 мг/л в 5 % водном растворе HNO₃ (Multi-Element Calibration Standard-2A, USA). Для приготовления градуировочных растворов и подготовки проб использовали особо чистую HNO₃ (Sigma – Aldrich, USA). Концентрации градуировочных растворов для определения Cd и Tl составляли 0,0; 0,1; 0,5; 1,0 мкг/л, для Mn, Ni, Cr, V, Se, Cu – 0,0; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0 мкг/л, для As, Sr, Zn – 0,0; 1,0; 5,0; 10,0; 50,0 мкг/л соответственно. Для приготовления растворов внутреннего стандарта (BC) использовали комплексный стандартный раствор 209Bi, 73Ge, 115In, 6Li, 45Sc, 159Tb, 89Yc с концентрацией 10 мг/л в 5 % водном растворе HNO₃ (Internal Standard Mix, USA). В качестве внутреннего стандарта для определения Pb и Tl применяли 159Tb, при определении Cd – 115In, а для остальных элементов – 72Ge, вследствие близости потенциалов ионизации и атомной массы.

Все растворы разбавляли деионизированной водой с удельным сопротивлением 18,2 Мом·см, очищенной в системе Milli-Q Integral (Millipore SAS, France). Холостую пробу готовили аналогично рабочей. Для подготовки к анализу лабораторной посуды из стекла, тефлона, полипропилена использовали ультразвуковую мойку Elmasonic S 100H (Germany). Посуду выдерживали 20 мин в бидистиллированной воде при 55 °С, далее 20 мин в водном растворе азотной кислоты (1:5) при 55 °С, далее 20 мин в деионизированной воде при 55 °С.

Стандартные образцы мочи SeronormTM urine (LOT 0511545, Sero AS, Billingstad, Norway) разбавляли в 5 мл деионизированной воды.

Отбор проб утренней мочи производили в стерильные полипропиленовые контейнеры на 125 мл с винтовой крышкой (F.L.Medical S.r.l., Torreglia, Italy). Для последующего масс-спектрометрического исследования к 0,5 мл мочи добавляли 4,45 мл

1 % водного раствора HNO₃ и 0,05 мл раствора внутреннего стандарта.

Результаты и их обсуждение. Разработанная методика определения 12 элементов в моче методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой отличается от действующих в настоящее время МУК 4.1.1483-03 [10] отработанной схемой пробоподготовки для минимизации матричных эффектов, выбором внутреннего стандарта для каждого определяемого элемента, использованием столкновительной ячейки с гелием для коррекции полиатомных интерференций. Методика аттестована центром «Сертимет» (№ 88-16374-102-01.00076) и зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений ФР.1.31.2014.17064.

Диапазоны измерений массовых концентраций V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb и предел обнаружения (LOD) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Диапазоны измерений в моче и пределы обнаружения в растворе, мкг/дм³

Наименование определяемого элемента	Массы изотопов, используемых при измерении	Диапазон измерений в моче, мкг/дм ³	Показатель точности (границы относительной погрешности при $P = 0,95$), $\pm \delta$, %	Предел обнаружения (LOD) в растворе, мкг/дм ³
Ванадий	51	0,1–50,0	15–23	0,01
Хром	53	0,1–100,0	14–23	0,01
Марганец	55	0,1–100,0	14–25	0,01
Никель	60	0,1–100,0	15–22	0,01
Медь	63	1,0–200,0	14–20	0,1
Цинк	66	50,0–1000	13	5
Мышьяк	75	1,0–100,0	14	0,1
Селен	82	5,0–500,0	16	0,5
Стронций	88	50,0–1500	12	5
Кадмий	111	0,1–50,0	16–23	0,01
Таллий	205	0,1–50,0	15–19	0,01
Свинец	206	0,1–500,0	15–23	0,01

Правильность результатов определения 12 элементов в моче подтверждена анализом стандартных образцов мочи SeronormTM urine ($n = 5$, рисунок).

Обобщенные результаты исследований анализа стандартных образцов мочи, полученные с использованием разработанного метода, показывают, что погрешность при

определении всех элементов составляет от 2 до 5 %.

Разработанная методика определения была отработана на территориях Пермского края с минимальной антропогенной нагрузкой и позволила получить результаты, представленные в табл. 2.

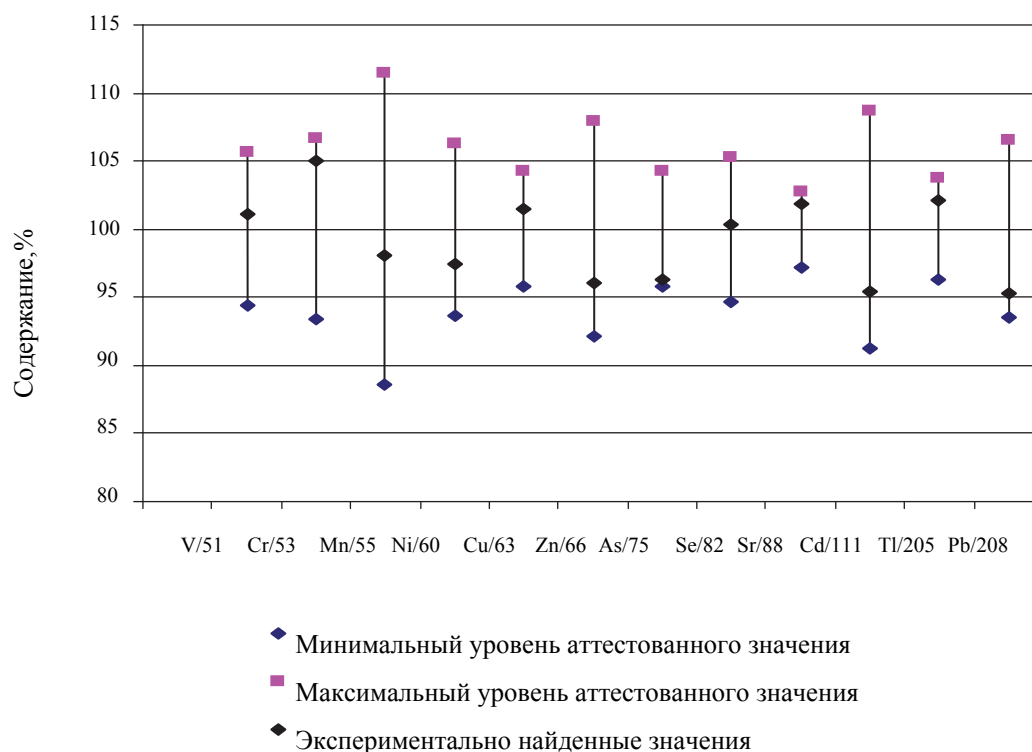


Рис. Результаты определения микроэлементов относительно сертифицированных значений в образцах Seronorm™ urine

Таблица 2

Фоновые уровни содержания элементов в моче
детского населения Пермского края, полученные методом масс-спектрометрии
с индуктивно-связанной плазмой (ICP–MS), мкг/дм³

Определяемый элемент	Фоновые уровни ($n = 73$), $M \pm m$, мкг/дм ³	Референтные уровни, мкг/дм ³ , по Тицу [11]
Марганец	$0,93 \pm 0,3$	0,5–10,0
Мышьяк	$13,0 \pm 2,5$	5,0–50,0
Никель	$2,2 \pm 0,56$	0,1–10,0
Свинец	$1,2 \pm 0,17$	< 80,0
Стронций	$166,0 \pm 26,0$	20,0–350,0 [10]
Хром	$1,4 \pm 0,13$	0,1–2,0
Медь	$12,0 \pm 2,0$	2,0–80,0
Цинк	$240,0 \pm 40,0$	180,0–850,0
Кадмий	$0,2 \pm 0,2$	0,5–4,7
Ванадий	$0,6 \pm 0,1$	0,08–0,24

На основании выполненных исследований образцов мочи детского населения можно заключить, что разработанная методика позволяет получать достоверные данные, сопоставимые с референтными концентрациями, используемыми в качестве критериаль-

ных оценочных величин в клинических исследованиях и доказательной медицине.

Выводы. Таким образом, отработанная схема подготовки образцов, оптимальные элементы внутреннего сравнения, отработанный комплекс инструментальных на-

строек масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой, в том числе октопольной реакционно/столкновительной ячейкой, позволили минимизировать матричное и интерференционное влияния солевого состава мочи на этапе пробоподготовки.

Разработанная методика позволяет точно и достоверно определять V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb в образцах мочи, предел определения для V, Cr, Mn, Ni, Sr, Cd, Tl, Pb составляет 0,1 мкг/дм³, для Cu – 1,0 мкг/дм³, для Se – 5,0 мкг/дм³, для

Sr и Zn – 50,0 мкг/дм³ с погрешностью определения, не превышающей 25 %.

Исследования мочи детского населения Пермского края, проживающего в экологически благополучных условиях, выполненные разработанным методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, позволили установить фоновые уровни содержания V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb в моче как критерии сравнения для задач гигиенических оценок, эпидемиологических исследований, обследований, экспертиз.

Список литературы

1. Актуальные проблемы управления состоянием окружающей среды и здоровьем населения / Г.Г. Онищенко, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, С.В. Ярушин // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С. 4–10.
2. Зайцева Н.В. Диагностика и коррекция экологически обусловленных состояний у детей. Региональные проблемы // Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: материалы пленума / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 3–5.
3. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 14–26.
4. Май И.В., Хорошавин В.А., Евдошенко В.С. Алгоритм и методы санитарно-эпидемиологического расследования нарушений прав граждан на благоприятную окружающую среду обитания с этапом оценки риска для здоровья // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 11. – С. 28–30.
5. Методические подходы к оценке рисков воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, В.П. Трусов, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, М.Ю. Цинкер // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 15–22.
6. МУК 4.1.1483-03. Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой. – М.: Минздрав России, 2003. – С. 28.
7. Определение токсичных веществ в биосредах для установления реальной химической нагрузки / М.Т. Дмитриев, Е.Г. Растяников, А.Г. Малышева [и др.] // Гигиена и санитария. – 1986. – № 3. – С. 48–50.
8. Определение химических форм микроэлементов в биологических объектах / Н.Б. Иваненко, Н.Д. Соловьев, А.А. Иваненко, Л.Н. Москвин // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16, № 2 – С. 108–133.
9. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.
10. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине. – М.: ОНИКС, 2004. – 272 с.
11. Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
12. Уланова Т.С. Новые направления в физико-химических исследованиях в рамках социально-гигиенического мониторинга // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения. – Пермь, 2011. – С. 41–44.
13. Ong C.N., Shen H.M., Chia S.E. Biomarkers for male reproductive health Hazards: are they Available // Toxicology Letters. – 2002. – Vol. 134, № 1–3. – С. 17–30.
14. Phillips D.H. DNA Adducts as Markers of Exposure and Risk. Mutation Research // Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2005. – Vol. 577, № 1–2 spec. Iss. – P. 284–292.
15. Schulte P.A., Talaska G. Validity Criteria for the Use of Biological Markers of Exposure to Chemical agents in environmental Epidemiology // Toxicology. – 1995. Vol. 101, № 1–2. – С. 73–88.
16. WHO Information Fast Sheet. – 1997. – № 170. – P. 1–3.

References

1. Onishchenko G.G., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Jarushin S.V. Aktual'nye problemy upravleniya sostojaniem okruzhajushhej sredy i zdorov'em naselenija [Actual problems of environmental management and public health]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 2008, vol. 11, pp. 4–10.

2. Zajceva N.V. Diagnostika i korekcija jekologicheski obuslovlennyh sostojanij u detej. Regional'nye problemy [Diagnostics and correction of environment-related conditions in children. Regional issues]. *Jekologicheski obuslovlennye zabolevanija cheloveka: metodologicheskie problemy i puti ih reshenija: materialy plenuma*. Ed. by Ju.A. Rahmanin. Moscow, 2000, pp. 3–5.
3. Zajceva N.V., Maj I.V., Klejn S.V. K voprosu ustanovlenija i dokazatel'stva vreda zdorov'ju naselenija pri vyjavlenii nepriemlennogo riska, obuslovlennogo faktorami sredy obitanija [On the issue of determining and proof of public health harm in the identification of unacceptable risk due to environmental factors]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 2, pp. 14–26.
4. Maj I.V., Horoshavin V.A., Evdoshenko V.S. Algoritm i metody sanitarno-jepidemiologicheskogo rassledovanija narushenij prav grazhdan na blagoprijatnuju okruzhajushhiju sredu obitanija s jetapom ocenki riska dlja zdorov'ja [Algorithm and methods of sanitary-epidemiological violations' investigation of citizens' rights for healthy environment with a stage of health risk assessment]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*, 2010, no. 11, pp. 28–30.
5. Zajceva N.V., Trusov V.P., Shur P.Z., Kir'janov D.A., Chigvincev V.M., Cinker M.Ju. Metodicheskie podhody k ocenke riskov vozdejstviya raznorodnyh faktorov sredy obitanija na zdorov'e naselenija na osnove jevoljucionnyh modelej [Methodological approaches to assessing exposure risks of various environmental factors on human health on the basis of evolutionary models]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 1, pp. 15–22.
6. Metody kontrolja. Himicheskie faktory. MUK 4.1.1483-03. Opređenje soderžanija himičeskikh jelementov v diagnostiruemyh biosubstratah, preparatah i biologičeski aktivnyh dobavkah metodom mass-spektromerii s induktivno svjazannoj argonovoj plazmoj [Methods of control. Chemical factors. MUK 4.1.1483-03. Determining chemical elements in diagnosed biosubstrates, medications and dietary supplements by the method of mass spectrometry with inductively coupled argon plasma]. Moscow: Minzdrav Rossii, 2003, p. 28.
7. Dmitriev M.T., Rastjannikov E.G., Malysheva A.G. i dr. Opređenje toksichnyh veshhestv v biosredah dlja ustanovlenija real'noj himičeskoj nagruzki [Identification of toxic substances in biological media for defining real chemical load]. *Gigiena i sanitarija*, 1986, no. 3, pp. 48–50.
8. Ivanenko N.B., Solov'ev N.D., Ivanenko A.A., Moskvina L.N. Opređenje himičeskikh form mikrojelementov v biologičeskikh ob'ektah [Determining chemical forms of trace elements in biological objects]. *Analitika i kontrol'*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 108–133.
9. Rahmanin Ju.A., Rumjancev G.I. Novikov S.M. Metodicheskie problemy diagnostiki i profilaktiki zabolevanij, svjazannyh s vozdejstviem faktorov okruzhajushhej sredy [Methodological problems of diseases' diagnosis and prevention associated with exposure to environmental factors]. *Gigiena i sanitarija*, 2001, no. 5, pp. 3–7.
10. Skal'nyj A.B. Rudakov I.A. Biojelementy v medicine [Bioelements in medicine]. Moscow: ONIKS, 2004. 272 p.
11. Tic N. Kliničeskoe rukovodstvo po laboratornym testam [Clinical guidelines for laboratory tests]. Moscow: JuNIMED-press, 2003. 960 p.
12. Ulanova T.S. Novye napravlenija v fiziko-himičeskikh issledovanijah v ramkah social'no-gigieničeskogo monitoringa [New trends in physical and chemical research in the framework of public health monitoring]. *Hygiene and preventive public health risk management technologies*. Perm'. 5–6 october 2011, pp. 41–44.
13. Ong C.N., Shen H.M., Chia S.E. Biomarkers for male reproductive health Hazards: are they Available. *Toxicology Letters*, 2002, vol. 134, no. 1–3, pp. 17–30.
14. Phillips D.H. DNA Adducts as Markers of Exposure and Risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2005, vol. 577, no. 1–2 SPEC. ISS, pp. 284–292.
15. Schulte P.A., Talaska G. Validity Criteria for the Use of Biological Markers of Exposure to Chemical agents in environmental Epidemiology. *Toxicology*, 1995, vol. 101, no. 1–2, pp. 73–88.
16. WHO Information Fast Sheet. 1997, no. 170, pp. 1–3.

IDENTIFICATION OF ESSENTIAL AND TOXIC ELEMENTS IN URINE BY ICP-MS FOR DIAGNOSTIC RESEARCH AND HEALTH RISK ASSESSMENT

T.S. Ulanova¹, O.V. Gileva¹, E.V. Stenno¹, G.A. Veykhman², A.V. Nedoshitova¹

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045

²SBEI HPE "Perm State Pharmaceutical Academy", Ministry of Health in Russia, Russian Federation, Perm, 2, Polevaya St., 614990

The results of method developing for identifying 12 elements in urine are presented using a quadrupole mass spectrometer with inductively coupled plasma Agilent 7500cx (USA) with octopole reaction/collision cell (ORS) in the reaction mode. Urine samples were analyzed immediately after dilution in 1/10 of 1% aqueous solution of HNO₃. The results' validity is confirmed by standard analysis of urine samples SeronormTM urine (Norway). The developed method can accurately and reliably identify vanadium, chromium, manganese, nickel, copper, zinc, selenium, strontium, cadmium, lead and titanium in the urine samples. Limit of detection for V, Cr, Mn, Ni, Sr, Cd, Tl, Pb is 0.1 µg/dm³, for Cu 1.0 µg/dm³, for Se 5.0 µg/dm³, for Sr and Zn 50.0 µg/dm³ with an identification error 25 %.

Biological substrates' study of child population in the Perm Krai, living in ecologically safe conditions, performed by the developed method of mass spectrometry with inductively coupled plasma, allowed to identify background levels of 12 elements as comparison criteria for the problems of hygiene assessments, epidemiological studies, surveys, appraisals.

Key words: method of mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS), octopole reaction/collision cell, internal standard, urine.

© Ulanova T.S., Gileva O.V., Stenno E.V., Veykhman G.A., Nedoshitova A.V., 2014

Ulanova Tatyana Sergeevna – Doctor of Biological Sciences, head of the Department of chemical and analytical research methods (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 233-10-34).

Gileva Olga Vladimirovna – Leading Chemist of the Laboratory of elemental analysis methods (e-mail: lelyum1986@yandex.ru; tel. 8 (342) 233-10-34).

Stenno Elena Vyacheslavovna – Head of the Laboratory of elemental analysis methods (e-mail: stenno@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 233-10-34).

Nedoshitova Anna Vladimirovna – Chemist of the Laboratory of elemental analysis methods (e-mail: ximera87@list.ru; tel. 8 (342) 233-10-34).

Veykhman Galina Akhmetovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer (e-mail: veikhman_ga@mail.ru; tel. 8 (342) 233-10-37).

**ОСНОВНЫЕ ИТОГИ
ПЕРВОГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА
«ГЛОБАЛЬНОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ:
ОПАСНОСТИ ДЛЯ БЛАГОПОЛУЧНОГО РАЗВИТИЯ МОЗГА»**
“Global Environmental Contamination: Challenges for the well-being of the human brain”
Luxemburg/Lorraine (France)

7–11 сентября при поддержке Университета Люксембурга, Университета Льежа, Международной ассоциации нейротоксикологов, Исследовательского центра Габриэля Липпмана, журнала «Нейротоксикология» и ряда других научных организаций на базе Парламента Люксембурга состоялся Первый международный конгресс, посвященный проблемам негативного влияния химического загрязнения среды обитания на развитие и функционирование нервной системы человека и прежде всего мозга.

В состав научного комитета Конгресса, который возглавил профессор Рашид Сулемани (R. Soulemani, Франция, Университет Лотарингии), вошли проф. П. Спенсер (P. Spencer, Институт медицины труда штата Оригон, США), А. Баркхем (A. Barkahoum, директор Национального центра токсикологии Алжира), проф. Г. Ван дер Лаан (G. Van ger Laan, президент Международной ассоциации нейротоксикологии, проф. Исследовательского Центра по изучению условий труда и вредных факторов, г. Лейпциг, Германия), проф. К. Боланд (C. Bouland, директор центра исследований окружающей среды и условий труда, Брюссель, Бельгия), проф. Н.В. Зайцева (Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия), проф. Ш. Накаяма (Sh. Nakajuma, Национальный институт проблем окружающей среды, Япония) и ряд других крупных ученых-гигиенистов, токсикологов фармацевтов, химиков.

Более 150 делегатов из Франции, США, Канады, Бельгии, Германии, России, Италии, Алжира, Марокко, Китая, стран Латинской Америки и других прослушали и обсудили 45 пленарных и рассмотрели более 60 постерных докладов, представленных на Конгрессе.

Доклады были сгруппированы в сессии по основным научным направлениям.

На сессии «Актуальность и сложность взаимодействия среды обитания и человека» (проф. Р. Grandjean, США; проф. Р. Spenser, д-р мед наук Д. Takser, Канада, и др.) были рассмотрены вопросы распространения химической опасности в целом в мире, обсуждены концептуальные вопросы системных исследований нарушений нервной системы в целом и мозга в частности, ассоциированных с воздействием химических факторов среды обитания, рассмотрены новые подходы к методологии исследований.

Сессия «Системные методы измерения динамических изменений функций мозга» (проф. С. Van Thriel, Германия, проф. М. Errasfa, Марокко, проф. Н. Schroeder, Франция, и др.) была посвящена фундаментальным и прикладным аспектам современных методов тестирования нейротоксичности веществ: радиационных меток, электрических методов высокого разрешения, протеомного, метаболомного анализа. Представлены результаты конкретных исследований по нейротоксичности ряда пестицидов и их смесей, акриламида, других веществ.

Вопросы загрязнения среды обитания (indoor & outdoor) и экспозиции к химическому фактору были рассмотрены на двух специальных сессиях (А. Kiemer, Германия, G. Van der Laan, Нидерланды, К. Astsnina, Германия, и др.). Наиболее актуальными признаны проблемы, связанные с негативным влиянием на нервную систему человека пестицидов, тяжелых металлов, полихлорированных бифенилов, диоксинов, фталатов, ингибиторов горения и т.п. Многие исследователи указывали на масштабность загрязнения, которое

приобрело трансграничный характер, на разнообразие и одновременно слабую гигиеническую изученность вновь появляющихся химических веществ с выраженными нейротоксичными свойствами, на высокие уровни загрязнения производственной среды.

На сессиях «Проблемы воздействия химических веществ на процессы эмбрионального развития» и «Экспериментальные исследования последствий низкодозовой экспозиции в период пренатального и постнатального развития» были представлены в основном данные, полученные на лабораторных животных. При этом рассматривались вопросы переноса данных на человека. В ряде докладов были представлены результаты эпидемиологических исследований по выявлению поведенческих особенностей у детей, подвергавшихся специфическому низкодозовому воздействию нейротоксикантов на ранних стадиях развития.

Сессия «Биомониторинг, моделирование экспозиции и рисков для здоровья» была посвящена обсуждению методов выбора, идентификации и критериального основания маркеров экспозиции и маркеров эффекта (ответа) при негативном воздействии химических веществ. Масштабные исследования по содержанию ряда тяжелых металлов в крови населения разных возрастных групп и географических зон были представлены в докладе группы исследователей из США и Китая (проф. W. Zheng, США). Научный интерес и общую поддержку вызвали результаты комплексных исследований, позволяющие выстроить полную логическую цепочку от источника опасности (загрязнения) до фактически сложившихся и клинически подтвержденных случаев заболеваний, ассоциированных с факторами риска. (проф. И.В. Май, Россия, J-P. Antinjak, Франция, проф. F. Камен, Алжир, и др.).

Глубокие наукоемкие исследования экспрессии генов, апоптоза, данные протеомного и метаболомного анализа в условиях воздействия химических нейротоксикантов были представлены на сессиях «*In vivo* и *in vitro* экспериментальные исследования» и «Нейродегенеративные изменения, эпигенетика и среда обитания» (проф. A. Kanthasamy, США; T. Hamers, R. Westerink, Нидерланды). Приведены результаты изучения механизма проводимости нейронов в условиях воздействия факторов риска, формирования нейродегенеративных нарушений здоровья, описаны связи, формирующиеся на уровне «субклеточные образования – клетка – ткань – орган». Были проанализированы основные результаты реализации программы DENAMIC (Development neurotoxicology assessment of mixtures in children).

На сессии «Клинические и эпидемиологические исследования, поведенческие реакции» участники Конгресса обращались к вопросам когнитивных нарушений, которые формируются у детей дошкольного и школьного возраста, что признано одной из наиболее актуальных проблем, особенно в развивающихся странах, где сельское хозяйство интенсивно использует ядохимикаты различного назначения и состава (N. Nemos, Франция, F. Harari, Эквадор, T. Serhi, Люксембург).

На специальной сессии были обсуждены правовые вопросы обеспечения безопасности населения в условиях все возрастающего химического загрязнения среды обитания (F. Vertraete, Бельгия, R. Baden, Люксембург). Были рассмотрены и обсуждены вопросы нормирования химических веществ, обладающих нейротоксичными свойствами, в продукции на базе оценки рисков.

В целом участники конгресса констатировали актуальность проблемы химического загрязнения среды обитания веществами, оказывающими нейротропное действие, позитивно оценили направления и интенсивность научных исследований, проводимых во многих странах и учреждениях. Организационный комитет предложил сделать Конгресс систематическим. Участники Конгресса среди стран, потенциально интересных для проведения последующих встреч, назвали Китай, Россию, Марокко и Эквадор.